



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## ALTERACIONES FUNCIONALES

### Trastornos funcionales y motores digestivos

Fermín Mearin<sup>a</sup>, Enrique Rey<sup>b</sup> y Agustín Balboa<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos, Centro Médico Teknon, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

#### PALABRAS CLAVE

Trastornos funcionales digestivos;  
Dispepsia funcional;  
Síndrome del intestino irritable;  
Estreñimiento funcional;  
Gastroparesia

**Resumen** En este artículo se comentan los trabajos sobre trastornos funcionales y motores digestivos presentados en el congreso de la American Association of Gastroenterology (Digestive Diseases Week) del año 2015 que nos han parecido de mayor interés. Se siguen buscando biomarcadores para el síndrome del intestino irritable y, en este sentido, se han presentado nuevos datos. Se presentó un estudio que confirma que el uso de los antidepresivos a dosis bajas tiene efecto antinociceptivo y que no modifican los aspectos psicológicos de los pacientes con dispepsia funcional. Una aportación que podría ser de aplicabilidad inmediata es el uso de acupuntura eléctrica transcutánea, que ha demostrado ser eficaz en el control de la náusea en pacientes con gastroparesia. Se siguen aportando datos de la importancia de la dieta en el intestino irritable, aunque parece que la eficacia de la dieta baja en FODMAP está perdiendo fuerza con el tiempo. Se han comunicado múltiples datos de la eficacia a largo plazo del tratamiento con rifaximina en pacientes con intestino irritable con diarrea. Además, entre otras aportaciones, y más como curiosidad, se presentó un estudio que valoraba el efecto de la histamina en la dieta en pacientes con síndrome del intestino irritable.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Functional gastrointestinal disorders;  
Functional dyspepsia;  
Irritable bowel syndrome;  
Functional constipation;  
Gastroparesis

#### Functional and motor gastrointestinal disorders

**Abstract** This article discusses the most interesting studies on functional and motor gastrointestinal disorders presented at Digestive Diseases Week (DDW), 2015. Researchers are still seeking biomarkers for irritable bowel syndrome and have presented new data. One study confirmed that the use of low-dose antidepressants has an antinociceptive effect without altering the psychological features of patients with functional dyspepsia. A contribution that could have immediate application is the use of transcutaneous electroacupuncture, which has demonstrated effectiveness in controlling nausea in patients with gastroparesis. New data have come to light on the importance of diet in irritable bowel syndrome, although the effectiveness of a low-FODMAP diet seems to be losing momentum with time. Multiple data were presented on the long-term efficacy of rifaximin therapy in patients with irritable bowel syndrome and diarrhoea. In addition,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustin.balboa@gmail.com (A. Balboa).

among other contributions, and more as a curiosity, a study evaluated the effect of histamine in the diet of patients with irritable bowel syndrome.  
© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

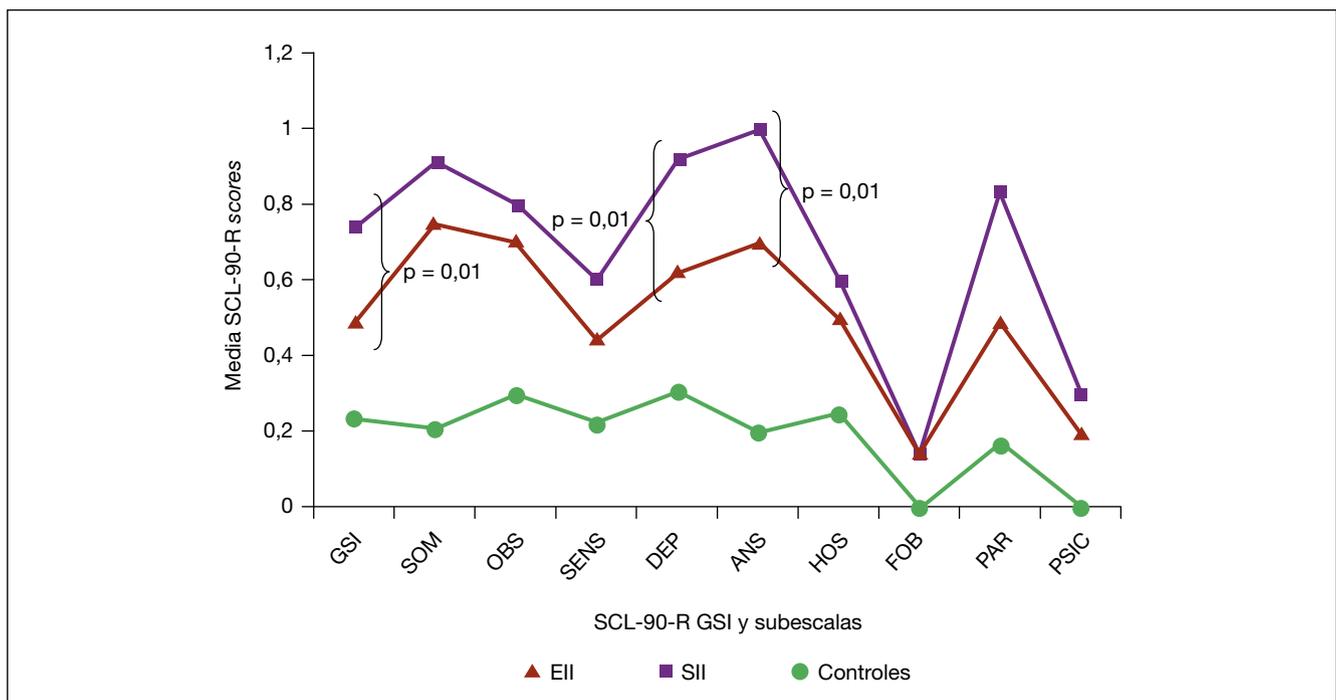
Cada vez es mayor, y más consensado, el conocimiento sobre la fisiopatología de los trastornos funcionales digestivos (TFD). La importancia del eje cerebro-intestinal (o intestino-cerebral) queda fuera de duda, y debería ser ejemplo para otros trastornos, orgánicos o no, digestivos o no digestivos. La diferenciación entre la relevancia de los aspectos orgánicos y los psicológicos es absolutamente obsoleta. Numerosos estudios han demostrado lo frecuentes e importantes que son los determinantes emocionales en patologías digestivas tales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En esta Digestive Diseases Week (DDW) se presentaron nuevos datos que demostraban que los niveles de psicopatología se asocian a la gravedad de los síntomas, tanto en el síndrome del intestino irritable (SII) como en la EII; así, en ambos, EII y SII, los pacientes con síntomas más graves tuvieron mayores niveles de psicopatología (fig. 1)<sup>1</sup>.

Sin embargo, la percepción de la población general, de los familiares y también de los médicos sobre unas y otras enfermedades sigue siendo distinta. Los pacientes con TFD se siguen considerando en muchas ocasiones como “enfermos de segunda”. ¿Y a qué se debe esto? Pues seguro que a muchos y diversos motivos, pero en parte a la estigmatización de este tipo de dolencias. Taft et al<sup>2</sup> evaluaron en un

grupo de personas de la calle (n = 407), mediante cuestionarios específicos, los niveles de familiaridad y de empatía en 3 enfermedades: SII, enfermedad de Crohn y asma. El grado de estigmatización fue claramente superior para el SII, más frecuente en varones, y se relacionó con un menor conocimiento y familiaridad del síndrome y menores niveles de empatía.

Un aspecto fundamental en los TFD sigue siendo cómo establecer un diagnóstico correcto manteniendo un buen equilibrio coste/beneficio. Para ello es básico realizar una historia clínica detallada y aplicar los criterios diagnósticos de forma precisa. A su vez, es imprescindible descartar factores de riesgo antes de solicitar exploraciones complementarias. Por este motivo hemos querido destacar un estudio en el que se valora la utilidad de un sistema automático “on line” autoadministrado para la identificación de síntomas de alarma<sup>3</sup>. Se comprobó que este sistema (AEGIS) detectó más pacientes con este tipo de síntomas (53%) que la historia clínica habitual realizada por el médico (27%). La utilidad práctica de este sistema está aún por demostrar; más no es siempre mejor.

Otra dificultad al aplicar los criterios diagnósticos de los TFD es que su idioma original es el inglés y la traducción de ciertos términos no es siempre fácil. Por ejemplo, un estudio realizado en México comprobó que muchos pacientes no



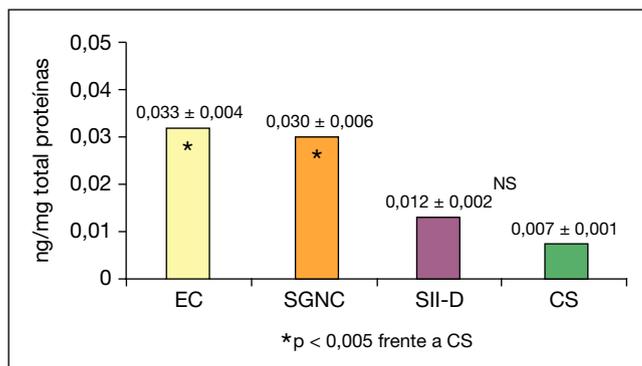
**Figura 1** Los niveles de psicopatología se asocian con la gravedad de los síntomas, tanto en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como en el síndrome del intestino irritable (SII). En ambos, EII y SII, los pacientes con síntomas más graves tuvieron mayores niveles de psicopatología. Modificada de referencia 1.

entienden el término distensión (aplicado directamente de "distention" en inglés)<sup>4</sup>. Si esto también ocurre con el español de España es algo a tener en cuenta.

Muchos de los anteriores problemas desaparecerían si hubiese un biomarcador específico para los TFD, y en especial para el SII. En el congreso celebrado en Washington se presentaron varios estudios que trataban de identificar marcadores en suero, en orina o en heces. Pimentel et al<sup>5</sup> han desarrollado un test en sangre basado en que después de la infección por *Clostridium jejuni*, los anticuerpos del huésped frente a la toxina B citoletal de elongación (distensión) (anti-CdtB) reaccionan de manera cruzada con la vinculina en el intestino del paciente. La investigación se realizó en más de 2.000 pacientes con SII con diarrea (SII-D) y grupos controles, entre 40 y 120, de sujetos sanos, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Al comparar los pacientes con SII y aquellos con EII, la especificidad, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de los anticuerpos anti-CdtB fueron del 92 y 44% y el 5,2, y de los anticuerpos antivinculina del 84 y 33% y el 2,0, respectivamente. Desgraciadamente, su utilidad fue escasa para la diferenciación con los sujetos sanos o los enfermos celíacos.

Otros 2 estudios presentaron intentos de buscar biomarcadores para el SII, uno mediante el análisis metabólico en orina<sup>6</sup> y el otro a través de la cuantificación de ácidos grasos de cadena corta en heces (proporción propiónico/butírico)<sup>7</sup>. En ambos, el número de pacientes analizados era escaso y los resultados dudosos. No obstante, estas son líneas de investigación que no hay que olvidar.

Quizá más interesante es el hallazgo del grupo de Bolonia de que los valores de zonulina en suero están aumentados en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) y con SII-D, aunque en este último grupo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con controles sanos<sup>8</sup>. La zonulina, el análogo humano de la toxina zónula oclusiva de *Vibrio cholerae*, es un modulador endógeno de las uniones epiteliales (TJs) y se sobreexpresa en enfermedades como la enfermedad celíaca. En el trabajo aquí comentado se investigaron 15 pacientes con SII-D, 15 con SGNC, 15 con enfermedad celíaca y otros 15 controles sanos; los resultados pueden verse en la figura 2.



**Figura 2** Los valores de zonulina en suero están aumentados en pacientes con enfermedad celíaca (EC), sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) y con síndrome del intestino irritable con diarrea (SII-D), aunque en este último grupo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con controles sanos (CS). Modificada de referencia 8.

## Dispepsia funcional

### Algo nuevo en la fisiopatología de la dispepsia funcional

Ya se conoce que la actividad física mejora los síntomas en pacientes con SII<sup>9</sup>, pero hasta ahora no había estudios que demostrasen que el deporte se relaciona o no con la dispepsia funcional (DF). Pues bien, este año se presentó un estudio realizado sobre población general australiana que recogió 3.160 cuestionarios sobre síntomas digestivos y actividad física. Se encontró que un 14,8% de la población general reunía criterios de Roma III para DF. La actividad física se evaluó como la realización o no de actividades como: caminar, ejercicio moderado o ejercicio intenso, así como la frecuencia en que los sujetos realizaban estas actividades en las últimas 2 semanas. Los resultados obtenidos demostraron que los pacientes con DF caminaban menos que los controles sanos (el 57 frente al 63%) y que esta diferencia significativa se mantenía incluso si se controlaban los datos según edad y sexo. Cuando se evaluaron específicamente los sujetos que hacían ejercicio, se comprobó que los sujetos con DF hacían ejercicio con menor frecuencia que aquellos sin dispepsia, y eso se mantenía para los 3 tipos de actividad posibles. En resumen, este estudio demuestra que los sujetos que hacen mucho deporte tienen menos posibilidades de tener una DF<sup>10</sup>.

Es relativamente común el error de atribuir los síntomas dispépticos a la presencia de gastritis o la infección por *Helicobacter pylori*. Un estudio muy aclarador en este sentido evaluó si la presencia de gastritis histológica o de *H. pylori* era diferente entre sujetos control y pacientes con DF; incluso valoró si había diferencias según la dispepsia fuese de tipo síndrome de distrés posprandial (SDP) o del tipo síndrome de dolor epigástrico (SDE) (Roma III). A partir de los datos obtenidos de un estudio sobre enfermedad por reflujo realizado en población general en Suecia, se recogieron cuestionarios de síntomas (948 sujetos) y de entre ellos se tenían datos de histología de antro gástrico en 381 sujetos. De estos, tenían criterios de DF 117 sujetos (31%); si se excluían los sujetos con síntomas de reflujo gastroesofágico el porcentaje de pacientes con dispepsia era del 18%, de los cuales tenían solo SDP el 66% y solo SDE el 20%. Pues bien, cuando se analizó la existencia de gastritis antral, no se obtuvieron diferencias entre la población sin síntomas o los sujetos con síntomas de DF (el 41 frente al 37%), y aunque parecía que había más gastritis en los sujetos con SDE, no se llegaron a obtener diferencias significativas en los pacientes con DF según tuviesen SDP o SDE (el 26 frente al 42%). Tampoco se observaron diferencias en la presencia de *H. pylori* entre la población general y los sujetos con DF, ni entre los sujetos con SDP o SDE. La conclusión es que ni la gastritis ni la infección por *H. pylori* se asocian con la presencia de DF ni con los subtipos de DF<sup>11</sup>.

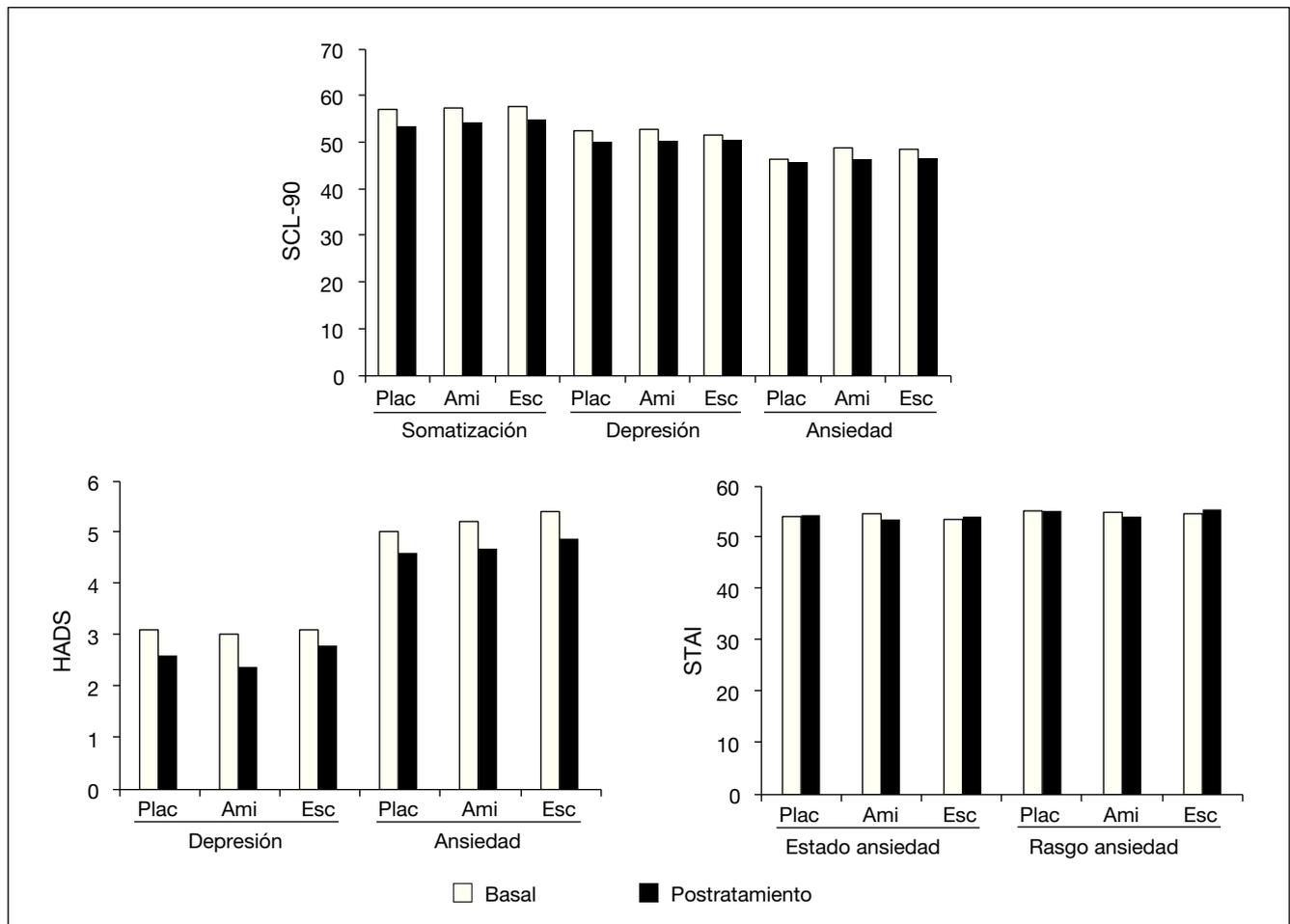
En estudios previos<sup>12</sup> se ha podido detectar un aumento de los eosinófilos en el duodeno de pacientes con DF, hallazgo que se relaciona con síntomas como la saciedad precoz, la pesadez posprandial o el dolor epigástrico. Este año se ha presentado un estudio que evalúa el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la eosinofilia duodenal de los pacientes con DF. En él se recogen biopsias de

antro gástrico y de primera y segunda porción duodenal en 10 pacientes con DF que reciben tratamiento con IBP y las comparan con biopsias de pacientes con DF que no reciben IBP. Los resultados obtenidos muestran una menor presencia de eosinófilos en la segunda porción duodenal de los pacientes que están recibiendo tratamiento con IBP, lo que puede indicar que el efecto beneficioso de los IBP en pacientes con DF puede no deberse tan solo a su eficacia antsecretora, sino que quizás parte de ese beneficio pueda ser por su acción sobre la microinflamación detectada en la mucosa de estos pacientes<sup>13</sup>.

### Aspectos novedosos del tratamiento de la dispepsia funcional

Todos utilizamos en la práctica clínica antidepresivos a dosis bajas para controlar los síntomas de pacientes con trastornos funcionales que no responden a los tratamientos iniciales. De hecho, en pacientes con DF se ha confirmado que la amitriptilina es útil en el control de los síntomas, comparada con placebo<sup>14</sup>. También es frecuente que los pacientes con DF presenten depresión o ansiedad. La cuestión es: ¿los

pacientes con DF en tratamiento con amitriptilina mejoran por su efecto antinociceptivo o por su efecto antidepresivo? Pues bien, dentro del mencionado estudio FDTT, los autores descartaron por criterios de exclusión a los pacientes con DF que estuvieran recibiendo terapia antidepresiva o psiquiátrica, a aquellos con historia de drogadicción o alcoholismo y a los que obtuvieron una puntuación elevada en el cuestionario HADS (Hospital Anxiety Depression Scale). Los 292 pacientes que entraron así en el estudio rellenaron varios cuestionarios que valoraron los síntomas somáticos y los psicológicos (SCL-90, SSC, HADS, POMS y STAI). Después de 12 semanas de tratamiento (amitriptilina 50 mg, escitalopram 10 mg o placebo) no se observaron diferencias en ninguna de las medidas psicológicas entre los distintos brazos de tratamiento; especialmente remarcable es que las puntuaciones postratamiento para depresión (SCL-90, HADS), ansiedad (SCL-90, HADS, STAI) o somatización (SCL-90, SSC) no fueron mejores en los pacientes tratados con amitriptilina o escitalopram que en los pacientes tratados con placebo (fig. 3). Así, se puede afirmar con rotundidad que la mejoría observada en los pacientes con DF tratados con antidepresivos a dosis bajas no se debe a su efecto antidepresivo<sup>15</sup>.



**Figura 3** Las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios que valoraban aspectos psicológicos no fueron diferentes con ninguno de los tratamientos en comparación con placebo. Ami: amitriptilina; Esc: escitalopram; HADS: Hospital Anxiety Depression Scale; Plac: placebo; SCL-90: Symptom Checklist 90; STAI: State-Trait Anxiety Inventory. Modificada de referencia 15.

## Gastroparesia

### Profundizando en la fisiopatología de la gastroparesia

En pacientes con gastroparesia, independientemente de si es diabética o idiopática, se ha descrito desde años una disminución antral de las células intersticiales de Cajal (CIC)<sup>16</sup>. En este congreso se han presentado 2 estudios que han estudiado la presencia de dichas células de Cajal, tanto en antro como en píloro, en pacientes con gastroparesia. El primero de los estudios analizó la histología antral de 26 pacientes con gastroparesia (las muestras se obtuvieron durante la colocación de un marcapasos gástrico). Se encontró depleción de las CIC en el 43% de estos pacientes. Estos datos histológicos se correlacionaron con los obtenidos en el vaciamiento isotópico gástrico y, aunque no se obtuvo significación estadística, se observó que los pacientes con depleción de las CIC tenían un vaciamiento gástrico peor que los pacientes con un número normal de CIC<sup>17</sup>. El mismo grupo de investigadores analizó la presencia de las CIC en el píloro de 13 pacientes con gastroparesia y encontraron un porcentaje todavía mayor de pacientes con depleción de las CIC: 61%. En este caso, no observaron, sin embargo, que tuviesen un peor vaciamiento isotópico que los pacientes con un recuento normal de CIC en píloro<sup>18</sup>.

### Valoración clínica

Cuando pensamos en pacientes con gastroparesia tenemos en mente pacientes con náuseas y vómitos de repetición. En ocasiones, no pensamos que pueda haber dolor abdominal como uno de los síntomas principales. De hecho, se presentó un estudio multicéntrico que evaluó la presencia de dolor abdominal en pacientes con gastroparesia y de qué manera este síntoma impactaba en la calidad de vida de estos pacientes. Los resultados mostraron que el 92% de los 117 pacientes con gastroparesia estudiados (tanto idiopática como diabética) refería dolor abdominal. La mitad de los pacientes refería este dolor a diario, que empeoraba con la ingesta y que aparecía durante la noche. El dolor era más grave en mujeres y se asoció con un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud (PAGI-QOL). El dolor se asoció a otros síntomas de gastroparesia como náusea/vómito, saciedad precoz/pesadez posprandial y distensión abdominal, aunque no se asoció con el vaciamiento gástrico. También se asoció a ansiedad. No hubo diferencias del dolor abdominal según se tratase de una gastroparesia diabética o idiopática<sup>19</sup>. Teniendo en cuenta estos datos, cuando pensemos en un paciente con gastroparesia pensemos en un paciente con dolor abdominal que tiene náuseas y vómitos de repetición.

Siguiendo con la valoración sintomática de los pacientes con gastroparesia, otro grupo de investigadores evaluó qué síntomas afectaban más a estos pacientes. Pues bien, de los 216 pacientes con gastroparesia estudiados, el 34% de los casos refería como peor síntoma subjetivo la náusea, el 27% el dolor abdominal y el 14% los vómitos. También evaluó el impacto en la calidad de vida percibida por los pacientes y observó que más de la mitad de los pacientes tenía problemas de relación personal y laboral en su entorno por la enfermedad<sup>20</sup>.

## Novedades terapéuticas

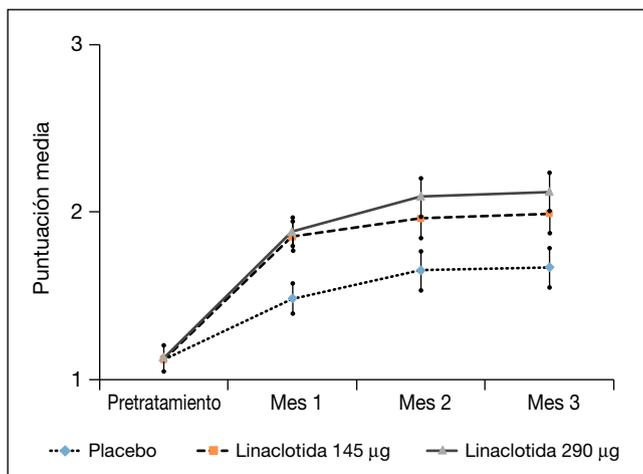
Velusetrag es un fármaco agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>4</sub>, que ha demostrado ser eficaz en pacientes con estreñimiento<sup>21</sup>. Se presentó un estudio para valorar si velusetrag tiene un efecto procinético en el tracto digestivo superior en pacientes con gastroparesia (idiopática y diabética). En 34 pacientes se efectuaron bloques de tratamiento con placebo y distintas dosis de velusetrag (5, 15 y 30 mg) durante 1 semana. Se evaluó de forma basal el vaciamiento gástrico mediante test de aliento con octanoico, que se repitió después de cada semana de tratamiento. Así, se hicieron 26 tratamientos con placebo, 26 con velusetrag 5 mg, 25 con velusetrag 15 mg y otros 25 con velusetrag 30 mg. Aunque todas las dosis de velusetrag mejoraron el vaciamiento gástrico, tan solo la dosis de 30 mg logró alcanzar significación estadística. El velusetrag fue bien tolerado en todas las dosis y los efectos adversos más frecuentes fueron la diarrea y la cefalea. La conclusión es que velusetrag a dosis de 30 mg podría ser una opción terapéutica de futuro en pacientes con gastroparesia<sup>22</sup>. Como es lógico, falta mucho para que este tratamiento pueda llegar a nuestros pacientes, pero al menos hay perspectivas de fármacos activos en el horizonte.

Un trabajo que nos pareció interesante por lo novedoso es la utilización de la acupuntura eléctrica transcutánea en pacientes con gastroparesia diabética con náuseas. La técnica consiste en estimular mediante pulsos eléctricos una serie de puntos de acupuntura (PC6 y ST36 para los entendidos). Se evaluó la función vagal mediante electrocardiografía y electrogastrografía y la del sistema nervioso central (SNC) mediante electroencefalografía. Los autores evaluaron las modificaciones que se producían durante la ingesta y pudieron observar cómo mejoraba la actividad vagal tras la aplicación de la acupuntura eléctrica transcutánea (variabilidad R-R en el electrocardiograma). También evaluaron los cambios en el SNC mediante el electroencefalograma, tras estimulación visual (destellos luminosos e imágenes de molinillos giratorios) que inducía náuseas, y pudieron observar cómo al aplicar la acupuntura eléctrica transcutánea cambiaba el patrón de estimulación registrado, de forma que la mejoría en el control de la náusea se acompañaba de una diferente activación en la superficie cerebral. Con ello demostraron que, además de obtener una mejoría clínica significativa, podían explicarla por alteraciones, tanto en la función vagal como en la actividad en el SNC<sup>23,24</sup>. Si esto es así, la técnica podría emplearse en cualquier paciente con náuseas y vómitos crónicos, independientemente de la etiología de estos.

## Estreñimiento

### Aspectos terapéuticos de interés

Linaclotida es un fármaco de acción tópica que actúa como agonista de los receptores de la guanilato ciclase C, que ha demostrado ser útil en el tratamiento tanto del estreñimiento como del dolor o la distensión abdominal<sup>25</sup>. Por ello está indicado en pacientes con SII con predominio de estreñimiento. Este año se presentó un estudio que evaluó el



**Figura 4** Cambios en la confianza de los pacientes en tener al menos una defecación diaria. Cualquiera de las 2 dosis de linaclotida consigue mejorar significativamente la confianza del paciente con el tratamiento. Modificada de referencia 26.

papel de linaclotida con la confianza de lograr deposiciones satisfactorias en pacientes con estreñimiento crónico y distensión abdominal. Así, se aleatorizaron 487 pacientes en 3 ramas de tratamiento: placebo ( $n = 173$ ), linaclotida 145 µg ( $n = 154$ ) y linaclotida 290 µg ( $n = 160$ ) durante 3 meses. Antes del tratamiento, casi el 80% de los pacientes no tenía confianza en lograr una deposición satisfactoria. Ambas dosis de linaclotida obtuvieron, de forma estadísticamente significativa, una mejor puntuación en los 3 meses de tratamiento en cuanto a la confianza de los pacientes en tener al menos 1 deposición diaria, en lograr evacuar cada vez que van al baño, en tener una defecación completa, en no tener que hacer esfuerzo defecatorio y en cuanto a satisfacción con el fármaco en estudio<sup>26</sup> (fig. 4). Linaclotida, por lo tanto, además de controlar el estreñimiento permite al paciente ganar confianza en que podrá controlar sus síntomas con el tratamiento.

## Síndrome del intestino irritable

### Fisiopatología

De los estudios fisiopatológicos destacan algunos estudios sobre microinflamación y, específicamente, su relación con otras alteraciones fisiológicas. Se ha evaluado en muestras de biopsias de pacientes con SII y controles las respuestas neuronales a la estimulación *in vitro*, y es especialmente interesante la exposición a un cóctel de histamina, serotonina, triptasa y TNF $\alpha$  que remeda los sobrenadantes del SII (sobrenadantes que se suponen resultado de la microinflamación); el estudio muestra una mayor activación neuronal en sujetos controles que en pacientes con SII tras la exposición, lo que sugiere que las neuronas están desensibilizadas en el SII debido a una exposición crónica a estas sustancias<sup>27</sup>. Otros 2 estudios han evaluado la relación entre marcadores de microinflamación y parámetros fisiológicos o clínicos. En uno de ellos, que incluyó 173 pacientes con SII, los valores de IL6 séricos se correlacionaron con la intensi-

dad del dolor durante el estudio de sensibilidad rectal (hiperalgesia), mientras que la expresión mucosa de TNF se correlacionó inversamente con el tiempo de tránsito oroanal. El tiempo de tránsito oroanal se correlacionó positivamente con la expresión mucosa de TLR2<sup>28</sup>. Otro estudio evaluó asimismo citocinas inflamatorias en sangre y buscó correlaciones con parámetros fisiológicos y psicológicos. IL1RA se asoció con la gravedad de los síntomas en el SII-D y con el índice de motilidad posdistensión, al igual que IL8; llaman la atención las asociaciones de citocinas inflamatorias con las variables psicológicas, en especial con abuso<sup>29</sup>. Esto destaca la importancia de la inflamación de bajo grado en la generación de síntomas y cómo influye en la fisiología para producir síntomas; más aún, se sugiere que los factores psicosociales pudieran actuar vía microinflamación.

Merece la pena comentar también 2 estudios adicionales. En el primero se evaluó el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y se observaron diferencias sustanciales entre varones y mujeres. Las mujeres mostraron una respuesta más baja a la estimulación con ACTH (hormona adrenocorticotropa), mientras que los varones tuvieron una respuesta más rápida y una regulación a la baja de los receptores para glucocorticoides<sup>30</sup>. Tal vez, estas diferencias pudieran explicar, al menos en parte, la diferente prevalencia del SII entre sexos, lo que sugiere que una mayor adaptabilidad biológica al estrés en el varón fuera un factor protector. Por sus potenciales implicaciones terapéuticas futuras, es destacable otro trabajo que detecta en muestras colónicas de pacientes con SII un aumento de la expresión del receptor 2 de cannabinoides y de receptores mu opiáceos, especialmente en pacientes con SII y predominio de estreñimiento<sup>31</sup>.

Otra de las áreas que comienza a generar gran interés es el de la dieta. Pocos estudios han evaluado la dieta que siguen los pacientes con SII. Se presentó un estudio que comparaba la dieta de pacientes con SII-D y sujetos controles, y mostró que sin recomendación específica alguna las principales diferencias se encuentran en un menor consumo basal de FODMAP (del inglés, *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols* [oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables]) y un mayor consumo de fibra<sup>32</sup>. Por otra parte, un estudio evaluó los mecanismos por los que se producen los síntomas después de la ingesta de fructosa o inulina en pacientes con SII. Ambas sustancias produjeron más síntomas que la ingesta de glucosa. La producción de síntomas tras la ingesta de inulina parece depender de la producción de gas en el colon, mientras que los síntomas inducidos por fructosa estarían posiblemente en relación con el aumento del contenido de agua intraluminal<sup>33</sup>.

### Diagnóstico

Aunque no se presentaron novedades sustanciales en los aspectos diagnósticos del SII, sí merece la pena comentar algunos estudios. El primero, y como curiosidad, evaluó las asas sigmoideas que se generan durante la realización de una colonoscopia en un grupo consecutivo de pacientes. Los pacientes con SII mostraban una mayor incidencia de asas durante la inserción endoscópica<sup>34</sup>, lo que tal vez sea un soporte para esa afirmación que muchas veces se realiza respecto al colon redundante en los pacientes con SII y per-

mite especular que tal vez alteraciones anatómicas (¿mesosigma?) pudieran favorecer el SII. Un estudio con un número pequeño de pacientes evaluó la capacidad diagnóstica de los ácidos grasos de cadena corta fecales para el diagnóstico de SII, y sugirió que la relación entre ácido propiónico y butírico tiene una alta sensibilidad y moderada especificidad para distinguir pacientes con SII de controles sanos<sup>7</sup>; futuros estudios deberán confirmar esta posibilidad.

Una de las técnicas más llamativas fue la aplicación de la microscopia confocal en el estudio del SII. Un estudio mostró que con la microscopia confocal ileal se pueden demostrar cambios sutiles en pacientes con SII, cambios sugestivos de aumento de permeabilidad; sin embargo, estos cambios no se dan en todos los pacientes, por lo que la posibilidad de ser de utilidad diagnóstica parece remota<sup>35</sup>. Más interesante es un estudio que comunicó los resultados del uso de microscopia confocal funcional duodenal y su posible utilidad en el SII. En este estudio se comunicó la respuesta a una dieta de exclusión específica en un grupo de pacientes que presentaban cambios mucosos (reclutamiento de linfocitos, ensanchamiento de uniones intercelulares, secreción de fluoresceína), evidenciados por microscopia confocal, a la exposición a alimentos sospechosos y se apreció que a los 6 meses con dieta de exclusión todos los pacientes mostraron algún grado de mejoría<sup>36</sup>.

## Tratamiento

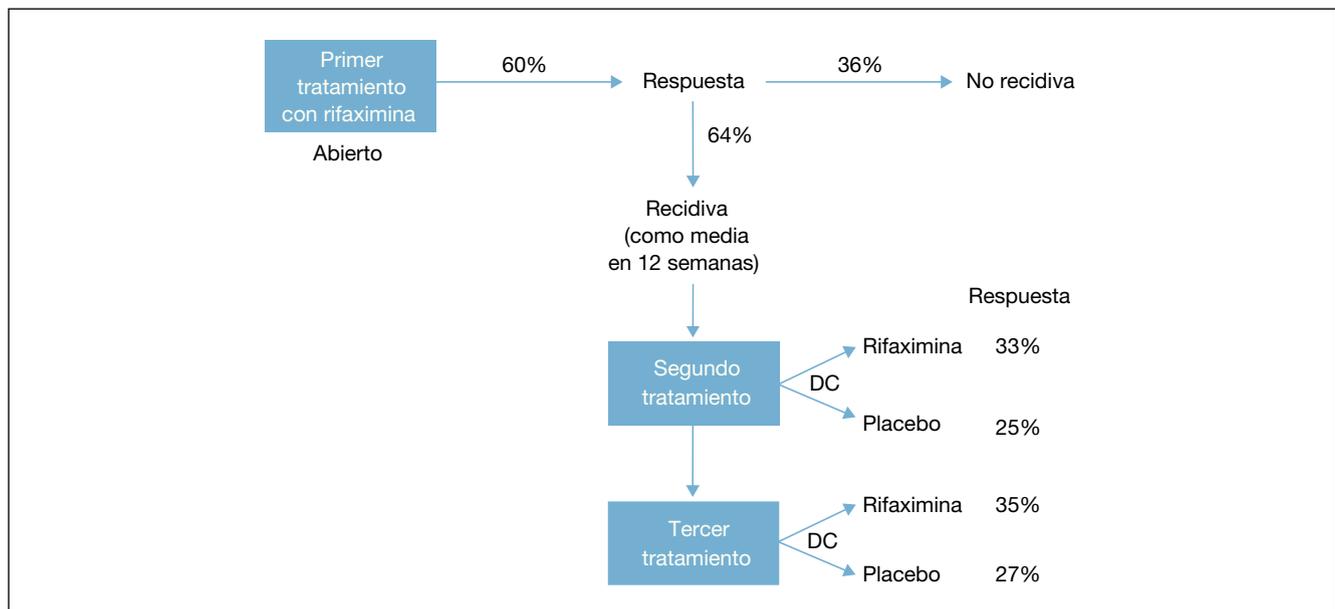
Desde el punto de vista terapéutico se presentaron pocas novedades clínicamente relevantes. La primera destacable son los datos de un estudio comparativo entre la dieta FODMAP y la dieta tradicional aconsejada para SII (basado en recomendaciones del NICE). Se aleatorizaron 75 pacientes con SII; no se apreciaron diferencias entre ambas dietas en

la eficacia para el alivio global de los síntomas<sup>37</sup>, lo cual se suma a las voces en contra de la recomendación de dieta libre de FODMAP en pacientes con SII.

Sin duda, el mayor acopio de información terapéutica relacionada con el SII fueron los resultados, desagregados en varias comunicaciones, del estudio TARGET 3, un gran estudio multicéntrico que comparaba rifaximina con placebo, con una parte inicial de tratamiento abierto y una segunda parte aleatorizada para evaluar la respuesta en pacientes inicialmente respondedores.

En primer lugar se reportaron los datos referidos a la respuesta de pacientes con SII-D al tratamiento con rifaximina de forma abierta. Tras analizar los resultados de 2.579 pacientes, la respuesta a rifaximina de los síntomas individuales oscilaba entre un 59 y un 62%, para un global de respuesta atendiendo a la definición de la FDA (*score* compuesto) del 46%<sup>38</sup>. Asimismo se analizó la durabilidad del efecto tras responder al tratamiento con rifaximina; el 36% de los que recibieron el tratamiento abierto nunca tuvieron recidivas durante el período de seguimiento, mientras que el resto de los respondedores tuvieron recidivas en un período de 11,9 semanas como media<sup>39</sup> (fig. 5).

Una de las cuestiones sin resolver es la respuesta de los pacientes a la rifaximina en cursos de tratamiento subsiguientes después de la recidiva. El cuerpo fundamental del estudio TARGET 3 evaluaba de forma ciega y controlada con placebo la respuesta a 2 cursos de tratamiento con rifaximina en pacientes con SII-D y recidiva tras respuesta previa a un tratamiento abierto con rifaximina. Tras aleatorizar a 636 pacientes se comprobaba que el segundo y el tercer tratamiento con rifaximina obtenían un beneficio sobre el placebo de un 7,6-12%<sup>40</sup>, beneficio sintomático asociado a una mejoría de los parámetros de calidad de vida<sup>41</sup>. Los datos de seguridad de este estudio mostraron muy escasos



**Figura 5** Resultados fundamentales del estudio TARGET 3. Dos tercios de los pacientes tienen recidiva sintomática de su intestino irritable con predominio de diarrea después de haber respondido al tratamiento con rifaximina. En estos pacientes con recidiva, se administra a doble ciego tratamiento con rifaximina o placebo y se observa cómo la rifaximina sigue siendo más eficaz que el placebo. DC: doble ciego. Modificada de referencias 38 y 39.

efectos adversos de la rifaximina comparada con placebo<sup>42</sup>. Un subanálisis de este estudio mostró que las características demográficas (edad, sexo, raza) no tenían una influencia relevante sobre los resultados del retratamiento con rifaximina<sup>43</sup>. Finalmente, un subestudio con 102 pacientes mostró, además, que los diferentes retratamientos con rifaximina no producen alteraciones sustanciales de la microbiota<sup>44</sup>.

También se presentó un análisis *post hoc* del ensayo IRIS 2 con ibodutant frente a placebo en pacientes con SII-D. Este análisis perseguía conocer los efectos del ibodutant en mujeres con un dolor abdominal basal severo o muy severo. Con 212 mujeres con SII-D y dolor severo o muy severo, el ibodutant mostró una tasa de respuesta del 47%, comparado con solo el 20% en el grupo placebo<sup>45</sup>.

El grupo de Javier Santos presentó los resultados de un estudio doble ciego comparado con placebo de cromoglicato disódico en 62 pacientes con SII-D. Aunque el cromoglicato no demostró beneficio sobre el placebo en mejorar los síntomas globalmente, sí produjo una mejoría significativa de la consistencia de las heces; los pacientes que respondían al cromoglicato mostraron una regulación diferente de genes antiinflamatorios y antioxidantes<sup>46</sup>.

Aunque la esencia de menta no es muy popular en nuestro país, se presentó una nueva formulación de la esencia de menta destinada a liberar el compuesto activo en el intestino delgado. Se aleatorizaron 74 pacientes con SII-D o mixto para recibir esta nueva formulación o placebo; se apreció una mejoría de 8 síntomas de SII y destacó la mejoría en las primeras 24 h<sup>47</sup>.

De los potenciales fármacos para el futuro, se comunicaron los resultados de un estudio doble ciego controlado con placebo de un antagonista del receptor 2 de la bombesina en pacientes con SII-D. En este estudio se aleatorizaron 64 pacientes para recibir Asp7147 o placebo durante 4 semanas, y el antagonista del receptor 2 de la bombesina se mostró eficaz para mejorar el dolor abdominal, así como otros síntomas del SII-D (consistencia, urgencia, frecuencia defecatoria, distensión), de forma consistente a lo largo del período de tratamiento sin apreciarse efectos adversos sustanciales<sup>48</sup>.

## Otros mensajes de utilidad

### Comparación de la dieta baja en FODMAP con otros tratamientos

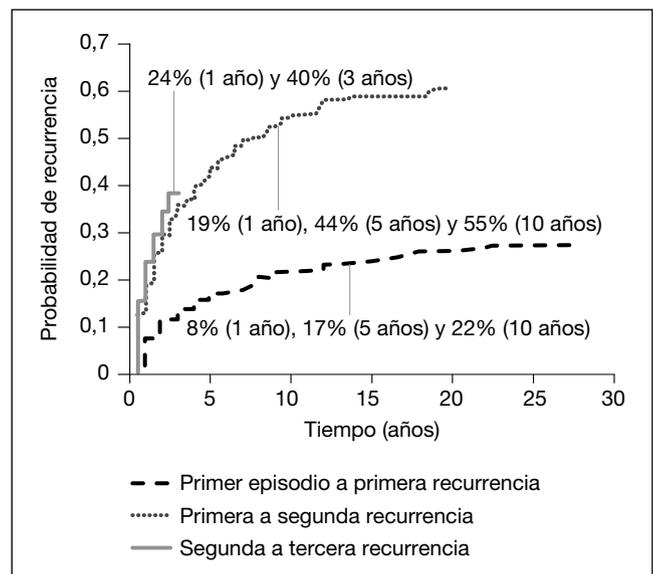
La dieta baja en FODMAP se considera como una posibilidad terapéutica en el SII, pero existían pocos estudios que la comparasen con otras posibilidades de tratamiento. En la presente DDW se presentaron 2 estudios, en uno se comparaba esta dieta con una dieta estándar para SII y en otro con hipnoterapia. En ambos se confirmó que sus resultados fueron similares, así como que la combinación de dieta baja en FODMAP e hipnoterapia no mejora los resultados individuales<sup>37,49</sup>. En un estudio previamente publicado se concluyó que la administración de un probiótico (*Lactobacillus rhamnosus*) también consiguió resultados iguales a los de la dieta baja en FODMAP<sup>50</sup>.

### ¿Puede haber peristalsis esofágica en la acalasia?

El título de uno de los trabajos presentados era: “Contracciones esofágicas en la acalasia tipo 3: ¿simultáneas o peristálticas?”. Se estudiaron 36 pacientes con acalasia de tipo 3 y 414 degluciones mediante manometría de alta resolución. En un subgrupo también se investigó el aclaramiento del bolo mediante impedancia de alta resolución y el grado de oclusión luminal utilizando ultrasonografía endoluminal. Mediante estas técnicas se objetivó que el 95% de las degluciones tenían un inicio simultáneo y que su pico y final lo eran en el 66 y 78%, respectivamente. No obstante, en el 94% de las ocasiones el aclaramiento del bolo era completo debido a contracciones con oclusión luminal. Se concluyó, por tanto, que la mayoría de las ondas en la acalasia de tipo 3 no son verdaderamente simultáneas, sino que tienen un patrón peristáltico<sup>51</sup>.

### ¿Qué probabilidades tiene un paciente con diverticulitis de padecer otro episodio?

Apenas hay estudios poblacionales que hayan investigado la probabilidad de recurrencia tras los episodios de diverticulitis. Por eso merece la pena destacar este trabajo de la Clínica Mayo en el que se realizó seguimiento a 3.222 residentes de Olmsted County diagnosticados de diverticulitis entre los años 1980 y 2007<sup>52</sup>. Durante este período de 27 años, 635 pacientes tuvieron 1 episodio de diverticulitis, 280 tuvieron 2 y 127 tuvieron 3. De tal forma, el porcentaje de pacientes que pasó del primer al segundo episodio fue del 8% en el primer año, del 17% a los 5 años y del 22% a los 10 años; del segundo al tercer episodio, y con los mismos intervalos de seguimiento, las cifras fueron de 19, 44 y 55%; el riesgo fue aún mayor para tener un tercer episodio: 24% en el primer año y 40% a los 3 años (fig. 6). Estos resultados



**Figura 6** Estudio poblacional de la recurrencia de diverticulitis. Durante un período de 27 años 635 pacientes tuvieron 1 episodio de diverticulitis, 280 tuvieron 2 episodios y 127 tuvieron 3 episodios. En la gráfica pueden observarse los porcentajes de recidiva en los distintos períodos. Modificada de referencia 52.

indican que el riesgo de recurrencia de diverticulitis parece ser mayor a lo que hasta ahora se consideraba.

### Síndrome de intolerancia a la histamina y síndrome del intestino irritable: ¿ciencia o falacia?

El llamado síndrome de intolerancia a la histamina se ha considerado como una posible causa de SII, pero no hay ni un solo dato científico a su favor. Aún más, parece formar parte de esa plétora de tratamientos pseudocientíficos que rodean a los TFD: dietas según los tests de intolerancias alimentarias, hidroterapia de colon, etc. Por eso, el motivo de comentarlo aquí es que un grupo de reconocido prestigio en TFD presentó un estudio en el que se investiga el síndrome de intolerancia a la histamina en el diagnóstico diferencial del SII<sup>33</sup>.

El síndrome de intolerancia a la histamina se debe a una reacción no inmunológica frente a la ingesta oral de productos que contienen histamina. Los autores de este trabajo estudiaron 27 pacientes con SII y les sometieron a pruebas de provocación con histamina con 15, 25, 50 y 100 mg; además, se midieron los valores de deaminoxidasa (DAO) en suero antes y después de los tests. Los resultados fueron que había valores bajos de DAO en el 70% de los casos y que 20 de 27 pacientes tuvieron “síntomas típicos” tras el test con histamina. En un 70% de los sujetos con provocación positiva, los valores de DAO estaban disminuidos. Entre otras cosas, los autores concluyeron que “la DAO en suero y la metil-histamina en orina no son suficientes para el diagnóstico”. Nosotros nos hemos quedado con la duda de: ¿diagnósticos para qué? En cualquier caso, no desestimemos nada, ninguna teoría, ningún mensaje, por estrafalarlo que nos parezca.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Piacentino D, Cesarini M, Corazziari E. Gastrointestinal patients' psychopathological level is associated with symptom severity irrespectively of inflammatory bowel disease or irritable bowel syndrome diagnosis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-382.
- Taft T, Naftaly J, Keefer L. Stigmatizing beliefs toward the irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:S-495.
- Almaro CV, Chey WD, Iriana S, et al. Automated evaluation of gastrointestinal symptoms (AEGIS) versus physician identification of gastrointestinal alarm features. *Gastroenterology*. 2015;148:S-206.
- Mejía-Ríos LC, Schmulson MJ. Mexican patients do not understand the term abdominal distension. *Gastroenterology*. 2015;148:S-665.
- Pimentel N, Morales W, Rezaie A, et al. Large scale validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015;148:S-69.
- Sugai Ch, Tanaka Y, Kanazawa M, et al. Identifying functionally meaningful biomarkers in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015;148:S-779.
- Farup PG, Rudi K, Hestad K. Fecal short chain fatty acids (SCFA) - a biomarker for irritable bowel syndrome (IBS)? *Gastroenterology*. 2015;148:S-660.
- Barbaro MR, Cremon C, Caio G, et al. Zonulin serum levels are increased in non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 2015;148:S-56.
- Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:915-22.
- Koloski NA, Jones MP, Talley NJ. Functional dyspepsia is associated with lower exercise levels. A population-based study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-893.
- Walker MA, Andreasson A, Falkeis C, et al. Prevalence of antral gastritis in the general population in subjects with Rome III functional dyspepsia, epigastric pain syndrome (EPS) and post prandial distress syndrome (PDS). *Gastroenterology*. 2015;148:S-822.
- Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:474-9.
- Wood N, Walker MM, Jones MP, et al. Evidence that proton pump inhibitors (PPIs) decrease duodenal eosinophils - An explanation for efficacy of PPI treatment in functional dyspepsia (FD)? *Gastroenterology*. 2015;148:S-822-3.
- Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340-9.e2.
- Almazar AE, Saito YA, Herrick LM, et al. Functional dyspepsia treatment trial (FDTT): Effect of antidepressants on mood response in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2015;148:S-889.
- Zárate N, Mearin F, Wang XY, Hewlett B, Huizinga JD, Malagelada JR. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: pathological findings and management. *Gut*. 2003;52:966-70.
- McCallum RW, Elhanafi S, Saadi M, et al. Relationship of gastric emptying with numbers of interstitial cells of Cajal in antral muscularis propria of gastroparesis patient. *Gastroenterology*. 2015;148:S-517.
- Elhanafi S, Torabi A, Sarosiek I, et al. Analysis of interstitial cells of Cajal in pyloric smooth muscle in gastroparesis patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-513.
- Parkman HP, Wilson L, Hasler WL, et al. Abdominal pain in gastroparesis: A common symptom associated with gender, anxiety and other gastroparesis symptoms. *Gastroenterology*. 2015;148:S-509.
- Vanar V, Higgins J, Nowak TV, et al. Subjective factors and impact on quality of life in patients with gastroparesis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-509.
- Goldberg M, Li YP, Johanson JF, Mangel AW, Kitt M, Beattie DT, et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1102-12.
- Ahn A, Barnes C, Shaywitz D, et al. Velusetrag improves gastric emptying time in subjects with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-507.
- Sarosiek I, Sun Y, Song G, et al. Rational for efficacy of transcutaneous electrical acupuncture in controlling nausea in diabetic gastroparetic patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-143.
- Song G, Sun Y, Sandoval H, et al. Effects of transcutaneous electrical acupuncture on vagal function and CNS control for nausea in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-820.

25. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527-36.
26. Taylor DC, Spalding WM, Buono JL, et al. Effect of linaclotide on patient-reported confidence in bowel movement success, predictability of bowel movement timing, and treatment satisfaction in patients with chronic idiopathic constipation and prominent abdominal bloating. *Gastroenterology*. 2015;148:S-314.
27. Ostertag DG, Bühner S, Kurjak M, et al. Altered behavior of enteric neurons in colonic biopsies of IBS patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-131.
28. Polster AV, Bennet SM, Törnblom H, et al. Association between immune markers and symptom severity in irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2015;148:S-37-8.
29. Van Tilburg MA, Palsos OS, Kanazawa M, et al. Cytokine activation is associated with psychological distress, motility and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2015;148:S-38.
30. Adeyemo MA, Shih W, Presson AP, et al. Enhanced stimulated stress hormone response in irritable bowel syndrome (IBS) is associated with downregulation of glucocorticoid receptor expression. *Gastroenterology*. 2015;148:S-54-5.
31. Dothel G, Chang L, Shih W, et al. Increased expression of  $\mu$ -opioid and cannabinoid receptors in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2015;148:S-119.
32. Spencer MA, Chey WD, Evans SJ, et al. Differences in nutrient intake between irritable bowel syndrome (IBS) patients and healthy volunteers. *Gastroenterology*. 2015;148:S-489-90.
33. Major GA, Pritchard SE, Murray K, et al. A double-blind crossover study using magnetic resonance imaging shows that fructose and inulin mediate symptoms in IBS patients through different mechanisms: Early increase in small bowel water versus late increase in colonic gas. *Gastroenterology*. 2015;148:S-55-6.
34. Lichtenstein S, Patel D, Blank L, et al. Colon loops and their association with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2015;148:S-494-5.
35. Neumann H, Tontini GE, Vieth M, et al. Confocal laser endomicroscopy in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 2015;148:S-768.
36. Fritscher-Ravens A, Mösinger MJ, Ruchay Z, et al. Food hypersensitivity in patients with urticaria and IBS revealed by confocal LASER endomicroscopy: Appropriate antigen exclusion diet improves both the urticarial and IBS symptoms. *DDW*. 2015;Mo1593.
37. Böhn L, Störsrud S, Liljebo TM, et al. A randomized, controlled trial comparing a diet low in FODMAPs with traditional dietary advice in patients with IBS. *Gastroenterology*. 2015;148:S-654.
38. Chang L, Pimentel M, Lembo A, et al. Characterizing the effect of rifaximin on individual symptoms of IBS-D: Findings from the open-label phase of TARGET 3. *Gastroenterology*. 2015;148:S-653.
39. Pimentel M, Chang L, Lembo A, et al. Durability of benefit in IBS-D patients responding to a 2-week course of rifaximin: Results from TARGET 3. *Gastroenterology*. 2015;148:S-658-9.
40. Chey WD, Chang L, Lembo L, et al. Effects of rifaximin on urgency, bloating, and abdominal pain in patients with IBS-D: A randomized, controlled, repeat treatment study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-69.
41. Cash BD, Lembo A, Aggarwal K, et al. Improvements in IBS-related quality of life in a randomized, controlled repeat treatment trial (TARGET 3) of rifaximin for IBS-D. *Gastroenterology*. 2015;148:S-663.
42. Lembo L, Golden P, Barrett AC, et al. Safety and tolerability of rifaximin in a repeat treatment study in subjects with IBS-D: Results from TARGET 3. *Gastroenterology*. 2015;148:S-657-8.
43. Schoenfeld PS, Cash BD, Aggarwal K, et al. Rifaximin for IBS-D: Consistent treatment effect across demographic and baseline disease characteristics. *Gastroenterology*. 2015;148:S-654-5.
44. Pimentel M, Fodor AA, Golden P, et al. Characterization of stool microbiota in subjects with IBS-D receiving repeat treatments with rifaximin in the TARGET 3 study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-655.
45. Tack JF, Scartoni S, Tonini G, et al. Efficacy of oral ibodutant in IBS-D female patients measured by abdominal pain severity - An Iris 2 post-hoc analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-491.
46. Lobo B, Pigrau M, Martínez C, et al. Clinical benefit and intestinal mucosal transcriptome modulation after long-term mast cell stabilization with oral disodium cromoglycate in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-494.
47. Epstein MS, Cash BD, Shah SM. 24-Hour results from a placebo-controlled trial, to evaluate a novel peppermint oil delivery system, targeting release in the small intestine. Results from the U.S. based, 4-week, randomized, placebo controlled, multi-centered Ibsrest™ trial. *Gastroenterology*. 2015;148:S-69-70.
48. Lembo A, Huber J, Schinagl RM, et al. Efficacy and safety of ASP7147, a bombesin-2 receptor antagonist, in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148:S-69.
49. Peters S, Yao CK, Shepherd S, et al. Gut-directed hypnotherapy and a low FODMAP diet are similarly efficacious in patients with irritable bowel syndrome: A randomised controlled non-inferiority trial. *Gastroenterology*. 2015;148:S-487-8.
50. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, et al. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16215-26.
51. Kim TH, Ledgerwood MM, Patel N, et al. Esophageal contractions in type 3 achalasia: simultaneous or peristaltic? *Gastroenterology*. 2015;148:S-77-8.
52. Parthasarathy G, Bharucha AE, Yawn BP, et al. The incidence of recurrent diverticulitis: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-68.
53. Goebel-Stengel M, Robert M, Stengel A, et al. Histamine intolerance syndrome is a differential diagnosis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015;148:S-664.