

ALTERACIONES FUNCIONALES

Trastornos funcionales y motores digestivos

Fermín Mearin^a, Enrique Rey^b y Agustín Balboa^{a,*}

^aInstituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos, Servicio de Aparato Digestivo, Centro Médico Teknon, Barcelona, España

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Trastornos funcionales digestivos;
Dispepsia funcional;
Síndrome del intestino irritable;
Estreñimiento funcional;
Distensión abdominal;
Incontinencia fecal

Resumen En este artículo se comentan los trabajos sobre trastornos funcionales y motores digestivos presentados en el congreso de la Digestive Diseases Week del año 2014 que nos han parecido de mayor interés. Se han aportado nuevos datos sobre la importancia clínica de los trastornos funcionales digestivos con datos recientes de prevalencia, tanto del síndrome del intestino irritable como de la incontinencia fecal. Se conocen mejor los mecanismos fisiopatológicos de los distintos trastornos funcionales, en especial del síndrome del intestino irritable, en el que el número de estudios ha sido mayor. Así, se tienen nuevos datos de microinflamación, de genética, de microbiota, de aspectos psicológicos, etc. Síntomas como la distensión abdominal han cobrado interés por parte de la comunidad científica, tanto en pacientes con síndrome del intestino irritable como en aquellos con estreñimiento. Desde el punto de vista de diagnóstico se sigue buscando un biomarcador para los trastornos funcionales digestivos, en especial en el síndrome del intestino irritable. En el aspecto terapéutico se vuelve a constatar la importancia de la dieta en estos pacientes (FODMAP, fructanos, etc.) y se aportan datos que confirman la eficacia de fármacos ya comercializados como la linaclotida, y que descartan el uso de otros fármacos como la mesalazina en pacientes con síndrome del intestino irritable. Este año, también se presentan formas novedosas de administración de fármacos como el spray nasal de metoclopramida o los parches transdérmicos de granisetron para los pacientes con gastroparesia. Finalmente, una curiosidad que nos llamó la atención ha sido el uso de una cápsula vibratora para estimular el tránsito en pacientes con estreñimiento.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Functional gastrointestinal disorders;
Functional dyspepsia;

Motility and functional gastrointestinal disorders

Abstract This article discusses the studies on functional and motor gastrointestinal disorders presented at the 2014 Digestive Diseases Week conference that are of greatest interest to us. New data have been provided on the clinical importance of functional gastrointestinal disorders, with recent prevalence data for irritable bowel syndrome and fecal incontinence. We know more about the pathophysiological mechanisms of the va-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustin.balboa@telefonica.net (A. Balboa).

Irritable bowel syndrome;
Functional constipation;
Abdominal distension;
Fecal incontinence

rious functional disorders, especially irritable bowel syndrome, which has had the largest number of studies. Thus, we have gained new data on microinflammation, genetics, microbiota, psychological aspects, etc. Symptoms such as abdominal distension have gained interest in the scientific community, both in terms of patients with irritable bowel syndrome and those with constipation. From the diagnostic point of view, the search continues for a biomarker for functional gastrointestinal disorders, especially for irritable bowel syndrome. In the therapeutic area, the importance of diet for these patients (FODMAP, fructans, etc.) is once again confirmed, and data is provided that backs the efficacy of already marketed drugs such as linaclotide, which rule out the use of other drugs such as mesalazine for patients with irritable bowel syndrome. This year, new forms of drug administration have been presented, including metoclopramide nasal sprays and granisetron transdermal patches for patients with gastroparesis. Lastly, a curiosity that caught our attention was the use of a vibrating capsule to stimulate gastrointestinal transit in patients with constipation.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante la última década se están produciendo avances importantes en el área de los trastornos funcionales digestivos (TFD). El conocimiento ha aumentado, tanto desde el punto de vista conceptual como fisiopatológico, y estos hechos nos acercan a tratamientos más específicos y mejores. A pesar de lo que pudieran pensar los dualistas, que todavía en el siglo XXI establecen una separación entre cuerpo y mente, los progresos se realizan de forma paralela —e interactiva— en el campo de la fisiología más organicista y de la neuropsicología. Si hace años se dijo que el tubo digestivo es el segundo cerebro (por su número de neuronas) y que el sistema nervioso central y el aparato digestivo mantienen una constante conversación, ahora empezamos a entender mejor cuáles son sus aficiones comunes y sus desavenencias.

También hay novedades, aunque no tantas, en lo que se refiere a los trastornos motores digestivos. Tras el desarrollo e implementación, hace unos años, de la impedanciometría y la manometría de alta resolución, ahora es el momento de revisar sus aplicaciones y beneficios.

Como en ediciones anteriores resumimos en este artículo algunos de los trabajos presentados en la Digestive Disease Week (DDW), en esta ocasión celebrada en Chicago. Hemos intentado seleccionarlos por su novedad y por su aplicabilidad clínica.

Aspectos generales de los trastornos funcionales digestivos

La prevalencia estimada del síndrome del intestino irritable (SII) es muy alta, pero varía de manera considerable dependiendo de la zona geográfica evaluada y, aún más, de los criterios empleados para su diagnóstico. Muy pocos trabajos han analizado la prevalencia del SII utilizando la definición de Roma III. Por eso parece relevante mencionar que una investigación realizada en Estados Unidos en 1.216 personas, 618 mujeres y 598 varones, comprobó que es del 8,7 y del 6,2%, respectivamente. De acuerdo a los subtipos, el

37,4% era SII con estreñimiento (SII-E), el 14,3% SII con diarrea (SII-D), el 29,7% SII con mezcla de estreñimiento y diarrea (SII-M) y el 18,7% SII inclasificables (SII-I)¹.

Un trabajo muy curioso e interesante es el que analiza la posible relación entre el estrés pre y perinatal y la presencia de SII en adultos jóvenes. La hipótesis nace de investigaciones animales que demuestran que acontecimientos perinatales pueden producir cambios en la neuroplasticidad intestinal y fenómenos de hipersensibilidad. Los autores identificaron a todos los niños nacidos en Suecia entre los años 1973 y 1992 en el registro de natalidad, y posteriormente establecieron los que habían sido diagnosticados de SII una vez cumplidos los 18 años. En el análisis estadístico, diversos factores parecieron ser protectores de desarrollo de un SII: nacimiento pre o postérmino, apgar < 7, distrés neonatal, distrés respiratorio, taquipnea transitoria, hipoglucemia e infecciones neonatales². ¿Quiere esto decir que, al igual que el sistema inmunológico se prepara desde los primeros instantes de la vida, también lo hace el neurovisceral? Interesante hipótesis que tiene aún mucho por demostrar.

La hinchazón abdominal es uno de los síntomas más frecuentes del SII. No obstante se conoce escasamente cuáles son los mecanismos y los factores precipitantes que están relacionados con este síntoma. Para profundizar en este tema, un grupo investigador evaluó un total de 484 sujetos: 240 enfermos con SII (212 con hinchazón y 28 sin hinchazón), así como 244 controles sanos³. Se comprobó que los pacientes con hinchazón, comparados con los pacientes sin hinchazón, eran más frecuentemente del subtipo SII-E (el 11 frente al 17%; $p < 0,000$) y menos frecuentemente del SII-D (el 61 frente al 40%; $p < 0,000$); la intensidad de los síntomas, incluido el dolor, era mayor cuando existía hinchazón y padecían más ansiedad, depresión y somatización. Además, con mayor frecuencia sufrían de fibromialgia, fatiga crónica, dolor pélvico, dispepsia funcional y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Todos estos hechos refuerzan la importancia de tener en cuenta la hinchazón abdominal al historiar a los pacientes con SII.

La vivencia de los síntomas es individual y depende de muchos aspectos diferentes. Lackner et al⁴ han investigado el miedo a las consecuencias de los síntomas en 234 pacien-

tes diagnosticados de SII por criterios de Roma III. Se utilizó el Visceral Sensitivity Index (VSI) y se comprobó que el miedo a las consecuencias aversivas es un potente predictor de la alteración en la calidad de vida, que no se explica con la gravedad de los síntomas. Un nuevo dato que indica la necesidad de tratar simultáneamente los aspectos físicos y los emocionales.

En búsqueda de biomarcadores para el síndrome del intestino irritable

Sin duda, uno de los problemas fundamentales en el diagnóstico y tratamiento del SII es la ausencia de un biomarcador que lo caracterice. Durante años se han buscado biomarcadores, ya sea para su diagnóstico positivo o de exclusión, o que sirvieran como identificadores de alteraciones fisiopatológicas merecedoras de tratamiento específico. A este respecto cabe destacar el metaanálisis presentado sobre la utilidad de los biomarcadores séricos y fecales. Se evaluaron la calprotectina fecal (CAF), la lactoferrina fecal, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación eritrocitaria, en su capacidad de distinguir los pacientes con SII de los sujetos sanos y de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Las conclusiones fueron que ninguna de ellas diferencia apropiadamente a los pacientes con SII de los sanos, pero que una CAF < 20 y una PCR < 6 prácticamente excluyen la EII. Por tanto, añadir estas pruebas a los criterios clínicos del SII ayuda a establecer un diagnóstico más fidedigno⁵.

Por otra parte se presentó un estudio en el que se había evaluado la asociación entre los valores de PCR de alta sensibilidad y los subtipos de SII, la intensidad de los síntomas y los aspectos psicológicos⁶. La PCR fue significativamente más alta en el SII (n = 242) que en los controles sanos (n = 244): $3,7 \pm 5,1$ frente a $2,8 \pm 4,3$ mg/l; $p < 0,006$. Los valores fueron mayores en el SII-D y en casos más graves; no se encontró relación con los aspectos psicológicos. Los autores concluyen que estos datos apoyan la presencia de fenómenos de microinflamación en el SII. Conjugado con los datos del trabajo previo precisa un cierto tiempo de meditación.

Por otra parte, el grupo de la Clínica Mayo, capitaneado por Michael Camilleri, busca desde hace años biomarcadores fisiopatológicos que hagan más racional y dirigido el tratamiento del SII. Con este fin cuantificaron ácidos biliares (C4 en suero y AB en heces), tránsito colónico (gammagrafía) y permeabilidad intestinal (lactulosa y manitol) en 30 voluntarios sanos, 30 pacientes con SII-E y 64 con SII-D⁷. Con una sensibilidad del 80%, la especificidad de estos 3 marcadores combinados es del 43% para diferenciar el SII-D de los sanos, del 57% para diferenciar el SII-E de los sanos y del 81% para diferenciar SII-E de SII-D. Algo es algo.

A vueltas con la dieta en el síndrome del intestino irritable

Recientemente se han publicado varios estudios que sustentan la eficacia de una dieta baja en FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and*

polyols; oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) en los pacientes con SII. Los FODMAP representan una familia de carbohidratos de cadena corta pobremente absorbibles que sufren una importante fermentación por las bacterias intestinales. La eficacia de esta dieta debe confirmarse y hay que ser prudentes antes de indicarla, ya que de mantenerse prolongadamente puede conducir a malnutrición por disminución del aporte de proteínas, lípidos y fibra y a déficit de minerales y vitaminas. En la DDW se presentó un metaanálisis que agrupaba 4 ensayos clínicos aleatorizados y un total de 178 participantes⁸. El resultado principal es que la reducción del riesgo relativo con la dieta es del 69% (intervalo de confianza del 95%, 55-79) y que hay una calidad de evidencia científica moderada para su uso. Seguro que en los próximos años tendremos más estudios que confirmen, o no, esta esperanzadora línea de investigación.

Otro trabajo de interés era el que proponía una posible malabsorción de fructanos en el SII. Los fructanos son fructooligosacáridos polimerizados que están presentes en el trigo, la cebolla, el ajo y otros alimentos comunes; su ingesta diaria aproximada es de 1-20 g. Yu et al⁹ han desarrollado una prueba del aliento para investigar la posible malabsorción de fructanos, han evaluado la respuesta clínica tras su ingesta y estudiado su importancia en pacientes con SII. La administración de 10 g de fructanos disueltos en 100 ml de agua se siguió de datos de malabsorción (aumento de H₂ o CH₄) en aproximadamente la mitad de los pacientes, pero no hubo correlación con los síntomas. Por tanto, aún debe establecerse si este hecho es patológico o fisiológico.

Dispepsia funcional

Profundizando en la fisiopatología de la dispepsia funcional

Desde hace tiempo se han descrito alteraciones en el número de células neuroendocrinas que se encuentran en el duodeno en distintos trastornos funcionales y más específicamente en las células que contienen serotonina, especialmente en pacientes con SII. En un estudio presentado este año se determinó el número de estas y su relación con el subtipo de dispepsia funcional (DF)¹⁰. Se compararon las biopsias duodenales de 23 pacientes con DF y 12 sujetos sanos. Observaron cómo los pacientes dispépticos tenían un número significativamente menor de células neuroendocrinas en comparación con los sujetos sanos, tanto en primera como en segunda porción duodenal ($p < 0,05$). Este descenso es todavía más evidente en pacientes con síndrome de dolor epigástrico (n = 10 pacientes) en comparación con pacientes con síndrome de distrés posprandial (n = 13 pacientes) ($p < 0,05$). Los investigadores comprobaron que esta disminución de las células neuroendocrinas no era a expensas de las células que contienen serotonina (no hubo diferencias entre controles sanos y pacientes ni entre subtipos de dispepsia) (fig. 1) y concluyeron que posiblemente la disminución sea a expensas de otras células productoras de, por ejemplo, somatostatina, lo que podría provocar aumento de la secreción ácida gástrica o cambios en la motilidad o sensibilidad visceral.

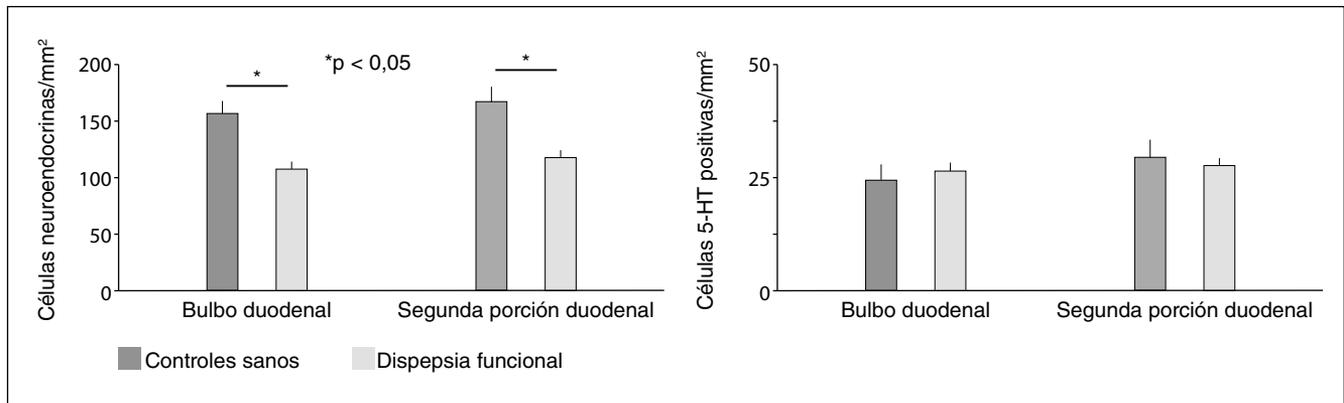


Figura 1 El número de células neuroendocrinas es significativamente menor en el duodeno de los pacientes con dispepsia funcional, mientras que cuando se valoran las células que contienen serotonina (5-HT) no se observan diferencias. Tomada de referencia 10.

Comorbilidad en la dispepsia funcional

Ya es conocido que muchos trastornos funcionales se solapan, de forma que un paciente puede presentar simultáneamente con frecuencia síntomas de DF y síntomas de SII. En este congreso se presentó una comunicación oral en la que se analizó cuál es la frecuencia de solapamiento de síntomas de SII en pacientes con DF y si la respuesta terapéutica a los antidepresivos (amitriptilina o escitalopram) fue diferente en este subgrupo de pacientes dispépticos¹¹. De un total de 292 pacientes con DF observaron que aproximadamente la mitad de los pacientes autorrefería alguna alteración en el ritmo deposicional, aunque tan solo el 21% reunió además criterios diagnósticos de SII. La distribución de subtipos de SII fue: SII-E en el 41% de los casos, SII-D en el 33%, SII-M en el 10% y SII-I en el 18%. No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo o alteraciones en el vaciamiento gástrico entre los pacientes con DF y los que tenían solapamiento entre DF y SII, aunque sí observaron que los pacientes con solapamiento tenían con mayor frecuencia el subtipo de síndrome de distrés posprandial que los pacientes con DF (el 82 frente al 66%; $p < 0,05$). Finalmente, en cuanto a la respuesta a los antidepresivos, no observaron diferencias entre los 2 grupos de estudio.

Aspectos terapéuticos

Una de las opciones terapéuticas de la DF es la erradicación de *Helicobacter pylori*. En estudios previos se ha demostrado su utilidad en un grupo de pacientes con DF, aunque los resultados no son espectaculares. También sabemos que la terapia con antidepresivos puede ser útil en pacientes con trastornos funcionales como la DF o el SII. Pues bien, en esta DDW se presentó un estudio que comparó en pacientes con DF la eficacia de la erradicación de *H. pylori* como terapia única o asociada a la toma de antidepresivos (escitalopram 5-10 mg al día)¹². Se compararon parámetros de respuesta clínica, así como se valoró el estado de ansiedad y depresión (escala de Hamilton) y la variación en la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario WHOQOL-BREF). El estudio incluyó 75 pacientes con DF e

infección por *H. pylori*, de forma que a 43 de ellos se les dio tratamiento de erradicación durante 10 días más escitalopram 5 o 10 mg, dependiendo de la respuesta clínica, durante 1 mes, y en los otros 32 pacientes se hizo únicamente tratamiento de erradicación durante 10 días. La respuesta clínica a los 14 días fue similar estadísticamente en ambos grupos (el 91 frente al 75%); sin embargo, más de la mitad de los pacientes que se encontraban en el grupo de solo erradicación tuvieron una recaída sintomática al final del estudio, 14 días más tarde. El grupo de tratamiento combinado también obtuvo resultados estadísticamente mejores cuando se analizaron los grados de ansiedad y depresión y en cuanto a calidad de vida relacionada con la salud. Estos resultados no dejan de ser los esperados, ya que ya sabíamos que el uso de antidepresivos mejoraba los síntomas en los pacientes con DF y deja nuevamente el efecto de la erradicación del HP como un aspecto de menor relevancia.

Aunque en la sociedad occidental no estamos acostumbrados al uso de preparados herbales para el tratamiento de los trastornos funcionales (con excepción quizás del uso de Iberogast®), en la medicina oriental se han utilizado múltiples preparados herbales; entre ellos el más referenciado en la bibliografía es el rikkunshito, un combinado de 8 hierbas que en estudios previos ha demostrado tener efectos beneficiosos en el tracto digestivo superior¹³. Se presentó en este congreso un estudio aleatorizado controlado con placebo que comparaba el efecto de rikkunshito en pacientes con DF¹⁴. Así, 247 pacientes con DF fueron tratados con rikkunshito o placebo de forma aleatorizada 3 veces al día durante 8 semanas. Aunque la respuesta global fue mejor en los pacientes que recibieron tratamiento activo, no se alcanzó significación estadística. Cuando se analizaron los síntomas por separado se pudo observar cómo se alcanzó esta significación estadística en la mejoría del dolor epigástrico y también se observa una clara mejoría en la plenitud posprandial (fig. 2). Aunque los resultados no son espectaculares podemos disponer de una nueva estrategia para tratar a nuestros pacientes, especialmente a los que aquejan dolor epigástrico o plenitud posprandial.

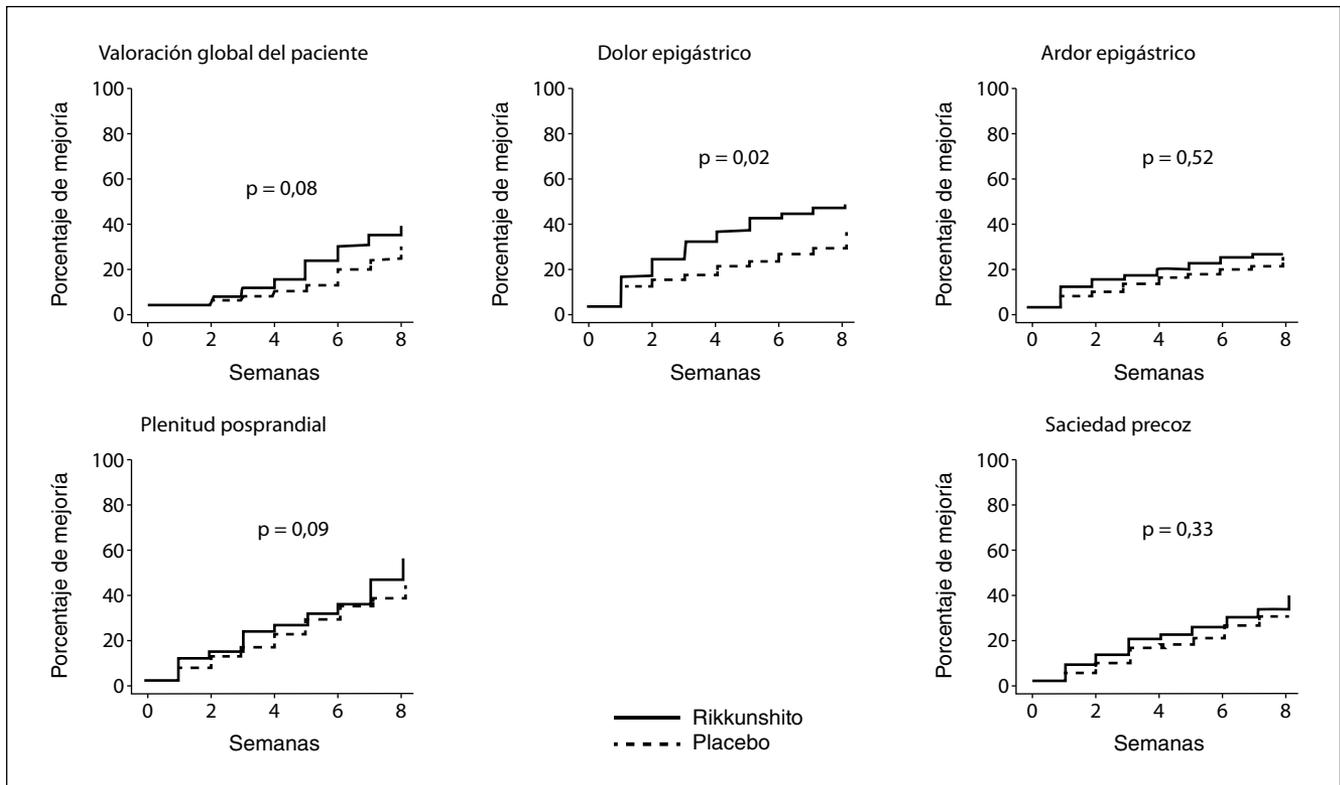


Figura 2 Porcentaje de mejoría en distintos síntomas en pacientes con dispepsia funcional en tratamiento con rikkunshito o placebo. Se obtiene un resultado significativamente mejor en el dolor epigástrico y un buen control de la pesadez posprandial. Tomada de referencia 14.

Gastroparesia

¿Qué novedades terapéuticas hay en la gastroparesia?

El grupo de investigadores liderado por Henry P. Parkman, del que desde hace años vamos presentando distintos estudios relacionados con la gastroparesia, presentó este año un estudio que valoró la eficacia de la metoclopramida administrada en forma de spray nasal en pacientes con gastroparesia diabética. El año pasado ya presentaron un trabajo en el que demostraron que esta forma de administración era más eficaz que la vía oral¹⁵. Este año presentaron un estudio que valoraba la administración de 2 dosis de metoclopramida en spray nasal (10 o 14 mg) 4 veces al día durante 28 días comparándola con placebo¹⁶. Se aplicó el protocolo a 287 pacientes con gastroparesia diabética, de los cuales más del 90% finalizó el estudio. Aunque los pacientes en tratamiento activo mejoraron con respecto al placebo, no se observaron diferencias significativas. Cuando los resultados se analizaron por sexo (el 71% de los sujetos fueron mujeres) observaron que la mejoría obtenida con ambas dosis de metoclopramida en mujeres fue significativamente mayor que con placebo ($p < 0,02$), mientras que en varones no se lograron estos resultados ($p < 0,21$). Estas diferencias en la eficacia de la respuesta terapéutica no se observaron cuando se analizaron los datos por gravedad basal de la enfermedad u otros datos demográficos. Así pues, la metoclo-

pramida a dosis bajas (10 mg) es eficaz cuando se administra en forma de spray nasal en el control de los síntomas de gastroparesia en mujeres diabéticas.

El mismo grupo de investigadores analizó la eficacia de un parche transdérmico de granisetron diario durante 2 semanas en el control de los síntomas en 24 pacientes con gastroparesia¹⁷. Los resultados obtenidos mostraron una mejoría de síntomas como la náusea y el vómito, algo ya esperado, porque el fármaco se diseñó para mejorar estos síntomas inducidos por la quimioterapia, aunque también mejoraron otros síntomas como la saciedad precoz, la distensión abdominal o el dolor abdominal. La conclusión es que puede ser una forma de tratamiento útil, especialmente en pacientes con náuseas o vómitos, por su forma de administración, que evita la vía oral.

La inyección de toxina botulínica para mejorar el vaciamiento de los pacientes con gastroparesia se ha descrito con resultados variables en la bibliografía, de forma que actualmente no hay una respuesta clara a cuál es la utilidad real de esta técnica. Nuevamente, el mismo grupo de investigadores presentó un estudio abierto en el que se valoró la eficacia de la inyección intrapilórica de toxina botulínica en pacientes con gastroparesia, analizando los resultados según el tipo de síntomas que predominaban en los pacientes¹⁸. Así, 16 pacientes recibieron tratamiento con inyección intrapilórica de toxina botulínica. Los síntomas se registraron antes, a las 2 y a las 4 semanas de la inyección. Los resultados obtenidos mostraron una mejoría significati-

va en cuanto a náusea o pesadez posprandial, pero no así con otros síntomas como distensión o dolor abdominal. La conclusión es que esta técnica podría ser útil en pacientes con gastroparesia en los que la sintomatología predominante sea la náusea o la pesadez posprandial, pero no cuando predomine otra sintomatología.

Estreñimiento

¿Qué síntomas se relacionan con la calidad de vida?

Este año se presentó un interesante estudio que recopilaba datos de 2 ensayos clínicos en fase III realizados con linaclotida que reunían 1.271 pacientes, para evaluar qué síntomas impactaban más en la calidad de vida relacionada con la salud¹⁹. Esta se evaluó con un cuestionario específico de estreñimiento (PAC-QOL) y 2 cuestionarios genéricos (Euro-QoL-5D y SF-12). Los datos se recogieron de forma basal y tras 12 semanas de tratamiento. Los síntomas de estreñimiento que se relacionaron con la calidad de vida fueron la distensión, el malestar abdominal, el dolor abdominal, el esfuerzo defecatorio y la frecuencia de las defecaciones, aunque de todos ellos el síntoma que más impactó en la calidad de vida, tanto si se analizaba mediante cuestionarios específicos como genéricos, fue la distensión abdominal.

¿Qué hay de nuevo en el tratamiento del estreñimiento?

La linaclotida es un fármaco agonista de la guanilato ciclasa C que está aprobado en nuestro país para el tratamiento del SII-E. En este estudio presentado en la DDW se evaluaron 2 dosis de linaclotida (145 y 290 µg) en 483 pacientes con estreñimiento crónico que además tenían distensión abdominal²⁰. El estudio fue aleatorizado con placebo y realizado durante 12 semanas. Los resultados mostraron una significativa mejoría en cuanto al número de deposiciones y el número de deposiciones espontáneas completas con ambas dosis cuando se comparó con placebo, lo que avala la eficacia de linaclotida como laxante. Lo interesante es observar cómo también se objetivó una mejoría significativa en la distensión abdominal (fig. 3), que va más allá de su efecto meramente laxante. Todo ello apoya el uso de linaclotida no solo como laxante, sino como antinociceptivo capaz de mejorar síntomas asociados, como la distensión abdominal.

Síndrome del intestino irritable

A medida que se modifican los criterios diagnósticos para el SII debe actualizarse la información epidemiológica para ajustarse a ellos. En la DDW se han presentado datos epidemiológicos referidos a Estados Unidos (ya comentados anteriormente) y Méjico. La prevalencia del SII en Méjico se sitúa entre el 6,5 y el 8,7%, según la zona geográfica, con un claro predominio femenino (3:1) y un subtipo predominante que corresponde al mixto (47,6%)²¹.

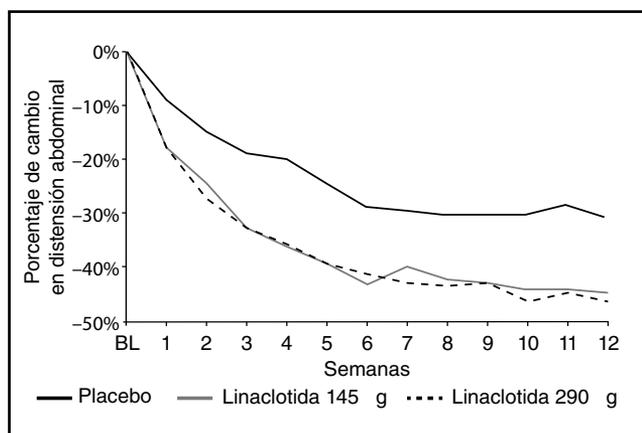


Figura 3 Porcentaje de cambio en la distensión abdominal. Con ambas dosis de linaclotida se observa una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en cualquiera de las semanas del estudio que consideremos. Tomada de referencia 20.

Uno de los aspectos importantes desde el punto de vista epidemiológico es la estabilidad en el tiempo de los síntomas y la dinámica en la población. Un estudio danés poblacional²², con una evaluación de 2.756 personas en 2010 y 2013, aporta información respecto a esta dinámica. Un 10% de la población inicialmente asintomática desarrolla síntomas digestivos que cumplen criterios de SII a los 3 años. Por otra parte, el 47% de las personas con SII en la entrevista inicial continúa teniendo síntomas 3 años después y solo el 17,6% está asintomático.

Entre los factores poblacionales asociados con el SII, un estudio demuestra una asociación entre SII y obesidad visceral medida por tomografía computarizada abdominal en un grupo de 336 pacientes chinos sometidos a un chequeo de salud rutinario, aunque la obesidad (medida mediante el índice de masa corporal) no se asoció²³.

El grupo de Goteborg ha profundizado en la importancia de la distensión abdominal en pacientes con SII, estudiándola en una cohorte de 162 pacientes^{24,25}. El 38% de los pacientes refería una fatiga intensa y la fatiga se asocia con la intensidad del dolor, depresión y ansiedad, pero no tenía ninguna asociación con variables fisiológicas como el tiempo de tránsito colónico y la sensibilidad.

Uno de los aspectos relevantes del SII es la decisión de los pacientes de consultar, por su impacto económico pero también por su impacto sobre nuestras consultas diarias. El grupo de Lackner presentó un estudio que evaluaba si la decisión de consultar y la frecuentación posterior a las consultas son 2 procesos diferentes influidos por factores distintos²⁶. Sus resultados señalan que son 2 procesos distintos, pero sin duda lo más llamativo es que ninguno de ambos procesos estaba asociado con factores relacionados con la gravedad del SII en sí mismo (gravedad de síntomas, intensidad del dolor).

La fisiopatología del SII es compleja, con múltiples factores implicados, sin que esté demasiado claro cuáles son los más relevantes desde el punto de vista clínico y cuáles son las interrelaciones entre ellos. Un estudio australiano ha

tratado de evaluar las interrelaciones entre inflamación, distrés psicológico y síndrome metabólico con el SII en un estudio epidemiológico²⁷. Como marcadores de inflamación se utilizaron la PCR y los leucocitos séricos, como marcadores de distrés psicológico las escalas CES y K10 y como marcadores de síndrome metabólico la glucemia, la presión arterial, el colesterol sérico y las medidas antropométricas. La conclusión del estudio estadístico de carga de factores e interrelaciones muestra que el distrés psicológico tiene una clara influencia sobre la presencia de SII y que la inflamación tiene un efecto indirecto a través del distrés psicológico.

La susceptibilidad genética y la expresión génica para padecer SII es uno de los aspectos sobre el que más trabajo se está realizando en los últimos años y la multiplicidad de asociaciones orienta hacia el estudio de múltiples genes candidatos simultáneamente. Un estudio de la Clínica Mayo analiza simultáneamente múltiples genes en la mucosa colónica de 9 pacientes con SII-D bien caracterizados comparado con controles, y encontró una diferente expresión de 21 genes relacionados con neurotransmisores, canales iónicos, citocinas y reparación mucosa²⁸.

Uno de los aspectos más intrigantes del SII es la mayor prevalencia entre mujeres. El grupo de Javier Santos presentó un trabajo muy interesante, que evaluaba si estas diferencias podrían deberse a diferencias en la expresión génica a nivel intestinal en respuesta al estrés²⁹. Tras un estrés agudo, las mujeres tienen un aumento de la expresión de genes relacionados con el ritmo circadiano, la activación de células T y NK y proteínas de la integridad epitelial, mientras que los varones muestran una activación del metabolismo de aminoácidos y genes antioxidantes. El efecto del estrés ha sido estudiado también en un curioso modelo, los soldados que se entrenan para el combate, en este caso estudiando los productos del metabolismo en orina³⁰. En 38 soldados varones, el incremento de piroglutamato se correlacionó con un aumento del IBSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Score) y la elevación de fructosa con un aumento de la permeabilidad intestinal.

Actualmente, la microinflamación es uno de los mecanismos fisiopatológicos con más soporte. Los sobrenadantes de mucosa colónica han demostrado en estudios previos producir importantes modificaciones de la fisiología. Este año, el grupo de Bolonia mostró los efectos de los sobrenadantes de mucosa colónica sobre la fibra muscular³¹. Los sobrenadantes produjeron una disminución del tono basal, tanto con sobrenadantes de SII-D como de SII-E, y una disminución de la contracción inducida por acetilcolina solo con los sobrenadantes procedentes de SII-E. También el grupo de Bolonia presentó un trabajo que analizaba la expresión de ARN de interferón gamma en la mucosa colónica de 26 pacientes con SII comparado con controles³². Los pacientes con SII no solo tienen mayor expresión de ARN de interferón gamma, sino que también los sobrenadantes de las biopsias son capaces de reducir la expresión del SERT y aumentar la permeabilidad celular.

La permeabilidad intestinal se ha estudiado en grupos relativamente pequeños de pacientes. Un estudio ha evaluado a 91 pacientes con SII comparados con controles estudiando la permeabilidad en diferentes tramos del tubo digestivo³³, y ha llegado a la conclusión de que el aumento

de permeabilidad ocurre en el intestino delgado y es más acusado en pacientes con SII-D comparado con el resto.

El rol de la microbiota en el SII es cada vez más reconocido. Un curioso estudio ha evaluado la incidencia de SII postinfeccioso en 27 pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile* sometidos a trasplante fecal³⁴. Un 18% de los pacientes desarrolló SII, sin que se observaran diferencias sustanciales en la composición bacteriana de los que lo desarrollaron y los que no; curiosamente, sí existían en cepas menores de la microbiota y estas diferencias se correspondían con las cepas menores de los donantes. Un estudio ha analizado el rol de la fermentación bacteriana intraluminal³⁵ utilizando 2 marcadores, el pH intraluminal evaluado con la Smartpill® y la cuantificación fecal de ácidos grasos de cadena corta. Los pacientes con SII mostraron un mayor contenido fecal de lactato comparado con controles. Las diferencias en la acidez intraluminal se encontraron en el colon derecho, fundamentalmente, y no en el intestino delgado o en el resto del colon, y ocurrieron en todos los subtipos de SII. Más aún, la acidez intraluminal se correlacionó con la gravedad de los síntomas evaluada mediante el IBSSS.

La hipersensibilidad es uno de los elementos fisiopatológicos mejor caracterizados en el SII y en los trastornos funcionales. Un estudio ha mostrado que los pacientes con pirosis funcional tienen también hipersensibilidad rectal, señala que la hipersensibilidad es un fenómeno que ocurre en todo el tubo digestivo y proporciona una racionalidad para el amplio solapamiento entre trastornos funcionales³⁶. Respecto a la modulación de las vías del dolor destacan los trabajos centrados en el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1, *transient receptor potential cation channel*) y, específicamente, sobre la regulación a través del microARN precursor Mi199, un gen que participa en la regulación de la expresión génica. En un estudio en pacientes con SII-D comparados con controles³⁷ se demuestra una disminución de la expresión de miR-199 en la mucosa del colon de SII-D y un aumento de la expresión de TRPV1; además, la disminución de la expresión de miR-199 se correlaciona inversamente con la intensidad del dolor (fig. 4).

Tratamiento del síndrome del intestino irritable

En línea con los efectos de la dieta en los pacientes con SII se puede situar un estudio que evalúa cuál es el efecto de la harina de arroz comparado con la harina de trigo sobre la producción de gas en el colon³⁸. Utilizando test de hidrógeno y metano, el estudio muestra cómo la ingesta de una comida a base de harina de arroz produce una menor cantidad de hidrógeno y metano que la misma comida a base de harina de trigo, y además asocia una menor intensidad de digestivos.

El jengibre se ha utilizado desde hace siglos por sus propiedades medicinales. Un extracto refinado del jengibre ha demostrado sus capacidades antieméticas en estudios fase II y en la DDW se presentó un trabajo profundizando en los mecanismos de acción de este refinado, el zindol³⁹. El estudio muestra en fibras musculares colónicas humanas aisladas que este compuesto disminuye de una forma dependiente de la dosis las contracciones tónicas inducidas por serotonina, por lo que presenta un perfil similar a un antagonista serotoninérgico.

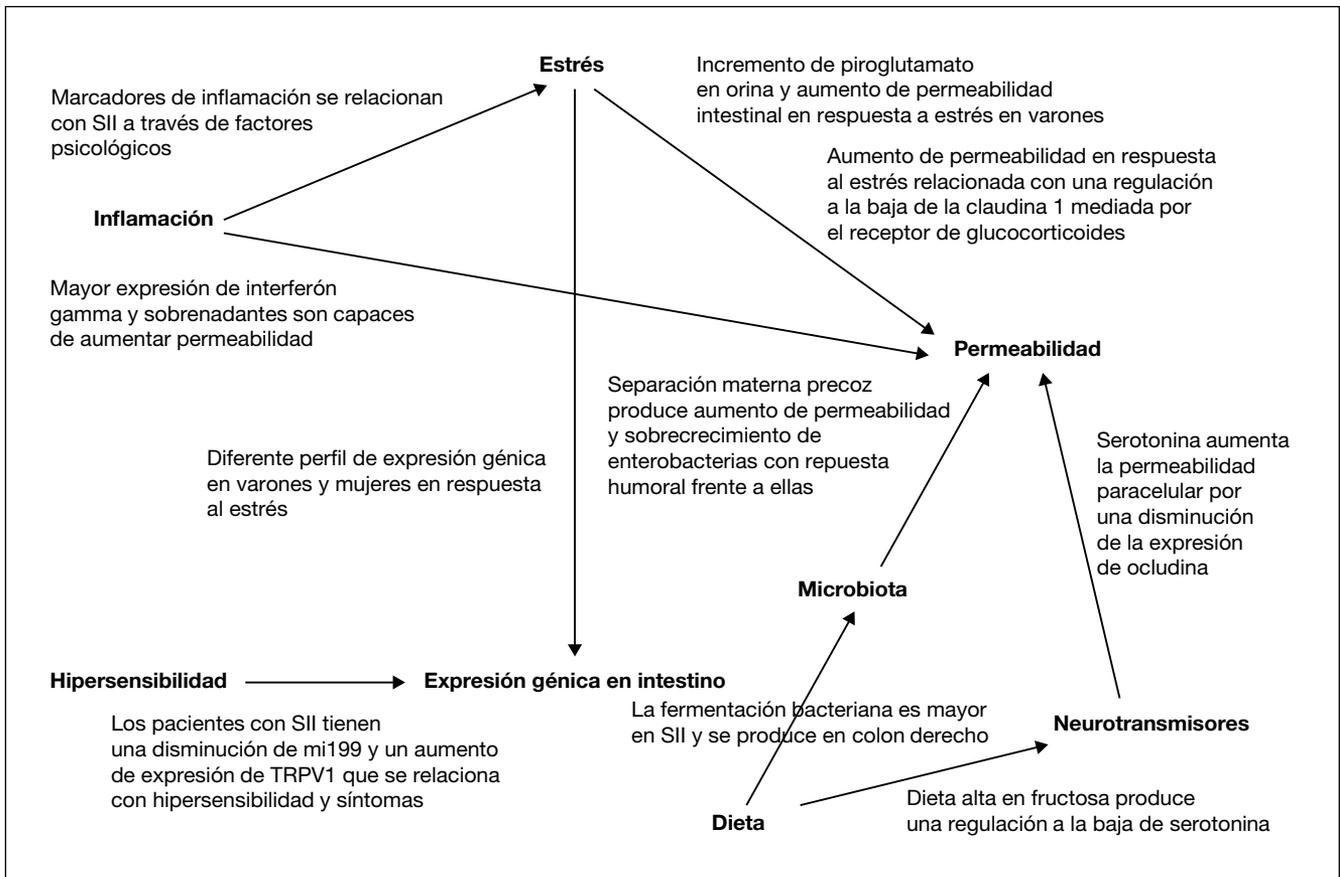


Figura 4 Esquema que resume los principales datos de fisiopatología del síndrome del intestino irritable, que se han dado a conocer en este congreso. SII: síndrome del intestino irritable; TRPV1: receptor de potencial transitorio V1.

Aunque no se han presentado grandes novedades terapéuticas llamaron la atención 2 ensayos con mesalazina en pacientes con SII-D. El primero, un estudio multicéntrico cruzado comparaba mesalazina con placebo durante 12 semanas⁴⁰. Este estudio incluyó a 98 pacientes con una alta tasa de abandono (20%) y en los análisis finales (tanto por protocolo como por intención de tratar) no se demostró ningún beneficio de la mesalazina. El segundo es un ensayo multicéntrico de grupos paralelos italiano⁴¹ que incluyó a 185 pacientes. Aunque en este estudio la mesalazina no fue superior al placebo para mejorar el dolor (objetivo primario del estudio), sí se observaron algunos beneficios en objetivos secundarios, en concreto en la proporción de pacientes que alcanzó un alivio en más del 75% de los síntomas globales del SII (fig. 5).

Una de las dianas terapéuticas más importantes actualmente son los agonistas de la guanilato ciclase C (GC-C), específicamente la linaclotida. Un estudio ha profundizado en la vía de la GC-C y, concretamente, en las diferencias que pudieran existir en pacientes con SII alternante y SII-E con sujetos sanos⁴². Estudiando muestras de mucosa colónica se demostró que los pacientes con SII alternante presentan una disminución de la guanilina y uroguanilina endógena (los agonistas naturales de la GC-C) mientras que los pacientes con SII-E tienen una expresión disminuida de un transportador de GMP-c, el MRP4.

Con respecto a tratamientos de la esfera psicológica se presentó un metaanálisis de tratamiento cognitivo conductual⁴³, que incluía 17 estudios, que demostró la eficacia para mejorar los síntomas físicos, los síntomas de la esfera psicológica y la calidad de vida en comparación con los pacientes en lista de espera.

Otros mensajes de utilidad

Mecanismos de acción de la hipnoterapia

Hay muchos y muy buenos estudios que demuestran la utilidad de la hipnoterapia en el tratamiento del SII y otros TFD. Su efecto parece que se debe a la modulación de la nocicepción en el cerebro, pero se desconoce si actúa a través de neurotransmisores específicos. En un estudio japonés se investigó la posible acción de la dopamina cuando en sujetos sanos se distendía el recto y eran sometidos o no a hipnoterapia. Se utilizó tomografía con emisión de positrones y 11C-racloride como marcadores de neuroimagen de receptores D2. Se observó que la hipnoterapia induce la liberación de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen y que esta acción parece estar relacionada con el efecto analgésico⁴⁴. Merece la pena destacar trabajos como este, que ponen en perspectiva y sirven de

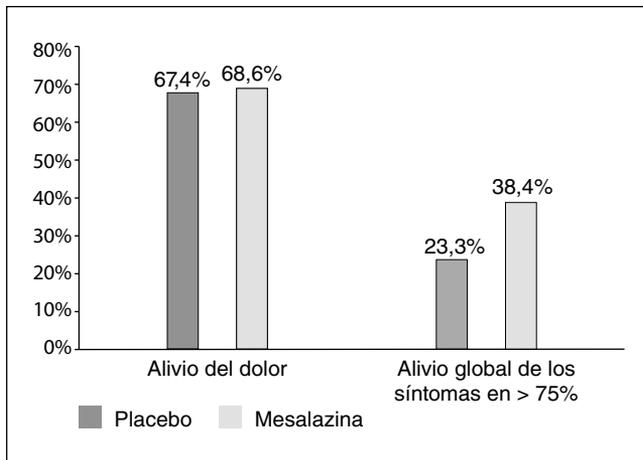


Figura 5 Resultados del estudio multicéntrico italiano que valora la eficacia de mesalazina en el síndrome del intestino irritable (SII). La mesalazina no es mejor que el placebo para el control del dolor abdominal, aunque mejora la proporción de pacientes que alcanzaron un alivio en más del 75% de los síntomas globales del SII. Tomada de referencia 41.

explicación de hechos tales cómo y por qué actúa la hipnoterapia en los TFD.

Tratamiento de la diarrea idiopática crónica (qué hacer cuando nada funciona)

En un grupo de 36 pacientes con diarrea idiopática crónica refractaria al tratamiento se analizó de manera prospectiva la respuesta a la administración de lanreótido autogel 120 mg subcutáneos cada 4 semanas⁴⁵. A los 28 y 56 días de tratamiento, el 44 y el 54%, respectivamente, de los enfermos habían respondido. En esta última evaluación, el número medio de deposiciones se había reducido de $5,5 \pm 2,3$ a $3,6 \pm 2,2$ ($p = 0,0006$). Se registró un total de 93 acontecimientos adversos, de los que la mayoría (79) fueron leves o moderados y solo 9 graves; los más frecuentes: dolor abdominal (25%), náuseas (11%) y esteatorrea (8%), así como reacción en el sitio de inyección (17%). Algo a tener en cuenta cuando todo falla.

Tratamiento de la incontinencia anal

La incontinencia es mucho más frecuente de lo que parece. En un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, la prevalencia de incontinencia fecal (escape accidental de heces sólidas o líquidas al menos 1 vez al mes durante los 3 meses previos) fue del 9,6%; en el 65% era solo "manchado", pero en el 32% la incontinencia era de heces en cantidad moderada y en el 3,5% de todas las deposiciones⁴⁶.

Por eso son tan importantes los estudios que evalúan el tratamiento de la incontinencia anal. Para ello se han utilizado tanto la fibra como la loperamida; ambos parecen ser eficaces, pero ningún ensayo los ha comparado. En el congreso de Chicago se presentó un trabajo realizado en 80 pacientes con incontinencia fecal y con un diseño aleatorizado, doble ciego y cruzado⁴⁷. Ambos tratamientos resulta-

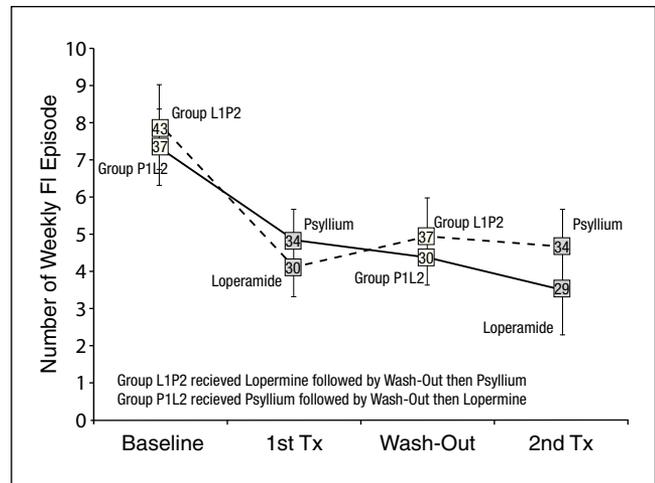


Figura 6 Episodios de incontinencia a la semana en pacientes tratados con loperamida y con psyllium. Como se puede observar, los resultados son similares.

ron ser eficaces de manera similar, mejorando los síntomas y la calidad de vida. El número de episodios de incontinencia a la semana disminuyó de 7,9 a 4,1 ($p < 0,001$) con loperamida y de 7,3 a 4,8 ($p = 0,004$) con psyllium (fig. 6).

Biofeedback en el tratamiento del estreñimiento

Diversos estudios y varios metaanálisis han demostrado la eficacia del *biofeedback* en el tratamiento del estreñimiento debido a disineria pélvica. Dado que las alteraciones fisiopatológicas de este trastorno son diversas, parece lógico que una terapia rehabilitadora dirigida específicamente a los mecanismos implicados sea más útil. Con esta intención, en un estudio se incluyó a 34 pacientes consecutivos con estreñimiento, se evaluó la prevalencia de los trastornos y la relación entre su corrección tras el *biofeedback* y la mejoría del estreñimiento⁴⁸. Se analizó: a) realizar respiración abdominal; b) mantener la respiración al empujar; c) relajar el esfínter anal; d) percibir la necesidad de defecar con un balón rectal de 50 ml; e) percibir la relajación esfinteriana en respuesta a la distensión rectal; f) percibir la sensación de contracción al realizar una contracción paradójica del esfínter anal durante la maniobra defecatoria, y g) percibir la relajación anal cuando el esfínter anal se relaja durante la maniobra defecatoria. El 75% de los pacientes que fueron capaces de corregir completamente 4 o más de estos factores consiguió una mejoría clínica.

Cápsula vibradora

Y por último, una curiosidad (¿o algo más?). Ahora que estamos en el mundo de la microtecnología y de las cápsulas que lo ven todo y lo hacen todo: una cápsula vibradora para el tratamiento del estreñimiento⁴⁹. Veinte pacientes con estreñimiento participaron en un estudio preliminar, ingirieron 2 cápsulas por semana; la vibración comenzó 6 h tras su administración. Durante el tratamiento, el número de deposiciones espontáneas por semana mejoró de 2,21 a 3,99

($p < 0,001$) y el número de parámetros de estreñimiento disminuyó de 5,25 a 3,2 ($p = 0,0009$). En 2 casos hubo dolor abdominal leve, en 2 diarrea, en 1 flatulencia y en otro sensación de pinchazos en la pared abdominal.

Conflicto de intereses

El Dr. Fermín Mearin es consultor de Almirall y ha impartido conferencias para Abbott, Alfa Wasserman y Almirall.

El Dr. Enrique Rey es consultor de Shire, Norgine y Almirall. Ha recibido fondos para investigación de Norgine y Almirall. Ha impartido conferencias para Shire, Norgine, Almirall, Menarini y Janssen-Cilag.

El Dr. Agustín Balboa declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Palsson OS, Van Tilburg MA, Spiegel BM, Tack JF, Spiller RC, Walker LS, et al. Irritable bowel syndrome (IBS) prevalence in the U.S. general population: results from the Rome Normative Gastrointestinal Symptoms Survey (RNGSS). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-179.
2. Olen O, Stephansson O, Backman AS, Törnblom H, Simren M, Altman M. Pre- and perinatal stress and irritable bowel syndrome in young adults - A national register-based cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-178.
3. Hod K, Ringel-Kulka T, Van Tilburg MA, Ringel Y. Abdominal bloating in patients with irritable bowel syndrome: characterization of clinical symptoms, psychological factors and associated comorbidities. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-532.
4. Lackner JM, Gudleski GD, Ma C, Dewanwala A, Naliboff BD. The impact of fear of GI symptoms on Quality of Life impairment due to irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-542.
5. Menees ST, Kurlander J, Goel A, Powell CC, Chey WD. A meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with IBS. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-194.
6. Hod K, Ringel-Kulka T, Martin CF, Maharshak N, Ringel Y. High sensitive C - reactive protein as a marker for inflammation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-531.
7. Lonshteyn M, Chandar A, Falck-Ytter Y. Large effects of a low FODMAPs diet in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-535-6.
8. Camilleri M, Shin A, Busciglio IA, Acosta A, Burton D, Lamsam J, et al. Validating a biomarker for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-119-20.
9. Yu SW, Attaluri A, Lee YY, Erdogan A, Badger C, Fedewa A, et al. Dietary fructan intolerance and irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-537.
10. Witte AB, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, MARRAZZO V, Talley NJ, et al. Neuroendocrine cells in the duodenum in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-853.
11. Saito YA, Almazan AE, Locke GR, Bouras EP, Howden CW, Lacy BE, et al. GI bowel symptom comorbidity in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-178-9.
12. Svintsitsky A, Korendovych I, Korendovych V. Efficacy of combined treatment using *Helicobacter pylori* eradication therapy plus antidepressant by comparison with eradication therapy in patients with functional dyspepsia: A randomized trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-852.
13. Suzuki H, Inadomi JM, Hibi T. Japanese herbal medicine in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:688-96.
14. Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y, Suzaki F, Kasugai K, Nishizawa T, et al. Efficacy and safety of Rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on the treatment of functional dyspepsia: A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-265.
15. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide for diabetic gastroparesis: Comparison of a nasal spray formulation to conventional oral tablet administration. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S729-30.
16. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray provides symptom relief in women with diabetic gastroparesis: Results of a phase 2B study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-20.
17. Simmons K, Parkman HP. Granisetron transdermal patch for treatment of symptoms of gastroparesis: A prescription registry study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-606-7.
18. Malik ZA, Parkman HP. Symptoms of nausea and postprandial fullness improve in gastroparetic patients receiving botulinum toxin injection into the pylorus. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-612.
19. Taylor DC, Buono JL, Spalding WM, Carson R. The relationship between chronic constipation symptoms and health-related quality of life: Results from 2 phase 3 trials. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-193.
20. Lacy BE, Lembo A, Schey R, Lavins BJ, Eng PF, Fox SM, et al. Efficacy and safety of linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with abdominal bloating: phase 3b trial results. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-353.
21. Amieva-Balmori M, Meixueiro A, Canton P, Remes-Troche JM. Prevalence of irritable bowel syndrome in Mexico. A nationwide population based study using the ROME III Questionnaire. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-535.
22. Krogsgaard LR, Engsbro ALO, Bytzer P. Symptom stability of the irritable bowel syndrome: A population-based survey over 3 years in Denmark. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-538.
23. Kang HW, Lee CG, Kim JH, Lim YJ, Lee JK, Koh MS, et al. Visceral abdominal obesity as a risk factor for irritable bowel syndrome: A case-control study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-266.
24. Jakobsson S, Björkman I, Jakobsson Ung E, Törnblom H, Simren M. Fatigue: A distressing symptom in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-220.
25. Jakobsson S, Björkman I, Jakobsson Ung E, Törnblom H, Simren M. Interplay between fatigue, gastrointestinal symptoms, psychological distress and coping in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-537-8.
26. Gudleski GD, Li X, Ma C, Dunlap LJ, Baweja V, Satchidanand N, et al. Modelling health care utilization in irritable bowel syndrome patients: Distinguishing factors that influence the decision to consult a doctor from those that influence frequency of doctor visits. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-224.
27. Jones MP, Attia J, Hancock S, Walker MM, Koloski NA, Talley NJ. Inflammatory, metabolic syndrome and mood influences on IBS. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-222-3.
28. Acosta A, Carlson P, Busciglio IA, Gibbons SJ, Farrugia G, Klee EW, et al. RNA sequencing shows transcriptomic changes in rectosigmoid mucosa in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-18.
29. Alonso C, Pigrau M, Vicario M, Lobo B, Frías C, González-Castro AM, et al. Female gender favours activation of gut immune and barrier regulatory networks. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-18.

30. Phua LC, Wilder-Smith CH, Tan YM, Gopalakrishnan T, Wong RK, Li X, et al. Combat-training stress mediates metabotypic changes associated with gastrointestinal symptoms and altered intestinal permeability. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-533-4.
31. Guarino MPL, Barbara G, Altomare A, Barbaro MR, Cocca S, Scirocco A, et al. Impairment of human colonic smooth muscle contractility following exposure to mucosal biopsy supernatants obtained from irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-83.
32. Barbaro R, Cremon C, Altimari A, Fiorentino M, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. Interferon-gamma interplay with serotonin metabolism and mucosal permeability in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-83.
33. Mujagic Z, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink M, Kruijmel J, Lenaerts K, et al. Gut permeability in IBS is site specific, subtype dependent and affected by confounding factors. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-531.
34. Garg S, Song Y, Han MAT, Girotra M, Fricke WF, Dutta S. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients undergoing fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-83-4.
35. Choi CH, Ringel-Kulka T, Temas DJ, Kim A, Scott K, Ringel Y. Altered colonic bacterial fermentation is a steadfast pathophysiological factor in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-8.
36. Freede M, Proskin HM, McRorie J, Leasure AR, Miner PB, Hatch DA. A comparison of rectal and esophageal sensitivity in women with functional heartburn. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-223.
37. Merwat SN, Verne GN, Zhou QQ. Decreased miR-199a/B augments visceral pain through translational up-regulation of TRPV1 in IBS patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-540.
38. Linlawan S, Patcharatrakul T, Gonlachanvi S. Effect of rice vs. wheat carbohydrate ingestion on intestinal gas production and gastrointestinal symptoms in non-constipation irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-533.
39. Rios JD, Becker F, Jordan PA, Sheth A, Wang Y, Palmer Castor JL, et al. Zindol inhibits 5-HT induced contraction of human intestinal smooth muscle, mechanistic implications for IBD/IBS therapy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-224.
40. Lam C, Tan W, Leighton M, Williams J, Agrawal A, Sen S, et al. A multi-centre, parallel group, randomised placebo controlled trial of mesalazine for treatment of diarrhoea- predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-123-4.
41. Barbara G, Cremon C, Bellacosa L, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. Randomized placebo controlled multicenter trial of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-124.
42. Harrington AM, Castro J, Young RL, Kurtz CB, Silos-Santiago I, Nguyen NQ, et al. Distinct alterations in the guanylate cyclase-C (GC-C)/cyclic GMP (cGMP) pathway are evident across different subtypes of irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-537.
43. Li L, Xiong L. Meta-analysis: Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-223.
44. Fukudo S, Morishita J, Watanabe S, Kawabata K, Ishizu N, Tanaka Y, et al. Evidence of dopamine release during hypnotic analgesia under visceral stimulation in humans. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-57-8.
45. Bisschops R, De Ruyter V, Demolin G, Baert D, Moreels TG, Pattyn P, et al. Lanreotide autogel 120 mg as a treatment for chronic idiopathic refractory diarrhea : A multicenter prospective trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-72.
46. Palsson OS, Van Tilburg MA, Spiegel BM, Tack JF, Spiller RC, Walker LS, et al. Fecal incontinence (FI) prevalence and associated gastrointestinal risk factors in the U.S. general population. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-155.
47. Markland AD, Burgio KL, Whitehead WE, Richter HE, Granstaff US, Wilcox CM, et al. Fiber or imodium prescription (Rx) management for bowel incontinence: The FIRM randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-154-5.
48. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Treatment tasks of biofeedback therapy protocol for dyssynergic defecation based on individual physiologic problem of defecation: Their prevalence and association with successful treatment. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-155.
49. Ron Y, Safadi R, Dickman R, Halpern Z. Vibrating capsule for the treatment of chronic idiopathic constipation (CIC) and constipation predominant irritable bowel syndrome (C-IBS) - Safety and efficacy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-357.