

ALTERACIONES FUNCIONALES

Trastornos funcionales y motores digestivos

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

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

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

PALABRAS CLAVE

Trastornos funcionales digestivos;
Dispepsia funcional;
Síndrome del intestino irritable;
Estreñimiento funcional;
Incontinencia;
Motilidad digestiva;
Acalasia

Resumen

Padecer un trastorno funcional digestivo (TFD) no es fácil. Muchos pacientes preferirían tener una enfermedad orgánica y un informe médico en el que se describiesen los resultados de alguna prueba concluyendo que se observa una lesión. Por tanto, es fundamental adquirir nuevos conocimientos sobre las causas y tratamientos de estas dolencias. El objetivo de este capítulo es resumir de la manera más fácil y útil posible los trabajos más relevantes sobre TFD y trastornos motores digestivos presentados en el Congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología (DDW 2010).

Lo más destacable se refiere al estudio de los mecanismos patogénicos y búsqueda de nuevas terapias en trastornos muy prevalentes, como la dispepsia funcional, el síndrome del intestino irritable o el estreñimiento, pero también ha habido estudios interesantes en incontinencia, gastroparesia, síndrome de vómitos cílicos o acalasia.

Cada vez está más claro que los TFD son de origen multifactorial y que tanto los factores genéticos como ambientales, psicológicos, microinflamatorios y neuroinmunoendocrinos forman parte de su complejo puzzle. Cada año somos partícipes de los avances que se producen en el ámbito mundial con la esperanza de que repercutan en el bienestar de nuestros pacientes.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

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

Functional and motor gastrointestinal disorders

Abstract

Functional gastrointestinal (GI) disorders are difficult to live with. Many patients would prefer to have an organic disease and a medical report stating the results of a test providing evidence of a lesion. Therefore, further knowledge of the causes and treatment of these disorders is essential. The present article aims to summarize as simply and usefully as possible the most important studies on functional and motor GI disorders presented at the Congress of the American Gastroenterological Association (Digestive Disease Week 2010).

* Autor para correspondencia

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

Incontinence;
Gastrointestinal motility;
Achalasia

The most notable presentations concerned the pathogenic mechanisms and search for new therapies in highly prevalent disorders such as functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and constipation but interesting studies were also presented on incontinence, gastroparesis, cyclic vomiting syndrome and achalasia.

It is increasingly clear that functional GI disorders are caused by multiple factors and, therefore, that genetic, environment, psychological, microinflammatory and neuro-immune-endocrine factors form part of this complex puzzle. Each year, advances are made in distinct parts of the world, which will hopefully improve patient well-being.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Pasado, futuro y presente de los trastornos funcionales digestivos

Padecer un trastorno funcional digestivo (TFD) no es fácil. Muchos pacientes preferirían tener una enfermedad orgánica y un informe médico en el que se describiesen los resultados de alguna prueba concluyendo que se observa una lesión. Así, podrían decir a sus familiares y amigos que les han encontrado una úlcera, una inflamación en el colon o una alteración en los análisis. No tendrían que llegar a casa y volver a decir: "no me han encontrado nada".

Durante décadas, los médicos y la sociedad hemos dividido a los pacientes en 2 grupos diferenciados: "los que tienen algo" y los "que no tienen nada". Si no veíamos la lesión es que el paciente no tenía nada. Que conclusión tan ingenua y, al mismo tiempo, tan prepotente. No es el daño el ausente, es el método de observación el que falla. La realidad es contundente y perseverante, pero se necesita cierta metodología para entenderla. Los neurotransmisores, los fenómenos de hipersensibilidad visceral, la microinflamación y los mecanismos de intercomunicación entre el sistema nervioso y el digestivo no se ven a simple vista; pero no por eso dejan de existir.

En el pasado, el médico se ha preocupado de descartar "lesiones graves". Así, el paciente se quedaba más tranquilo, pero igual de molesto. Si riesgo a grandes equivocaciones se puede decir que la historia de los TFD se ha caracterizado por su escaso conocimiento fisiopatológico, por el poco interés por parte de la comunidad científica y por la incomprendión por parte de muchos profesionales sanitarios.

En el futuro es poco probable que se establezca ninguna diferencia entre enfermedades orgánicas y no orgánicas, lesiones visibles y no visibles. El descubrimiento de las claves concretas por las que los procesos de origen central activan mecanismos periféricos (y viceversa), el conocimiento de la inducción de los mecanismos postinfecciosos, los mecanismos inmunorreguladores, la activación de múltiples neurotransmisores, y otras muchas cosas que ahora ni nos imaginamos, harán que los TFD formen parte del grupo general de las enfermedades digestivas (del que nunca debieron salir).

El presente de los TFD es apasionante aunque lleno de incertidumbres (bueno, por eso es apasionante). Somos capaces de visualizar mediante técnicas de neuroimagen cambios en áreas cerebrales que participan en las vías sensitivas y emocionales que controlan el dolor visceral. Hemos

descubierto que algunas infecciones agudas dejan una huella en el tubo digestivo, por lo que determinados pacientes luego sufrirán molestias crónicas. Sabemos, gracias a estudios en animales de experimentación, que situaciones estresantes en edades muy tempranas de la vida favorecen fenómenos microinflamatorios digestivos e hipersensibilidad visceral en etapas más tardías. Es de esperar que el mejor conocimiento de los TFD conlleve a una mayor comprensión de las personas que los padecen. Ciento es que el paciente con TFD no se muere de su trastorno, pero éste le hace la vida insopportable.

Aspectos generales sobre la fisiopatología de los trastornos funcionales digestivos

En el dolor intervienen procesos sensitivos, cognitivos y emocionales. En este congreso se han presentado datos muy interesantes de cómo se conjugan los aspectos fisiológicos y psicológicos en la percepción del dolor visceral. Para ello se realizó un estudio en 120 voluntarios sanos a los que se les sometió a un estímulo doloroso (distensión esofágica con balón), y se evaluaron datos psicológicos (mediante cuestionarios) y fisiológicos (frecuencia cardíaca, tono vagal y cortisol); en un subgrupo se realizó además resonancia magnética-funcional cerebral durante los estímulos. Se comprobó la existencia de 2 fenotipos diferentes de sujetos: unos extrovertidos, con mayor tolerancia al dolor y aumento de la actividad simpática, y otros con rasgos de neuroticismo, menor tolerancia al dolor y aumento de la actividad parásimpática. Pero lo más interesante fue que las áreas cerebrales activadas durante el dolor fueron diferentes entre ambos grupos¹.

¿Y desde qué momento de nuestra vida interaccionan los aspectos fisiológicos y los psicológicos? Pues, posiblemente, desde mucho antes de lo que nos podamos suponer. De tal forma, al menos en el animal de experimentación, la irritación del estómago en el período neonatal predispone a la depresión y sensibiliza al estrés en la edad adulta; aún más, se comprobaron cambios moleculares en muestras de cerebro, incluyendo 5-HT1A, 5-HT2A, TrkB, NPYr1 y oxitocina². Pero no sólo cambios inflamatorios evidentes, también cambios en la microbiota intestinal, pueden hacer que el intestino del adulto sea más sensible. En otro estudio realizado en ratas se ha comprobado cómo la disbiosis inducida por antibióticos en las primeras etapas de la vida puede inducir hipersensibilidad visceral en la edad adulta³.

¡Qué interesante! (o al menos a nosotros nos lo parece). ¿Y en qué se traducen todos estos aspectos neurofisiológicos en el comportamiento de los pacientes en la vida real? Un ejemplo lo tenemos en un trabajo presentado por el grupo de Fukudo, en el que se concluye que los pacientes con síndrome del intestino irritable (SI) tienen una mayor rigidez cognitiva (dificultad de adaptación a cambios mentales) que se relaciona con una mayor actividad cerebral en la ínsula y menor actividad en la corteza prefrontal dorsolateral, y en las conexiones deficitarias entre los ganglios basales y la corteza prefrontal⁴.

¿Pero qué es antes, el huevo o la gallina? ¿Los trastornos psicológicos o los síntomas? En un estudio realizado en Australia se comprobó que, en sujetos sin síntomas digestivos, aquellos con trastornos psicológicos (ansiedad o depresión) tienen un mayor riesgo de desarrollar un TFD tras un seguimiento de 12 años⁵. Parece, por tanto, que las manifestaciones psicológicas no son sólo la consecuencia de las molestias digestivas crónicas, sino que pueden precederlas claramente.

Analizando los datos del mismo estudio de seguimiento poblacional se comprobó que las alteraciones psicológicas no sólo favorecen el desarrollo de nuevos TFD, sino que predisponen a la continuidad de éstos en el tiempo. Así, de 355 sujetos que reunían criterios de Roma II de algún TFD, el 70% continuaba teniéndolo al cabo de 12 años. La presencia de niveles de ansiedad elevados fue un factor predictivo independiente para continuar teniendo pirosis funcional, dolor torácico funcional o distensión abdominal funcional; a su vez, la presencia de niveles altos de depresión favorecía la continuidad de dolor torácico funcional, dispepsia funcional (DF) y distensión abdominal funcional⁶.

Y en todo este entramado de mecanismos psicológicos, estudios de neuroinmunología, fenómenos microinflamatorios, ¿cómo diferenciar lo orgánico de lo no orgánico? Hay trabajos que indican que en el colon de los pacientes con SI puede haber un aumento de linfocitos intraepiteliales y de eosinófilos, pero no se conocen con precisión los valores normales. A este respecto es de enorme interés el estudio Popcol, en el que se compararon de forma pareada las biopsias de las distintas zonas del colon de 90 controles sanos y 100 pacientes con SI. Los datos de presentan en la tabla 1 y pueden ser de gran ayuda a la hora de interpretar los estudios histológicos⁷.

Otro aspecto general y de relevancia clínica es la posible respuesta exagerada de los pacientes con TFD al placebo. Sin embargo, esta hipótesis se desmiente al comprobar que al aplicar en el laboratorio un fármaco placebo (crema supuestamente analgésica sin efecto) las expectativas y los resultados son iguales en enfermos con TFD, artritis y voluntarios sanos⁸.

Dispepsia funcional

Profundizando en los aspectos etiopatogénicos

Factores genéticos

Siempre que se habla de TFD se comenta la importancia de los factores genéticos. De hecho, en el SI ya se ha observado una asociación con determinados polimorfismos genéticos del gen del receptor 5HT2A. Esta asociación no se ha encontrado en la DF, ¡hasta ahora! Un grupo japonés ha estudiado los polimorfismos genéticos del gen del receptor 5HT2A en 73 pacientes con DF diagnosticados según criterios de Roma III comparándolos con 146 controles sanos. Estos investigadores detectaron un riesgo relativo de 4,7 de padecer DF asociado a la presencia de los 2 alelos 1483A del gen del receptor 5HT2A (homocigotos). Si se analizaban por separado los 2 tipos principales de DF, también se mantenía este riesgo asociado, de forma que en el síndrome de dolor epigástrico el riesgo asociado a dicho polimorfismo es de 4,8 veces y en el síndrome de distres posprandial es de 6,3 veces⁹. Por tanto, se puede concluir que la presencia de un determinado genotipo favorece el desarrollo de la DF.

Hipersensibilidad visceral

Ya se conoce desde hace tiempo que la acidificación del duodeno puede provocar síntomas dispépticos. Esto explicaría que muchos pacientes con DF mejoran de sus síntomas cuando inhibimos la secreción ácida. En un elegante trabajo presentado en este congreso, un grupo de investigadores japoneses estudió la correlación de los síntomas digestivos altos y la acidificación duodenal. Para ello fijaron una cápsula de pH Bravo con un hilo de nylon en el antró gástrico distal de 6 voluntarios sanos, de forma que la cápsula quedaba alojada en el duodeno. A continuación se les colocó una sonda nasogástrica por la que se perfundió, de forma

Tabla 1 Valores de linfocitos y eosinófilos (Eos) en el íleon terminal (IT) y colon de controles sanos y pacientes con síndrome del intestino irritable (SI)

Controles sanos	LIE/ 100 enterocitos (mediana)	Eos/ 5HPF (mediana)	Pacientes con SI	LIE/ 100 enterocitos (mediana)	Eos/ 5HPF (mediana)
IT (n = 64)	14,5	9	IT (n = 72)	17	14
Ciego (n = 84)	8	27	Ciego (n = 97)	9	33
CT (n = 87)	8	14	CT (n = 99)	9	18
CS (n = 90)	8	8	CS (n = 95)	10	11
R (n = 86)	7	3	R (n = 97)	8	3

CT: colon transverso; CS: colon sigmoide; LIE: linfocitos intraepiteliales; R: recto.

aleatorizada, o bien agua o bien ácido clorhídrico en el estómago durante 10 min (a las 24 y 48 h tras la colocación de la cápsula). Se registraron los síntomas cada 2 min durante 30 min mediante escala analógica visual, de forma que comprobaron que la presencia de síntomas fue más intensa durante la perfusión de ácido, tanto “sensación de pesadez epigástrica” como “dolor sordo epigástrico”. Cuando analizaron el pH duodenal comprobaron que la “sensación de pesadez epigástrica” no se correlacionaba con el tiempo de pH duodenal menor de 4, mientras que el “dolor sordo epigástrico” sí que se correlacionó¹⁰. Esto podría explicar la mejor respuesta a la inhibición ácida de los pacientes con DF de tipo dolor epigástrico.

Alteraciones en la motilidad

Todos sabemos que se han descrito alteraciones motoras en los pacientes con DF, y también que la correlación entre los síntomas y dichas alteraciones motoras no es buena. En un trabajo presentado en esta DDW estudiaron de forma retrospectiva la presencia o no de vaciamiento gástrico retardado en pacientes con DF que no respondían al tratamiento antisecretor. En estos casos se precisaba tratamiento con neuromoduladores (antidepresivos o antiepilépticos) para controlar sus síntomas, lo que teóricamente podría empeorar aún más el vaciamiento gástrico. Recogieron datos de 24 pacientes, 14 de los cuales tenían vaciamiento gástrico retardado y 10 no lo tenían. Los síntomas dispepsicos no fueron diferentes entre ambos grupos. Tras iniciar la terapia con neuromoduladores, el 70% de los pacientes refirió mejoría sintomática, independientemente de que tuviera vaciamiento gástrico enlentecido o no¹¹. Estos datos confirman la mala correlación entre las alteraciones motoras y los síntomas dispepsicos. Las alteraciones motoras existen, pero su peso relativo en la etiopatogenia de los trastornos motores digestivos ha ido perdiendo relevancia con el tiempo, mientras que las alteraciones en la sensibilidad visceral lo han ido ganando.

Factores psicológicos

Los factores psicológicos juegan un importante papel en los TFD. Un grupo de investigadores analizó si la presencia de síntomas gastrointestinales era más frecuente en pacientes con diabetes y los correlacionó con la presencia o no de ansiedad y depresión. Los resultados concluyeron que los pacientes diabéticos tenían más síntomas digestivos que los controles, en concreto, diarrea, saciedad precoz y distensión abdominal. Sin embargo, si se tenían en cuenta los factores psicológicos, tan sólo la saciedad precoz permanecía asociada a la diabetes, de forma que era la ansiedad más que la diabetes la que se asociaba con los otros síntomas digestivos¹².

Aspectos novedosos en el tratamiento de la dispepsia funcional

Tratamiento farmacológico

Aunque es reconocido el papel de la inhibición ácida en el control de los síntomas de la DF, en este congreso se presentaron nuevos datos de un trabajo realizado en Japón, en el que se comparó la eficacia de rabeprazol 10 mg/día (n = 49) con placebo (n = 49). En este estudio se incluyeron

pacientes con DF según criterios de Roma III. Se valoró la sintomatología mediante la escala GSRS que analiza síntomas gastrointestinales agrupados en distintos dominios (dolor abdominal, reflujo, diarrea, indigestión y estreñimiento). Los resultados obtenidos demostraron una mayor eficacia de rabeprazol a dosis bajas a las 4 semanas en el control de síntomas como la pirosis, la regurgitación o la náusea, pero no observaron diferencias estadísticas en los otros dominios¹³. Aunque el conjunto de pacientes con DF mejoró, parece claro que esta mejoría se produjo en los síntomas asociados al reflujo y quizás los resultados hubieran tenido una mayor transcendencia si hubiesen empleado alguna escala para valorar específicamente síntomas dispepsicos.

La acotiamida es un nuevo procinético cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, aumentando así la disponibilidad de acetilcolina en las sinapsis del sistema nervioso entérico. En los estudios preliminares se constató un efecto positivo en la DF sobre los síntomas individuales, la capacidad de aumentar el volumen de acomodación gástrica y de acelerar el vaciamiento del estómago. Con ello ha demostrado ser eficaz en mejorar síntomas como la plenitud posprandial, la distensión abdominal o la saciedad precoz, molestias presentes en pacientes con DF de tipo síndrome de distrés posprandial. En un estudio presentado en esta DDW 2010, un grupo de investigadores japoneses (este año los japoneses estuvieron tremadamente activos en la DF) valoró si esta respuesta sintomática estaba asociada a una mejoría en la acomodación gástrica o en la motilidad gastrroduodenal. Para ello utilizaron técnicas de ultrasonografía. Se compararon las modificaciones producidas en un grupo de pacientes con DF antes y después de recibir tratamiento con acotiamida (n = 19) con otro grupo que recibió placebo (n = 18). Los resultados concluyeron que la acotiamida mejoró significativamente tanto la tasa de vaciamiento gástrico como la acomodación gástrica, lo que se asoció a una mejoría de la sintomatología subjetiva¹⁴.

Eradicación de *Helicobacter pylori*

La erradicación de *Helicobacter pylori* sigue siendo una estrategia terapéutica controvertida en el manejo de pacientes con DF. En este congreso se han presentado un par de trabajos que pueden dar más luz al tema, en los que se valora el efecto de la erradicación a largo plazo. En el primero se incluyeron más de 400 pacientes con DF (Roma III) a los que se aleatorizó para recibir 2 tratamientos, por un lado omeprazol con claritromicina y amoxicilina, y, por otro, omeprazol con placebo, durante 10 días. La tasa de erradicación fue de casi el 90% en el grupo que recibió antibióticos y de algo más del 7% en el grupo que recibió placebo. Tras 12 meses de seguimiento se valoró la mejoría sintomática, la disminución de la puntuación sintomática y la tasa de percepción de bienestar general. En todos estos 3 parámetros, el grupo que recibió antibioterapia obtuvo unos resultados significativamente mejores que el grupo que recibió placebo (fig. 1)¹⁵.

En el segundo trabajo, realizado en Japón, ¡cómo no!, los investigadores presentaron datos a más largo plazo de un trabajo ya presentado en el congreso DDW 2008 (presentaron en aquel momento resultados a los 5 años de seguimiento).

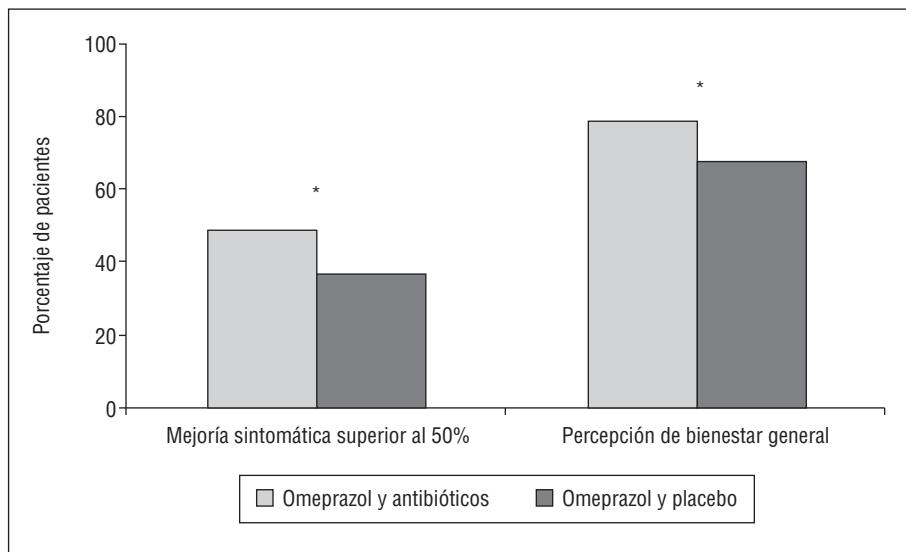


Figura 1 Respuesta terapéutica a los 12 meses según se hiciese tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* o no en pacientes con dispepsia funcional (* $p < 0,05$).

to). Ahora mostraron datos de seguimiento a 10 años, en los que se valoró la evolución de distintos síntomas dispépticos, como dolor abdominal superior, pirosis, regurgitación, náusea, vómitos, plenitud abdominal y anorexia. Se compararon 2 grupos de pacientes, uno a los que se erradicó *H. pylori* ($n = 56$) y otro en los que no se erradicó ($n = 30$). Prácticamente todos los síntomas evaluados mejoraron en el grupo en el que se erradicó la bacteria, excepto la pirosis y la plenitud abdominal, que empeoraron. Los investigadores observaron también un aumento en el índice de masa corporal asociado a este empeoramiento de síntomas¹⁶. Con respecto a la pirosis, estos resultados confirman algo que a todos nos había parecido observar en nuestras consultas, y que parece ser que si mejoramos los síntomas dispépticos los pacientes tienden a engordar y aparecen entonces síntomas de reflujo gastroesofágico.

Síndrome del intestino irritable

Genética

La etiología del SII sigue siendo desconocida, pero muchos datos apuntan a un componente genético. Un estudio ha demostrado que la asociación entre factores psicológicos (ansiedad y depresión) y SII no tiene aparentemente una base genética¹⁷. De hecho, la base genética del SII parece bastante más compleja que la simple asociación de uno o un pequeño grupo de genes. Un estudio de un gran número de genes relacionados con la serotonina ha señalado que el SII parece más relacionado con la sumación del efecto de múltiples genes con un efecto pequeño individualmente¹⁸. Un estudio de los polimorfismos del gen de la triptófano-hidroxilasa mostró también ciertas relaciones con los síntomas del SII, lo que se puede interpretar en el mismo sentido¹⁹. Aunque no estrictamente genético, resultó interesante un trabajo que evaluó diferentes metabolitos séricos en pacientes con SII, mostrando diferencias en las concentraciones de serotonina, tirosina y fenilalanina entre los diferentes subtipos de SII y controles²⁰.

Subtipos clínicos y gravedad

La clasificación en subtipos del SII se basa en los criterios internacionalmente aceptados (Roma III actualmente) pero requiere que los pacientes comuniquen de forma relativamente precisa sus síntomas. Un estudio italiano ha evaluado si la clasificación se realiza mejor utilizando un cuestionario o un diario de síntomas, mostrando que para la mayoría de los pacientes con subtipos de diarrea y estreñimiento es suficiente el uso de un cuestionario, mientras para los pacientes con subtipo mixto o inespecífico es preferible un diario²¹.

Respecto a la medida de gravedad, hay un considerable debate respecto a la utilidad de las actuales escalas y en qué medida son útiles. Dos trabajos presentados proporcionan apoyo al uso de estas escalas. Spiegel et al muestran en su trabajo que las actuales medidas de gravedad del SII se correlacionan con la respuesta al tratamiento, lo cual indirectamente indica su utilidad en la práctica²². Lackner et al han presentado un trabajo realizado en más de 100 pacientes con SII con un detallado estudio psicológico donde ponen en duda la validez de constructo de las actuales escalas; demuestran que una gran parte de la variabilidad de las medidas de gravedad depende de variables psicológicas y no en realidad de los síntomas específicos que intentan medir²³. Tal vez no sean medidas perfectas ni precisas, pero parecen claramente útiles.

Tratamiento

Los espasmolíticos representan una alternativa terapéutica frecuentemente utilizada, aunque los ensayos clínicos para sostener su eficacia incluyen un número pequeño de pacientes y, en general, son de baja calidad. Destacan, por ello, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico europeo en el que se aleatorizaron 356 pacientes con SII sin estreñimiento para recibir 40 mg de bromuro de otilonio o placebo, demostrándose la superioridad del fármaco activo para el alivio global de los síntomas del SII²⁴. La potencialidad del análogo del GLP-1 en el tratamiento del SII también es destacable. Un estudio ha demostrado que el GLP-1

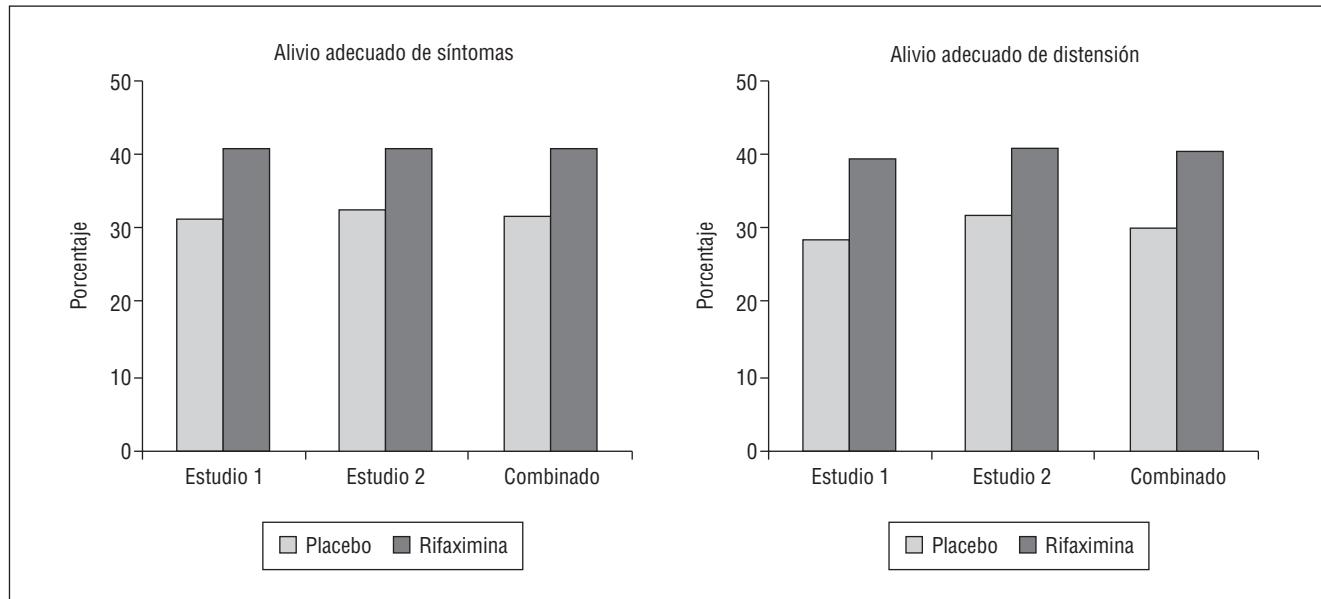


Figura 2 Eficacia del tratamiento a las 12 semanas con rifaxima durante 2 semanas en 2 estudios con pacientes con síndrome del intestino irritable (SI) sin estreñimiento con síntomas leves-moderados (estudio 1, n = 623; estudio 2, n = 637).

tiene una acción inhibitoria de la motilidad antral e intestinal, tanto en controles como en pacientes con SI²⁵. Más aún, una encuesta entre pacientes con SI presentada por Spiegel et al ha concluido que más de la mitad de ellos utilizaría un análogo del GLP-1 de administración subcutánea para aliviar los episodios de dolor grave asociados con el SI²⁶.

Entre los resultados presentados destaca un ensayo doble ciego controlado con placebo con rifaxima, un antibiótico no absorbible, en pacientes con SI no estreñidos, mostrando la eficacia del fármaco (fig. 2)²⁷. Un trabajo basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas ha sugerido, basándose en el análisis de 65 pacientes, que hasta en un 30% de los pacientes con SI que tienen un test de lactulosa positivo y no obtienen una respuesta duradera al tratamiento antibiótico, sus síntomas se podrían deber a causas alternativas (anatómicas, neuropáticas, fármacos, etc.)²⁸. Un estudio abierto, no controlado, que incluyó 43 pacientes ha mostrado que el tratamiento con rifaxima induce una mejoría a 1 mes de los síntomas (dolor, alteración del tránsito, distensión) en niños con SI que presentaban un test de lactulosa positivo²⁹.

En el área de los probióticos destaca un ensayo aleatorizado con *Lactobacillus plantarum* realizado en la India, que demuestra una eficacia superior al placebo frente al dolor y la distensión³⁰. Otro estudio asiático mostró los resultados de un ensayo doble ciego de grupos paralelos comparando una mezcla de 7 probióticos con placebo, obteniendo un beneficio terapéutico del 40% aunque el estudio tan sólo incluyó 47 pacientes con SI con predominio de diarrea³¹.

La hipótesis serotoninérgica ha conducido al desarrollo de varios fármacos para el tratamiento del SI. Se han presentado los resultados de un estudio fase II con un inhibidor de acción local de la serotonina (LX1031), en el que se aleatorizaron 155 pacientes con SI-diarrea o mixto, mostrando una buena tolerancia y seguridad a las 4 semanas y un significativo beneficio comparado con el placebo³².

Finalmente, destacar la presentación de un ensayo en fase II del AST-120, un adsorbente de carbón activado esférico, que muestra unos discretos resultados positivos³³, pero que plantea una posible línea futura de investigación.

Tratamiento del estreñimiento

En primer lugar, destacar la demostración (no había ningún ensayo previo relevante) de la eficacia de 2 laxantes de uso habitual: el picosulfato sódico y el docusato. Muller-Lissner et al han presentado 2 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, de idéntico diseño y con una excelente calidad metodológica, para evaluar la eficacia del picosulfato sódico³⁴ y el docusato³⁵ en pacientes con estreñimiento crónico funcional. Ambos fármacos fueron notablemente más eficaces que el placebo para mejorar el número de deposiciones y los síntomas asociados al estreñimiento, así como la calidad de vida, mostrándose además que estos efectos persistían durante todo el período de tratamiento. Además, un análisis global de los 2 ensayos demostró que los pacientes eran capaces de regular por sí mismos de forma eficaz la dosis del laxante y de la medición de rescate para obtener el beneficio terapéutico adecuado³⁶.

Con respecto a los fármacos en desarrollo, se han presentado datos respecto a la utilización a largo plazo de prucaloprida, un agonista 5HT4 aprobado por la Agencia Europea para su uso en mujeres con estreñimiento crónico. Después de hasta 30 meses de uso de prucaloprida, con un total de 2.021 pacientes-año, la tasa de efectos adversos graves fue similar a la observada en los estudios doble ciego y no hubo ningún fallecimiento relacionado con el fármaco³⁷. Asimismo, los estudios abiertos a largo plazo demuestran que la eficacia del fármaco se mantiene a largo plazo³⁸.

La lubiprostone es un activador de los canales CIC-2, que aumenta la secreción de cloro hacia la luz intestinal,

y que ha demostrado en ensayos fases 2 y 3 su eficacia en el estreñimiento. Ha sido aprobado su uso por la FDA en esta indicación. Un interesante estudio experimental en ratas ha mostrado que este fármaco produce una disminución dependiente de la dosis de las lesiones intestinales por antiinflamatorios no esteroideos, sugiriendo que este efecto parece deberse a la activación del receptor EP-4³⁹. La lubiprostone es eficaz en el estreñimiento asociado al SII⁴⁰ y en el estreñimiento secundario a opiáceos, aunque esta última ha sido puesta en duda por la aparente falta de eficacia en pacientes bajo tratamiento con metadona. Sin embargo, un estudio ha demostrado que la falta de activación de los canales del cloro por la lubiprostone es específica de la metadona y no ocurre con otros opiáceos como la morfina⁴¹; más aún, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que incluyó 443 pacientes con dolor crónico no oncológico bajo tratamiento con opiáceos, ha demostrado una clara superioridad de la lubiprostone sobre el placebo para el alivio del estreñimiento y las molestias abdominales⁴².

La linaclotida es un agonista de la guanilatociclasa C que también produce un aumento de la secreción intestinal de cloro. Se han presentado los resultados de 2 ensayos idénticos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de fase 3, incluyendo conjuntamente más de 1.200 pacientes, demostrando la eficacia y seguridad del fármaco (fig. 3)⁴³. A pesar de que el objetivo primario era muy exigente, como lo demuestra que tan sólo un 3% de los pacientes tratados con placebo obtuviera respuesta, una proporción considerable de enfermos respondió a las 2 dosis de linaclotida ensayadas (el 16 y el 21% en un ensayo, y el 19 y el 21% en el segundo), siendo el principal efecto adverso la diarrea. Más aún, en estos ensayos se recogió información acerca de la

modificación en la calidad de vida, demostrándose claramente el beneficio del fármaco⁴⁴. Uno de los ensayos incluyó además un período posterior en el que los pacientes se aleatorizaron para cambiar de la rama de tratamiento activo a placebo o viceversa, o seguir recibiendo el fármaco, mostrándose claramente que el beneficio clínico se relaciona con el fármaco activo⁴⁵.

Una aproximación llamativa al tratamiento del estreñimiento que se presentó fue la inhibición del transportador ileal de sales biliares (IBAT). Un ensayo aleatorizado sueco ha mostrado que el A3309, un inhibidor del IBAT, es capaz de disminuir el tiempo de tránsito colónico y aumentar la frecuencia defecatoria cuando se administra durante 14 días⁴⁶. Aún resta por saber cuál es la seguridad del fármaco cuando se administra de forma prolongada.

Finalmente, es destacable un estudio relativo al tratamiento quirúrgico del estreñimiento, en concreto de la resección rectal transanal (STARR) en pacientes con estreñimiento obstructivo. Patel et al presentaron los resultados del procedimiento en 37 pacientes, todas ellas mujeres con un rectocele y el 82% con intususcepción asociada. Aunque el 42% sufrió alguna complicación posquirúrgica, el resultado tras 19 meses de seguimiento fue catalogado como excelente o bueno por el 71% y como adecuado por el 23%⁴⁷. Aunque estos 37 pacientes representaron tan sólo una minoría (2% de los 1.580 pacientes evaluados, este estudio señala la utilidad del procedimiento en pacientes muy seleccionados.

Trastornos motores esofágicos

En este congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología se han presentado algunos trabajos acerca de la mo-

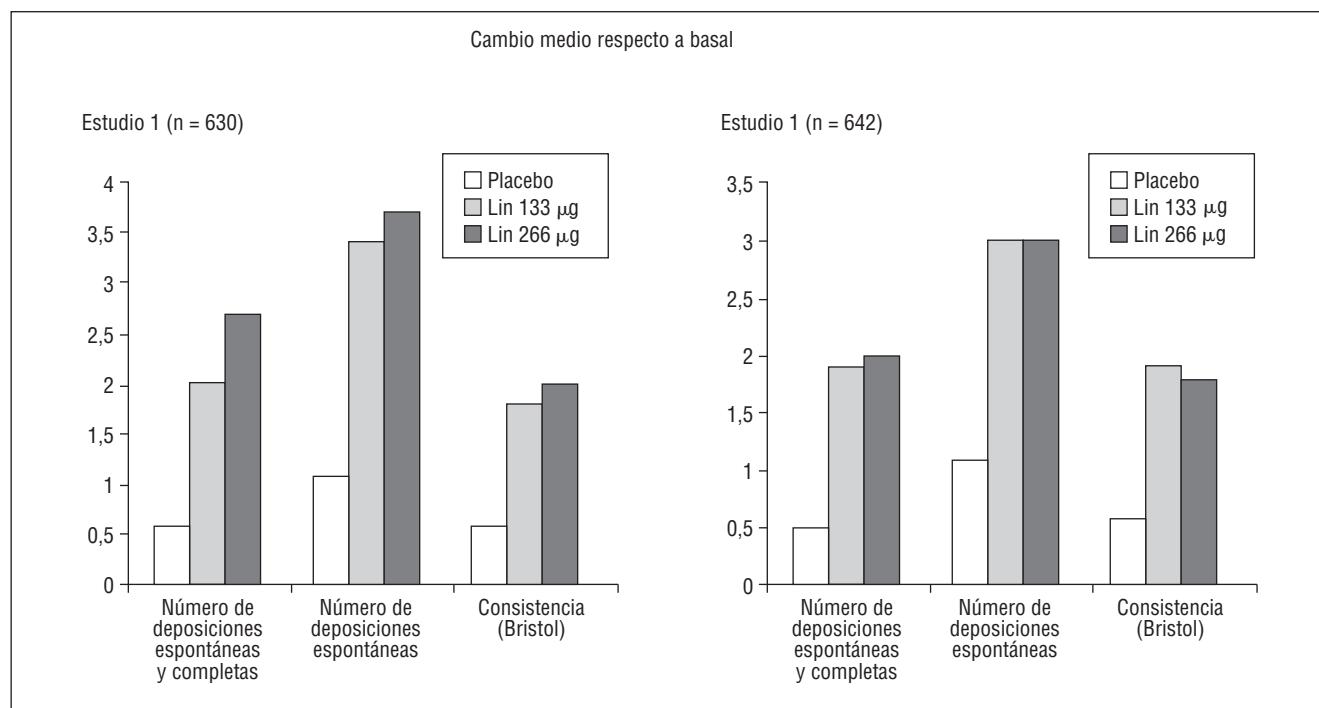


Figura 3 Eficacia del tratamiento con linaclotida administrada 1 vez al día en pacientes con estreñimiento a las 12 semanas.

tilidad esofágica que merece la pena destacar. En primer lugar, uno que compara la correlación diagnóstica según se utilicen los criterios manométricos convencionales o los dictaminados según la clasificación de Chicago para la manometría de alta resolución. De 95 pacientes consecutivos, el diagnóstico fue de normalidad en 37 de acuerdo a los criterios convencionales y en 21 según la clasificación de Chicago (concordancia del 71%). Los nuevos criterios diagnostican más alteraciones peristálticas esofágicas a expensas de menos acalasias⁴⁸. La importancia práctica y las implicaciones terapéuticas de estas diferencias aún están por determinar.

Otro estudio muy interesante es el que ha comparado de forma aleatorizada 2 tratamientos para la acalasia y evaluado los resultado a los 2 años. Tanto la dilatación neumática endoscópica (n = 94) como la miotomía por vía laparoscópica (n = 106) fueron eficaces (entre el 92 y el 87%); hubo 4 perforaciones tras la dilatación y la presión del esfínter esofágico inferior disminuyó más tras la cirugía⁴⁹. El estudio continúa y el tiempo dirá si, a más largo plazo, existen diferencias.

Síndrome de vómitos cílicos

De vez en cuando aparece por nuestra consulta un paciente con síndrome de vómitos cílicos. Se presentó en el DDW 2010 una revisión acerca de las características de estos pacientes, concluyendo que frecuentemente aquejan comorbilidades psiquiátricas, que —en contra de lo que ocurre en niños—la asociación de migrañas es infrecuente, y que el uso de cannabis (y la utilización compulsiva de baños o duchas de agua caliente) está presente en muchos casos⁵⁰.

Gastroparesia

Definiendo la sintomatología

Aunque los síntomas típicos de la gastroparesia son la saciedad precoz, la náusea y el vómito, se ha reconocido la asociación de dolor abdominal a dichos síntomas en estudios previos. Para evaluar las características y la importancia del dolor abdominal se presentó en este congreso un estudio realizado en 55 pacientes con gastroparesia diagnosticada por gammagrafía, en el que se registraron mediante cuestionarios los síntomas gastrointestinales (Patient Assessment of GI symptoms), la calidad de vida (Patient Assessment of GI QoL) y el dolor abdominal. El dolor abdominal se observó en el 89% de los pacientes, era principalmente epigástrico (47%) e intermitente en dos tercios de los casos. Con frecuencia era nocturno (76%) e impedía conciliar el sueño en el 63% El dolor abdominal no se correlacionó con la tasa de vaciamiento gástrico y afectó de forma importante la calidad de vida. Los autores concluyen que el dolor abdominal es un síntoma fundamental en la gastroparesia, comparable en ese sentido a la náusea y más grave que el vómito, y que, por tanto, debería incluirse sistemáticamente en la valoración clínica⁵¹.

Tratamiento farmacológico

Optimizando el tratamiento con viejos procinéticos

La domperidona es uno de los procinéticos más antiguos de la farmacopea de la gastroparesia. Su eficacia y sus efectos secundarios parecen estar condicionados genéticamente. En 2 estudios presentados por el mismo grupo de investigadores se pudo demostrar cómo determinados polimorfismos genéticos se asociaban tanto con la efectividad como con los efectos secundarios, o con la dosis de domperidona en pacientes con gastroparesia. Esto nos permite optimizar el tratamiento tanto ajustando la dosis como previendo los efectos secundarios tras la administración de domperidona según la carga genética individual^{52,53}.

Nuevos tratamientos

Es curioso que la eritromicina, un antibiótico, sea el mejor procinético para la gastroparesia. Pero la eritromicina tiene bastantes desventajas: además de las propias de ser un antibiótico (resistencias, sobreinfección por hongos, etc.) alarga el período QT y puede causar arritmias cardíacas, e interactúa con otros fármacos inhibidores del citocromo p450. La azitromicina es otro macrólido que también aumenta la motilidad gastroduodenal, pero que no actúa sobre este citocromo. En este congreso se presentaron datos que demostraban que la azitromicina acelera el vaciamiento gástrico de los pacientes con gastroparesia del mismo modo que la eritromicina. Los autores concluyen que debido a su vida media más larga, su mejor perfil de seguridad y sus menores interacciones farmacológicas azitromicina es preferible a eritromicina⁵⁴.

El TZP-101 es la denominación de un potente agonista de los receptores de la grelina, que ha demostrado acelerar el vaciamiento gástrico y mejorar los síntomas gastrointestinales de pacientes con gastroparesia diabética. En este congreso se evaluó la eficacia del fármaco en pacientes con gastroparesia grave y con síntomas importantes que precisaron ingreso hospitalario. Durante 4 días se administró TZP-101 intravenoso a 17 pacientes a distintas dosis y placebo a otros 6 pacientes. La dosis más eficaz de TZP-101 fue la de 80 µg/kg, con la que se observó mejoría significativa sobre placebo, tanto valorando específicamente la náusea y el vómito como valorando la mejoría global de los síntomas gastroparéticos. Los autores concluyen que en este subgrupo de pacientes con gastroparesia diabética especialmente graves el TZP-101 puede ser una ayuda terapéutica⁵⁵.

Tratamiento no farmacológico

El marcapasos gástrico, es decir la estimulación eléctrica del estómago (Enterra®), se viene utilizando desde hace más de una década en el tratamiento de la gastroparesia, pero los resultados son en ocasiones impredecibles. Este año, se presentaron 2 trabajos del mismo grupo de investigadores liderados por Richard McCallum. En uno de ellos se valoró el efecto de la estimulación eléctrica gástrica en pacientes con gastroparesia idiopática (no diabética). Al cabo de 1 año del implante realizado en 32 pacientes, la sintomatología medida como frecuencia de vómitos semanal mejoró significativamente respecto a la situación basal. Además, mejoraron significativamente la náusea, la saciedad

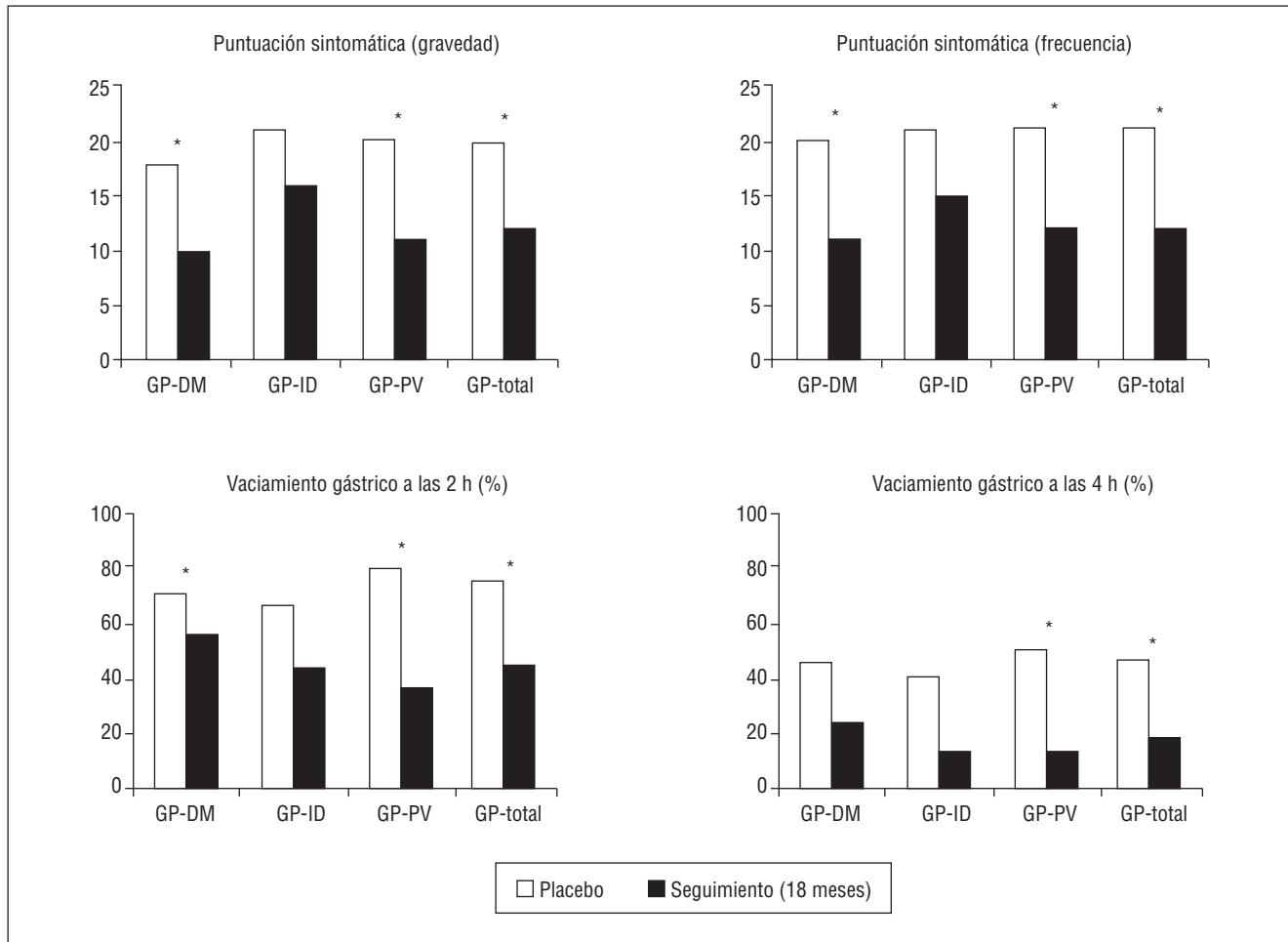


Figura 4 Eficacia del tratamiento de la gastroparesia (GP) mediante colocación de marcapasos gástrico (Enterra®) más piloroplastia según su etiología. GP-DM: diabetes mellitus; GP-ID: idiopática; GP-PV: posvagotomía. GP-total: todas las etiologías (*p < 0,05).

precoz, la distensión, la plenitud posprandial y el dolor epigástrico. También observaron mejoría en los parámetros de vaciamiento gástrico y en la calidad de vida medida con el cuestionario SF-36. La conclusión lógica es que Enterra® puede ser una opción útil en pacientes con gastroparesia idiopática refractarios al tratamiento farmacológico⁵⁶.

Para intentar mejorar los resultados obtenidos con el Enterra® se ha propuesto añadir una piloroplastia a la implantación del dispositivo y así facilitar el vaciamiento gástrico. En el segundo de los estudios presentados por el grupo de McCallum se evaluaron los resultados de combinar el Enterra® y la piloroplastia en un grupo de 26 pacientes con gastroparesia grave refractaria a tratamiento farmacológico. Analizaron los resultados según la etiología de la gastroparesia: diabética, idiopática o posvagotomía. A los 18 meses de colocar el marcapasos y realizar la piloroplastia se observó mejoría sintomática, tanto en la gravedad como en la frecuencia de los síntomas, y del vaciamiento gástrico medida mediante vaciamiento isotópico. Sin embargo, no todos los pacientes respondieron por igual, de forma que los pacientes con gastroparesia diabética mostraron mejoría sintomática, pero no en el vaciamiento gástrico, los pacien-

tes con gastroparesia idiopática no mejoraron ni en los síntomas ni en el vaciamiento y, por el contrario, los que mejores resultados obtuvieron, tanto sintomática como gammagráficamente, fueron los pacientes con gastroparesia posvagotomía (fig. 4)⁵⁷. Estos resultados podrían explicarse por el hecho de que en la gastroparesia posvagotomía la función bioeléctrica del estómago está preservada y, por tanto, se mantiene la capacidad de recuperación.

Estreñimiento y proctalgia

Varios estudios han encontrado una asociación entre la presencia de metano en el test del aliento y el estreñimiento. En este congreso se presentó una revisión sistemática y un metaanálisis de 9 trabajos que confirmaban la veracidad de este hallazgo. La importancia de la microbiota intestinal y la utilidad de los antibióticos en el estreñimiento, asociado o no a SI, sigue siendo un tema apasionante⁵⁸.

El síndrome del elevador del ano es frecuentemente un problema terapéutico. Se han utilizado diversos tratamientos, como el *biofeedback*, la estimulación electrogalvánica y el masaje del elevador del ano. En un estudio aleatoriza-

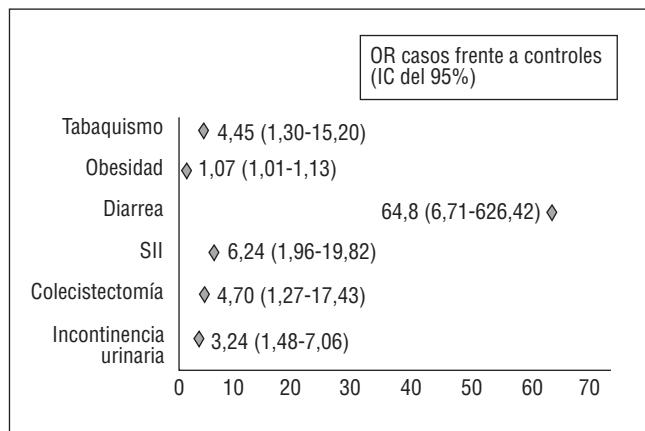


Figura 5 Factores de riesgo de la incontinencia anal. IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; SII: síndrome del intestino irritable.

do y controlado, en un total de 157 pacientes se comparó la eficacia de estos 3 tratamientos. Al mes de seguimiento el dolor se había controlado en el 87% del grupo de *biofeedback*, en el 45% de estimulación electrogalvánica y en el 22% de masaje. A los 3, 6 y 12 meses los resultados también fueron superiores para el *biofeedback*⁵⁹.

Incontinencia anal

Nunca está de más recordar la enorme importancia de la incontinencia anal. En un estudio epidemiológico realizado en Olmsted County (Minnesota) se comprueba nuevamente que su prevalencia está infravalorada y se confirma que la diarrea es el mayor factor de riesgo, pero siendo también favorecedores la obesidad, el tabaquismo y la colecistectomía —entre otros—(fig. 5)⁶⁰. En otro estudio se advirtió del riesgo de incontinencia anal en mujeres jóvenes que practican deporte de alto nivel⁶¹.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Coen SJ, Farmer AD, Kano M, Fukudo S, Aziz Q. Phenotyping visceral pain in humans using psychophysiological and brain imaging techniques. DDW 2010; 475g.
2. Liu L, Li Q, Shenoy MM, Colak T, Mehta KR, Pasricha PJ. Depression and sensitivity to stress can be induced by transient gastric irritation in the neonatal period: behavioral and molecular correlates. DDW 2010; M1278.
3. O'Mahony SM, Savignac HM, O'Brien T, Scully P, Quigley EM, Marchesi J, et al. Early-Life Dysbiosis Leads to Visceral Hypersensitivity in Adulthood. DDW 2010; 25.
4. Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, Morishita J, Kano M, Kanazawa M, et al. Altered brain activity during rule changes in irritable bowel syndrome. DDW 2010; M1292.
5. Koloski NA, Jones M, Kalantar JS, Weltman MD, Zaguirre J, Tally N. Psychological distress predicts developing new functional gastrointestinal disorders (FGIDs) among healthy community subjects: a 12-year prospective, population-based cohort study. DDW 2010; 730.
6. Koloski NA, Jones M, Kalantar JS, Weltman MD, Zaguirre J, Tally N. Psychological distress is a major risk factor for the continuation of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) 12 years later in the general population. DDW 2010; 1001.
7. Walker MM, Warwick A, Ung CY, Talley N, Kjelstrom L, Nyhlin H, et al. The Popcol Study: epidemiology by endoscopy in a Swedish adult random population. Intraepithelial lymphocyte and eosinophil counts in the normal colon and irritable bowel syndrome. DDW 2010; T1819.
8. Watson A, Houghton LA, Lenton AB, Power A, Jones AK. Comparison of placebo analgesia between functional GI and organic non-GI disorders. DDW 2010; W1385.
9. Toyoshima F, Oshima T, Nakajima S, Yamasaki T, Tomita T, Kim Y, et al. Association of the 5HT-2a receptor gene -1438g/ a polymorphism in patients with functional dyspepsia. DDW 2010; M1313.
10. Tanimura T, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Koshino K, et al. Relationship between upper-GI symptoms and duodenal acidity during acid infusion into stomach. DDW 2010; T1088.
11. Patel A, Kushnir V, Sayuk GS, Gyawali CP. The Impact of gastric emptying studies in the management of functional dyspepsia. DDW 2010; W1399.
12. De Kort S, Kruimel JW, Arts I, Sels JP, Schaper N, Masclee A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetics is related to psychological factors. DDW 2010; M1331.
13. Tominaga K, Suzuki H, Umegaki E, Kusunoki H, Tomotsugu N, Higuchi K, et al. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia. A double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: the CAESAR Study. DDW 2010; 383.
14. Kusunoki H, Haruma K, Immamura H, Manabe N, Sugioka H, Saito Y, et al. Therapeutic efficacy of Z-338 (acotiamide hydrochloride) in patients with functional dyspepsia is based on enhanced post-prandial gastric accommodation and emptying: confirmed by real-time ultrasonography. DDW 2010; 1068.
15. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF. Dyspeptic symptoms after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with functional dyspepsia. Heroes-12 Trial (*Helicobacter* Eradication Relief of Dyspeptic Symptoms). DDW 2010; W1416.
16. Yamazaki Y, Yoshida I, Matsuda H, Ohno T, Matsunaga S, Ohtani M, et al. Aten-year study on the long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspepsia symptoms in Japan. DDW 2010, T1096.
17. Saito YA, Larson JJ, Atkinson EJ, Ryu E, Almazar Elder AE, Lee RM, et al. A candidate gene association study of functional "psychiatric" polymorphisms in irritable bowel syndrome (IBS). DDW 2010; 667.
18. Saito YA, Larson JJ, Atkinson EJ, Ryu E, Almazar Elder AE, Tally N, et al. A serotonin-pathway candidate gene association study of irritable bowel syndrome (IBS). DDW 2010; 671.
19. Jun SE, Cain KC, Jarrett M, Heitkemper M. Tryptophan hydroxylase gene variants and IBS symptoms. DDW 2010; 953.
20. Singh S, Meyer G, Gong H. Identification of novel metabolites in serum of patients with irritable bowel syndrome. DDW 2010; S1315.
21. Piacentino D, Cantarini R, Alfonsi M, Alzari E, Badiali D, Pallotta N, et al. The validity of ROME III irritable bowel syndrome subtypes as classified by a gastrointestinal symptom questionnaire and by a daily diary card is enhanced by somatisation. DDW 2010; S1310.
22. Spiegel BM, Bolus RE, Harris LA, Lucak SL, Esrailian E, Chey WD, et al. Patient-reported symptom relief from current therapy is a robust marker of illness severity in IBS. DDW 2010; 865.

23. Lackner JM, Ma C, Baum C, Brasel AM, Smith A, Sapaleva T, et al. What do IBS symptom severity scales measure? GI symptoms, emotions, cognitions-or something else? DDW 2010; 863.
24. Tack JF. Otilonium bromide improves symptoms and delays time to post-treatment relapse in irritable bowel syndrome patients. DDW 2010; S1297.
25. Hellström PM, Degerblad M, Naslund E. GLP-1 action on pre- and postprandial antro-duodenal-jejunal motility in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. DDW 2010; S1312.
26. Spiegel BM, Bolus RE, Talley J, Chang L. Patient willingness to use ROSE-010: a subcutaneous (SC) GLP-1 analogue for IBS-spasm episodes. DDW 2010; S1316.
27. Rimentel M, Lembo A, Chey WD, Ringel Y, Zakko S, Mareya SM, et al. Rifaximin treatment for 2 weeks provides acute and sustained relief over 12 weeks of IBS symptoms in non-constipated irritable bowel syndrome: results from 2 North American phase 3 trials (target 1 and target 2). DDW 2010; 475i.
28. Chou JY, Tabrizi R, Rimentel M, Sokol T. Presumed IBS subjects with short remission after antibiotic therapy often have secondary causes for their symptoms. DDW 2010; S1326.
29. Scarpellini E, Giorgio V, Filoni S, Ojetto V, Gabrielli M, Gigante G, et al. Efficacy of rifaximin for SIBO treatment in IBS children. DDW 2010; W1907.
30. Sawant PD, Venkatraman J, Ducrotté PR. Evaluation of *Lactobacillus plantarum* 299v efficacy in IBS: results of a randomized placebo-controlled trial in 200 patients. DDW 2010; T2030.
31. Cha BK, Choi CH, Baek EK, Lee HW, Do JH, Chang SK. The effect of probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. DDW 2010; S1314.
32. Brown P, Riff DS, Jackson J, Frazier K, Clark E, Yang QM, et al. LX1031, a novel locally-acting inhibitor of serotonin (5-HT) synthesis significantly improves symptoms in patients with IBS. DDW 2010; 907.
33. Tack JF, Harris MS, Proksch S, Bornstein JD, Miner PB. AST-120 (spherical carbon adsorbent) improves pain and bloating in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with non-constipating irritable bowel syndrome (IBS). DDW 2010; S1298.
34. Mueller-Lissner SA, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, et al. Multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate (SPS) in patients with chronic constipation. DDW 2010; S1320.
35. Kamm MA, Mueller-Lissner SA, Wald A, Hinkel U, Richter E, Swallow R, et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl. DDW 2010; S1321.
36. Mueller-Lissner SA, Kamm MA, Wald A, Bubeck J, Richter E, Hinkel U. Patients can self-manage their stimulant laxative dose to achieve effective relief of chronic constipation, as demonstrated in two randomized trials. DDW 2010; S1328.
37. Tack JF, Kerstens R, Beyens G, Robinson P, Vandeplassche L. Long-term tolerability and safety of oral prucalopride in patients with chronic constipation- comparison of double-blind and long-term open label data. DDW 2010; T1015.
38. Stanghellini V, Kerstens R, Vandeplassche L. Long-term efficacy of oral prucalopride in patients with chronic constipation. DDW 2010; S1300.
39. Hayashi S, Kurata N, Yamaguchi A, Takeuchi K. Lubiprostone, an inhibitor of CLC-2, prevents NSAID-induced small intestinal damage in rats through EP4 receptor-dependent mechanism. DDW 2010; W1347.
40. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy of lubiprostone in patients with constipation with or without irritable bowel syndrome in Japan: randomized, placebo-controlled and dose-finding study. DDW 2010; S1309.
41. Cappoletti J, Malinowska DH, Tewari K, Chakrabarti J, Ueno R. Methadone, but not morphine, inhibits stimulated chloride currents in CLC-2 transfected cells in culture. DDW 2010; 1010.
42. Cryer BL, Katz S, Vallejo R, Scott CB, Joswick TR, Dolecek G, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of lubiprostone for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction in patients with chronic, non-cancer pain. DDW 2010; 906.
43. Lembo A, Schneier H, Lavins BJ, Shiff SJ, MacDougall JE, Jia XD, et al. Efficacy and safety of once daily linaclotide administered orally for 12-weeks in patients with chronic constipation: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. DDW 2010; 286.
44. Carson RT, Tourkodimitris S, MacDougall JE, Lewis BE, Shiff SJ, Lavins BJ, et al. Effect of linaclotide on quality of life in adults with chronic constipation: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. DDW 2010; 847d.
45. Johnston JM, Schneier H, Lavins BJ, Shiff SJ, MacDougall JE, Kurtz CB, et al. Results from the randomized withdrawal period of a phase 3 clinical trial of linaclotide in chronic constipation. DDW 2010; T1817.
46. Simren M, Abrahamsson H, Bajor A, Graffner H. The IBAT inhibitor A3309 - a promising treatment option for patients with chronic idiopathic constipation (Cic). DDW 2010; S1299.
47. Patel CB, Ragupathi M, Bhoot N, Pickron TB, Haas EM. Patient satisfaction and outcomes following stapled transanal rectal resection (STARR) for obstructed defecation syndrome. DDW 2010; 862.
48. Kindt S, Rommel N, Tack JF. Diagnostic (DIS) agreement between conventional manometry criteria and the Chicago classification of esophageal motility disorders in tertiary care patients. DDW 2010; 64.
49. Boeckxstaens GE, Annese V, Des Varannes SB, Chaussade S, Constantini M, Elizalde I, et al. The European Achalasia Trial: a randomized multi-centre trial comparing endoscopic pneumodilation and laparoscopic myotomy as primary treatment of idiopathic achalasia. DDW 2010; 285.
50. Oruganti V, Sachdeva P, Fisher RS, Parkman HP. Cyclic vomiting syndrome in adults: relationship to cannabis use, migraine headaches, and intervening symptoms. DDW 2010; M1324.
51. Cherian D, Sachdeva P, Fisher RS, Parkman HP. Abdominal pain: an under appreciated symptom in gastroparesis. DDW 2010; M1321.
52. Parkman HP, Jacobs M, Mishra AK, Kramarczyk J, Gaughan J, Krynetskiy E. Pharmacogenetic analysis of patients treated with domperidone for gastroparesis: associations with clinical response and side effects. DDW 2010; 1064.
53. Parkman HP, Jacobs M, Mishra AK, Kramarczyk J, Gaughan J, Krynetskiy E, et al. DNA microarray SNP analysis of domperidone efficacy in patients with gastroparesis. DDW 2010; W1392.
54. Larson JM, Moshiree B, Drane W, Tavakkoli A, Toskes PP. Azithromycin is equivalent to erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. DDW 2010; W1418.
55. McCallum R, Ejskjaer N, Hellstrom P, Malik RA, Nowak TV, Pezzullo JC, et al. TZP-101, a potent ghrelin receptor agonist, is effective in diabetic patients with delayed gastric emptying and severe nausea/vomiting: phase 2 subset study data. DDW 2010; 475h.
56. McCallum R, Shape WJ, Wo JM, Brody FJ, Parkman HP, Nowak TV, et al. Enterra® gastric electrical stimulation for idiopathic gastroparesis: results from a multicenter randomized study. DDW 2010; 1065.

57. Sarosiek I, Roeser K, Forster J, Hejazi RA, Sarosiek J, McCallum R. New surgery for gastroparesis-entera plus pyloroplasty: its efficacy in different etiologies of gastroparesis. DDW 2010; W1405.
58. Kunkel D, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. DDW 2010; T2085.
59. Chiarioni G, Nardo A, Vantini I, Romito A, Whitehead WE. Randomized controlled trial comparing biofeedback, electrogalvanic stimulation, and massage for the treatment of levator ani syndrome. DDW 2010; 168.
60. Bharucha AE, Melton LJ, Schleck C, Zinsmeister AR. A population-based case-control study of fecal incontinence (FI). DDW 2010; 731.
61. Vitton V, Baumstarck-Barrau K, Brardjanian S, Bouvier M, Grimaud JC. Impact of high-level sport practice on the prevalence of anal incontinence in a young healthy female population. DDW 2010; 903.