

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;
Criterios diagnósticos de Roma IV;
Dispepsia funcional;
Síndrome del intestino irritable;
Gastroparesia;
Acalasia

Resumen En este artículo se comentan las comunicaciones más interesantes que se han presentado en el congreso americano, durante la Digestive Disease Week celebrada en San Diego, en el área de las alteraciones motoras y los trastornos funcionales digestivos. Sin ninguna duda, una de las comunicaciones más relevantes fue la presentación de los nuevos criterios diagnósticos de los trastornos funcionales digestivos según el consenso de Roma IV. Por ello se dedica una parte del texto a explicar cómo son estos nuevos criterios en los trastornos funcionales más frecuentes. De hecho, se comentan ya datos que comparan los criterios de Roma IV y Roma III en el diagnóstico del síndrome del intestino irritable, comprobando que los nuevos criterios son algo más restrictivos. Desde el punto de vista fisiopatológico hay varios trabajos que demuestran que la agregación de alteraciones fisiopatológicas comporta una mayor gravedad sintomática en distintos trastornos funcionales. Desde el punto de vista terapéutico se aportan más datos sobre la eficacia y mecanismos de acción de acotiamida en la dispepsia funcional, de eficacia y seguridad de domperidona en pacientes con gastroparesia y de eficacia de linaclotida, tanto en intestino irritable como en estreñimiento. Siguiendo con el síndrome del intestino irritable, vuelven a presentarse más resultados favorables a la dieta baja en FODMAP que hacen énfasis en su papel sobre las modificaciones de la microbiota. Finalmente, también se presentaron datos de eficacia a largo plazo de las distintas opciones de tratamiento de la acalasia.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Functional digestive disorders;
Rome IV diagnostic criteria;
Functional dispepsia;
Irritable bowel syndrome;
Gastroparesis;
Achalasia

Functional and motor gastrointestinal disorders

Abstract This article discusses the most interesting presentations at Digestive Disease Week, held in San Diego, in the field of functional and motor gastrointestinal disorders. One of the most important contributions was undoubtedly the presentation of the new Rome IV diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. We therefore devote some space in this article to explaining these new criteria in the most common functional disorders. In fact, there has already been discussion of data comparing Rome IV and Rome III criteria in the diagnosis of irritable bowel syndrome, confirming that the new criteria are somewhat more restrictive. From the physiopathological point of view, several studies have shown that the aggregation of physiopathological alterations increases symptom

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mearin@dr.teknon.es (F. Mearin).

severity in distinct functional disorders. From the therapeutic point of view, more data were presented on the efficacy of acotiamide and its mechanisms of action in functional dyspepsia, the safety and efficacy of domperidone in patients with gastroparesis, and the efficacy of linaclotide both in irritable bowel syndrome and constipation. In irritable bowel syndrome, more data have come to light on the favourable results of a low FODMAP diet, with emphasis on its role in modifying the microbiota. Finally, long-term efficacy data were presented on the distinct treatment options in achalasia.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Trastornos funcionales digestivos: novedades y utilidades del consenso de Roma IV

Como es bien sabido, aunque a veces se ignore de manera más o menos intencionada, los trastornos funcionales digestivos (TFD) son la patología gastroenterológica más frecuente. Sin embargo, son pocos los gastroenterólogos que muestran interés especial en este tema y profundizan en su diagnóstico y tratamiento. Aun así, especialistas y no especialistas, interesados y no interesados, creyentes y escépticos, se ven “obligados” a atender a pacientes con TFD.

La intención del consenso de Roma IV ha sido actualizar el conocimiento sobre los TFD y establecer criterios diagnósticos y terapéuticos de aplicación general. Este proceso se inició hace muchos años y ha generado los llamados criterios de Roma I, II y III¹⁻³. Estos últimos datan del año 2006 y precisaban ser revisados y renovados. Roma IV ha pretendido tener un enfoque más clínico y que los criterios sean más prácticos⁴.

Los TFD se definen como un grupo de trastornos de la interacción intestino-cerebral, que se clasifican de acuerdo a los síntomas predominantes, con una o más de las siguientes causas: anomalías de la motilidad, hipersensibilidad visceral, función mucosa/inmune alterada, cambios en la microbiota y alteraciones en el procesamiento del sistema nervioso central. De acuerdo a Roma IV, los TFD del adulto se dividen en 33 categorías diferentes según el supuesto origen anatómico de los síntomas (tabla 1).

Se revisarán brevemente los aspectos principales y las modificaciones más relevantes de algunos de los TFD más importantes, incluyendo la pirosis funcional, la dispepsia funcional (DF) y los trastornos funcionales intestinales (TFI).

Trastornos funcionales esofágicos

Los trastornos funcionales esofágicos (TFE) se definen como aquellos con síntomas esofágicos típicos no producidos por alteraciones estructurales, inflamatorias o motoras⁵. Roma IV hace énfasis en la necesidad de descartar una obstrucción al flujo esofagogástrico, ya que esto puede representar una acalasia en evolución o un signo de un posible problema mecánico. Entre los TFE se encuentran el dolor esofágico funcional, la pirosis funcional, la hipersensibilidad al reflujo, el globo esofágico y la disfagia funcional. Por su relevancia se comentarán algunos cambios en los criterios diagnósticos de la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo.

Un cambio importante es la definición más restrictiva del reflujo gastroesofágico (RGE), aceptando que la sensibili-

Tabla 1 Clasificación de los trastornos funcionales digestivos del adulto según Roma IV

- A. Trastornos esofágicos
 - A1. Dolor torácico funcional
 - A2. Pirosis funcional
 - A3. Hipersensibilidad al reflujo
 - A4. Globo
 - A5. Disfagia funcional
- B. Trastornos gastroduodenales
 - B1. Dispepsia funcional
 - B1a. Síndrome del distrés posprandial
 - B1b. Síndrome del dolor epigástrico
 - B2. Trastornos con eructos
 - B2a. Eructos supragástricos excesivos
 - B2b. Eructos gástricos excesivos
 - B3. Trastornos con náuseas y vómitos
 - B3a. Síndrome de náuseas y vómitos crónicos
 - B3b. Síndrome de vómitos cíclicos
 - B3c. Síndrome de hiperemesis por cannabinoides
 - B4. Síndrome de rumiación
- C. Trastornos intestinales
 - C1. Síndrome del intestino irritable
 - C2. Estreñimiento funcional
 - C3. Diarrea funcional
 - C4. Distensión/hinchazón abdominal funcional
 - C5. Trastornos funcionales intestinales inespecíficos
 - C6. Estreñimiento inducido por opiáceos
- D. Trastornos con dolor gastrointestinal de origen central
 - D1. Síndrome del dolor abdominal de origen central
 - D2. Síndrome intestinal por narcóticos/hiperalgesia inducida por opiáceos
- E. Trastornos de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi
 - E1. Dolor biliar
 - E1a. Trastorno funcional de la vesícula biliar
 - E1b. Trastorno funcional del esfínter de Oddi
 - E2. Trastorno funcional del páncreas
- F. Trastornos anorrectales
 - F1. Incontinencia fecal
 - F2. Dolor anorrectal funcional
 - F2a. Síndrome del elevador del ano
 - F2b. Dolor anorrectal funcional inespecífico
 - F2c. Proctalgia fugaz
 - F3. Trastornos funcionales de la defecación
 - F3a. Propulsión defecatoria inadecuada
 - F3b. Defecación disinérgica

dad al reflujo fisiológico está más próxima a ser de origen funcional que una verdadera enfermedad por RGE (ERGE). No obstante, se aclara que ambos son parte de un mismo espectro y que pueden solaparse.

La pirosis funcional se define como el ardor retroesternal refractario al tratamiento antisecretor óptimo, en ausencia de ERGE, alteraciones histológicas de la mucosa, trastornos motores esofágicos evidentes o alteraciones estructurales. La definición de pirosis funcional ha evolucionado a lo largo de los años. El llamado esófago sensible al ácido estaba incluido en el grupo de la pirosis funcional en Roma II, mientras que pasó a formar parte del espectro de la enfermedad por reflujo no erosiva en Roma III; sin embargo, en Roma IV se ha definido como un TFE específico. El diagnóstico actual de la pirosis funcional se mantiene centrado en la falta de evidencia de ERGE, la ausencia de correlación entre síntomas y reflujo y la respuesta negativa al tratamiento inhibidor del ácido (fig. 1).

La hipersensibilidad al reflujo se considera cuando los pacientes tienen síntomas esofágicos (pirosis o dolor torácico) sin evidencia de esofagitis en la endoscopia y pHmetría esofágica con reflujo fisiológico, pero con inducción de los síntomas por los episodios de reflujo. Algunos pacientes pueden responder al tratamiento antirreflujo, pero el mecanismo fisiopatológico es consistente con una hipersensibilidad esofágica de tipo funcional. Aún más, puede existir un solapamiento entre la verdadera ERGE y la hipersensibilidad al reflujo, que se manifiesta con la presencia de RGE ácido fisiológico cuando la pHmetría se realiza estando con tratamiento antisecretor pero con una buena correlación entre la aparición de síntomas y los episodios de reflujo.

Dispepsia funcional

Desde un punto de vista etiológico, los síntomas dispépticos pueden dividirse en 2 categorías fundamentales: a) aquellos con una causa orgánica, sistémica o metabólica que se puede identificar mediante los procedimientos diagnósticos tradicionales, en los que si la enfermedad mejora o desaparece, los síntomas también lo hacen (p. ej., úlcera péptica, cáncer, enfermedad pancreatobiliar, trastornos metabólicos o uso de fármacos), que recibe el nombre de dispepsia secundaria. La dispepsia secundaria a la infección por *Helicobacter pylori* se considera un subtipo de dispepsia cuyos síntomas se tratan mediante la erradicación de la infección; b) aquellos en los que no existe una causa identificable mediante las pruebas diagnósticas tradicionales y que se agrupan bajo el término de DF.

La DF es un TFD que afecta de manera significativa las actividades habituales de un paciente que padece uno o más de los siguientes síntomas: plenitud posprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico o ardor epigástrico que no tienen un origen explicable tras las exploraciones habituales⁶.

La DF incluye 2 subtipos diagnósticos: el síndrome del distrés posprandial (SDP) y el síndrome del dolor epigástrico (SDE). El SDP se caracteriza por la aparición de síntomas dispépticos tras las comidas, mientras que en el SDE predominan el dolor o el ardor epigástrico que no ocurren exclusivamente de manera posprandial, pueden aparecer en ayunas e incluso mejorar con la ingesta. Con frecuencia el SDP y el SDE se solapan.

Los criterios diagnósticos de la DF son los siguientes: presencia de uno o más de los síntomas dispépticos que

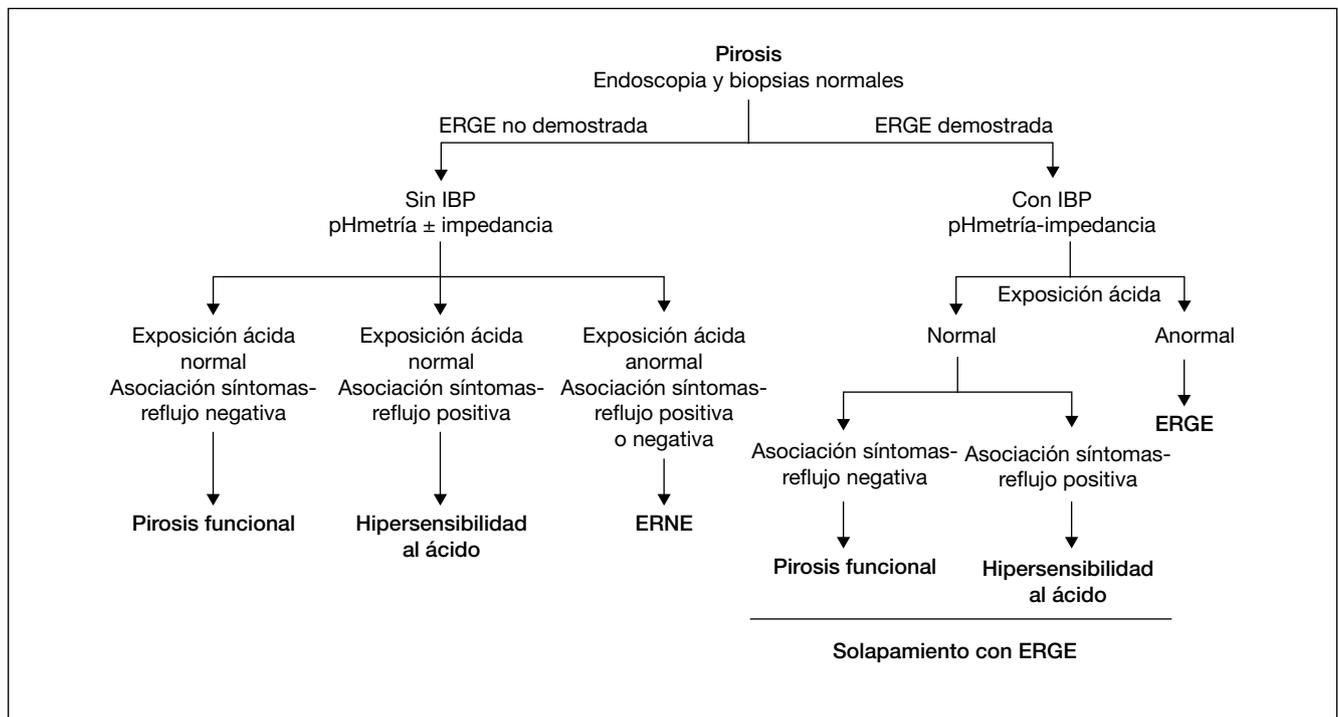


Figura 1 Clasificación de los pacientes con pirosis sin evidencia de esofagitis en la endoscopia, de acuerdo con los hallazgos de la pHmetría esofágica ambulatoria y la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva.

produzcan molestia (plenitud posprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico o ardor epigástrico) y ausencia de lesiones (incluyendo la realización de una endoscopia digestiva alta). Los criterios deben cumplirse al menos los últimos 3 meses y los síntomas haber empezado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.

Los criterios diagnósticos para el SDP incluyen la presencia de uno o más de los siguientes síntomas, al menos 3 días por semana: *a)* plenitud posprandial (en intensidad que impacta las actividades habituales); *b)* saciedad precoz (en intensidad que impide terminar una comida de cantidad normal). Otros aspectos que hay que recordar: *c)* también puede haber dolor o ardor epigástrico, hinchazón, eructos o náuseas; *d)* la presencia de vómitos merece ser considerada como otro trastorno; *e)* la pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste; *f)* las molestias que se relacionan con la defecación o la expulsión de gases no deberían considerarse como parte de la dispepsia, y *g)* otros TFD, como el síndrome del intestino irritable (SII), pueden coexistir con el SDP.

Los criterios diagnósticos para el SDE incluyen la presencia de uno o más de los siguientes síntomas, al menos 1 día por semana: *a)* dolor epigástrico (en intensidad que impacta las actividades habituales), y/o *b)* ardor epigástrico (en intensidad que impacta las actividades habituales). Otros aspectos que hay que recordar: *c)* el dolor puede inducirse por la ingesta, mejorar con la ingesta o aparecer en ayunas; *d)* pueden estar presentes distensión epigástrica, eructos o náuseas posprandiales; *e)* los vómitos persistentes sugieren la existencia de otro trastorno; *f)* la pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste; *g)* el dolor no debe cumplir criterios que hagan suponer un origen biliar; *h)* las molestias que se relacionan con la defecación o la expulsión de gases no deberían considerarse como parte de la dispepsia, e *i)* otros TFD, como el SII, pueden coexistir con el SDP.

Trastornos funcionales intestinales

Dentro del epígrafe de TFI se incluye el SII, el estreñimiento funcional (EF), la diarrea funcional y la distensión/hinchazón abdominal funcional⁷. El cambio fundamental de Roma IV con respecto a los TFI es que no se consideran siempre como trastornos individuales y se acepta que muy frecuentemente se solapan y que a veces puede ser imposible distinguirlos. Por tanto, el mejor modelo conceptual para explicarlos es el de un espectro con diferentes síntomas (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y distensión/hinchazón abdominal), en el que, según predomine uno u otro, se establece el diagnóstico de un TFI (fig. 2)⁸. Por ejemplo, aunque desde un punto de vista conceptual, el SII con estreñimiento (SII-E) y el EF son dos TFI diferentes, en la práctica pueden ser muy parecidos e incluso indistinguibles. En realidad, el SII-E y el EF forman un espectro en el que en un extremo estarían los pacientes con dolor abdominal muy importante junto con estreñimiento y en el otro los pacientes con estreñimiento y ausencia absoluta de dolor; en la práctica, la mayoría de casos están en un lugar intermedio.

El SII se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo deposicional, ya sea en forma de estreñimiento, de diarrea o de ambas; la hinchazón y la distensión abdominal son muy frecuentes

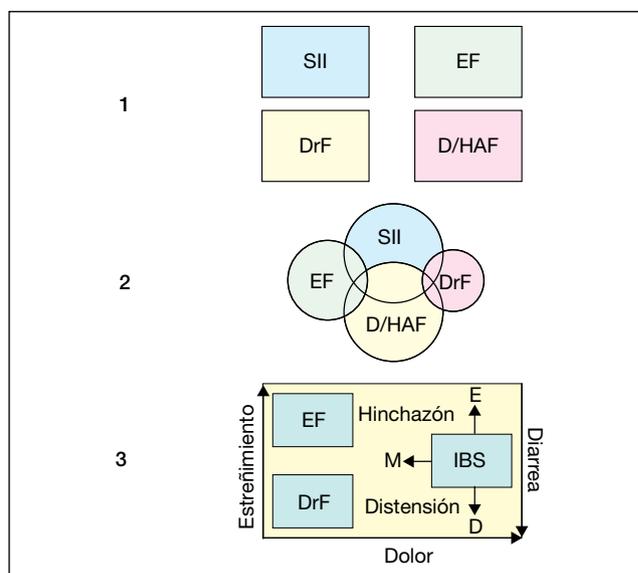


Figura 2 Modelos conceptuales de entender los trastornos funcionales intestinales: 1. Como entidades independientes; 2. Como patologías que se solapan; 3. Como un espectro en el que los síntomas son comunes y el diagnóstico de uno u otro trastorno depende de la presencia del síntoma/s predominante/s. El modelo 3 es el acordado por el comité de Roma IV. D/HAF: distensión/hinchazón abdominal funcional; DrF: diarrea funcional; EF: estreñimiento funcional; SII: síndrome del intestino irritable; SII-D: síndrome del intestino irritable con diarrea; SII-E: síndrome del intestino irritable con estreñimiento; SII-M: síndrome del intestino irritable mixto.

en el SII⁷. De acuerdo con los criterios de Roma IV, el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recurrente, que debe estar presente al menos 1 día a la semana, con 2 o más de las siguientes características: *a)* se asocia a la defecación; *b)* está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; *c)* está relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones. En cuanto a los requerimientos de duración de las molestias hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico.

El solapamiento del SII con otros TFI (como el EF o la diarrea funcional), otros TFD no intestinales (como la DF o la pirosis funcional) o extradigestivos (como la fibromialgia o la cistitis intersticial) es muy frecuente^{9,10}.

El diagnóstico debe fundamentarse en los síntomas característicos que se han sistematizado en los criterios de Roma IV, aunque ello no exime de realizar las exploraciones pertinentes, para establecer el diagnóstico diferencial con algunas patologías orgánicas que pueden manifestarse de forma similar.

El estreñimiento se caracteriza por la dificultad o la escasa frecuencia en relación con las deposiciones, a menudo acompañado por esfuerzo excesivo durante la defecación o sensación de evacuación incompleta. En la mayoría de los casos no tiene una causa orgánica subyacente, y se considera un TFI. De acuerdo con los criterios de Roma IV, el EF se define como la presencia durante los últimos 3 meses de 2

o más de los siguientes: *a)* esfuerzo defecatorio (> 25% deposiciones); *b)* deposiciones duras o caprinas (> 25% deposiciones); *c)* sensación de evacuación incompleta (> 25% deposiciones); *d)* obstrucción defecatoria (> 25% deposiciones); *e)* maniobras manuales para la defecación (> 25% deposiciones), y *f)* menos de 3 deposiciones espontáneas completas/semana. Los síntomas deben haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico, no existir diarrea si no es tras la toma de laxantes y no cumplirse criterios de SII⁷.

La distensión abdominal y la hinchazón se mantienen como un solo TFI en la clasificación de Roma IV, aunque probablemente uno y otro tienen distintos mecanismos patogénicos y diferentes tratamientos. La distensión es la manifestación objetiva del aumento del perímetro abdominal, y entre sus causas fundamentales está la disenergía abdominofrénica. La hinchazón abdominal es la sensación subjetiva de plenitud o presión y se puede producir por múltiples causas, incluyendo la malabsorción de carbohidratos, la hipersensibilidad visceral, las alteraciones motoras-reflejas intestinales, etc. Con frecuencia, la distensión abdominal y la hinchazón coinciden en el mismo paciente.

Y en la práctica, ¿qué diferencias habrá al aplicar los criterios de Roma IV?

Esta pregunta ya se puede empezar a contestar, porque en este congreso se presentaron los primeros datos obtenidos de aplicar los nuevos criterios de Roma IV para SII sobre población general en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá, comparando los resultados sobre la misma población con los criterios de Roma III¹¹. El estudio incluyó casi 2.000 sujetos en cada uno de los países, con un total de casi 6.000 sujetos con encuestas válidas. Los resultados fueron coherentes en los 3 países, de forma que en Estados Unidos la prevalencia de SII según Roma IV fue del 6,1%, y según Roma III del 11,1%, en Canadá fue, respectivamente, del 5,8 y del 11,7%, y en Reino Unido del 5,5 y del 10,6%. En los 3 países, la prevalencia del SII fue mayor en mujeres que en varones y se observó una disminución progresiva según se incrementaba la edad de la población estudiada. Así, por tanto, queda claro que la prevalencia obtenida con Roma IV es menor que con Roma III. Si se valoran los diferentes subtipos de SII se observa una variación significativa con Roma IV, especialmente evidente en una disminución del subtipo mixto: SII-estreñimiento: el 27,9% con Roma IV frente al 16,6% con Roma III; SII-diarrea (SII-D): el 34,3% con Roma IV frente al 20,6% con Roma III; SII-mixto: el 33,3% con Roma IV frente al 60,1% con Roma III, y SII-inclasificable: el 4,7% con Roma IV frente al 2,1% con Roma III¹¹.

Dispepsia funcional

Aunque no haya grandes novedades terapéuticas en el manejo de los pacientes con DF, se han presentado un par de estudios que nos han parecido muy interesantes en cuanto a la fisiopatología de este trastorno. El primero de estos estudios valora en un amplio número de pacientes con TFD el papel de la hipersensibilidad visceral en la gravedad de los síntomas¹². Presenta datos de 5 cohortes de pacientes:

una belga de pacientes con DF a los que se realiza barostato gástrico (n = 242), otra estadounidense de pacientes con SII a los que se realiza barostato colónico (n = 243), otra, también estadounidense, de pacientes con SII a los que se realiza barostato rectal (n = 159), una cuarta de pacientes suecos con SII a los que se realiza barostato rectal (n = 353) y, finalmente, una quinta cohorte, también de pacientes suecos, a los que se realiza barostato rectal (n = 147). Según los resultados de los barostatos, los pacientes fueron subdivididos en 3 terciles: baja, media y alta sensibilidad. Esto se correlacionó con la gravedad de los síntomas valorada según cuestionarios ya conocidos y valorados como es el DSS (Dyspepsia Symptom Severity Scale) para los pacientes con DF o el IBS-SSS para los pacientes con SII. Los resultados fueron muy evidentes, de forma que en las 5 cohortes la intensidad de los síntomas se correlacionó con una mayor sensibilidad visceral. En todas las cohortes se hizo corrección de los datos según ansiedad/depresión, sin que eso variase los resultados; sin embargo, cuando se corrigió por somatización, en la quinta cohorte de pacientes suecos se perdió la significación estadística de la correlación por muy poco (p = 0,06)¹². Se demuestra así, de una forma concluyente, que la intensidad de los síntomas de los pacientes con trastornos funcionales se correlaciona directamente con la hipersensibilidad visceral.

Otro interesante estudio sobre DF intentó correlacionar el número de mecanismos fisiopatológicos relacionados con la DF con la intensidad de los síntomas¹³. Así, en un total de 483 pacientes se valoró el estado de la infección de *H. pylori*, el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos (mediante test del aliento), la sensibilidad a la distensión gástrica y la acomodación gástrica (mediante barostato). Los investigadores observaron retraso del vaciamiento de sólidos en el 25% de los pacientes, retraso del vaciamiento de líquidos en el 31%, hipersensibilidad a la distensión gástrica en el 28% y alteraciones en la acomodación gástrica en el 39%. En el total de los pacientes con DF no detectaron ninguna alteración fisiopatológica en el 29% de ellos, detectaron 1 en el 42%, 2 en el 21%, 3 en el 6% y 4 en el 2% de los pacientes. No observaron correlación entre el número de alteraciones con la edad, el índice de masa corporal o el sexo. Sin embargo, cuando correlacionaron el número de alteraciones fisiopatológicas con la gravedad de los síntomas medida con el cuestionario DSS observaron una clara correlación positiva con una alta significación estadística (fig. 3). Cuando analizaron la gravedad de los síntomas individuales con el número de alteraciones fisiopatológicas, también encontraron una correlación significativa para síntomas como la saciedad precoz, dolor epigástrico o pesadez posprandial. Los autores no encontraron que la infección por *H. pylori*, que detectaron en tan solo el 9% de los pacientes con DF, tuviera ningún papel en la gravedad de los síntomas de pacientes con DF¹³.

Respecto al tratamiento de la DF, en este congreso se aportaron más datos sobre la eficacia de la acotiamida, fármaco del que ya comentamos estudios en congresos de años anteriores. Se presentó un estudio japonés que valoró los mecanismos por los que la acotiamida es más eficaz que el placebo en pacientes con DF¹⁴. Se aleatorizaron 46 pacientes con DF, 22 que recibieron acotiamida 100 mg 3 veces al día y otros 24 que recibieron placebo. Se estudió mediante

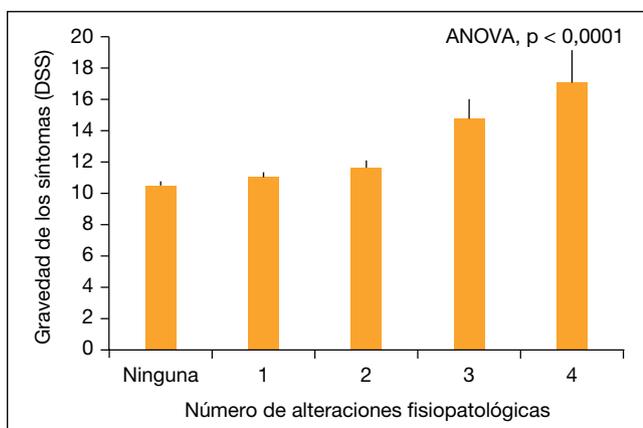


Figura 3 Correlación entre el número de alteraciones fisiopatológicas y la intensidad de los síntomas en los trastornos funcionales digestivos (dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable). Tomada de referencia 13.

vaciamiento isotópico gástrico, vaciamiento gástrico y acomodación gástrica, y se recogieron los síntomas dispépticos mediante GRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), la calidad de vida relacionada con la salud mediante SF-8 y la ansiedad y depresión mediante HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Los resultados obtenidos mostraron que la acotiamida mejoró significativamente la acomodación gástrica, el vaciamiento gástrico y la sintomatología dispéptica medida por el GRS. No se encontraron diferencias en cuanto a los datos de calidad de vida ni depresión, aunque sí mejoró la puntuación de ansiedad de los pacientes cuando se medía mediante el HADS¹⁴.

Otro estudio que nos llamó la atención es una revisión sistemática y metaanálisis sobre el papel de la acupuntura en el tratamiento de la DF¹⁵. Los autores reúnen 10 artículos para hacer su metaanálisis, todos ellos de autores chinos, y valoran el papel de la acupuntura frente a la medicación tradicional, con un total de casi 800 pacientes incluidos, concluyendo que la acupuntura es mejor que el tratamiento farmacológico (riesgo relativo [RR]: 0,33; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,22-0,49). También valoran el papel de la acupuntura como tratamiento adyuvante a la medicación tradicional, reuniendo datos de 3 estudios con casi 500 pacientes evaluados, y nuevamente concluyen que la acupuntura mejora los resultados obtenidos con la medicación tradicional (RR: 0,18; IC del 95%, 0,09-0,34). Tan solo encuentran un estudio que compara acupuntura con acupuntura ficticia ("sham"), con apenas 100 pacientes incluidos y en el que también la acupuntura resulta más eficaz (RR: 0,24; IC del 95%, 0,14-0,41). Los mismos autores remarcan que los estudios tienen un alto riesgo de desviación simplemente porque no se pudo hacer un adecuado estudio a doble ciego, aunque afirman que los resultados son prometedores¹⁵.

Gastroparesia

Se han presentado datos sobre calidad de vida y gastroparesia en los que, como era previsible, los pacientes tienen una mala calidad de vida relacionada con la salud^{16,17}. Un estu-

dio que nos pareció interesante está relacionado con el uso de domperidona. En este estudio se presentaron datos de eficacia y seguridad de domperidona en 115 pacientes de un único centro estadounidense, en el que se observó mejoría de síntomas como la pesadez posprandial, las náuseas, los vómitos o la plenitud gástrica tras tomar 3 o 4 veces al día domperidona durante unos 2 meses y medio de tiempo medio de uso del fármaco. Durante el tratamiento se observaron efectos secundarios en 44 pacientes; los más comunes fueron la cefalea, la taquicardia/palpitaciones y la diarrea. En total, 14 pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos adversos, lo que supone un 12% de los pacientes incluidos en el estudio¹⁸. La conclusión es que la domperidona es un fármaco eficaz y con un relativamente buen perfil de seguridad, por lo que sigue siendo plenamente válida en pacientes con gastroparesia.

Acalasia

Cuando se plantea el tratamiento de nuestros pacientes con acalasia hemos de barajar distintas posibilidades, que en muchas ocasiones pueden depender de la disponibilidad que se tenga en nuestro ámbito laboral. Así, se sabe que se puede ofrecer a nuestros pacientes realizar una dilatación neumática mediante gastroscopia o realizar una miotomía de Heller, o, más recientemente, realizar una miotomía endoscópica peroral (POEM). Un estudio presentado en este congreso mostró los resultados obtenidos en cuanto a la presencia de RGE tras las distintas modalidades de tratamiento. Así, comparó los resultados obtenidos en 26 pacientes con acalasia que fueron tratados mediante dilatación neumática endoscópica, en 217 pacientes que fueron tratados con miotomía de Heller y 40 pacientes tratados con POEM¹⁹. Se hizo estudio de pHmetría tras 2 meses de tratamiento en 105 pacientes (76 tras miotomía de Heller laparoscópica y 29 tras POEM). Además de la pHmetría se registraron los datos clínicos sobre presencia o no de síntomas de RGE. Los resultados se reflejan en la figura 4. La conclusión es que los pacientes con acalasia tratados con dilatación neumática tienen muchas más posibilidades de tener síntomas de reflujo que los pacientes tratados con miotomía de Heller o POEM. A su vez, los pacientes tratados con POEM tienen más posibilidades de presentar una pHmetría patológica que los pacientes tratados con miotomía de Heller, aunque, sin embargo, ambos grupos de pacientes aquejan una presencia de síntomas de reflujo similar¹⁹.

Bien, ya sabemos que en cuanto a la presencia de RGE hay diferencias según el tratamiento que se elija para nuestros pacientes. Pero, ¿qué pasa si efectuamos un seguimiento a largo plazo de la eficacia del tratamiento en pacientes con acalasia? Este es el planteamiento que realizó un grupo de investigadores estadounidenses que compararon la eficacia a largo plazo de la dilatación neumática y de la miotomía de Heller. El estudio incluyó a 150 pacientes con acalasia, de los cuales 112 se trataron con miotomía y 38 con dilatación neumática. Se valoró la eficacia a largo plazo, de forma que la media de seguimiento tras el tratamiento inicial fue de 18 años. La tasa global de recaídas de la acalasia fue del 50%, de manera que todos los pacientes tratados con dilatación neumática (100%) tuvieron una reaparición

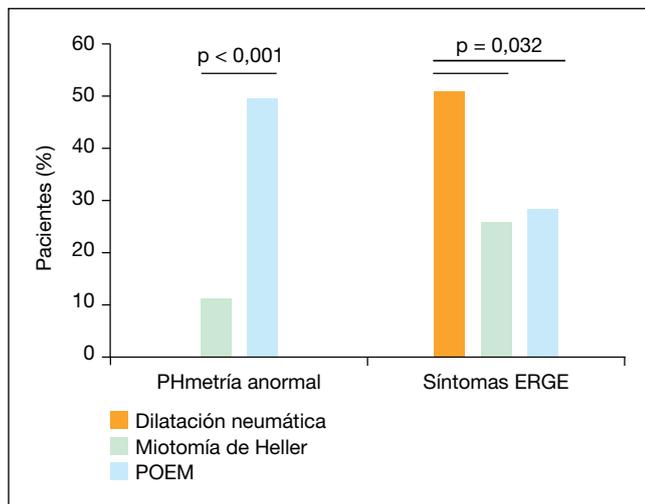


Figura 4 Presencia de reflujo gastroesofágico patológico (demostrado por pHmetría o por la presencia de síntomas) tras las distintas opciones de tratamiento en pacientes con acalasia. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; POEM: miotomía endoscópica peroral. Tomada de referencia 19.

de la disfagia que precisó nuevos tratamientos. En el grupo de miotomía, la reaparición de síntomas se observó en el 34% de los pacientes²⁰. La conclusión es que la totalidad de los pacientes tratados con dilatación requirió nuevas intervenciones terapéuticas y que un tercio de los pacientes tratados con miotomía también.

Síndrome del intestino irritable

Epidemiología

Coincidiendo con la presentación de los criterios de Roma IV, anteriormente ya se ha comentado que se ha presentado un estudio evaluando la prevalencia de SII en Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, que, en conjunto, ha mostrado una prevalencia del 5,7% comparado con la prevalencia del 10,7% que se obtiene con los criterios de Roma III¹¹; la prevalencia es mayor entre mujeres y entre los 35 y los 49 años²¹. Un estudio poblacional japonés que ha utilizado criterios de Roma III ha evaluado la prevalencia en dicho país, pero, sobre todo, ha reafirmado que, a pesar de no estar incluida en la definición de SII, la distensión es el síntoma más molesto para estos pacientes²².

Entre los factores epidemiológicos destacan los acontecimientos precoces de la vida. Un estudio francés ha evaluado si la lactancia tiene influencia posterior en la presentación de TFD y específicamente en el tipo de trastorno. Con una muestra de más de 1.100 pacientes, ha mostrado una asociación de la lactancia en la infancia con la presencia de trastornos funcionales no diarreicos, tanto SII estreñimiento como EF²³.

Fisiopatología

El estrés participa en la fisiopatología del SII y, en gran medida, la respuesta al estrés se determina en la amígdala y

depende de factores genéticos, entre otros el receptor *CRH1* y sus polimorfismos. Un estudio de la Universidad de UCLA ha mostrado que los polimorfismos de *CRH1R* se relacionan con hiperreactividad al estrés (evaluada por la respuesta a un estímulo acústico) y con la presencia de SII y la ansiedad visceral²⁴. Otro de los sistemas evaluados ha sido la señalización serotoninérgica y, en concreto, los polimorfismos de la triptófano hidroxilasa 1, y se ha mostrado que sus polimorfismos se asocian con el deterioro de la calidad de vida en SII-D, aunque no se asocian con la presencia de SII²⁵.

Un estudio canadiense ha profundizado en el mecanismo de la microinflamación, y ha mostrado que los pacientes con SII-D, pero no los otros subgrupos, tienen una activación de los linfocitos CD4 activados por $TNF\alpha$, y que dicha activación no se relaciona con el estrés, sino que parece depender más de mecanismos periféricos²⁶. En esta misma línea se ha observado que los pacientes con SII tienen un perfil de citocinas diferente al de los sujetos sanos y que existen diferencias entre los subtipos de SII²⁷.

La importancia de la alteración de la permeabilidad intestinal ha quedado patente en un estudio con veteranos de la Guerra del Golfo, donde se ha mostrado que aproximadamente el 40% de los que presentan síntomas digestivos tienen una alteración de la permeabilidad intestinal y que esta se relaciona con la gravedad de los síntomas²⁸.

El metano se ha asociado con el estreñimiento y con una disminución del tránsito colónico, pero sus mecanismos no se conocen. Se ha estudiado el efecto del metano en íleon de cobaya y se ha mostrado que produce un aumento de la contracción, que se abole por tetradotoxina y atropina, lo que señala que sus efectos son mediados por vía colinérgica²⁹.

Se han identificado diferentes factores fisiológicos que participan en la génesis de los síntomas, pero no se ha producido ningún modelo para explicar cómo interactúan en la práctica. Un estudio de la Universidad de Leuven ha mostrado que los factores fisiopatológicos (hipersensibilidad, alodinia, alteración del tránsito, complianza, factores psicológicos) tienen un efecto aditivo sobre la gravedad de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida, como se puede comprobar en la tabla 2³⁰.

Aspectos clínicos y diagnósticos

Un estudio de interés desde el punto de vista práctico se centró en evaluar los factores relacionados con la satisfacción del paciente con el manejo de su SII. De los factores evaluados, la confianza del médico para manejar el SII resultó de gran importancia para una mayor satisfacción del paciente, lo que señala la necesidad de educar a los médicos involucrados en el cuidado de estos pacientes para mejorar su confianza³¹. Es destacable también un estudio en 2 cohortes de pacientes (una sueca y otra americana), donde se evaluó la asociación de incontinencia fecal al SII, que la situó en torno al 15-20% (superior a la esperada para la población general de la misma edad y sexo) y su clara asociación con el impacto de los síntomas sobre la calidad de vida³².

Dos estudios han sugerido previamente una prevalencia de en torno al 6% de insuficiencia pancreática exocrina en

Tabla 2 Relación entre el número de alteraciones fisiopatológicas e intensidad de síntomas en el síndrome del intestino irritable

	Sin alteración (n = 76)	1 alteración (n = 128)	2 alteraciones (n = 121)	> 3 alteraciones (n = 82)	ANOVA
IBSSS (<i>z-score</i>)	-0,55 ± 0,94	-0,22 ± 1,06	0,11 ± 0,96	0,37 ± 0,86	f = 14,0; p < 0,0001
Gravedad síntomas somáticos (<i>z-score</i>)	-0,47 ± 0,80	-0,30 ± 0,93	0,17 ± 0,91	0,68 ± 0,98	f = 26,7; p < 0,0001
IBSQOL emocional	60 ± 19	55 ± 24	44 ± 19	37 ± 17	f = 20,3; p < 0,0001
IBSQOL salud mental	82 ± 16	76 ± 22	65 ± 20	51 ± 20	f = 35,4; p < 0,0001
IBSQOL sueño	82 ± 16	76 ± 23	69 ± 24	58 ± 24	f = 15,3; p < 0,0001
IBSQOL energía	69 ± 24	58 ± 27	48 ± 24	35 ± 23	f = 25,0; p < 0,0001
IBSQOL función física	75 ± 20	74 ± 21	68 ± 20	57 ± 26	f = 11,8; p < 0,0001
IBSQOL comida	67 ± 20	64 ± 21	59 ± 18	55 ± 20	f = 6,3; p < 0,0001
IBSQOL rol social	71 ± 20	65 ± 23	56 ± 20	51 ± 24	f = 13,5; p < 0,0001
IBSQOL rol físico	64 ± 28	56 ± 31	47 ± 29	40 ± 28	f = 10,3; p < 0,0001
IBSQOL sexual	71 ± 23	70 ± 25	63 ± 25	50 ± 25	f = 8,2; p < 0,0001

IBSQOL: Irritable Bowel Syndrome Quality of Life; IBSSS: Irritable Bowel-Syndrome Severity Scale.

pacientes con SII-D, lo que podría suponer un cambio en los algoritmos diagnósticos para descartar pancreatitis crónica. En este sentido, un estudio ha evaluado de nuevo la presencia de insuficiencia pancreática exocrina en este grupo de pacientes mediante la determinación de elastasa fecal, y ha obtenido una prevalencia del 4,6%, si bien cuando se estudió mediante tomografía computarizada o ecoendoscopia la presencia de pancreatitis crónica, esta fue un evento raro³³.

Como nota curiosa que puede tener un interés práctico, señalar que un estudio retrospectivo ha sugerido que los pacientes con SII podrían tener una mayor cantidad de efectos adversos gastrointestinales con el clopidogrel³⁴.

En los aspectos diagnósticos, recientemente se ha señalado que los anticuerpos antivinculina y anti-CdtB (toxina B de distensión citoletal) diferencian el SII-D de otras causas de diarrea. Se ha presentado un estudio que compara los valores de estos anticuerpos en pacientes con SII-D, otros subtipos de SII y sujetos controles, y señala que estos anticuerpos podrían ser útiles para diferenciar a los pacientes con SII-D o SII-mixto frente a sujetos controles, pero no a los pacientes con SII-E³⁵. No obstante, un estudio mexicano que ha tratado de replicar los datos de los anticuerpos antivinculina y anti-CdtB en el diagnóstico de SII-D frente a otras causas, no pudo obtener los mismos resultados que los estudios originales americanos y sugiere que no son útiles como marcadores clínicos³⁶.

Tratamiento

Uno de los aspectos que más preocupan a los pacientes y en los que se están centrando múltiples estudios es la dieta. Existen discrepancias sobre los posibles beneficios de una dieta sin gluten. Un estudio canadiense ha señalado que la determinación de los IgG antigliadina pudiera ser una buena forma de estratificar a los pacientes para predecir la respuesta a una dieta sin gluten, aunque estos datos requieren ser confirmados³⁷.

La dieta FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) es una de las posibilidades

terapéuticas más discutidas en los últimos años. Se han presentado varios estudios centrados en esta dieta. En un estudio comparativo entre controles y pacientes con SII-D con dieta baja en FODMAP se ha podido demostrar que la dieta baja en FODMAP normaliza la permeabilidad intestinal, y que este efecto está probablemente mediado por cambios en la microbiota y que disminuye la sensibilidad visceral debida a mecanismos periféricos³⁸. En otro estudio se comparó los efectos de una dieta baja y alta en FODMAP en pacientes con SII, y evaluó los cambios clínicos, el metaboloma urinario y los cambios en la microbiota. La mejoría clínica se asoció a una reducción en determinados metabolitos urinarios, especialmente la histamina (lo que sugiere la participación de mecanismos de activación alérgica en los síntomas) y un cambio en la microbiota, esencialmente la disminución relativa de determinadas especies productoras de butirato, lo que a largo plazo podría tener efectos deletéreos³⁹.

Sin lugar a dudas, el estudio más relevante en relación con la dieta FODMAP fue la presentación de los resultados de un estudio americano que comparó la dieta FODMAP con las recomendaciones dietéticas tradicionales (NICE). En este estudio se incluyeron 171 pacientes con SII-D. Ambas dietas mostraron una mejoría de los síntomas similar cuando se atendía a la mejoría global, pero, centrándose en síntomas específicos, la dieta FODMAP obtenía mejores resultados clínicos (tabla 3), lo que sugiere que para algunos pacientes con SII-D la dieta FODMAP puede ser una excelente alternativa⁴⁰. Además, de forma global, la dieta FODMAP produjo una mejoría significativa de la calidad de vida comparada con la dieta tradicional⁴¹. Más aún, este estudio identificó un potencial marcador genético para predecir la respuesta a la dieta FODMAP, en concreto una variante de la TPH1 (triptofano hidroxilasa)⁴². En la misma línea de la búsqueda de un predictor de respuesta a la dieta baja en FODMAP, un estudio mexicano mostró que la única variable asociada con respuesta fue la presencia de depresión previa al inicio de esta, sin que otros factores (adherencia, edad, sexo, subtipo de SII) influyeran⁴³.

Tabla 3 Comparación entre dieta baja en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) y dieta tradicional para el síndrome del intestino irritable (SII), según recomendaciones NICE

	Dieta baja FODMAP	Dieta tradicional para SII	p
Alivio adecuado	22 (54%)	18 (47%)	0,5764
Score compuesto	13 (31%)	4 (10%)	0,0223
Dolor abdominal	24 (57%)	9 (23%)	0,0018
Consistencia de heces	15 (34%)	8 (21%)	0,1678

La inmunoglobulina bovina es una terapia nutricional que se ha mostrado eficaz en algunas condiciones que cursan con diarrea. Un pequeño estudio con 15 pacientes con SII-D ha mostrado que la inmunoglobulina bovina es eficaz para los síntomas de diarrea en estos pacientes, aunque el mecanismo no está claro, ya que no modifica la permeabilidad intestinal ni la composición de ácidos biliares⁴⁴.

Ante la ausencia de un estándar de tratamiento, un metaanálisis ha planteado la necesidad de considerar no solo la eficacia de los tratamientos comparados con placebo (definido como NNT –*number needed to treat*–), sino también los potenciales efectos adversos evaluados como el NNH (*number needed to harm*). Para ello revisaron todos los estudios publicados y calcularon el NNT y el NNH para los tratamientos disponibles, y ofrecieron unos números comparativos que se pueden utilizar para el cálculo del coste-beneficio⁴⁵.

Uno de los tratamientos que son eficaces en el SII sin estreñimiento es la rifaximina, aunque el mecanismo es poco conocido. Un estudio ha profundizado en este aspecto estudiando el tránsito colónico, la permeabilidad de la mucosa, los ácidos biliares, los ácidos grasos de cadena corta y la microbiota en 24 pacientes con SII sin estreñimiento. No pudo detectar cambios sustanciales, excepto cambios en el tránsito colónico, una modesta disminución de la riqueza de la microbiota y un descenso de los valores de butirato, que en ningún caso explican los beneficios del tratamiento⁴⁶.

La linaclotida y la plecanatida son 2 fármacos de reciente incorporación que cuentan con suficientes estudios para avalar su eficacia tanto en SII-E como en EF. Se presentó un metaanálisis muy completo de ambos fármacos, cuyos resultados confirman estos aspectos⁴⁷ (tabla 4).

Se ha presentado un estudio realizado en China de fase III, que compara linaclotida con placebo. En este estudio, la linaclotida obtuvo una respuesta en el 60% de los pacientes

comparada con el 49% obtenido por el placebo, con una frecuencia de diarrea del 9,4%⁴⁸. Un estudio británico multicéntrico ha mostrado resultados de la linaclotida en el SII-E en la práctica clínica real, y ha obtenido una reducción significativa de la IBSSS (Irritable Bowel-Syndrome Severity Scale) y de los síntomas de estreñimiento, con una respuesta a las 12 semanas del 36%; el efecto adverso más frecuente fue la diarrea, en el 21% de los pacientes⁴⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Intl.* 1990;3:159-72.
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut.* 1999;45 Suppl 2:1143-7.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-91.
- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-79.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1368-79.
- Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1380-92.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. *Gastroenterology.* 2016;150:1393-407.

Tabla 4 Resultados del metaanálisis de linaclotida y plecanatida, tanto en el síndrome del intestino irritable (SII) como en el estreñimiento crónico (CIC)

Fármaco	Enfermedad	Dosis	Retirada por diarrea	Diarrea como efecto adverso	Eficacia
Linaclotida	SII	290 o 300 µg/día	15,39 (4,19-56,55)	8,02 (5,20-11,37)	2,43 (1,48-3,98)
Plecanatida	SII	3 mg/día	11,68 (0,64-214,49)	18,73 (1,06-329,89)	2,19 (1,14-4,22)
Linaclotida	CIC	145 o 150 µg/día	6,35 (1,98-20,33)	3,61 (2,29-5,70)	3,38 (1,69-6,78)
Plecanatida	CIC	3 mg/día	3,79 (1,48-9,71)	3,85 (1,83-8,11)	1,99 (1,57-2,51)
Plecanatida	CIC	6 mg/d	3,92 (1,29, 11,95)^	3,83 (2,01, 7,30)^	1,90 (1,46, 2,47)

8. Mearin F, Lacy BE. Diagnostic criteria in IBS: useful or not? *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:791-801.
9. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, Farup PG. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1195-203.
10. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2767-76.
11. Palsson OS, Van Tilburg MA, Simren M, Sperber AD, Whitehead WE. Population prevalence of Rome IV and Rome III irritable bowel syndrome (IBS) in the United States (US), Canada and the United Kingdom (UK). *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S739-40.
12. Simren M, Törnblom H, Palsson OS, Van Tilburg MA, Van Oudenhove L, Tack JF, et al. Visceral Hypersensitivity is Associated With GI Symptom Severity in Functional GI Disorders: Consistent Findings From Five Different Patient Cohorts. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S82.
13. Tack JF, Van Oudenhove L, Vanheel H, Carbone F, Törnblom H, Palsson OS, et al. Additive Effect of Pathophysiological Mechanisms in Determining Symptom Severity in Functional Dyspepsia. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S58-S59.
14. Nakamura K, Tomita T, Oshima T, Ogawa T, Hara K, Yamasaki T, et al. A Double-Blind Placebo Controlled Study of Acotiamide Hydrochloride for Efficacy on Gastrointestinal Motility of Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S159.
15. Han G, Lee H, Ko S-J, Kim J, Kim J, Napadow V, et al. Acupuncture for the Treatment of Functional Dyspepsia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S928.
16. Yu D, Ramsey FV, Norton NJ, Gaetano T, Norton W, Parkman HP. Impaired Quality of Life in Gastroparesis: Relationships to Symptoms of Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S718.
17. Parkman HP, Yates KP, Hallinan E, Pasricha PJ, Farrugia G, Hasler WL, et al. Factors Contributing to the Impaired Quality of Life in Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S718.
18. Schey R, Saadi M, Midani D, Roberts A, Parkman HP. Domperidone to Treat Symptoms of Gastroparesis: Benefits and Risks From a Large Single Center Cohort. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S719.
19. Sanaka MR, Thota PN, Jegadeesan R, Hayat U, Lopez R, Murthy S, et al. Gastroesophageal Reflux After PerOral Endoscopic Myotomy Compared to Other Treatment Modalities of Achalasia. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S457.
20. Sawas T, Karthik R, Geno DM, Enders F, Katzka DA. Achalasia Treatment Follow Up Decades Later. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S459.
21. Whitehead WE, Palsson OS, Van Tilburg MA, Simren M. Age but Not Sex Affects the Sensitivity of the Rome IV Diagnostic Criteria for IBS. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S738.
22. Kanazawa M, Miwa H, Nakagawa A, Kosako M, Akiho H, Fukudo S. Abdominal Bloating Is the Most Bothersome Symptom in Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C): A Large Population-Based Internet Survey in Japan. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S735.
23. Bouchoucha M, Bon C, Mary F, Airinei G, Bejou B, Benamouzig R. Adult Patients Who Were Breastfed Present More Frequently Non-Diarrheic Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S733.
24. Orand AC, Naliboff BD, Shih W, Presson A, Mayer EA, Chang L. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 (CRH-R1) Polymorphisms are Associated With Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Acoustic Startle Response (ASR). *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S946-7.
25. Katsumata R, Shiotani A, Matsumoto H, Fujita M, Haruma K. TPH1 and 5-HTT Gene Polymorphisms Affect Quality of Life of the Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S947-8.
26. Nasser Y, Petes C, Simmers C, Gee K, Vanner S. CD4+ T Cell Derived TNF α Is Elevated in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S950.
27. Jordan CM, Piskorz MM, Di Carlo MB, Lopez F, Tevez A, Stefanolo JP, et al. Use of a Serum Cytoquine Panel in Patients With Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Healthy Controls. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S951.
28. Zhang B, Verne M, Verne GN, Zhou Q. Mechanisms of Gastrointestinal Symptoms in Gulf War Illness. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S740.
29. Park YM, Lee YJ, Hussain Z, Park H. Action Mechanism of Methane Gas Produced by Enteric Microbiota on Ileal Motor Function. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S951.
30. Simren M, Törnblom H, Palsson OS, Van Tilburg MA, Van Oudenhove L, Whitehead WE, et al. Additive Effect of Pathophysiological Factors on Patient Reported Outcomes in IBS. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S953.
31. Lindfors P, Fuentes G, Lindfors A, Törnblom H, Simren M, Ljòtsson B. Patient Satisfaction With IBS-Care Correlates With the Physician's Confidence in Managing IBS-Patients: A Preliminary Investigation. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S736.
32. Simren M, Palsson OS, Heymen S, Bajor A, Törnblom H, Whitehead WE. Fecal Incontinence in Irritable Bowel Syndrome (IBS): Prevalence and Associated Factors in Swedish and American Patients. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S731-2.
33. Talley NJ, Holtmann G, Nguyen NQ, Gibson PR, Bampton PA, Veysey M, et al. Prevalence of Undiagnosed Pancreatic Exocrine Insufficiency in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S737.
34. Soghomonyan S, Grants I, Ochoa-Cortes F, Abdel-Rasoul M, Davila V, Zhang C, et al. Retrospective Analysis in IBS Patients Reveals a Higher Incidence of GI Symptoms in Plavix Patients Influenced by Age and Gender. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S742.
35. Rezaie A, Morales W, Marsh E, Lembo A, Kim JH, Weitsman S, et al. Assessment of Anti-Vinculin and Anti-CdtB Antibodies in IBS Subtypes. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S62.
36. Remes JM, Galvez-Rios S, Rivera XJ, Sanchez LA, Vivanco-Cid H, Corona C, et al. Anti-Vinculin and Anti-CdtB Antibodies in Mexican Subjects: A Case Control Study. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S952.
37. Pinto MI, Nardelli A, McCarville J, Borojevic R, Hansen S, Brar R, et al. Improvement of Gastrointestinal Symptoms After Gluten-Free Diet in Patients With Irritable Bowel Syndrome Is Dependent on the Presence of Anti-Gliadin Antibodies. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S743-4.
38. Zhou SY, Eswaran SL, Wu X, Chey WD, Owyang C. Low FODMAP Diet Modulates Visceral Nociception by Changing Gut Microbiota and Intestinal Permeability in IBS. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S63-4.
39. Vanner S, McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, et al. FODMAPs Alter the Metabolome and Symptoms in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S62-3.
40. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Jackson K, Ball S. A United States, Randomized, Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in Adults With IBS-D: Primary and Key Secondary Endpoints. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S160.
41. Eswaran SL, Chey WD, Jackson K, Pillai SG, Chey SW, Han-Markey T. A Low FODMAP Diet Improves Quality of Life, Reduces Activity Impairment, and Improves Sleep Quality in Patients

- With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea: Results From a U.S. Randomized, Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S172.
42. Merchant JL, Potenhauer A, Eswaran SL, Jackson K, Chey WD. A US, Randomized, Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs NICE Guidelines in Adults IBS-D Adults: Predictive Value of a Tryptophan Hydroxylase 1 (TPH1) Promoter Variant. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S953.
43. Galvez-Rios S, Rivera XJ, Taboada HA, Sanchez-Maza YJ, Rascon O, Perez-Luna E, et al. Effects and Predictors to Response of a Low FODMAP Diet compared to a High FODMAP Diet. Results of a Short Term, Randomized, Crossover Study in Mexico. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S742-3.
44. Feliciano NV, Camilleri M, Acosta A, Carlson P, Eckert DJ, O'Neill J, et al. An Open-Label Study Evaluating Symptoms and Potential Mechanisms of Serum-Derived Bovine Immunoglobulin/Protein Isolate (SBI) in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D). *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S948.
45. Bielefeldt K, Dudekula A, Levinthal DJ. The Value of Care: A Meta-Analytic Approach to Frame Benefits, Harms and Costs of Care in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S734-5.
46. Acosta A, Camilleri M, Shin A, Nord SL, O'Neill J, Gray AV, et al. Effects of Rifaximin on Transit, Permeability, Fecal Microbiome, and Organic Acid Excretion in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blinded Trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S948-9.
47. Shah ED, Pimentel M, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Linaclotide and Plecanatide in Treating Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C) and Chronic Idiopathic Constipation (CIC): A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S739.
48. Yang Y, Fang JY, Guo X, Dai N, Shen X, Yang Y, et al. Efficacy and Safety of Linaclotide in Patients With IBS-C: Results From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in China and Other Regions. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S741.
49. Shearer J, Paine P, Rej A, Agrawal A, Ford AC. Efficacy of Linaclotide in Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Routine Clinical Practice: A Multicentre Experience. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S737-8.