

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



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

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

Resumen Como cada año en el congreso de la Asociación Gastroenterológica Americana (Digestive Diseases Week [DDW]), se han presentado muchísimos trabajos, unos mejores y otros no tan buenos, de los que hemos intentado hacer una labor de discriminación y de síntesis. En términos generales, podemos decir que se consolidan ciertos avances tecnológicos, con incorporación plena a la práctica clínica, como la impedanciometría y la manometría de alta resolución. Surgen nuevos datos fisiopatológicos que apuntan aún más a la unificación y conexión inexorable de los aspectos orgánicos y psicológicos (modelo biopsicosocial) en los trastornos funcionales digestivos (TFD).

Se pusieron muchas esperanzas en los criterios de Roma III para mejorar el diagnóstico de los TFD y, en especial, de la dispepsia funcional. Sin embargo, su aplicación práctica ha sido bastante desalentadora. Además, al menos 2 estudios han comprobado que dichos criterios son poco discriminativos para diferenciar los subtipos de DF y que existe mucho solapamiento con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Respecto a los 2 principales TFD, la dispepsia funcional y el síndrome del intestino irritable (SII), se presentaron nuevos datos sobre la importancia de los factores genéticos, microinflamatorios o psicológicos en la etiopatogenia de ambos trastornos. Desde el punto de vista terapéutico se presentaron resultados de la eficacia y seguridad de acotiamida en la dispepsia funcional, y de linaclotida y prucaloprida en el estreñimiento, tanto idiopático como asociado al SII.

Diversos estudios, e incluso metaanálisis, han demostrado la utilidad del *biofeedback* en el tratamiento del estreñimiento. Aun así, su eficacia se ha puesto en duda debido a ciertas deficiencias metodológicas de algunas investigaciones. En este DDW se presentaron trabajos que confirman la utilidad del *biofeedback*, ya sea hospitalario o domiciliario, en el estreñimiento por disineria.

Se recogen también algunos aspectos de especial interés en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de rumiación, del dolor torácico de posible origen esofágico y del síndrome de hiperemesis por cannabinoides.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

Achalasia;
 Functional dyspepsia;
 Functional constipation;
 Linaclotide;
 Gastrointestinal motility;
 Incontinence;
 Irritable bowel syndrome;
 Functional gastrointestinal disorders;
 Prucalopride

Functional and motility gastrointestinal disorders

Abstract As in previous years, a huge number of studies were presented at the Congress of the American Gastroenterology Association (Digestive Diseases Week [DDW]), some of which were better than others. The present article attempts to extract and summarize the most interesting findings reported. In general terms, certain technological advances have been consolidated, with full incorporation into clinical practice, such as impedancemetry and high-resolution manometry. New physiopathological data are coming to light that increasingly indicate the inextricable link between organic and psychological factors (the biopsychosocial model) in functional gastrointestinal disorders (FGID).

Despite the high hopes that the Rome III criteria would improve the diagnosis of FGID and especially that of functional dyspepsia, their practical application has been fairly discouraging. Moreover, at least two studies have demonstrated that these criteria cannot be used to differentiate subtypes of functional dyspepsia and that there is wide overlap with gastroesophageal reflux disease.

New data were presented on the role of genetic, microinflammatory and psychological factors in the etiopathogenesis of the two main FGID: functional dyspepsia and irritable bowel syndrome (IBS). The results on the safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia and of linaclotide and prucalopride in idiopathic and IBS-associated constipation were also presented.

Several studies, and even meta-analyses, have demonstrated the utility of biofeedback in the treatment of constipation. Even so, the efficacy of this therapy has been questioned due to certain methodological deficiencies in some studies. In DDW 2011, studies confirming the utility of biofeedback, whether hospital- or home-based were presented, in dyssynergy constipation.

The present article also mentions certain features of special interest in the diagnosis and treatment of rumination syndrome, thoracic pain of possible esophageal origin and cannabinoid-induced hyperemesis syndrome.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

“Hoy las ciencias adelantan que es una barbaridad” decía don Hilarión en la zarzuela *La verbena de la paloma* y los acompañantes asentían: “Es una brutalidad; es una bestialidad”. Bueno, quizá no sea para tanto pero –poco a poco– vamos conociendo con mayor detalle cuáles son los secretos de la fisiología y la patología humana. Y así ocurre también con los trastornos motores y funcionales del aparato digestivo.

Como cada año, en el congreso de la Asociación Gastroenterológica Americana (Digestive Diseases Week [DDW]) se han presentado muchísimos trabajos, unos mejores y otros no tan buenos, de los que hemos intentado hacer una labor de discriminación y de síntesis.

En términos generales, podemos decir que se consolidan ciertos avances tecnológicos, con incorporación plena a la práctica clínica, como la impedanciometría y la manometría de alta resolución. Surgen nuevos datos fisiopatológicos que apuntan aún más a la unificación y conexión inexorable de los aspectos orgánicos y psicológicos (modelo biopsicosocial) en los trastornos funcionales digestivos (TFD). Además, y de forma fundamental y esperanzadora, se presentaron

novedades terapéuticas; algunas aún están en sus primeros estadios de desarrollo, pero otras podrían encontrarse a las puertas del mercado español.

A vueltas con los criterios clínicos para el diagnóstico de los trastornos funcionales digestivos

Se pusieron muchas esperanzas en los criterios de Roma III para mejorar el diagnóstico de los TFD y, en especial, de la dispepsia funcional (DF)¹. Sin embargo, su aplicación práctica ha sido bastante desalentadora. Así, se presentaron dos estudios que comprueban que dichos criterios son poco discriminativos para diferenciar los subtipos de DF² y que existe mucho solapamiento con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)³. De un total de 153 pacientes con FD, 111 (73%) cumplían criterios de síndrome del dolor epigástrico, 100 (65%) de síndrome del distrés posprandial y 75 (49%) de ambos. Además, la mayoría tenía varios síntomas, el 42% entre 6 y 10, que en muchas ocasiones se solapaban (tabla 1). Por otra parte, a 336 pacientes con síntomas digestivos altos se les realizó endoscopia digestiva alta y pH-

Tabla 1 Solapamiento de los síntomas entre los subtipos de dispepsia funcional

Síntoma	SDR (n = 111)	SDE (n = 100)
Distensión	91 (82%)	80 (80%)
Pesadez posprandial	90 (81%)	59 (59%)
Dolor epigástrico	96 (86%)	100 (100%)
Saciedad precoz	81 (73%)	59 (59%)
Eructos	77 (69%)	68 (68%)
Ardor epigástrico	85 (77%)	100 (100%)
Floris	66 (59%)	67 (67%)
Náuseas	67 (60%)	63 (63%)
Molestia epigástrica	76 (68%)	65 (66%)

SDE: síndrome de dolor epigástrico; SDP: síndrome de distrés posprandial.

metría esofágica de 24 h, comprobando que las manifestaciones sintomáticas no fueron capaces de discriminar a los pacientes con DF de los sujetos con ERGE.

Dispepsia funcional

Conociendo mejor su fisiopatología

Este año hemos tenido ocasión de observar múltiples trabajos que han avanzado en la fisiopatología de los TFD y en especial de la DF. Así, se han presentado nuevos datos sobre alteraciones motoras, sensitivas, microinflamatorias o psicopatológicas que podrían favorecer la presencia de síntomas dispépticos.

Alteraciones motoras

Ya es conocido que existe una mala correlación entre los síntomas dispépticos y el vaciamiento gástrico medido mediante escintigrafía. Sin embargo, en uno de los trabajos presentados este año en el DDW los autores analizaron si existía una correlación de los síntomas dispépticos y el vaciamiento gástrico isotópico proximal, el distal o el total. Para ello estudiaron los datos obtenidos de 97 pacientes, la mitad de los cuales tenían vaciamiento gástrico enlentecido a las 2 y/ o 4 h. Para el análisis de los síntomas emplearon el cuestionario Patient Assessment of GI Symptoms (PAGI-SYM). Las conclusiones a las que llegaron fueron que en estos pacientes la intensidad de la náusea y el vómito se correlacionó con una mayor retención gástrica proximal y con una menor retención gástrica distal. La intensidad de la plenitud posprandial se correlacionó con una menor retención gástrica distal. Ninguno de los síntomas se correlacionó con el vaciamiento gástrico total. Así, estos hallazgos sugieren que estos síntomas se asocian a un vaciamiento gástrico proximal enlentecido y a un vaciamiento gástrico distal rápido⁴. En vista de estos resultados, deberíamos plantearnos una reinterpretación de los datos que obtenemos en nuestros estudios de vaciamiento isotópico gástrico.

Alteraciones en la sensibilidad visceral

En cuantos a los estudios que valoraron alteraciones en la sensibilidad visceral en pacientes con DF, se presentaron 2 interesantes estudios.

El primero evaluó la presencia de síntomas dispépticos tras la infusión intragástrica tanto de ácido clorhídrico como de agua en 2 grupos de sujetos: 32 sujetos sanos y 23 pacientes con DF⁵. Se evaluó tanto la presencia de distintos síntomas dispépticos como su intensidad, medida mediante escala analógica visual. Los resultados demostraron que los pacientes con DF tuvieron significativamente mayor intensidad de síntomas tras la administración de ácido clorhídrico que de agua, cosa que no se observó en los sujetos sanos. Además, tanto el número como la intensidad de los síntomas en los pacientes con DF fueron significativamente mayores que en sujetos sanos. Esto demuestra que un estímulo fisiológico, como es el ácido clorhídrico en cantidad que no provoca sintomatología, en sujetos sanos, es capaz de inducir múltiples síntomas en pacientes con DF, lo que apoyaría la hipersensibilidad visceral como uno de los factores fisiopatológicos importantes en la DF.

Otro grupo de investigadores evaluó la presencia de alteraciones en la modulación del dolor endógeno en pacientes con DF⁶. Para ello compararon la intensidad del dolor provocado tras la administración de cápsulas de capsaicina en 30 sujetos sanos y en 30 pacientes con DF. En ambos grupos aplicaban otro estímulo doloroso somático (dolor por calor en los pies) y provocaban distracción mental utilizando la prueba de STROOP. Los resultados evidenciaron que tras la capsaicina ambos grupos presentaban dolor epigástrico, más intenso de forma significativa en el grupo con DF (cosa que ya esperaríamos tras los resultados del trabajo presentado previamente). Lo interesante es que, además, en el grupo control, tanto la aplicación de un estímulo doloroso en otra región del cuerpo como la distracción mental inducían una disminución significativa del dolor epigástrico provocado por capsaicina, cosa que no se observaba en los pacientes con DF, en los que no había cambios significativos en la percepción del dolor (fig. 1). Esta alteración en la percepción del dolor se correlacionó con la intensidad del dolor y el malestar abdominal. La conclusión es que los pacientes con DF no sólo tienen una hipersensibilidad visceral a estímulos químicos como la capsaicina, sino que presentan una disfunción en la modulación del dolor endógeno, tanto más evidente cuanto mayor sea la intensidad del dolor o malestar abdominal que aquejan.

Alteraciones microinflamatorias

La presencia de alteraciones microinflamatorias se ha detectado en muchos pacientes con TFD, especialmente en pacientes con SI. En este DDW se han presentados 2 interesantes trabajos que valoran dichas alteraciones en pacientes con DF.

El primero de ellos, realizado en Argentina, evaluó la presencia de eosinófilos en la mucosa gastroduodenal en pacientes con DF (50 pacientes) comparándolos con sujetos sanos (50 sujetos control), todos ellos con infección por *Helicobacter pylori*. Tomaron biopsias de antro gástrico, bulbo duodenal y segunda porción duodenal, y contabiliza-

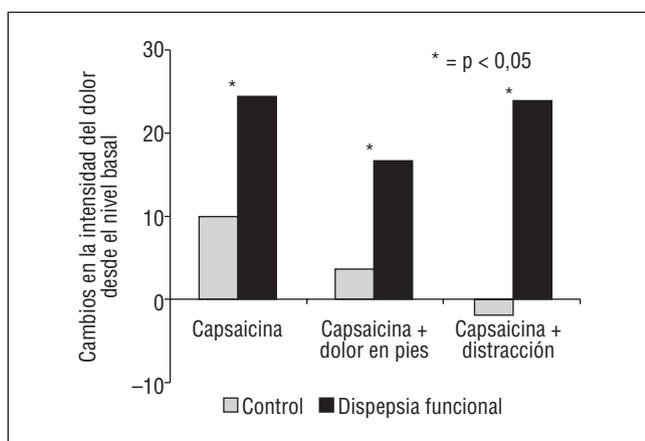


Figura 1 Cambios en la intensidad del dolor producido por capsaicina medidos mediante escala analógica visual según se produzca estimulación dolorosa heterotópica o distracción mental. Al contrario que los controles sanos, los pacientes dispepticos persisten con dolor, lo que sugiere una disfunción de la modulación del dolor endógeno. Cao et al⁶.

ron el número de eosinófilos en cada una de las zonas. Encontraron que en todas las zonas evaluadas, los pacientes con DF tenían significativamente más eosinófilos que el grupo control⁷.

El segundo de los trabajos presentados valoró la presencia de citocinas proinflamatorias, cambios en la expresión de proteínas de la unión estrecha y alteraciones en la permeabilidad de la mucosa en el duodeno de pacientes con DF post infecciosa. En biopsias obtenidas de 6 pacientes con DF y 4 controles sanos se valoró la resistencia transepitelial in vitro y se cuantificaron los cambios en la expresión de proteínas de unión estrecha (Cldn 1 y 2, Ocln y ZO-1) y la presencia de mediadores proinflamatorios (interleucinas [IL] 1, 6 y 8). Los resultados demostraron una disminución significativa de la resistencia transepitelial de la mucosa de los pacientes con DF, aunque no pudieron observar diferencias significativas en la expresión de las proteínas de unión estrecha ni en la cuantificación de mediadores proinflamatorios⁸.

Estos dos trabajos, presentados en la misma sesión de comunicaciones orales, nos dan idea de la complejidad del tema, ya que mientras uno demuestra de una forma muy sencilla la presencia de células inflamatorias como los eosinófilos, el otro no puede demostrar que haya mayor cantidad de citocinas proinflamatorias.

Alteraciones psicopatológicas

Todos conocemos la importancia de las alteraciones psicopatológicas en los TFD. De hecho, se ha observado, por ejemplo, que la somatización y la depresión son determinantes más importantes en los síntomas de la DF que las alteraciones en la función motora y sensorial gástrica⁹. El grupo de Lovaina, muy activo en la investigación de estos factores, presentó un interesante trabajo en el que se evaluó el impacto de los factores psicopatológicos y las alteraciones gástricas motoras y sensoriales en los distintos sínto-

mas que conforman los criterios actuales de DF, y la náusea y el vómito (que, como ya conocemos, no forman parte del espectro sintomático de la DF, tal como está tipificado en los actuales criterios de Roma III¹). Los investigadores realizaron un barostato gástrico para valorar la sensibilidad y un estudio de vaciamiento gástrico mediante prueba del aliento en 259 pacientes remitidos por síntomas gastroduodenales. Midió la depresión, la somatización y la intensidad de síntomas dispépticos mediante cuestionarios validados. Se efectuó un análisis de factor confirmatorio en 7 síntomas gastroduodenales y finalmente se empleó un modelo de ecuación estructural para mostrar las relaciones causales de los distintos síntomas con la función gástrica motora y sensorial, con la depresión y con la somatización. En análisis mediante modelos de ecuación estructural se demostró que las alteraciones en la sensibilidad gástrica y la depresión comórbida se asociaron al síndrome de distrés posprandial y, en menor medida, a la náusea y el vómito, mientras que las alteraciones en el vaciamiento gástrico se asociaron únicamente con el síndrome de dolor epigástrico. La somatización se asoció fuertemente a los 3 grupos de síntomas: síndrome de distrés posprandial, síndrome de dolor epigástrico y náusea y vómito¹⁰. Así pues, parece que dependiendo del tipo de síntomas los distintos factores psicobiológicos influyen de forma diferente.

¿Qué opciones de tratamiento tenemos?

Nuevamente, en esta DDW se han presentado más datos de acotiamida y ya van 4 años en los que sigue conociéndose mejor su eficacia. Se presentaron los resultados de un estudio europeo en el que se evaluó la respuesta de un grupo de 289 pacientes con DF que debían tener como criterio de inclusión síntomas de síndrome de distrés posprandial (plenitud posprandial o saciedad precoz) con escasos síntomas de pirosis. Se aleatorizaron 3 grupos de tratamiento: placebo, 100 mg de acotiamida o 300 mg de acotiamida administrados 3 veces al día durante 12 semanas. Se comparó la mejoría sintomática subjetiva global, así como la puntuación obtenida de cada uno de los síntomas individuales. Los resultados mostraron una mejoría no significativa tanto de la mejoría sintomática subjetiva global como de la puntuación de los síntomas asociados al síndrome del distrés posprandial. Se analizaron posteriormente los mismos datos, valorando aquellos sujetos que tenían una puntuación muy baja de dolor epigástrico. En este grupo de pacientes, la dosis de 100 mg de acotiamida mostró diferencias, esta vez significativas, en la mejoría sintomática subjetiva global y en la puntuación sintomática de la plenitud posprandial y la saciedad precoz¹¹. Este estudio confirma los datos de estudios americanos y japoneses previos, que indicaban que este fármaco puede tener algún papel en el tratamiento de la DF funcional de tipo síndrome de distrés posprandial, mientras que no parece ser útil cuando predomina el síndrome de dolor epigástrico.

Para definir mejor el grupo de pacientes que podrían beneficiarse de la acotiamida se presentó un estudio japonés que valoró su efecto en 2 grupos de pacientes: pacientes con DF de tipo distrés posprandial (695 pacientes) y pacientes con DF de tipo distrés posprandial y con síndrome de dolor epigástrico concomitante (197 pacientes). Administraron,

de forma aleatorizada, bien 100 mg de acotiamida o bien placebo durante 4 semanas. Se valoró la eficacia mediante la valoración de la eficacia terapéutica global y la tasa de eliminación de los 3 síntomas (plenitud posprandial, saciedad precoz y distensión abdominal). Los resultados muestran cómo acotiamida es eficaz en el control de los síntomas en ambos grupos de pacientes¹², lo que indicaría que mientras haya síntomas de síndrome de distrés posprandial el fármaco puede ser útil, independientemente de que haya o no solapamiento con el síndrome de dolor epigástrico.

El mismo grupo de investigadores anterior demostró que, además de mejorar la sintomatología, la acotiamida también puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. En el mismo grupo de pacientes del estudio anterior valoraron la calidad de vida mediante la versión reducida del cuestionario Nepean Dyspepsia Index. En todos los ítems del cuestionario se observó una mejoría significativa de la acotiamida en comparación con placebo tras 4 semanas de tratamiento¹³.

Finalmente, y también en un estudio japonés, se han presentado datos de eficacia y seguridad a largo plazo de la acotiamida. En este estudio se observó una mejoría global en casi tres cuartas partes de los 405 pacientes que se incluyeron en el estudio, al cabo de las 48 semanas que duró, sin que se observasen prácticamente efectos adversos (sólo un paciente tuvo una importante elevación de la alanina aminotransferasa)¹⁴.

Mientras esperamos la comercialización de la acotiamida, si es que llega a producirse, podemos emplear, en nuestros pacientes con DF, un viejo fármaco que ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas en pacientes con DF que no responden al tratamiento con antisecretores o procinéticos: la imipramina. Se trata de una opción terapéutica ya conocida pero de la que había pocos estudios en este tipo de pacientes. En este congreso se presentaron los datos de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de imipramina a dosis de 50 mg cada noche. Se reclutó a 107 pacientes con DF refractaria (55 recibieron imipramina y 52 placebo) y se evaluó la eficacia del tratamiento tras 12 se-

manas. Utilizando tanto el análisis por protocolo como el de intención de tratamiento, la imipramina fue significativamente más eficaz que el placebo (fig. 2)¹⁵. Ahora tenemos ya una justificación objetiva de algo que la práctica clínica ya nos había enseñado: la utilidad de este tipo de fármacos en los pacientes con TFD.

Gastroparesia

Definiendo la sintomatología

El mismo grupo que en el congreso del año pasado defendió que un síntoma capital en los pacientes con gastroparesia era el dolor abdominal, este año presentaron datos sobre la importancia de otro síntoma: la fatiga. Así pudieron detectar síntomas de fatiga evaluados mediante el cuestionario FAI (instrumento para la valoración de la fatiga), en el 93% de los 137 pacientes evaluados que tenían gastroparesia, sin que hubiese diferencias según la etiología: idiopática o diabética¹⁶. Parece pues que, además del dolor abdominal, habrá que indagar en la más que probable presencia de fatiga en los pacientes con gastroparesia.

Gastroparesia postinfecciosa. ¿Es diferente?

Algunos pacientes con gastroparesia describen pródomos infecciosos y en algún estudio se ha sugerido que estos pacientes tienen una mejor evolución. En un estudio presentado en este DDW se analizaron los datos del vaciamiento gástrico diagnóstico y los datos clínicos (cuestionario PAgI-SYM) al inicio del estudio y a las 48 semanas de 394 pacientes con gastroparesia. Partiendo de la historia clínica, se pudo identificar a 67 pacientes que debutaron con pródomos infecciosos. Estos pacientes fueron más jóvenes, con menor IMC y tuvieron menor retención a las 4 h en el vaciamiento isotópico gástrico que los pacientes con gastroparesia no postinfecciosa. A las 48 semanas, se observó una mayor reducción en la puntuación sintomática de la plenitud posprandial en los pacientes con gastroparesia postinfecciosa, mientras que en el resto de los síntomas no se observaron diferencias significativas¹⁷. Así pues, parece que, tal como apuntaban estudios anteriores, sí hay una discreta mejor evolución en estos pacientes con gastroparesia postinfecciosa.

¿Qué novedades terapéuticas hay en la gastroparesia?

Aunque no se trate propiamente de una novedad terapéutica, sí nos ha parecido muy interesante el abordaje que se planteó en esta DDW sobre el uso de metoclopramida en pacientes con gastroparesia. En el estudio que presentaron, los investigadores evaluaron si la tasa de respuesta y los efectos secundarios estaban relacionados con distintos polimorfismos genéticos. A partir de muestras de saliva hicieron un genotipado del ADN para 8 genes en 100 pacientes con gastroparesia tratados con metoclopramida. La metoclopramida fue eficaz en el 53% de los pacientes. Esta eficacia se asoció con determinados polimorfismos en los genes KCNH2 y ADRA1D. Se observaron efectos secundarios en el 64% de los pacientes y estos efectos secundarios se asocia-

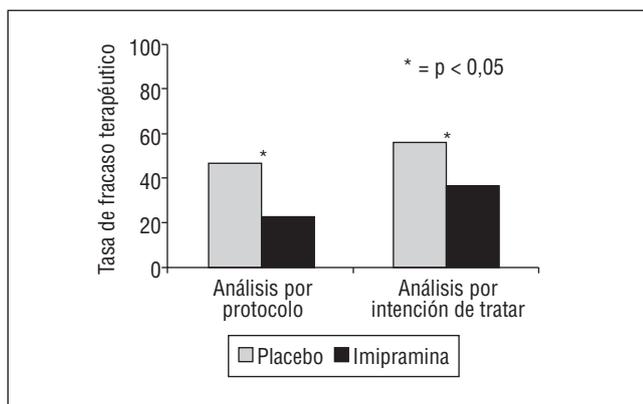


Figura 2 La imipramina es más efectiva que el placebo en el control de los síntomas en pacientes con dispepsia funcional refractaria al tratamiento con antisecretores y procinéticos, lo que se traduce en una menor tasa de fracaso terapéutico. Wu et al¹⁵.

ron a polimorfismos de los genes CYP2D6 y el receptor HTR4 de la serotonina¹⁸. Este abordaje permitiría seleccionar a aquellos pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento y, lo que es aún más importante, descartar aquellos pacientes que pudieran presentar algún efecto adverso, alguno de los cuales pudiera ser grave.

Lo que sí es una novedad es el RM-131, un pentapéptido que actúa como un potente agonista de la grelina. La grelina es un ácido aminopéptido producido en el estómago que estimula la motilidad gástrica en animales y en el hombre, y que aumenta también el peso corporal por estimulación del apetito. En un estudio de experimentación animal con ratas se provocaba íleo paralítico mediante intervención quirúrgica y administración de morfina, lo que provocaba una retención del 61% del contenido gástrico cuando se comparaba con ratas control. La administración de RM-131 provocaba una recuperación, dependiente de la dosis, del íleo provocado mediante cirugía y morfina. El RM-131 fue entre 100 y 130 veces más potente que la grelina humana en conseguir este efecto¹⁹. De hecho, se está desarrollando esta molécula para el tratamiento de trastornos de la motilidad gastrointestinal en humanos, especialmente gastroparesia. Habrá que esperar.

Síndrome de intestino irritable

Epidemiología

Son muchos los estudios publicados respecto a la epidemiología poblacional de los trastornos funcionales intestinales, pero muy escaso nuestro conocimiento de su historia natural en la población general. Un estudio ha descrito la historia natural de los trastornos funcionales digestivos a 20 años en la población del condado de Olmsted (MN, EE.UU.), revelando dos datos hasta ahora poco conocidos. El primero es que sólo el 11% de las personas no sufre ningún trastorno funcional digestivo a lo largo de 20 años y el segundo es que sólo el 7% de las personas tenía el mismo trastorno funcional digestivo a lo largo de todo este período (fig. 3). La norma es que los síntomas vayan modificándose a lo largo del tiempo²⁰. Más aún, en un estudio transversal del mismo grupo se ha constatado que la asociación de varios trastornos funcionales es frecuente en la población; el 17% de la población tiene 2 o más trastornos funcionales digestivos. Los factores de riesgo para ello son menor edad, sexo femenino y alto grado de somatización²¹. Esta alta comorbilidad, en un estudio centrado en el SI, no es explicada por la hipersensibilidad generalizada, sino que parece relacionarse con una tendencia a percibir cualquier estímulo como doloroso (*perceptual bias*), aunque esto sólo parece ser específico para los síntomas digestivos asociados; los síntomas extradigestivos no se relacionan con esta respuesta perceptiva anómala²². Los síntomas extradigestivos son frecuentes en el SI pero, al igual que los propios síntomas digestivos, cambian notablemente con el tiempo. En un estudio a 1 año, se resuelve uno o más síntomas en el 21% de los pacientes con trastornos funcionales y aparecen nuevos síntomas en el 29%²³.

Etiopatogenia y fisiopatología

Los 4 grandes elementos sobre los que gira actualmente la etiopatogenia del SI son la genética, la flora, la microinflamación y el procesamiento en el sistema nervioso central.

En lo referente a la genética, se ha replicado la asociación con genes de vía serotoninérgica²⁴ y con genes de la vía inflamatoria (ABR, HRAS, KRAS y PGK1)²⁵, añadiéndose la posible participación de polimorfismos del receptor muscarínico 3 del receptor beta 3 adrenérgico²⁶. Además, se han aportado datos adicionales que sugieren que en un subgrupo de pacientes con SI puede ser importante el polimorfismo del ADN mitocondrial²⁷. Muy interesante es un estudio de Camilleri et al²⁸ donde no sólo se estudia la asociación del SI con una batería de genes asociados con la barrera mucosa y la función inmunitaria, sino que además se realizaron simultáneamente estudios fisiológicos, mostrando que algunas variaciones de estos genes están asociadas con la alteración de tránsito colónico.

Varios estudios comienzan a sugerir la importancia de la epigenética en el SI. Un estudio de gemelos noruegos revela que la asociación con ansiedad y depresión se explica parcialmente por los factores genéticos en aquellos gemelos con un peso al nacimiento normal, mientras que en los que tuvieron bajo peso al nacer es este el factor que parece contribuir decisivamente a dicha asociación²⁹. Dos estudios en animales de experimentación han mostrado que con el estrés se pueden inducir modificaciones en la expresión genética que dan lugar a modificaciones de la función motora colónica³⁰ o inducir hiperalgesia³¹.

El sobrecrecimiento bacteriano y la flora han recibido una especial atención en los últimos años. En un estudio con aspirado yeyunal se ha mostrado que un 20% de los pacientes con SI tiene sobrecrecimiento bacteriano³² y en otro se encontró que en pacientes con síntomas digestivos refractarios a tratamientos el 41% tenía SIBO y el 29% sobrecrecimiento con hongos, en especial *Candida*. El uso de IBP, los antecedentes de cirugía digestiva y los trastornos de la motilidad son factores de riesgo para presentarlo³³.

No hay, sin embargo, nueva información sobre la posibilidad de que la flora bacteriana fuera diferente en pacientes con SI y únicamente un detallado estudio del microbioma no ha mostrado un patrón claramente asociado con el SI ni muestra ningún patrón claramente asociado con características clínicas o fisiológicas, aunque sí define 2 subgrupos que no se corresponden con ninguno de los subtipos basados en Rbma III³⁴.

La hipótesis de la microinflamación en el SI tiene su mayor respaldo en los estudios que muestran la presencia de mediadores inflamatorios activos en el sobrenadante fecal de pacientes con SI, en especial histamina, serotonina y proteasas. A estos mediadores han de añadirse mediadores capaces de activar las vías purinérgica, de las prostaglandinas y del TRPV1³⁵. Además, todos estos mediadores presentes parecen relacionarse con la hipersensibilidad³⁶ y los sobrenadantes provenientes de pacientes hipersensibles provocan una respuesta más pronunciada que los que provienen de pacientes normosensibles³⁷.

Las respuestas del sistema nervioso central se sitúan como la conexión de los factores psicológicos y fisiológicos en el SI, habiéndose demostrado una respuesta anómala de diferentes áreas a los estímulos. Se ha observado que un mayor neuroticismo se asocia con una activación de áreas cerebrales responsables de la respuesta emocional y cognitiva durante la anticipación del dolor pero no durante el dolor, lo que puede representar un mecanismo maladaptativo.

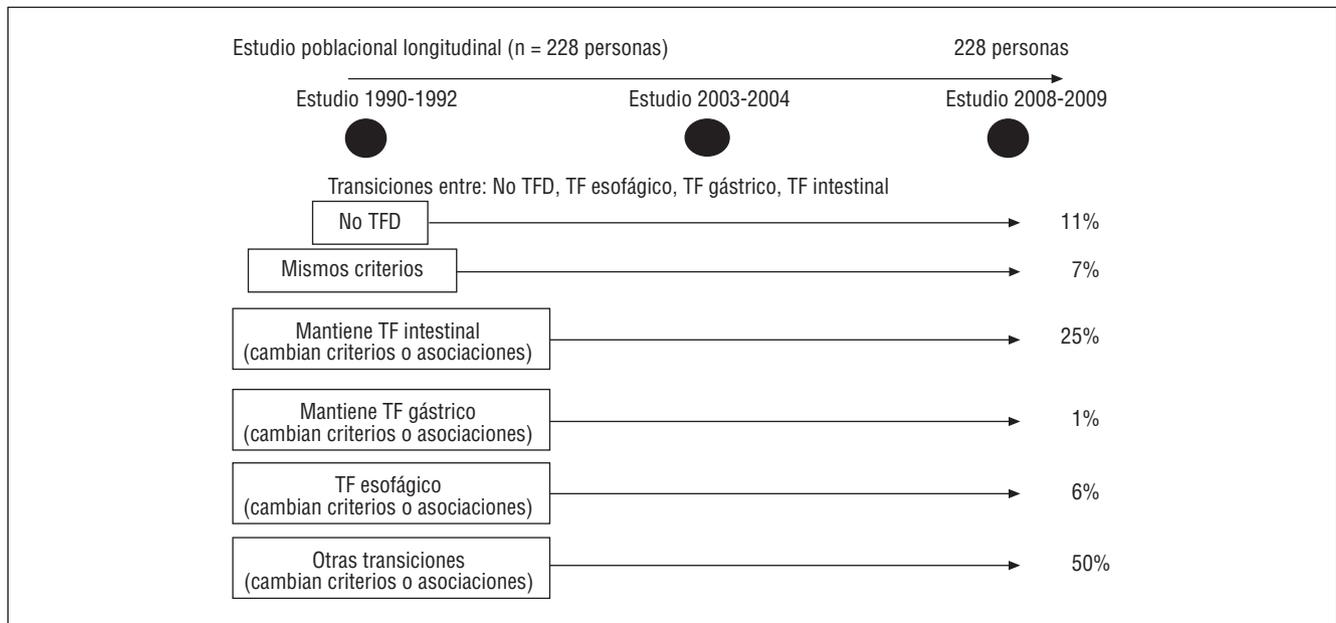


Figura 3 Historia natural de los trastornos funcionales digestivos en la población a 20 años. Chung et al²⁰. TFD: trastornos funcionales digestivos; TF: trastorno funcional.

tivo de anticipación al dolor y evitación de la respuesta durante éste³⁸. Poca atención se ha prestado hasta ahora a la actividad cerebral en reposo y en concreto a la conocida como red en “modo por defecto” (*default mode network*); los pacientes con SI muestran una mayor conectividad de estas áreas³⁹.

Finalmente, un interesante estudio en animales de laboratorio ha mostrado que la empatía es capaz de regular la expresión hipotalámica de oxitocina y esto, a su vez, atenuar la respuesta digestiva al estrés⁴⁰.

Tratamiento

Los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento del SI, añadiéndose nuevos ECR que lo muestran⁴¹, habiéndose señalado en un estudio que su eficacia pudiera ser diferente en varones y mujeres⁴². En relación con el tratamiento con antibióticos, la rifaximina tiene una ventaja sobre el placebo de aproximadamente un 10% de acuerdo con un meta-análisis de ensayos de alta calidad⁴³. Un análisis conjunto de los datos de los 2 ensayos clínicos TARGET muestra que el efecto se produce en la primera o segunda semana del tratamiento con 550 mg 3 veces al día durante 2 semanas y que su efecto es duradero al menos a las 12 semanas⁴⁴.

Se han aportado nuevos datos sobre la eficacia de la linaclotida en el SI y el estreñimiento, proveniente de los 2 ensayos clínicos aleatorizados pivotaes. Se ha demostrado que no sólo es eficaz a las 12 semanas, sino que esta eficacia se mantiene con el tratamiento continuado durante 26 semanas⁴⁵. Además, la eficacia está claramente relacionada con el fármaco⁴⁶. Finalmente, el análisis conjunto de ambos estudios muestra claramente que linaclotida mejora la calidad de vida en pacientes con SI y estreñimiento⁴⁷.

Una posibilidad de tratamiento es utilizar quelantes de ácidos biliares en el tratamiento del SI con predominio de diarrea, sobre la base de que algunos pacientes pudieran

tener una malabsorción de ácidos biliares (MAB). Algo más del 50% de los pacientes con MAB demostrada responden al tratamiento con colestipol, pero ni los resultados del SeHCAT ni marcadores séricos son capaces de predecir la respuesta⁴⁸. Sin embargo, un análisis farmacogenético de un ensayo clínico aleatorizado con colesevelam muestra que algunos genotipos específicos tienen una clara respuesta al tratamiento aumentando el tiempo de tránsito colónico⁴⁹.

Entre las nuevas posibilidades terapéuticas, destacan 2. La primera es la utilización del dronabinol, un agonista de los receptores cannabinoides; un estudio de prueba de concepto ha mostrado que es capaz de inhibir la motilidad colónica y aumentar la distensibilidad colónica en pacientes con SI, especialmente en aquellos con predominio de diarrea⁵⁰. La segunda aportación es una aproximación nueva, la inhibición de la proteína NH3, un intercambiador Na⁺/H⁺, utilizando el RDX5791; un estudio demuestra que produce un aumento del contenido fecal de agua y sodio, un aumento del tránsito intestinal y una disminución de sodio urinario de forma dependiente de la dosis en 3 especies animales⁵¹ y que es capaz de atenuar la sensibilidad visceral en un modelo animal⁵².

Estreñimiento

Epidemiología

La prevalencia de estreñimiento en mujeres en EE UU. fue del 11% mientras que en hombres fue del 4% a partir de los datos de la encuesta de salud americana (NHANES 2005-2008). En hombres, el estreñimiento estaba asociado en el estudio multivariante a una baja ingesta en fibra, baja ingesta líquida y bajo nivel de ejercicio físico, mientras que en las mujeres no⁵³. Además, en un estudio poblacional, se ha demostrado que el estreñimiento crónico no muestra

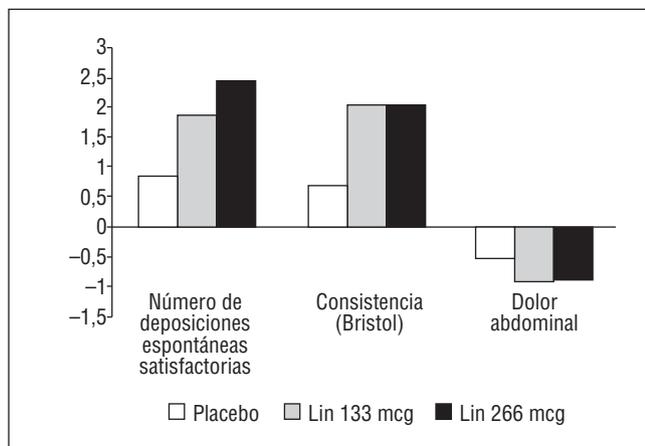


Figura 4 Eficacia de linaclotida en el estreñimiento crónico con dolor. Lembo et al⁵⁷.

una clara agregación familiar, al contrario que el SI, lo que sugiere que el componente genético no es importante⁵⁴.

Un grupo especialmente sensible al estreñimiento crónico son los ancianos. En un estudio australiano longitudinal de 9 años, personas de 70-75 años que viven independientes en la comunidad, un 40% desarrolló estreñimiento a lo largo de dicho período. Los factores de riesgo independientes para desarrollarlo fueron el número de embarazos previos y una peor función física⁵⁵. El problema es aún mayor en personas institucionalizadas; la impactación fecal es una de las complicaciones que mayores cuidados exige. Un estudio español ha mostrado que la prevalencia de impactación fecal a lo largo de 1 año es aproximadamente del 50% con una prevalencia puntual, de acuerdo a tacto rectal, del 2,9%⁵⁶.

Tratamiento

Por lo que respecta al tratamiento del estreñimiento, se ha mostrado, en un análisis de los ensayos clínicos pivotaes, que linaclotida es eficaz en el subgrupo de pacientes con estreñimiento crónico doloroso (*painful constipation*) no sólo para mejorar la frecuencia y la consistencia de las deposiciones, sino también el dolor (fig. 4)⁵⁷. Se han aportado también los resultados conjuntos de los 3 ensayos clínicos con prucaloprida en estreñimiento crónico, que muestran su capacidad para mejorar el tiempo de tránsito colónico⁵⁸, su eficacia clínica⁵⁹ y su seguridad en pacientes mayores de 65 años⁶⁰. Finalmente, un ensayo clínico aleatorizado en un grupo pequeño de pacientes (n = 190) ha mostrado que el IBAT (inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares) produce un aumento del número de deposiciones a las 8 semanas de tratamiento, efecto que es dependiente de la dosis⁶¹.

Manometría de alta resolución

La manometría de alta resolución (MAR) permite estudiar los cambios presivos del esófago mejor que la manometría convencional al disponer de un mayor número de sensores de presión distribuidos a lo largo de todo el cuerpo esofágico y la unión esófago-gástrica. Incluso se ha modificado la clasificación de los trastornos motores esofágicos de acuer-

do a los hallazgos obtenidos con la MAR⁶². No obstante, desde su desarrollo se ha venido discutiendo si esta innovación tecnológica verdaderamente aporta utilidad clínica.

En el DDW 2011 se han presentado varios trabajos en un intento de mejorar la rentabilidad diagnóstica de la manometría en los trastornos motores del esófago. A este respecto, cabe indicar que el rendimiento aumenta cuando, además de realizar las degluciones líquidas, se efectúan degluciones sólidas⁶³. En un estudio en 30 pacientes con disfagia y endoscopia normal se analizaron los hallazgos manométricos con ingestas repetidas de 5 ml de agua, 1 cc de pan o una comida de prueba; las degluciones sólidas indujeron más síntomas y se encontraron más anomalías motoras: 28% más con sólido que con líquido y 35% más al combinar sólido y comida. En cuanto a los diagnósticos, de haber hecho sólo degluciones líquidas se hubieran perdido 2 casos de contractilidad hipertensa, 2 de espasmo esofágico, 1 de acalasia y 3 de aumento de la resistencia al flujo de la unión esófago-gástrica.

Uno de los trastornos motores esofágicos más importantes, si no el más importante, es la acalasia. En la mayoría de los casos no hay grandes dificultades diagnósticas con la manometría, pero la MAR permite establecer un cierto avance pronóstico de acuerdo a su clasificación en 3 tipos: a) acalasia clásica; b) acalasia con compresión esofágica, y c) acalasia espástica. Estudios preliminares han demostrado que la acalasia tipo II responde mejor que las otras a cualquier tipo de tratamiento (toxina botulínica, dilatación endoscópica o cirugía)⁶⁴. Los mismos autores de este trabajo concluyen ahora que el tipo III también debe subdividirse de acuerdo a la longitud de la zona de presurización. Así, de 39 con acalasia espástica las 20 con "espasmo largo" evolucionaron peor tras ser tratadas que las 19 con "espasmo corto" (3-6 cm).

Al fin y a la postre, la pregunta fundamental es si la MAR y la nueva clasificación de Chicago cambian el diagnóstico y el manejo de los pacientes con sospecha de trastorno motor esofágico. En un estudio realizado en 99 pacientes consecutivos en los que se compararon los diagnósticos de acuerdo a la clasificación de Chicago (normal, aperistalsis con relajación UEG normal, peristalsis hipotenensa, peristalsis hipertensa, cascanueces espástico, espasmo esofágico distal, acalasia y obstrucción funcional de la UEG) y la clasificación convencional (normal, normal con esfínter esofágico inferior [EEI] hipotenso, acalasia, trastorno en enfermedad por tejido conectivo, esófago en cascanueces, alteración motora no específica, peristalsis normal y EEI hipertenso) hubo un 100% de concordancia en la normalidad y en los casos de acalasia⁶⁵.

Malabsorción de lactosa, diarrea y síndrome de intestino irritable

Algunos pacientes con SI-diarrea (SI-D) y malabsorción de lactosa refieren intolerancia a la lactosa con cantidades tan pequeñas como 20 g⁶⁶. Para estudiar el mecanismo de esta hipersensibilidad, Yang et al⁶⁷ investigaron los factores psicológicos (mediante el Hospital Anxiety and Depression Scale y Life Events Scale), la sensibilidad visceral (mediante barostato rectal), citocinas séricas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]/interferón gamma [IFN- γ]/IL-4 IL-10/

IL17) y la inflamación mucosa colónica e ileal (linfocitos T, mastocitos y células enterocromafines) en 55 pacientes con SI-D y 18 controles sanos. La estimulación con lactosa disminuyó el dintel de percepción en pacientes con intolerancia a la lactosa, pero no en aquellos con malabsorción o controles; además, éstos tenían un aumento de mastocitos y células enterocromafines en el íleon terminal, así como mayores niveles séricos de TNF- α . Estos datos parecen indicar que la intolerancia a la lactosa en pacientes con SI-D se asocia a activación inmunitaria mucosa y a trastornos psicológicos, y no sólo al hecho de la malabsorción.

Biofeedback en el tratamiento del estreñimiento

Diversos estudios, e incluso metaanálisis, han demostrado la utilidad del *biofeedback* en el tratamiento del estreñimiento⁶⁸. Aun así, su eficacia se ha puesto en duda debido a ciertas deficiencias metodológicas de algunas investigaciones. En este DDW se presentó un trabajo en el que se comparaba el *biofeedback* activo con tratamiento ficticio semejante (6 sesiones semanales) en 24 pacientes con estreñimiento por disinergría⁶⁹. Se comprobó una mejoría en la defecación, en la presión del canal anal, en la expulsión del balón de prueba y en la calidad de vida. En otro estudio aleatorizado que compara a 50 pacientes que realizaban el *biofeedback* en el hospital con otros 50 que lo hacían de forma domiciliaria, se comprobó que los resultados fueron similares^{70,71}.

Diagnóstico y tratamiento del síndrome de rumiación

El síndrome de rumiación se sospecha ante la presencia de regurgitación persistente o recurrente de comida recientemente ingerida a la boca con la consiguiente remasticación y deglución. La manometría/impedancia identifica los episodios de rumiación (compresión involuntaria con aumento de la presión intragástrica por encima de la del EEI), la aerofagia y los eructos supragástricos.

Su tratamiento no es fácil, ya que la respuesta a la inhibición ácida no suele ser favorable (no es ERGE) y los procinéticos y antieméticos frecuentemente fracasan (no son náuseas ni vómitos). Se ha recomendado la psicoterapia conductual, pero su aplicación no es fácil ni está disponible en muchos centros.

Otra posibilidad sería impedir el paso del contenido gástrico al esófago inhibiendo las relajaciones del esfínter esofágico inferior (EEI). Los fármacos con esta acción pueden actuar periféricamente, inhibiendo las vías aferentes y la estimulación de mecano-receptores en el estómago proximal, o centralmente en la zona de integración y generación de respuestas. Los que se han investigado con mayor profundidad son los agonistas γ -GABA_B. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central y sus receptores están situados tanto central como periféricamente. El primero fue el baclofeno, que se utiliza en la práctica clínica para el manejo de la espasticidad, pero que también tiene un efecto inhibitorio sobre las relajaciones transitorias del EEI. El grupo de la Universidad de Lovaina ha comprobado que el baclofeno mejora los síntomas y los episodios de reflujo posprandial en pacientes con

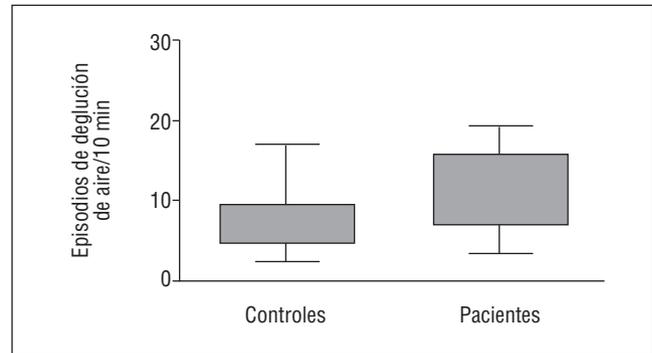


Figura 5 Deglución de aire durante la comida en controles sanos y en pacientes con eructos e hinchazón abdominal.

rumiación y eructos supraesofágicos/aerofagia⁷². El baclofeno (10 mg tid durante 1 semana) aumentó la presión del EEI y disminuyó la tasa de episodios sintomáticos (de 317 a 166) y de episodios de flujo de 295 (32 reflujo, 71 rumiación, 151 eructo supragástrico, 41 aerofagia) a 197 (42 reflujo, 25 rumiación, 120 eructo supragástrico, 10 aerofagia).

A este respecto, son muchos los pacientes que acuden a nuestras consultas aquejando “gases”, distensión o eructos excesivos. En muchos casos, no hay ninguna causa objetiva que explique estas molestias, pero a todos se nos ocurre (y a veces se lo decimos a los pacientes) que quizá traguen aire de forma involuntaria. En este congreso, se presentaron datos demostrando de manera objetiva la existencia de aerofagia en pacientes con hinchazón abdominal y eructos⁷³. Se cuantificó mediante impedancia el número de episodios de deglución de aire durante la comida en 39 controles sanos y en 38 pacientes con hinchazón abdominal/eructos; en los controles sanos, la media fue de 8,1 degluciones/10 min (rango del 95% 6,8-9,4 degluciones/10 min), mientras que en los pacientes estuvo significativamente aumentada: 11,8 degluciones/10 min (fig. 5).

Dolor torácico de posible origen esofágico

El dolor torácico es un síntoma muy frecuente y sólo en algunos casos su origen es cardiológico. De hecho, en muchas ocasiones la causa es digestiva. Por tanto, es de enorme interés conocer la prevalencia y los factores asociados del dolor torácico en nuestra población. Rey et al⁷⁴ presentaron los resultados de un estudio epidemiológico realizado en España en 3.000 personas de la población general evaluando la presencia de dolor torácico, de cualquier frecuencia o intensidad, en el año previo. La prevalencia fue del 10,4%, siendo factores de riesgo asociados la obesidad, los síntomas de ERGE y la ansiedad, y los factores protectores el género femenino y la menor edad.

Síndrome de hiperemesis por cannabinoides

De vez en cuando aparece en nuestra consulta un joven (o no tan joven) aquejando vómitos episódicos, por lo general muy violentos. Antes de someterle a exploraciones complementarias debemos recordar el síndrome de hiperemesis

por cannabinoides descrito en 2004⁷⁵ pero que aún es poco reconocido. En esta edición del DDW se presentó una serie de 98 casos. Varios datos se deben destacar: en el 86% coexistía dolor abdominal (epigástrico en el 61% y periumbilical en el 23%); el 57% utilizaba baños o duchas de agua caliente para controlar los síntomas (con un 91% de mejoría), y la desaparición de los vómitos y el dolor tras dejar de consumir cannabinoides se prolongó entre 1 y 3 meses⁷⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders: a working team report for the Rome III consensus on functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466-79.
- Vakil NB, Halling K, Wernersson B, Ohlsson L. ROME III Functional Dyspepsia (FD) Criteria: poor discrimination between postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain syndrome (EPS). *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S25-6.
- Vakil NB, Halling K, Wernersson B, Ohlsson L. ROME III Functional dyspepsia criteria: substantial symptom overlap with GERD questions their validity. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S188.
- Pathikonda M, Kantor S, Fisher RS, Knight LC, Maurer AH, Parkman HP. Regional analysis of gastric emptying scintigraphy provides better correlation of dyspeptic symptoms with abnormal gastric emptying. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S25.
- Oshima T, Yamasaki T, Okugawa T, et al. Augmented symptomatic response to acid in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S188.
- Cao Y, Li X, Wong RK, Ho KY, Wilder-Smith CH. Dysfunctional endogenous pain modulation (EPM) in patients with functional dyspepsia (FD) and its clinical relevance. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S707.
- Pignataro SB, Campitelli EH, Barcia T, et al. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: a case control study in a South American country. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S169.
- Hanne Vanheel H, Tim Vanuytsel T, Lieslot Holvoet L, et al. A pilot study on duodenal mucosal integrity in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S169.
- Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut*. 2008;57:1666-73.
- Van Oudenhove L, Jones M, Vos R, Holvoet L, Tack JF. Associations between gastric sensorimotor function, depression, 'somatization' and symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders: are all symptoms equal? *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S463.
- Tack JF, Stanghellini V, Holtmann G, et al. Efficacy and safety study of acotiamide (Z-338) in European patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S805.
- Matsueda K, Hongo M, Tack JF, Saito Y, Kato H. Efficacy of acotiamide (Z-338) in patients with postprandial distress syndrome or overlap of epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S805.
- Matsueda K, Hongo M, Tack JF, Saito Y, Kato H. Acotiamide (Z-338) significantly improves health-related quality of life and subjects' global assessment of overall treatment efficacy in patients with functional dyspepsia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S803.
- Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, Akiho H, Kato H. A Long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-labeled phase III trial in Japan on safety and efficacy. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S805.
- Wu JC, Cheong PK, Chan Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low dose imipramine for treatment of refractory functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S50.
- Cherian D, Parkman HP. Fatigue: an important symptom in patients with gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S803-4.
- Hasler WL, May KP, Wilson L, et al. Post-infectious gastroparesis: differences in baseline clinical characteristics and evolution of symptoms and disease severity after 48 weeks versus patients without infectious prodromes. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S707.
- Parkman HP, Jacobs M, Pathikonda M, et al. Clinical, demographic, and pharmacogenetic associations with the clinical response and side effects to metoclopramide. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S24.
- Datta R, Soulard C, Teillot M, et al. RM-131: a potent gastroprokinetic agent. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S25.
- Choung RS, Chang JY, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. The natural history of functional gastrointestinal disorders over 20 years: a population based study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S112.
- Choung RS, Chang JY, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Is having multiple functional gastrointestinal disorders distinct from having a single FGID? A population based study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S708.
- Van Tilburg MA, Palsson OS, Kanazawa M, Turner MJ, Whitehead WE. Excess co-morbidity in IBS: increased neural sensitivity or response bias? *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S93-4.
- Mongeau F, Gougeon A, Bouin M, Poitras P. Long term evolution of extra gastrointestinal (GI) symptoms in patients with functional GI disorders (FGID). *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S468.
- Hammer C, Becker P, Sambel J, et al. SNP Analysis of genes involved in the serotonergic pathway in IBS. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S529.
- Horst SN, Schwartz DA, Beaulieu DB, et al. A pilot study of gene expression profiling to differentiate irritable bowel syndrome subjects from normal controls. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S534.
- Chiba T, Onodera S, Sugai T, Habano W, Suzuki K. A Genetic association between beta-3-adrenoceptor and cholinergic receptor muscarinic 3 polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S534-5.
- Van Tilburg MA, Zaki EA, Boles RG. Mitochondrial inheritance in one-sixth of adults with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S111-2.
- Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, et al. Genetic susceptibility to inflammation is associated with colonic transit and other intermediate phenotypes in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S152.
- Bengtson MB, Harris JR, Vatn MH. Co-Occurrence of IBS, depression and anxiety, among norwegian twins, is influenced by both heredity and intrauterine growth. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S89.
- Li Q, Sarna SK. Developmental origins of irritable bowel syndrome (IBS)-like symptoms: epigenetic dysregulation. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S121.

31. Hong S, Zheng G, Wiley JW. Chronic stress-induced visceral hyperalgesia: evidence for epigenetic regulation of DNA methyltransferase I (Dnmt1) in dorsal root ganglion (DRG) neurons innervating the colon in the rat. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S131.
32. Pylaris M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koussoulas B, Barbatzas C, Pimentel M. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a subset of IBS subjects. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S152.
33. Jacobs C, Attaluri A, Valestin J, Zamba GK, Rao SS. PPI Use, dysmotility and prior GI surgery are risk factors for small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and small intestinal fungal overgrowth (SIFO). *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S708.
34. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. Pyrosequencing reveals irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in the microbial gut environment. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S151.
35. Cremon C, Balestra B, Dothel G, et al. Colonic mucosal mediators from patients with irritable bowel syndrome excite guinea pig enteric cholinergic motor neurons via purinergic, prostaglandin, and TRPV1 pathways. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S129.
36. Overington J, Ibeakanma CO, Ochoa-Cortes F, Bunnett NW, Cattaruzza F, Vanner SJ. Cysteine proteases in supernatants from colonic biopsies obtained from diarrhea-predominant IBS patients evoke sustained hyperexcitability of colonic dorsal root ganglia neurons. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S523-4.
37. Buhner S, Li Q, Braak B, et al. Excitation of enteric neurons by supernatants of colonic biopsies from irritable bowel syndrome patients (IBS) is linked to visceral sensitivity. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S521.
38. Coen SJ, Kano M, Kumari V, Farmer AD, Williams SC, Aziz Q. Neuroticism influences brain activity during the experience of visceral pain. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S57.
39. Tillisch K, Larsson MB, Kilpatrick LA, et al. Women with irritable bowel syndrome (IBS) show altered default mode network connectivity. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S364.
40. Cerjak D, Babygirija R, Bülbül M, Yoshimoto S, Ludwig KA, Takahashi T. Empathy attenuates stress responses of GI tract via upregulating hypothalamic oxytocin expression. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S93.
41. Desreumaux P, Neut C, Cazaubiel M, Matthieu P, Fanny P, Peter J. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 reduces digestive discomfort and abdominal pain in subjects with irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S50.
42. Thijsen AY, Jonkers D, Vankerckhoven V, et al. A randomized, placebo controlled, double blind study to assess the efficacy of a probiotic dairy product containing *Lactobacillus casei* shirota on symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S609.
43. Menees SB, Maneerattanaporn M, Chey WD. Efficacy of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S49-50.
44. Chey WD, Pimentel M, Riff DS, et al. Time to onset and durability of relief in non-constipation IBS patients over 12 weeks following a 2-week course of rifaximin. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S605.
45. Chey WD, Lembo A, MacDougall JE, Lavins BJ, Schneier H, Johnston JM. Efficacy and safety of once-daily linaclotide administered orally for 26 weeks in patients with IBS-C: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S135.
46. Rao S, Lembo A, Shiff SJ, Shi K, Johnston JM, Schneier H. Efficacy and safety of once daily linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial followed by a 4-week randomized withdrawal period. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S138.
47. Carson R, Tourkodimitris S, Lewis BE, Johnston JM. Effect of linaclotide on quality of life in adults with irritable bowel syndrome with constipation: pooled results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S51.
48. Bajor A, Rudling M, Ung KA, Wallin J, Smren M. Impact of bile acids on IBS symptoms and the effects of resin treatment. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S3.
49. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, et al. Pharmacogenetics of the effects of colesvelam on colonic transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S24-5.
50. Wong BS, Camilleri M, Busciglio IA, Szarka LA, Burton DD, Zinsmeister AR. Pharmacodynamic effects of dronabinol, a non-selective cannabinoid receptor agonist, on colonic sensory and motor functions in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S2.
51. Spencer AG, Jacobs JW, Leadbetter MR, et al. RDX5791, a first-in-class minimally systemic NHE3 inhibitor in clinical development for CIC and IBS-C, increases intestinal sodium leading to enhanced intestinal fluid volume and transit. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S99.
52. Eutamene H, Charlot D, Navre M, Bueno L. Visceral antinociceptive effects of RDX5791, a first-in-class minimally systemic NHE3 inhibitor on stress-induced colorectal hypersensitivity to distension in rats. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S57-8.
53. Markland AD, Goode PS, Palsson OS, Burgio KL, Whitehead JB, Whitehead WE. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the national health and examination survey (NHANES). *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S152.
54. Chang JY, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Familial aggregation of chronic constipation in Olmsted County, Minnesota: a population based study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S25.
55. Koloski NA, Jones M, Gill RS, Forder PM, Talley NJ. Long term risk factors for the development of constipation in older community dwelling women. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S359-60.
56. Rey E, Jimenez-Cebrian MJ, Barceló M, Lopez-Flocha A. The prevalence of fecal impaction in nursing homes: a pilot study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S55.
57. Lembo A, Schneier H, Lavins BJ, et al. The effect of linaclotide on measures of abdominal and bowel symptoms in patients with chronic constipation and abdominal pain: pooled results from two phase 3 trials. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S49.
58. Emmanuel AV, Kerstens R, Vandeplassche LM. Prucalopride improves bowel function and colonic transit time in patients with constipation. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S612.
59. Tack JF, Kerstens R, Vandeplassche LM. Efficacy and safety of oral prucalopride in female patients with chronic constipation: pooled data of 3 pivotal trials. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S614-5.
60. Camilleri M, Robinson P, Kerstens R, Vandeplassche LM. Safety and adverse event profiles of oral prucalopride are similar in elderly and adult patients with chronic constipation. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S606-7.
61. Chey WD, Camilleri M, Chang L, Fikner L, Graffner H. A3309, an ileal bile acid transport (IBAT / ASBT) inhibitor, significantly improved stool frequency and other constipation-related complaints in adults with chronic constipation: data from an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S3.

62. Pandolfino JE, Ghosh SK, Fice J. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:27-37.
63. Sweis R, Anggiansah A, Anggiansah R, Fong J, Wong T, Fox MR. Inclusion of Solid swallows and a test meal increase the diagnostic yield of high resolution manometry (HRM) in patients with dysphagia. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S77.
64. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology.* 2008;135:1526-33.
65. Anumandla A, Bethards DM, Ouyang A. Does the Chicago Classification alter the management of patients with suspected esophageal motor disorders? *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S297-8.
66. Zhao J, Fox M, Cong Y, et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:892-900.
67. Yang J, Fox MR, Cong Y, et al. Lactose intolerance in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome is associated with mucosal immune activation and anxiety. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S110-1.
68. Pao SS. Biofeedback therapy for constipation in adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25:159-66.
69. Ozkutuk N, Eser I, Bor S. Effect of biofeedback therapy on patients with dyssynergic defecation disorder and quality of life. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S608.
70. Go J, Valestin J, Brown CK, et al. Is biofeedback therapy effective in improving quality of life in dyssynergic defecation? A randomized clinical trial. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S52.
71. Pao SS, Valestin J, Brown CK, et al. Home or office biofeedback therapy for dyssynergic defecation-randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S160.
72. Blondeau K, Boecxstaens V, Fommel N, et al. Baclofen improves symptoms and postprandial flow events in patients with rumination and supragastric belching/aerophagia. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S123.
73. Woodland P, Gill RS, Jafari J, et al. Objective assessment of aerophagia during meals in normal subjects and patients with post-prandial bloating and belching. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S704.
74. Rey E, Devesa MJ, Almansa C, Barceló M, Diaz-Rubio M. Prevalence of non cardiac chest pain and associated factors in a spanish population. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S230.
75. Allen JH, De Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut.* 2004;53:1566-70.
76. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek J. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S806.