

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Nutrient Drink Test:

una nueva herramienta para el diagnóstico del síndrome del intestino irritable

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Fermín Estremera Arévalo

Director

Enrique Rey Díaz-Rubio

Madrid, 2014



Nutrient Drink Test: una nueva herramienta para el diagnóstico del Síndrome de Intestino Irritable

Autor: Fermín Estremera Arévalo

Director: Enrique Rey Díaz-Rubio

1. Definición de Síndrome de Intestino Irritable y subtipos según los criterios de Roma III (pág. 5).
2. Epidemiología (pág. 9).
3. Factores de riesgo y comorbilidades en SII:
 - a. Gastroenteritis aguda (pág. 13).
 - b. Factores psicológicos/neurobiológicos (pág. 15).
 - c. Sexo femenino (pág. 22).
 - d. Coexistencia con otros Síndromes Funcionales Digestivos (pág. 25).
 - e. Agregación familiar del SII (pág. 30).
 - f. Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico (ERGE) y SII (pág. 34).
 - g. Otros factores asociados (pág. 39).
4. Teorías fisiopatológicas causales:
 - a. Alteraciones en la flora intestinal (pág. 43).
 - b. Trastornos de la motilidad intestinal (pág. 49).
 - c. Trastornos psico-neurológicos y de la inervación periférica: la hipersensibilidad visceral (pág. 53):
 - i. Papel del sistema nervioso central (SNC).
 - ii. Papel del sistema nervioso periférico (SNP).
 - d. Teoría de la micro-inflamación (el modelo post-inflamatorio) (pág. 63).
5. Diagnóstico diferencial e historia natural (pág. 67).
6. Tratamiento (pág. 75).
7. Costes, impacto sobre la calidad de vida y necesidades no cubiertas (pág. 83).
8. Otros test no invasivos para patologías funcionales (pág. 89).
 - a. Fundamentos fisiopatológicos.
 - b. Resultados para dispepsia funcional.
 - c. Nutrient Drink Test y SII.
 - d. Conclusiones.

9. Nutrient Drink Test (NDT) en SII (pág. 93):

- a. Hipótesis.
- b. Objetivos.
- c. Material y Métodos.
- d. Resultados:
 - i. Demográficos y síntomas.
 - ii. Diferencias entre el NDT realizado con Ensure[®] vs NDT realizado con placebo en casos y controles.
 - iii. Capacidad discriminativa del NDT con Ensure[®] para diferenciar casos de controles.
- e. Discusión.
- f. Conclusiones.

Anexo I: Gráficos (pág. 121).

Anexo II: Tablas (pág. 127).

Anexo III: Cuestionarios (pág. 129).

Bibliografía (pág. 171).

Lista de abreviaturas (pág. 181).

1. Definición de Síndrome de Intestino Irritable según los criterios de Roma III.

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) se definió tras la reunión de Roma III (2006, Digestive Disease Week)¹ según los siguientes criterios:

Dolor o disconfort abdominal** al menos 3 días al mes en los últimos 3 meses asociado a dos o más de los siguientes criterios*:

1. Mejoría de los síntomas con la defecación.
2. Se asocia a un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
3. Se asocia a un cambio en las características de las deposiciones.

*Cumplimiento de los criterios durante los últimos 3 meses con inicio de la clínica al menos 6 meses antes del diagnóstico.

**Disconfort significa sensación incómoda no descrita como dolor.

Para estudio de fisiopatología o ensayos clínicos se recomienda una frecuencia de dolor/disconfort de al menos dos días por semana para la elección de participantes.

La principal diferencia con respecto a los conceptos anteriores (Roma II²) fue la simplificación de los criterios utilizados así como la eliminación de ciertos datos objetivos recogidos como “Síntomas que apoyan el diagnóstico del SII”.

Estos datos marcaban un rango de normalidad con un máximo de 3 deposiciones diarias y un mínimo de 3 deposiciones semanales. También hablaban de determinadas características de las heces, del acto deposicional (urgencia, sensación de evacuación incompleta, esfuerzo) de la distensión abdominal y de la emisión de moco con la deposición.

En cualquier caso, pese a la vigencia de los criterios de Roma III, no se puede prescindir de los anteriores ya que la mayor parte de la evidencia

científica se basa en ellos. Los criterios de Roma II resultan más atractivos para muchos investigadores probablemente porque ofrecen características que facilitan el diseño de los estudios.

Sin embargo, el diagnóstico mediante criterios clínicos tienen el riesgo de constituir un “cajón de sastre” en el que englobar una patología cuyo origen se desconoce y cuya historia natural difiere entre pacientes que cumplen los mismos criterios. Según Roma III, diagnosticaremos de SII a un paciente que presenta síntomas tras una disentería hemorrágica y también a un paciente diagnosticado de un cuadro ansioso depresivo en duelo por la pérdida de una persona cercana. Presumiblemente, la causa del SII será fisiopatológicamente diferente en ambos pacientes. También lo será el pronóstico a largo plazo en cuanto a persistencia de los síntomas e impacto en la calidad de vida.

Quizás uno de los principales impedimentos en la investigación del SII sea la ausencia de subgrupos definidos de pacientes que, cumpliendo los criterios de Roma III, presentan una patología de rasgos bien diferentes ante la valoración de cualquier médico.

Hemos de tener en cuenta que solo un 30% de los pacientes reciben un diagnóstico médico de SII, por lo que es de suponer que los criterios deberían ser aplicables por los diferentes profesionales.

Según los criterios de Roma III existen cuatro tipos de pacientes dentro del SII:

- SII- Diarrea (SII-D): pacientes en los que el síntoma predominante, además del disconfort abdominal, es el de presentar > 25% de deposiciones blandas/líquidas con mayor o menor urgencia defecatoria y < 25% de deposiciones de consistencia dura.

- SII- Estreñimiento (SII-E): pacientes en los que el síntoma predominante, además del discomfort abdominal, es el de presentar > 25% de las deposiciones de consistencia dura o dificultades en la expulsión de las mismas y < 25% de deposiciones líquidas.
- SII- Alternancia (SII-A): pacientes que alternan, a lo largo de la historia de la enfermedad, periodos de estreñimiento/dificultad para la expulsión con otros de diarrea/urgencia defecatoria o presentan > 25% deposiciones de consistencia dura y > 25% de deposiciones blandas/líquidas.
- SII-indefinido: anomalía de las deposiciones insuficiente para reunir criterios de los tres subtipos anteriores.

2. Epidemiología.

El SII es una enfermedad de distribución mundial³. En los países occidentales, su prevalencia se calcula en torno a un 3-21% de la población. En España, los estudios sitúan la prevalencia algo por encima del 10%. Sin embargo, esas cifras se ven sustancialmente modificadas según los criterios clínicos que se apliquen para su definición. En España, la cifra baja hasta el 3,3% aplicando los criterios de Roma II⁴. Lo mismo sucede en Estados Unidos, donde se evidenció una variabilidad del 8 al 22% según los criterios aplicados en una población de Minnesota⁵.

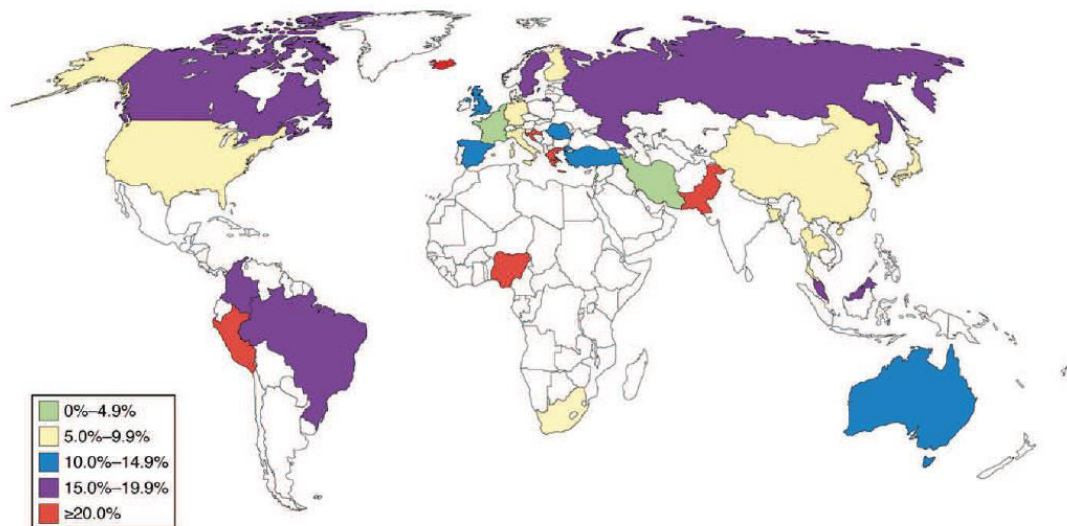


Gráfico 1. Prevalencia de SII según países⁸³.

Pese a que es complicado calcular la incidencia al tratarse de una enfermedad que cursa en “brotes”, estudios a largo plazo sobre grandes cohortes de pacientes sanos, como el de Halder et al¹⁴ demuestran que el 16% de individuos desarrollaron SII a los 12 años de seguimiento. Ford et al.¹⁵ observaron que el 15% de 3659 sujetos desarrollaron SII a en un seguimiento a 10 años. Rey E et al estimaron tras valorar varios estudios que la incidencia anual de SII en España podría rondar el 1,5% anual¹⁶.

Tabla 1. Inicio de síntomas de SII en cohorte de pacientes sanos a lo largo de 12 años¹⁴.

FGID	Onset (95% CI)	
IBS-any (n = 1207)	(n = 195)	16.2 (14.1–18.4)
IBS neither C nor D (n = 1289)	(n = 100)	7.8 (6.4–9.4)
IBS-C (n = 1340)	(n = 22)	1.6 (1.0–2.5)
IBS-D (n = 1325)	(n = 56)	4.2 (3.2–5.5)
IBS-both (n = 1348)	(n = 17)	1.3 (0.7–2.0)

Afecta principalmente a individuos jóvenes, con un pico de incidencia entre los 20 y los 50 años⁶. No obstante se cree que el SII está infra diagnosticado en edades más avanzadas, ya que sus síntomas son más frecuentemente atribuidos a patología orgánica (diverticulosis, colitis isquémica, etc.). En otro estudio sobre la población de Minnesota, la prevalencia de SII en mayores de 85 años fue del 12%⁷. Se obtuvieron datos similares en población española anciana en el estudio de F Mearin et al⁴. Por último, en el metaanálisis de Lovell en el que se establece la edad de 50 años como punto de corte, parece que la afectación es significativamente más prevalente en personas menores de esta edad⁸³.

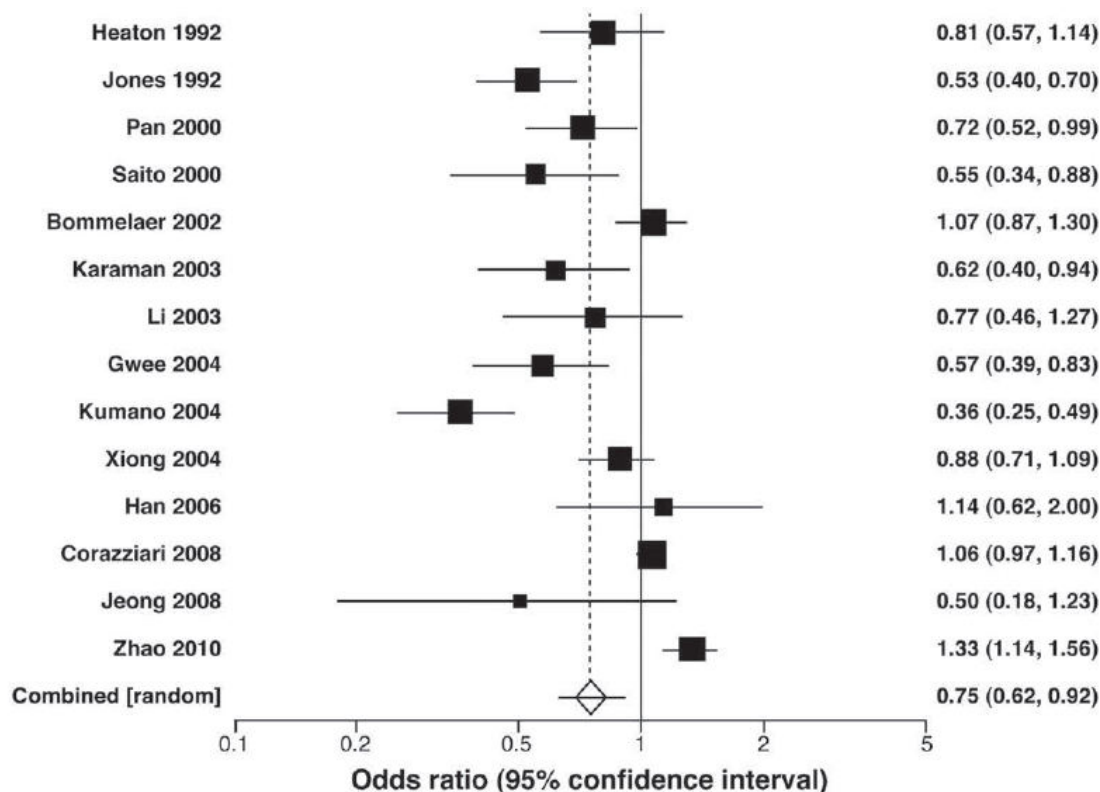


Gráfico 2. OR de padecer SII en mayores de 50 años comparado con menores de 50⁸³; metaanálisis.

En cuanto al género, la afectación es al menos de 2:1 mujeres frente a hombres⁸, sin embargo, las muestras con las que se realizan la mayor parte de los estudios muestran aun más presencia femenina⁹. Esto podría ser explicado a través de varios estudios^{10, 11} que demuestran, en mujeres sanas, mayor sensibilidad rectal, menor velocidad del tránsito colónico y menor número de deposiciones que en hombres de sus mismas características físicas. A esto se suma que las mujeres parecen tener una mayor tendencia a solicitud de atención médica al menos en EEUU. Esto parece variar según las culturas, ya que estudios de otros países (India) demuestran que el mayor porcentaje de pacientes que consultan por SII son hombres¹².

No se han observado claras diferencias en cuanto a distribución de esta patología entre razas pese a que algún estudio¹³ sugiere que el SII es más frecuente en no hispanos que en hispanos en EEUU.

3. Factores de riesgo y comorbilidades en SII.

Numerosos trabajos estudian el perfil de pacientes susceptibles de padecer SII. No resulta sencillo determinar dichas características en una enfermedad que afecta globalmente a tantos individuos de tan variadas características clínicas, sociales y culturales.

Destacan tres factores de riesgo en los que, en general, coinciden los estudios: la gastroenteritis aguda, el sexo femenino y los factores psicológicos. Sin embargo, otros factores predisponentes han sido investigados.

a. Gastroenteritis aguda:

Parece universalmente aceptado que la gastroenteritis aguda infecciosa es un factor de riesgo para desarrollar SII. De hecho se describe un *SII post-infeccioso* cuyos síntomas pueden durar desde unas semanas hasta dos años¹⁷ y puede aparecer en un 4-31% de los casos de gastroenteritis infecciosa²³.

En un principio parecía causado por infecciones bacterianas, en especial por *Campylobacter jejuni* (hasta el 25% de las infecciones cursan con SII a posteriori¹⁷), sin embargo se ha demostrado en varios estudios que otros agentes víricos (*norovirus*, hasta en un 20% de las infecciones)¹⁸ o parasitarios (*trichinella*)¹⁹ también pueden desencadenar SII.

Los factores de riesgo para padecer SII post-infeccioso son prácticamente superponibles a los generales, aunque es propio de este subtipo la duración de la diarrea infecciosa²⁰, la respuesta inmune del individuo (más frecuente en pacientes con alteración del balance de *citokinas* y linfocitos *Th1 / Th2*)²¹ y la susceptibilidad individual ante

agentes de la cápsula bacteriana (disfunción de las *cadherinas*)²². Estos dos últimos podrían estar en relación con ciertas mutaciones genéticas como veremos más adelante.

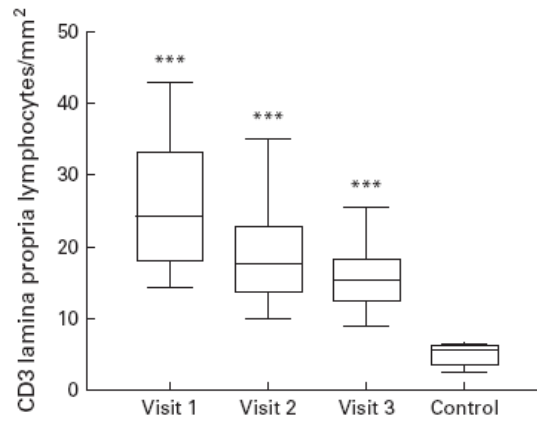


Gráfico 3. Linfocitos en lámina propia en pacientes con SII post-infeccioso vs controles²¹.

b. Factores psicológicos/neurobiológicos:

Está bien documentada la relación del aparato digestivo y el sistema nervioso central (SNC). Los estudios de Mayer describen la impronta de los fenómenos de regulación de la motilidad, de la modulación inmunológica y percepción visceral en el SNC empleando pruebas neurofuncionales^{24, 25}.

Desde un punto de vista clínico, la *ansiedad* es el rasgo de personalidad más frecuentemente asociado al SII como describe el metaanálisis de Henningsen et al.²⁹. Un estudio más reciente de Bengtsson³⁰ compara los resultados en varios test de pacientes diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) con los mismos realizados por pacientes con SII. Concluyen que los pacientes con SII tienen significativamente más *ansiedad en las relaciones cercanas* y una *menor autoestima* que los pacientes con EII.

Las circunstancias que producen estrés emocional de forma sostenida parecen estar más relacionadas que las que lo hacen de forma aguda³¹. También se ha postulado que los pacientes afectados de SII-Estreñimiento padecen trastorno de ansiedad y autoestima más frecuentemente que los catalogados como SII-Diarrea^{30,32}. Otro estudio encontró un mayor número de deposiciones entre pacientes que presentaban alexitimia y somatización además de la ya conocida ansiedad³³.

La manera de afrontar los problemas influye en el proceso de la enfermedad y en el manejo de sus síntomas. Así, estudios como el de Ali demostraron que las estrategias de afrontamiento “evitativo” y la estrategia de “auto culpa” se asocian a SII en una muestra comparada con pacientes con EII³⁴.

Tabla 2. Prevalencia de autculpa (self-blame) y afrontamiento evitativo (self-silencing) según cuestionarios en SII vs EII³⁴.

Variable	IBS Sample	IBD Sample	Norm
Self-blame	24.6	14.2	10.0 ^a
Self-silencing	77.2	64.7	64.3 ^b

Se estima que la prevalencia de SII en una población podría ser de hasta el 20%, sin embargo, no todas personas afectas consultan por su síntomas³⁵. Es decir, no se “convierten” en pacientes con SII sino que son personas que cumplen las características sintomáticas del SII. Una vez más, los factores psicológicos juegan un papel clave a la hora de establecer estas diferencias. El estudio de Ringström et al.³⁶ estableció las diferencias a nivel psicológico entre pacientes que cumplían criterios Roma II de SII pero nunca acudieron al médico, pacientes con SII que acudían al Médico de Atención Primaria y pacientes atendidos en consultas de hospitales secundarios/terciarios. Las diferencias globales entre “consultadores” y “no consultadores” fueron una mayor puntuación de los primeros en los test de Calidad de Vida Relativa a Salud (como en el cuestionario SF-36). Los “no consultadores” obtuvieron una menor puntuación en las escalas de *ansiedad en relación con la salud* (HAD y SCL-90). En cuanto a afrontamiento de la enfermedad, los pacientes “no consultadores” obtuvieron una mayor puntuación en cifras globales y en cuanto a capacidad *de gestión, comprensión del problema y aceptación de las circunstancias*. Quizás lo más llamativo de este estudio es que los “consultadores” no presentaron más síntomas de SII que los “no consultadores” a excepción de dolor abdominal (que sin embargo no es factor de riesgo independiente para *consultar*). La modificación dietética fue un factor predictivo de

consultar. También se observó un gradiente ascendente de la mayoría de estos parámetros comparando pacientes en seguimiento en centros secundarios/terciarios con respecto a los seguidos en consultas de Atención Primaria.

Tabla 3. Tabla de predictores de buscar consulta médica en cuestionarios de calidad de vida (IBSQOL), percepción del estado de salud (SCL) y ansiedad y depresión (HAD).

Predictor	r^2 after each step Nagelkerke%	Beta	OR (95% CI)	p-value
IBSQOL	46	-0.05	0.95 (0.93, 0.97)	<0.001
Phys. functioning				
IBSQOL	55	-0.03	0.97 (0.95, 0.99)	<0.001
Phys. role				
HAD	58	-0.15	1.16 (1.02, 1.31)	<0.001
Anxiety				
SCL-90	63	-0.21	0.81 (0.70, 0.94)	<0.001
Anxiety				
IBSQOL	65	-0.03	0.97 (0.95, 1.0)	<0.001
Diet				

Otro estudio en la población de Bangladesh³⁷ concluyó que en una población de 1.503 pacientes, el 7,7% presentaba síntomas de SII (según la definición Roma II) de los cuales el 65% consultó por ello durante el último año. No obstante, estos resultados están muy condicionados por conductas sociales y también por el diferente acceso a la sanidad que tienen los diferentes países. Así lo demuestra un estudio realizado en Grecia por Katsinelos³⁸, que en una población de 2.400 individuos halló una prevalencia del 15,7% de SII. Entre los afectados, la tasa de consulta a diferentes médicos fue del 40,7%, notablemente diferente a la del estudio anterior. Los factores asociados a consulta médica fueron el sexo femenino, el SII-Alternancia, la ansiedad y el nivel educativo bajo.

Tabla 4. Factores diferenciales entre “consultadores” y “no consultadores” en Grecia³⁸.

	Consulters <i>n</i> =151 (%)	Nonconsulters <i>n</i> =220 (%)	<i>P</i>
Age (mean ± SD)	46.2 ± 14.4	47.0 ± 14.9	0.23
Female sex	125 (82.8)	156 (70.9)	0.02
Academic education/ high school/basic education	19 (12.6)/90 (59.64)/ 42 (27.8)	33 (15)/134 (60.9)/ 53 (24.09)	0.088
Office work	67 (45.9)	151 (68.6)	0.0001
Housekeeper or unemployed	56 (37.1)	28 (12.7)	0.0001
Resident of urban area	119 (81.5)	181 (86.2)	0.4
Depression	15 (9.9)	12 (5.5)	0.24
Anxiety	19 (12.6)	13 (5.9)	0.01
Insomnia	16 (10.6)	20 (9.1)	0.146

Otros factores biológicos/psicológicos juegan un papel notable en el SII como los abusos en infancia u otras situaciones traumáticas especialmente en las épocas tempranas de la vida. En la revisión de Nelson et al de 2011³⁹ queda patente la relación entre el abuso sexual en la infancia y síntomas no explicados “medicamente” a nivel de varios aparatos. En concreto los estudios revisados hacen referencia a síntomas gastrointestinales como el SII, disfagia, migraña, pseudocrisis epilépticas, fibromialgia, dolor pélvico crónico y otros síntomas ginecológicos. Obviamente estos individuos son más susceptibles de presentar enfermedad mental⁴⁰ como la somatización, ansiedad, depresión, trastornos de pánico y síntomas disociativos. Como hemos comentado antes, realizan una mayor búsqueda de la atención sanitaria⁴¹ y también se someten a un mayor número de laparoscopias⁴³. Un estudio de Talbot et al. en 2009 calculó que el haber sufrido abusos sexuales en la infancia equivalía a añadir 8 años de edad a un individuo o a presentar las limitaciones físicas que presentaría 20 años más adelante⁴².

Podría parecer que se está dando demasiado peso a un problema aparentemente de poca incidencia como los malos tratos en la infancia.

Sin embargo el estudio de Leroi de 1995 dice que el 40% de los pacientes con SII relataban abusos sexuales en la infancia comparado con un 10% de los pacientes con enfermedad orgánica⁴⁴. Tanto Farley et al⁴⁵ en 1997 como Leserman⁴⁶ en 2005 publicaron estudios que sugerían que cuanto mayor era la severidad de los abusos, más intensos eran los síntomas físicos a posteriori.

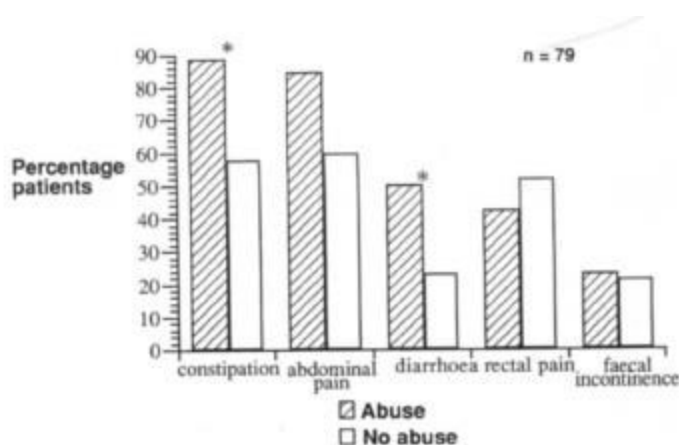


Gráfico 4. Síntomas digestivos en pacientes víctimas vs no víctimas de abusos sexuales⁴⁴.

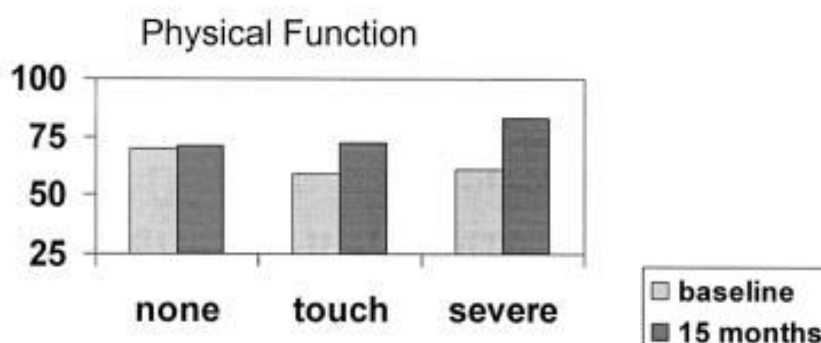


Gráfico 5. Función física según el grado de agresión sexual en seguimiento a 15 meses⁴⁷.

En cuanto al tratamiento de pacientes con SII con estas circunstancias biográficas conviene especialmente hacer hincapié sobre el aspecto psicológico. Un estudio de Creed en 2005⁴⁷ comparó, dentro de una

cohorte de 257 pacientes con afectación severa de SII, la respuesta al tratamiento con *psicoterapia o psicofármacos*. Y concluyó que los pacientes que habían sufrido abusos sexuales mejoraban sensiblemente más que el resto de los pacientes demostrándolo en los test SF-36 y SCL-90. Así pues, sería recomendable el conocer estos antecedentes en los pacientes con SII para realizar un tratamiento orientado hacia aspectos más psicológicos para alcanzar mejores resultados (no siempre será posible dada la situación violenta que se puede crear en la relación médico-paciente).

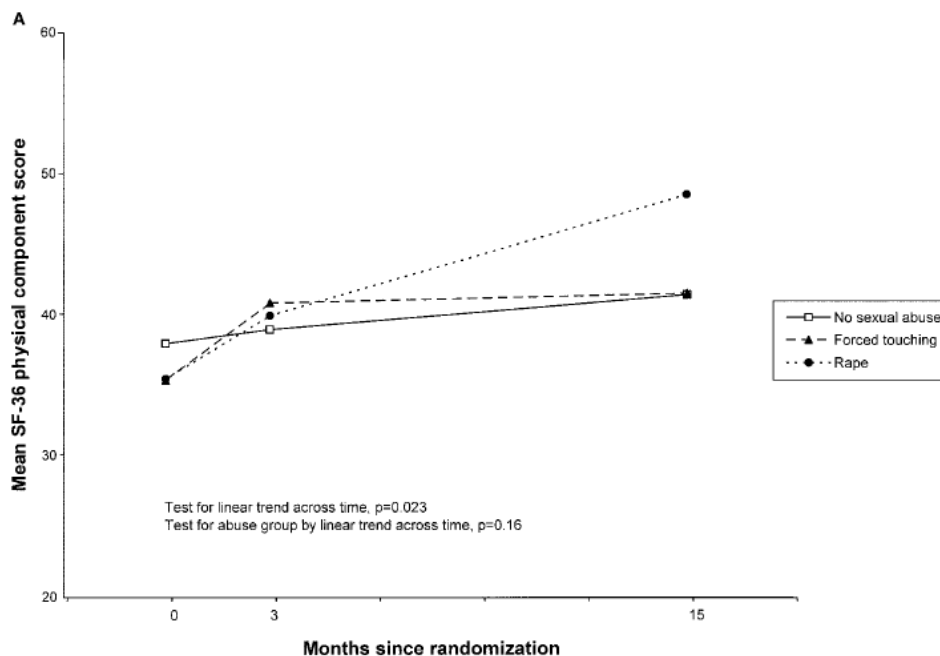


Gráfico 6. Respuesta a psicoterapia/psicofármacos en pacientes SII sin abusos sexuales, con abusos menos graves y con violación.

En este sentido, otros estudios alimentan la unión entre hechos biológicos con intenso sufrimiento emocional y SII. El estudio de Wurzelmann et al en Nicaragua en 2008 demostró una mayor prevalencia de SII entre personas que vivieron situaciones extremas en la Revolución Sandinista o en la Guerra de Contra llegando a odds ratio (OR) para SII de hasta 4,47 en las personas que presenciaron ejecuciones⁴⁸. Otro estudio, también nicaragüense de 2010 relacionó la

violencia de género con un aumento de la prevalencia de SII con OR de 2,85 siendo en este estudio más influyente, incluso que los abusos sexuales en la infancia⁴⁹.

c. Sexo femenino:

Las mujeres tienen una mayor predisposición a desarrollar SII como queda demostrado en los diferentes estudios de prevalencia^{8,9}.

Hay varios factores que pueden explicar estas diferencias. El más diferencial es el factor hormonal. Estudios como el de Lee¹⁰ y el de Houghton⁵⁰ demuestran, con pruebas manométricas de distensión rectal, una mayor sensibilidad en pacientes diagnosticadas de SII en el periodo menstrual. También refieren mayor número e intensidad de síntomas como distensión abdominal y mayor tendencia a la deposición líquida. Sin embargo durante el periodo menstrual no se demostró una mayor ansiedad ni otros cambios en los test psicométricos, lo cual apoya que la causa de estas diferencias es principalmente hormonal.

Tabla 5. Sintomatología abdominal en las diversas etapas del ciclo menstrual⁵⁰.

	Menses	Follicular	Luteal	Premenstrual
Pain	5.0 (3.9,6.2)	4.2 (3.0,5.3)	3.3 (2.1,4.6)	3.9 (2.9,5.0)
Mean difference		0.8 (0.1,1.7)*	1.7 (0.7,2.7)**	1.1 (0.5,1.7)**
Bloating	5.1 (3.7,6.4)	4.7 (3.4,6.0)	3.9 (2.5,5.3)	4.3 (3.2,5.4)
Mean difference		0.4 (-0.3,1.0)	1.2 (0.2,2.2)*	0.8 (0.03,1.5)*
Stool frequency	2.1 (0.3,7.3)	1.5 (0.3,3.7)	1.5 (0.3,10.0)	1.4 (0-4.0)
Median difference		0.6 (-0.7,3.6)**	0.6 (-7.5,2.3)**	0.7 (-0.6,3.3)**
Stool consistency	2.3 (2.0,2.6)	2.3 (1.9,2.6)	2.0 (1.6,2.3)	2.1 (1.8,2.3)
Mean difference		0 (-0.3,0.3)	0.3 (0.04,0.6)*	0.2 (-0.02,0.5)
General well being	5.2 (4.0,6.3)	6.1 (4.8,7.3)	6.3 (5.1,7.5)	5.6 (4.4,6.8)
Mean difference		-0.9 (-2.0,0.2)	-1.1 (-2.2,-0.1)*	-0.4 (-1.2,0.4)
Anxiety	10.6 (8.5,12.7)	10.9 (8.8,13.1)	10.9 (8.4,13.4)	10.2 (7.8,12.7)
Mean difference		-0.3 (-1.5,0.8)	-0.3 (-1.5,0.9)	0.4 (-1.2,1.9)
Depression	6.7 (4.8,8.6)	6.1 (4.5,7.7)	6.2 (4.1,8.2)	6.1 (4.4,7.8)
Mean difference		0.6 (-0.4,1.5)	0.5 (-0.7,1.7)	0.6 (-0.4,1.7)

Except for stool frequency, which is expressed as median (range), all other results are expressed as mean (95% confidence interval (CI)).
Mean/median difference is with respect to menses plus 95% CI/range, where *p<0.05 and **p<0.01.
Stool frequency is per day while stool consistency is based on a scale of 1-3 (1=hard, 2=normal and 3=loose).

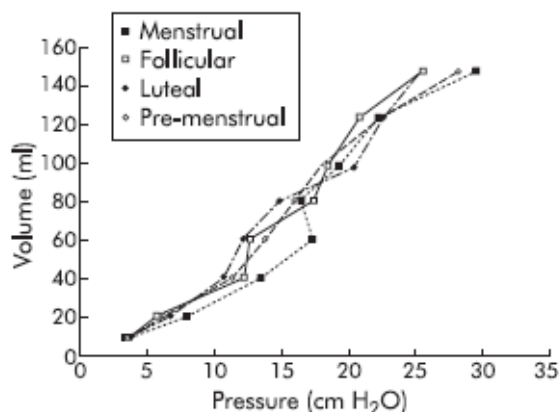


Gráfico 7. Sensibilidad rectal en las diferentes fases del ciclo menstrual⁵⁰.

Las mujeres con SII presentan más frecuentemente síntomas de tipo estreñimiento⁵³, problemas en el expulsivo fecal, dolor rectal y mayor distensión abdominal que los hombres, que presentan cifras superiores únicamente en SII tipo diarrea. Comparando varios estudios, el 40-60% de las mujeres presentan síntomas de SII durante el ciclo menstrual con un patrón de mayor aumento de deposiciones de menor consistencia y dolor abdominal. Las pacientes diagnosticadas de SII siguen dicho patrón aunque con mayor intensidad de síntomas.

Tabla 6. Prevalencia de subtipos de SII en hombres y mujeres en cohorte de 1365 pacientes⁵³.

FGID	Initial (baseline)	
	Age-adjusted female (95% CI)	Age-adjusted male (95% CI)
IBS (any)	9.7 (8.4–10.9)	7.0 (5.8–8.1)
IBS-C	3.0 (2.3–3.8)	2.4 (1.6–3.1)
IBS-D	3.9 (3.0–4.8)	3.2 (2.4–4.1)
IBS-both	1.6 (1.0–2.2)	1.0 (0.5–1.5)

Esta descripción es compatible con estudios en mujeres en edad menopáusica que son recogidos por el metaanálisis de Ademeyo⁵². Las mujeres menopáusicas mejoran sensiblemente en cuanto a los síntomas de diarrea y dolor abdominal aquejando únicamente mayor distensión abdominal. Además, en estudios en pacientes en menopausia bajo tratamiento hormonal sustitutivo, se restauran los síntomas antes mencionados. Otros estudios, como el de Heitkemper⁵¹, apuntan a una mejoría de los síntomas de dolor abdominal en fase *pre* menopáusica en pacientes que siguen tratamiento con análogos de la GnRH, sin embargo los resultados no son del todo concluyentes.

Para concluir este apartado, hay que resaltar que el sexo femenino está más expuesto a varios de los factores de riesgo particularmente relacionados con el SII como los malos tratos y los abusos sexuales que el sexo masculino.

Estas características hormonales sumadas a ciertos aspectos sociales convierten al sexo femenino en una circunstancia favorecedora tanto de presentar SII como de consultar por sus síntomas.

d. Coexistencia con otros Síndromes Funcionales Digestivos.

En la práctica clínica se encuentra frecuentemente el problema de discernir en qué categoría englobar los síntomas que el paciente refiere. Pocas son las ocasiones en las que un paciente de corte “funcional” define únicamente síntomas de SII, sin asociar otros como RGE (Reflujo Gastro Esofágico), digestiones pesadas (dispépticas), distensión abdominal, astenia o dolores abdominales de características variadas no necesariamente asociados a un origen “digestivo”.

Son numerosos los estudios que definen un *solapamiento* entre dichos síntomas. Parece claro que el presentar cualquier trastorno funcional (o RGE) es uno de los principales *factores de riesgo* de presentar SII.

Quizás el trabajo de referencia en cuanto al *solapamiento* de síntomas fue el de 2003 de Talley et al.⁵³. En este estudio transversal de 121 pacientes consecutivos diagnosticados de SII se detecta una concordancia entre síntomas del tracto GI bajo y los del tracto GI alto (fundamentalmente RGE y Dispepsia Funcional) asociándose los tres síndromes en porcentajes entre el 32.9 y el 34.1%.

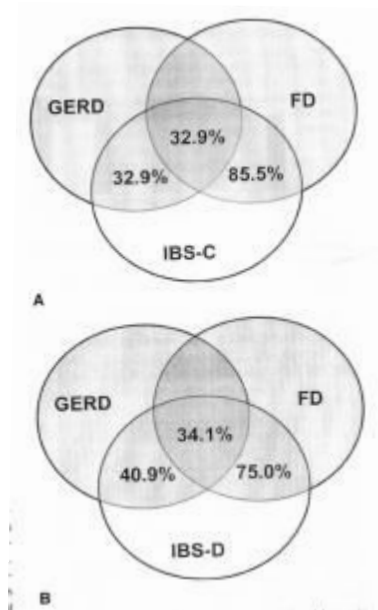


Gráfico 8. Solapamiento entre síndromes digestivos⁵³.

La particularidad de este estudio fue el separar dichas asociaciones entre el SII-E y el SII-D. El SII-E se asocia a una mayor afectación por otros síntomas GI de manera estadísticamente significativa. También se observó una mayor prevalencia significativa de dolor en la parte inferior del abdomen y mayor prevalencia de distensión abdominal en estos pacientes. Se describe una mayor tendencia hacia síntomas digestivos “altos” (incluyendo saciedad precoz) en pacientes con SII-E en comparación con los de SII-D.

Se propone un mecanismo causal denominado “*Freno Colo-gástrico*” para explicar la asociación entre el predominio de estreñimiento y Dispepsia Funcional (DF) apoyado en varios estudios que definen una mayor distensión abdominal en pacientes con SII-E. En otro estudio danés de Tjeerdsma et al⁵⁴ que estudia el vaciamiento gástrico en una serie reducida de pacientes con SII encuentra un retraso del vaciamiento gástrico cuando los pacientes voluntariamente reprimían la voluntad defecatoria.

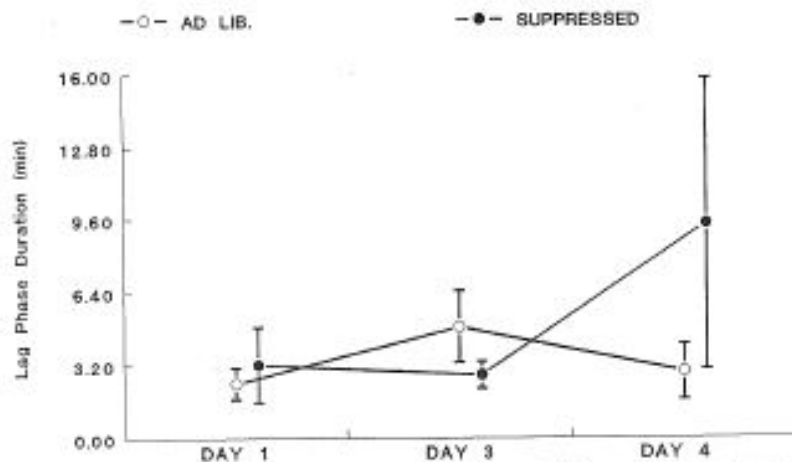


Fig 4. Half-time (T50) of gastric emptying (mean \pm SEM) during suppressed and *ad libitum* defecation.







Gráfico 9. Retraso del vaciamiento gástrico en pacientes con represión voluntaria del deseo defecatorio.

El estudio de Halder et al de 2007⁵⁵, prospectivo de cohortes a 12 años, define la prevalencia de cualquier tipo de síntoma digestivo en un 42.3% a lo largo del seguimiento. También pone en evidencia que un tercio de los pacientes afectados de los síndromes funcionales clásicos al final del seguimiento había cambiado de subtipo de afectación funcional.

Tabla 7. Transición entre grupos de pacientes con síndromes funcionales en cohorte a lo largo de 12 años⁵⁵.

FGID on initial survey	Proportion of FGID on final survey based on primary survey disorder									
	IBS-both %	IBS-C %	IBS-D %	IBS-no C or D %	Both C & D %	C %	D %	FD only	Frequent Abdominal Pain	No symptoms
IBS-both (n=17)	23.5	0	29.4	0	0	0	5.9	0	11.8	29.4
IBS-C (n=25)	12.0	12.0	0	16.0	0	8.0	8.0	0	24.0	20.0
IBS-D (n=40)	2.5	0	20.0	17.5	0	0	15.0	5.0	5.0	35.0
IBS-no C or D (n=76)	1.3	7.9	7.9	30.3	2.6	5.3	2.6	0	11.8	30.3
Both C & D (n=8)	0	0	12.5	0	12.5	0	0	0	12.5	62.5
C (n=45)	0	6.7	0	4.4	4.4	22.2	0	6.7	8.9	46.7
D (n=87)	3.5	1.1	5.8	4.6	2.3	4.6	28.7	0	6.9	42.5
FD (n=4)	0	0	0	25.0	0	0	0	0	25.0	50.0
Frequent Abdominal Pain (n=198)	2.5	4.6	10.6	9.1	0.5	3.5	6.6	0	22.2	40.4
No symptoms (n=865)	1.0	1.0	3.4	8.7	1.9	3.9	7.6	0.2	9.9	62.3

[†] Symptom subgroups are mutually exclusive

	Remaining asymptomatic		Developed symptoms	FGID – Functional Gastrointestinal Disorder
	Became asymptomatic		Decreased symptoms	IBS- Irritable Bowel Syndrome
	Stable		Increased symptoms	C – Constipation
				D – Diarrhea

Otro estudio británico⁵⁶ de 2007 en otra cohorte a 10 años de seguimiento define como factor de riesgo independiente para desarrollar SII el presentar dispepsia al inicio del seguimiento además del sexo femenino, el consumo de AINEs, la baja calidad de vida, y estrato socio-económico bajo. También recalca que casi el 40% de los pacientes que al final del seguimiento presentaban únicamente SII partían en un principio con síntomas mixtos entre dispepsia y SII.

Un estudio transversal japonés de 2011 pone en relevancia la asociación significativa del consumo de tabaco a la hora de presentar *solapamiento* de síntomas funcionales digestivos entre DF, SII y RGE. Esta asociación fue mayor si se distinguía entre grandes fumadores (> 1 paquete/día) y fumadores de menor cantidad de cigarrillos⁵⁷.

Tabla 8. Asociación entre consumo de tabaco y solapamiento entre SII, DF y ERGE⁵⁷.

	GERD + FD	GERD + IBS	FD + IBS	GERD + FD + IBS
Smoking habits				
Non-smoker	1.00	1.00	1.00	1.00
Smoker				
<1 pack/day	1.91 (0.96-3.80)	2.55 (1.28-5.06)	2.44 (1.43-4.15)	2.70 (0.99-7.38)
≥1 pack/day	3.15 (1.69-5.89)	4.44 (2.30-8.60)	2.41 (1.36-4.27)	5.46 (2.13-13.96)

GERD, gastroesophageal reflux disease; FD, functional dyspepsia; IBS, irritable bowel syndrome. Data were odds ratio (OR) (95% CI) after adjustment for age, gender, BMI, smoking habits, and drinking habits.

Así pues, la asociación de los síntomas digestivos funcionales es un hecho bien constatado en la literatura de manera co-existente y causal para el SII. Esto puede explicarse de diversas maneras: Una de ellas es la importancia global de la *hipersensibilidad visceral* en cuanto al procesado de las sensaciones del aparato digestivo. La otra es que el mecanismo de la motilidad del aparato digestivo se compone de numerosos procesos bien orquestados e interrelacionados en un frágil equilibrio. Por lo tanto, parece complicado el definir un solo mecanismo que puede explicar la variedad de síntomas en el aparato digestivo y la dificultad de separarlos en departamentos estancos.

e. Agregación familiar del SII.

El SII cumple epidemiológicamente datos de agregación familiar. Existen cifras consistentes a lo largo de los estudios de investigación sobre este tema. En todos ellos, la *agregación familiar* ronda entre un 30 y un 40%. La cifra fue propuesta por Whorwell⁵⁸ en el año 1986 y ha sido apoyada por la evidencia posterior.

Pese a que la *agregación familiar* es irrefutable, si la causa de ésta es genética o una conducta aprendida continúa siendo una cuestión inexplicada.

A favor de la genética, Whorwell⁵⁸ describe en su estudio que el estado civil de los padres de los afectos y el número de hermanos no influye sobre la aparición de SII. Esto podría indicar que el modelo familiar que rodea al afecto no tiene tanta influencia en su “educación” hacia la enfermedad. El estudio de Kalandar de 2003 determina una prevalencia de SII en el 17% de los familiares de primer grado del paciente contra un 7% de prevalencia en sus cónyuges⁵⁹.

Tabla 9. Prevalencia de SII en personas con antecedentes familiares (al menos una persona afecta en la familia) y en cónyuges⁵⁹.

Unit measured (n)	% with IBS (Manning or Rome I)	OR (95% CI)*	Adjusted OR (95% CI)†	Adjusted OR (95% CI)‡
Individuals				
Patients (90)	17	2.72 (1.19, 6.25)	2.72 (1.18, 6.26)	2.51 (0.94, 6.68)
Spouses (74)	7			
Family				
Patients (30)	40	3.36 (0.70, 16.02)		
Spouses (30)	17			

*When comparing families, a hazard ratio is presented for the number of families with at least one member with irritable bowel syndrome (IBS), adjusted for the total number of family members.
†Adjusted for sex and age.
‡Adjusted for sex, age, and somatic symptom checklist (somatisation) score.

Otro estudio⁶⁰, sobre población pediátrica, encontró que tener la *madre* afecta de SII es un fuerte predictor para desarrollar el síndrome

con una correlación del 34%, especialmente el subtipo SII-E con el 41% de correlación. El autor no encontró diferencias en cuanto a la afectación del *padre* de los casos con respecto a los de los controles.

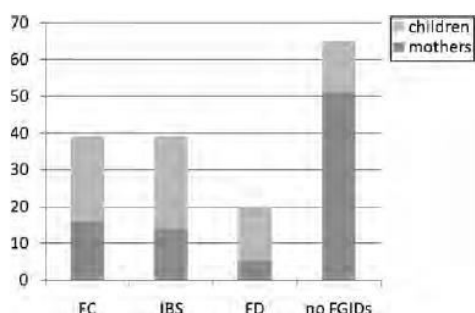


Gráfico 10. Asociación entre síndromes funcionales en niños y patología materna⁶⁰.

Un estudio de casos/controles de 2010, observó que el 50% de los afectados de SII tenía un familiar de 1º grado afecto contra el 27% de los controles; y de nuevo, que los cónyuges de los casos no presentaban un incremento de la afectación por SII respecto a la población general⁶¹.

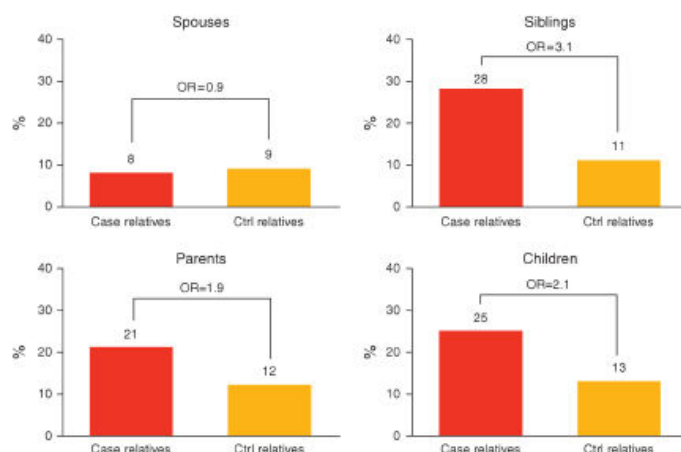


Gráfico 11. Prevalencia de SII en esposas, hermanos, padres e hijos de pacientes SII⁶¹.

Estudios en gemelos destacan una mayor correlación en cuanto a presentar SII entre gemelos monocigóticos con respecto a los

dicigóticos (33% vs 13%)⁶⁴, sin embargo, un estudio británico también en gemelos, no obtuvo diferencias⁶⁵.

Todos los estudios reconocen que ni la *genética* ni la “*conducta aprendida*” por si solas explican la agregación familiar. Algunos de los aspectos conductuales se explican en el artículo de Levy de 2000 en el que se demuestra un mayor número de visitas al médico tanto por síntomas gastro-intestinales como por síntomas de otra índole en hijos de afectos del SII con respecto a la población general⁶². Los pacientes que eran premiados con regalos o privilegios cuando presentaban síntomas en la infancia o que descienden de padres con limitaciones vitales por síntomas de cualquier índole tienden a presentar mayor patología funcional digestiva⁶³.

En resumen, existe una indudable *agregación familiar* del SII. No se ha conseguido diferenciar el impacto de la conducta aprendida con respecto al de la herencia genética. La educación de la salud y el afrontamiento del paciente hacia sus síntomas tienen un importante peso en el SII ya que esta entidad, para que sea catalogada como tal, necesita del impulso de consultar a un médico por los síntomas.

En cuanto a la genética, se han descrito diversas mutaciones de genes que codifican para proteínas implicadas en varios de los mecanismos que explican el SII como el metabolismo de la *serotonina*. La mutación en el transportador de la serotonina (SERT, 17q11.1-q12) se ha asociado al SII-D⁶⁶, pero estos datos han sido refutados por revisiones de expertos⁶⁷. Otras mutaciones, como el polimorfismo en el receptor de CCK (CCKAR, 779T>C) también han sugerido asociación con SII⁶⁸.

Otros mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos a través de genes que codifican receptores de pared bacteriana (*cadherinas*)

implicados en el mecanismo de barrera. También en genes implicados en una mayor producción de TNF- α , producción de interleuquinas e incluso receptores cannabinoides⁶⁹.

Sin embargo, las mutaciones descritas explican un porcentaje relativamente pequeño del impacto de esta enfermedad inferior al 20% en la mayoría de los estudios.

f. Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico (ERGE) y SII.

La asociación entre la ERGE y el SII está consistentemente descrita por numerosos estudios. La ERGE tiene una prevalencia similar al SII en la población general, se estima que entre un 10 y un 20% de la población presenta pirosis al menos una vez por semana⁷⁰.

Numerosos autores han evaluado cuántos de los pacientes diagnosticados de ERGE presentaban también SII hallando cifras muy variables entre el 19 y el 71%. Las diferencias dependen fundamentalmente de los criterios empleados en el diagnóstico del SII. Los que emplearon los criterios de Roma II hallaron una prevalencia del 27-35% de SII en pacientes con ERGE contra el 0.6-6% en no diagnosticadas de ERGE^{70,71}.

Tabla 10. Prevalencia de síntomas esofágicos en pacientes con SII⁷³.

<i>Symptom</i>	<i>Irritable bowel % (n=25)</i>	<i>Controls % (n=150)</i>	<i>p</i>
Gastro-oesophageal reflux frequency			
(a) daily	28	7	<0.005
(b) once a week or more often	52	17	0.0003
(c) once a month or more often	56	26	0.005
Dysphagia	28	3	0.0002
Globus sensation	32	5	0.0006

Tanto Pimentel como Smart^{72,73} encontraron altas prevalencias de SII en pacientes con ERGE entre el 50-70%, sin embargo al realizarles pHmetría, solamente el 50-65% de ellos tenían exposición patológica al ácido. Además, estos pacientes presentaban el síntoma “pirosis” con la misma frecuencia de la población sana en otros estudios de ERGE.

Smart encontró cifras de presión más bajas en el esfínter esofágico

inferior, dato no confirmado por otros estudios y de relevancia limitada ya que el mecanismo principal en pacientes tanto con RGE patológico como no patológico es el de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI).

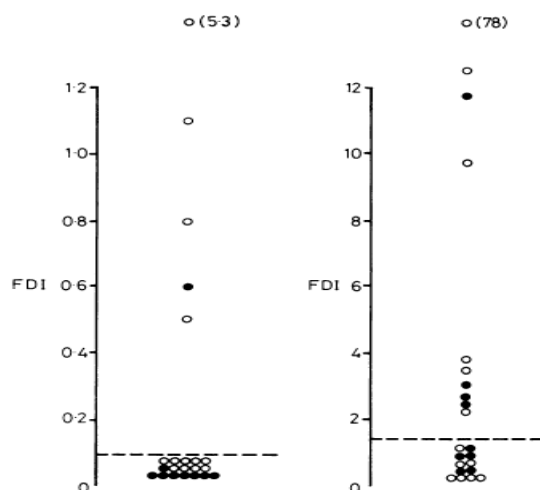


Figure Frequency duration index values for night (left) and day (right) recordings of reflux episodes occurring to pH4 or less. ○ symptoms of reflux once a month or more often. ● symptoms of reflux less than once a month. Broken line represents the upper extent of the 95% confidence limits obtained from a group of normal subjects investigated in our laboratory.

Gráfico 12. Episodios de RGE en pHmetría en pacientes con SII⁷³.

De estudios comentados previamente (Coexistencia con otros síntomas funcionales) sabemos que un alto porcentaje de pacientes con SII asocian síntomas “altos” como dispepsia, pirosis o regurgitación⁵³. En especial los que asocian SII-E en los que la asociación llega hasta cifras del 40%. Esto sugiere un nexo entre ambas patologías todavía no definido.

El SII y la ERGE parecen ser diferentes patologías sugerido por rasgos como la influencia genética, que se estima en un 22-30% para el SII y de un 13% para la ERGE⁷⁴. Debemos tener en cuenta, por tanto, que los estudios de prevalencia de SII en pacientes con ERGE se han

realizado con cuestionarios de síntomas y no en pacientes con pHmetría patológica. Si al estudio de Pimentel⁷² restamos el % de pHmetrías patológicas (para descontar los pacientes con síntomas de RGE con pHmetría normal) a la prevalencia de SII encontrado (71-46) nos resta una prevalencia del 25%. Son cifras por encima de lo esperado, pero no tan amplias como las inicialmente presentadas.

La teoría que explica de forma más sólida esta asociación sea la de la *hipersensibilidad visceral*. Constantini et al.⁷⁵ hallaron que los pacientes con SII tenían un umbral de síntomas esofágicos significativamente más bajos que los pacientes sin SII ante los test de provocación con betanecol y el test de distensión. Sin embargo no hallaron diferencias ni en la motilidad del cuerpo esofágico ni en la presión del EEI. Los pacientes con SII no solo presentan la misma prevalencia de pirosis que población sin el síndrome, sino que también responden peor al tratamiento con IBP⁷⁶, lo que indica que muchos de sus síntomas no responden a la acción del ácido. En esta línea, Rubenstein⁷⁷ detectó que la *hipersensibilidad esofágica* se asociaba a SII y a trastornos de la esfera psicológica sugiriendo que esto explica una parte de los síntomas de RGE refractarios a IBPs.

Rey et al demostraron en un estudio apareado, además de la asociación del SII en pacientes con ERGE, que estos pacientes también están sometidos a un mayor estrés emocional comparados con individuos sanos (29,7 vs 7,7%)⁷⁸. También está estudiado que en pacientes con ERGE y SII la asociación se correlaciona con los síntomas pero no con la exposición al ácido esofágica⁷⁹.

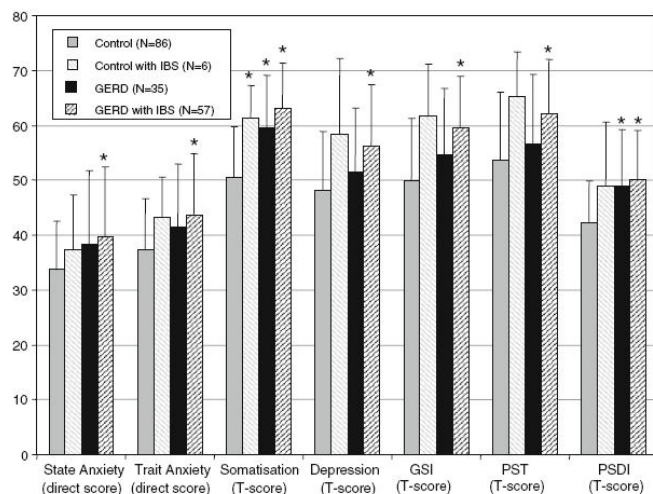


Gráfico 13. Rasgos psicológicos en pacientes con ERGE, controles y pacientes con SII⁷⁸.

Hay otros datos que sí sugieren un origen común entre los dos cuadros. Un estudio determinó que hasta un 24% de los pacientes con ERGE y SII mejoraron en cuantos a sus síntomas intestinales con el tratamiento IBP⁷¹. Habría que valorar, en este caso, que el tratamiento con IBP de síndromes de tipo dismotilidad como la Dispepsia Funcional también produce una mejoría en aproximadamente el 20% de los pacientes.

Tabla 11. Prevalencia de RGE en pacientes con SII según criterios empleados⁷¹.

	Sample size	Prevalence of GERD (%)	IBS definition
Smart et al. [22]	25	52	Manning
Whorwell et al. [23]	100	33	Authors determined
Talley et al. [8]	76 (constipation predominant)	32.9	Rome II
	45 (diarrhea predominant)	40.9	Rome II
Cheung et al. [6]	79	11	Rome I
Nataskin et al. [21]	Systematic review	39.3 ^a	—

Un interesante trabajo en pacientes con funduplicatura quirúrgica encontró que en pacientes que también tenían SII se produjo una mejoría de sus síntomas en el 81% durante el periodo postoperatorio

(media de 12 meses)⁸⁰. Sin embargo esto choca con el hecho de que algunos de los pacientes intervenidos con técnicas anti-RGE desarrollan problemas de dismotilidad intestinal. Rohof et al. estudian las afectaciones post operatorias, siendo el “dumping” y la dismotilidad esofágica las más frecuentes⁸¹. En una revisión de 2009 sobre los cuadros post operatorios, se describe el síntoma diarrea entre el 18-33% de los paciente operados anti-RGE. Si evaluamos el síntoma flatulencia lo encontraremos hasta en un 40% de los pacientes. Así como otros síntomas asociados a este tipo de operaciones se describen como “fugaces”, tanto la diarrea como la flatulencia puede comenzar a los 6 meses de la intervención y persistir durante años.⁸²

Tabla 12. Dumping en pacientes post-operados de fundoplicatura.

Study (year of publication)	No. of Patients	Treatment	Results
McLoughlin (1979) ²⁴	10	Acarbose 100 mg single administration before oral glucose tolerance test (OGTT)	Improvement of symptoms and attenuation of hypoglycemia during OGTT. Elevated plasma levels of gastric inhibitory polypeptide and insulin were reduced. No change in gastric emptying
Gerard (1983) ²⁵	24	Acarbose 100 mg single administration before OGTT	Attenuation of hypoglycemia during OGTT. Elevated plasma levels of insulin were reduced. Inhibition of sucrose-induced glucagon suppression
Lyons (1985) ²⁶	13	Acarbose 50 mg single administration before breakfast, continuation of therapy in 9 subjects	Attenuation of hypoglycemia. Elevated plasma levels of gastric inhibitory polypeptide, insulin, and enteroglucagon were reduced. Marked improvement in symptoms in some patients.
Hasegawa (1998) ²⁷	6	Acarbose 50–100 mg three times daily for a month	Attenuation of late dumping symptoms and glucose fluctuations. (uncontrolled)

Estos hallazgos podrían remarcar la importancia del fundus gástrico como pieza clave en la motilidad del vaciado gástrico y de la primera parte del intestino delgado.

En resumen, existe una clara asociación entre la ERGE y el SII cuyo origen está por determinar. Sin embargo la teoría de la *hipersensibilidad visceral* parece ser la que actualmente mejor explica esta coexistencia.

g. Otros factores asociados.

El SII también ha sido asociado de forma menos consistente a otras condiciones.

Varios estudios sugieren la asociación con un estatus socio-económico bajo; sin embargo, los estudios más recientes tipo metaanálisis evalúan estos datos como no significativos⁸³.

También la patología ginecológica ha sido asociada al SII sobre todo en cuanto a los síntomas de dismenorrea, dispareunia y algunos urinarios como la cistitis intersticial⁸⁴. Sin embargo, en un estudio reciente en pacientes con dolor pélvico crónico sobre síntomas de SII, se halló una prevalencia del 15% de síntomas intestinales compatibles, cifra similar a la de la población general⁸⁵.

Tabla 13. Prevalencia de SII en pacientes con dolor pélvico crónico (CPP)⁸⁵.

	All patients			No CPP			Cyclic CPP			Constant CPP						
	mean	SD	median range	mean	SD	median range	mean	SD	median range	mean	SD	median range				
Age	30	12	25	14-73	30	12	25	14-73	29	10	26	15-51	31	10	30	17-51
Gravidity	2	2	2	0-13	2	2	2	0-12	2	2	2	0-7	3	2	3	0-13
Parity	1	1	1	0-10	1	1	1	0-10	1	1	1	0-5	2	2	2	0-10
	n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		
Smoking	204	(41)		152	(40)		22	(45)		19	(41)					
Any CPP	121	(24)														
% of all				379	(76)		98	(20)		46	(9)					
IBS	74	(15)		55	(14)		16	(16)		8	(17)					
IC	29	(6)		19	(5)		7	(7)		5	(10)					
VVD	26	(5)		13	(3)		11	(11)		8	(17)					
With any other pain	114	(23)		76	(20)		30	(30)		20	(43)					

Las alergias alimentarias podrían tener también un rol en el SII. Locke et al determinaron que el 25% de los pacientes con alergias alimentarias presentaban síntomas de SII. Las probabilidades aumentaban en pacientes con múltiples alergias alimentarias con una OR de 3.56 en

pacientes alérgicos a tres alimentos⁸⁶. No obstante, otros trabajos han encontrado un perfil psicológico muy similar entre pacientes con alergias alimentarias y con SII⁸⁷. En el estudio de Locke, solo un 3% de los diagnosticados de alergias alimentarias presentaron síntomas de angioedema.

Tabla 14. Intolerancia referida por pacientes a diversos alimentos⁸⁶.

	n	% IBS	OR† (95% CI)	OR‡ (95% CI)
Beans, legumes	17	47.1	9.21 (3.37, 25.17)	8.41 (2.91, 24.33)
Intolerance other than beans, legumes	145	17.2	2.16 (1.26, 3.69)	1.93 (1.11, 3.35)
Chocolate	18	38.9	6.60 (2.43, 17.94)	5.56 (1.93, 15.97)
Intolerance other than chocolate	144	18.1	2.28 (1.34, 3.89)	2.05 (1.19, 3.55)
Dairy products	40	30.0	4.44 (2.10, 9.39)	3.68 (1.71, 7.92)
Intolerance other than dairy	122	17.2	2.16 (1.22, 3.81)	1.95 (1.08, 3.51)
Eggs	16	18.8	2.39 (0.65, 8.74)	1.51 (0.39, 5.84)
Intolerance other than eggs	146	20.6	2.68 (1.60, 4.48)	2.47 (1.46, 4.20)
Fruits	10	0.0	NE	NE
Intolerance other than fruits	152	21.7	2.87 (1.74, 4.75)	2.53 (1.51, 4.23)
Greasy foods	60	23.3	3.15 (1.60, 6.22)	2.79 (1.39, 5.58)
Intolerance other than greasy foods	102	18.6	2.37 (1.31, 4.29)	2.10 (1.14, 3.89)
Leafy vegetables	12	25.0	3.46 (0.90, 13.27)	3.23 (0.82, 12.74)
Intolerance other than leafy vegetables	150	20.0	2.59 (1.55, 4.33)	2.29 (1.35, 3.88)
Nuts	18	27.8	3.99 (1.35, 11.74)	3.56 (1.19, 10.67)
Intolerance other than nuts	144	19.4	2.50 (1.48, 4.22)	2.21 (1.29, 3.79)
Onions	44	25.0	3.46 (1.63, 7.34)	3.46 (1.60, 7.47)
Intolerance other than onions	118	18.6	2.38 (1.35, 4.17)	2.00 (1.12, 3.59)
Spicy foods	62	19.4	2.49 (1.23, 5.04)	2.19 (1.04, 4.59)
Intolerance other than spicy foods	100	21.0	2.76 (1.55, 4.91)	2.45 (1.36, 4.44)
No food intolerances	466	8.8	1.0	1.0
1–2 food intolerances	109	16.5	2.11 (1.16, 3.84)	1.88 (1.01, 3.50)
≥3 food intolerances	53	28.3	4.11 (2.09, 8.10)	3.56 (1.78, 7.15)

* Intolerance defined as allergy or sensitivity to food; † unadjusted; ‡ adjusted for age, gender, and psychosomatic symptom checklist score.
NE = not estimable.

Una revisión de 2011 que incluye 400 pacientes con hipersensibilidad a alimentos “auto-diagnosticada”. A pesar de las múltiples pruebas diagnósticas, un mínimo porcentaje de los pacientes recibió el diagnóstico de alergia alimentaria. Sin embargo la mayoría de estos pacientes cumplía criterios clínicos de SII. Además un número elevado de los pacientes tenía otros síntomas físicos que alteraban su calidad de vida. Un buen número de estos pacientes presentaron activación de células dendríticas y mastocitos mediante el test inmune del “activador de células B”. Una gran parte de estos pacientes también presentaron alteraciones psicológicas de varios tipos, aunque según este estudio, sólo explicaban el 10% de los síntomas físicos²²⁰.

Otros factores podrían ser los eventos traumáticos en el periodo neonatal, como el bajo peso o la necesidad de succión con sonda naso gástrica al nacer^{64,88}.

4. Teorías fisiopatológicas causales:

a. Alteraciones en la flora intestinal.

A lo largo del tubo digestivo residen abundantes bacterias que cohabitan en equilibrio no solamente entre las diferentes subespecies sino con el propio individuo. Cumplen funciones indispensables en la digestión de los alimentos, síntesis de vitaminas y ácido fólico y son las principales responsables de la formación de gas. Se calcula que hasta un tercio del peso de las heces corresponde a dichas bacterias.

Funciones primarias de la flora del colon

- Fermentación de sustratos no digeridos y del moco endógeno: recuperación de energía metabólica (ácidos grasos de cadena corta), producción de vitamina K, absorción de iones (Ca, Mg, Fe), etc.
 - Protección: previene la invasión de microorganismos patógenos (efecto barrera).
 - Desarrollo del sistema inmune: inmunomodulación.
-

Tabla 15. Funciones primarias de la flora colónica⁹².

Varios de los síntomas más frecuentes que sufren los pacientes con SII podrían ser atribuidos al gas resultante de la fermentación del bolo alimentario como la distensión abdominal y la flatulencia. También, otros síntomas producidos por estímulos algésicos debido a la distensión de las asas intestinales e incluso por mecanismos químicos irritativos.

La concentración bacteriana difiere según el tramo de intestino con un incremento gradual desde un 10^{0-4} UFC/ml en duodeno y yeyuno, 10^{0-5} UFC/ml en íleon terminal, 10^{5-8} UFC/ml en íleon terminal hasta 10^{10-12} en ciego⁸⁹⁻⁹⁰. También difiere el tipo de bacterias según las regiones intestinales, fundamentalmente entre el intestino delgado y el grueso. En

intestino delgado encontraremos una gran mayoría de bacterias gram + con un número escaso de gram – siendo excepcional encontrar anaerobios. En el colon encontraremos una mayoría de bacterias “Coliformes”, gram – y anaerobios⁹¹.

La composición de la flora intestinal es de gran complejidad y constituye un propio ecosistema del cual se calcula que entre un 20-30% de los componentes no están correctamente filiados en la actualidad. Cada individuo presenta sensibles variaciones en la flora intestinal con respecto a otras personas. Podría definirse así un “*ADN bacteriano intestinal*” cuya composición es además muy estable a lo largo del tiempo⁹².

Tradicionalmente, los síntomas del SII se han atribuido a disfunciones del colon (“colon espástico”). Sin embargo, el modelo del *sobrecrecimiento bacteriano* se fundamenta en el concepto del aumento de bacterias típicamente colónicas en el intestino delgado. Se postula que el gas derivado del metabolismo de dichas bacterias en el intestino delgado podría inducir los síntomas, aunque no queda claro si por la inducción química de la hipersensibilidad visceral o por la activación de mecanorreceptores a través de la distensión de asas.

Parece que determinadas variaciones en el fenotipo bacteriano pudieran asociarse a SII. En un estudio (Tana, 2010)⁹³ en el que se utiliza la PCR fecal se evidenció que los pacientes con SII presentaron un mayor recuento de *Veillonella* spp que los controles sanos. También se registraron niveles más altos de productos de metabolismo celular como el ácido acético y ácido propiónico. No obstante, no se produjeron diferencias en la cantidad de gas colónico total en la radiografía simple, por lo que los autores plantean como mecanismo causal de los síntomas la hipersensibilidad visceral hacia estos compuestos.

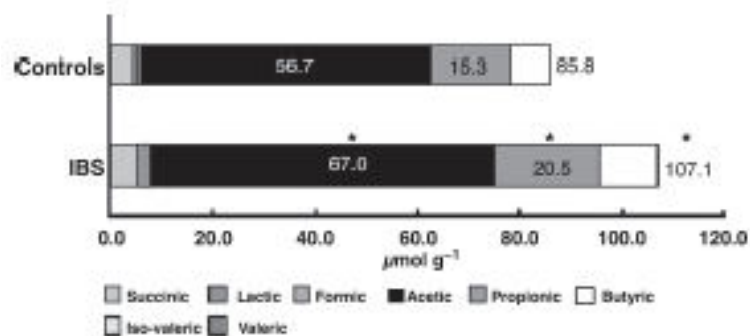


Gráfico 14. Composición del gas intestinal en pacientes con SII vs controles⁹³.

En cuanto al perfil psicológico, los pacientes afectados de SII mostraron más rasgos de *alexitima* que los controles, al igual que en otros trabajos previos. En contraposición, el estudio de Salvioni⁹⁴ así como otros más recientes, demuestran que la infusión de gas en el intestino delgado reproduce los síntomas abdominales y la distensión que aquejan los pacientes con SII.

Numerosos estudios relacionan Sobrecrecimiento Bacteriano en Intestino Delgado (SBID) con los síntomas de SII. Incluso como causa principal ya que el tratamiento de esta condición produciría un alivio muy significativo de los síntomas. Es el grupo de Pimentel el que a lo largo de los años ha trabajado más sobre este concepto. En el año 2.000, publican una serie en la que el 78% de los pacientes con SII presentaban un test del aliento con lactulosa positivo, relacionado con SBID⁹⁵. En dicho trabajo, el 50% de los pacientes dejaron de cumplir criterios de Roma I para SII y otro gran porcentaje obtuvo mejoría de los síntomas especialmente en cuanto a diarrea y dolor abdominal tras el tratamiento antibiótico (rifaximina).

Tabla 16. Pacientes que cumplen criterios de Roma I después del tratamiento antibiótico⁹⁵.

	Before Treatment	After Treatment	Total	χ^2	<i>p</i> Value
Not eradicated					
Rome +	22	18	40		
Rome -	0	4	4		
Total eradicated	22	22	44	4.0	0.05
Rome +	25	13	38		
Rome -	0	12	12		
Total	25	25	50	12.0	<0.001

No obstante, varios trabajos posteriores han puesto en duda estos resultados por varios motivos. Algunos de ellos se basan en la escasa validez de los test de aliento para diagnosticar SBID⁹⁶ y muestran series de pacientes con SII con test de aliento positivo en un 36%, siendo más frecuente en pacientes mujeres y ancianos.

Posserud et al.⁹⁷ llevaron a cabo un estudio en el que el SBID se diagnosticó con cultivo de aspirado duodenal. Entre 162 pacientes con SII, sólo 7 (4%) tuvieron más de 10^5 UFC/ml (propuesta como corte de diagnóstico de SBID), no siendo diferente al grupo control. No obstante, si rebajamos esta cifra a 5×10^3 UFC/ml, el 43% vs el 12% de los controles presentaban criterios clínicos de SII. Tan solo uno de los casos fue positivo para el test de lactulosa en el test del aliento y ninguno de los controles. Este grupo también midió la *motilidad* en el intestino delgado, observando que 6 de los 7 pacientes con SBID en el aspirado duodenal presentaron patrones de *dismotilidad*. En dichos pacientes, tras tratamiento antibiótico no se modificaron estas alteraciones, poniendo en duda el sobrecrecimiento bacteriano como motor único de los síntomas de SII.

Tabla 17. Cultivo de aspirado yeyunal en pacientes con SII y controles con diferentes puntos de corte.

Bacteria (cfu/ml)	Patients with IBS, n (%)	Controls, n (%)	p Value
$\geq 10^5$, colonic bacteria	7 (4%)	1 (4%)	NS
$\geq 10^5$, any bacteria	10 (6%)	1 (4%)	NS
$\geq 5 \times 10^4$, colonic bacteria	10 (6%)	1 (4%)	NS
$\geq 5 \times 10^4$, any bacteria	17 (11%)	1 (4%)	NS
$\geq 10^4$, colonic bacteria	13 (8%)	1 (4%)	NS
$\geq 10^4$, any bacteria	39 (24%)	1 (4%)	p=0.02
$\geq 5 \times 10^3$, colonic bacteria	17 (11%)	1 (4%)	NS
$\geq 5 \times 10^3$, any bacteria	70 (43%)	3 (12%)	p=0.002

Otros estudios basados en cultivos de aspirado duodenal han encontrado cierta correlación entre la cantidad de bacterias coliformes y la gravedad de los síntomas de SII⁹⁸.

La influencia de los productos del metabolismo bacteriano, como los gases, también parece guardar relación el SII. King et al. determinaron que los pacientes con SII excretaban, en el aliento, mayor cantidad de hidrógeno y metano⁹⁹. Sin ser el objetivo primario del estudio, hallaron que los pacientes que producían más metano en el test del aliento tenían un predominio de estreñimiento en sus síntomas.

Pimentel et al, en 2003, encuentran una asociación del 100% entre productores de metano en el test del aliento y estreñimiento en una serie de 566 pacientes¹⁰⁰. Modelos in vivo han demostrado que la infusión de metano en el intestino delgado enlentece un 70% el tránsito¹⁰¹. Otros

estudios describieron que el tránsito oro-cecal era casi doblemente veloz en presencia de metano en el test del aliento^{102,103}.

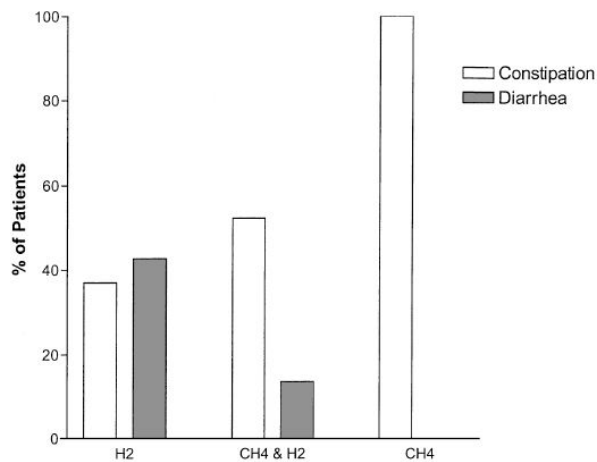


Gráfico 15. Composición de gas intestinal en pacientes SII según síntomas diarrea vs estreñimiento¹⁰⁰.

Los últimos hallazgos con respecto a este apartado se presentaron en la Digestive Disease Week de Orlando 2013. Describen una mejor caracterización de la flora intestinal presente en SBID con mayor participación de *Escherichia* y *Aeromona* spp en pacientes con predominio de diarrea¹⁰⁴. También demostraron la mejoría en pacientes tratados con cepas bacterianas previamente no empleadas en SII como *Kluyveromyces Marxianus* B0399 y *Bifidobacterium Lactis* BB12¹⁰⁵.

En resumen, la flora bacteriana cumple un reconocido papel tanto en el bienestar intestinal como en el SII. Podrían guardar una estrecha relación en los síntomas relacionados con el manejo del gas (distensión de asas, distensión abdominal, flatulencia, etc) y en los síntomas mediados por la hipersensibilidad visceral. No obstante, no son causa única ni fundamental en el desarrollo del SII y todo apunta a que son parte de un complejo mecanismo patológico en relación con factores psicológicos, neurológicos y de dismotilidad.

b. Trastornos de la motilidad intestinal.

Otro de los grandes pilares en la fisiopatología del SII son los trastornos motores intestinales. El modelo que define la motilidad intestinal de forma global se denomina el Complejo Motor Migratorio (CMM) y se divide en las siguientes fases:

- **Fase I:** “quiescente”. No se registran contracciones.
- **Fase II:** contracciones aleatorias no organizadas.
- **Fase III:** fase de inicio brusco con contracciones agrupadas de máxima amplitud y duración.
- **Fase IV:** “frenado”. Ralentización rápida de las contracciones.

Las contracciones tienen una migración anterógrada desde el estómago hasta el íleon terminal y una recurrencia que se calcula cada 1,5-2 horas. Este fenómeno se interrumpe con la ingesta de alimentos, y tarda más en restablecerse si se trata de compuestos lipídicos.

El CMM parece estar regulado por un complejo mecanismo hormonal. Las hormonas más estudiadas y mejor conocidas son la *motilina* y la *Ghrelina* que parecen tener una acción conjunta en la inducción de la fase más activa del CMM (fase III)^{106, 112}. Otras hormonas también han sido relacionadas con dicha activación como la *somatostatina*, *xenina*, *polipéptidos pancreáticos*, etc. La atropina es una de las pocas hormonas estudiadas que interrumpe el CMM.

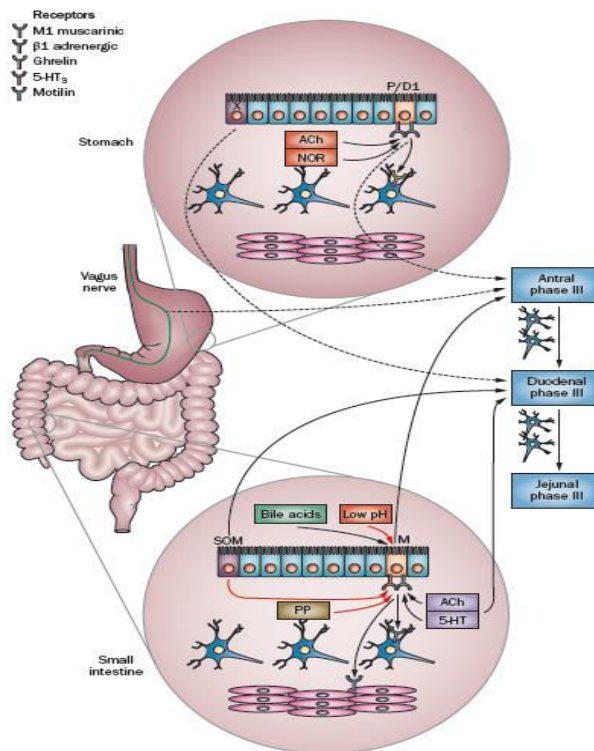


Gráfico 16. Esquema conceptual de la regulación hormonal del CMM¹¹³.

Se desconoce cuáles son las funciones exactas del CMM, pero se teoriza que podría ser importante en el “barrido” bacteriano del intestino delgado y en la percepción del dolor en fenómenos como el SII y otras patologías funcionales.

Tabla 18. Alteraciones del CMM en SII y otras patologías¹¹³.

Disease	Effect on the MMC
Small intestinal bacterial overgrowth	Absent or disordered pattern ^{20,168}
IBS	Shorter interval between consecutive MMCs ²⁹
Functional dyspepsia	Elongation of MMC duration, increased percentage of phase II duration and decreased percentage of phase III duration ²⁵⁹
Diabetes mellitus (gastroparesis)	Absent gastric phase III ^{69,160,162}
Chagas disease	Slower propagation of phase III contractions, longer duration of phase III in the jejunum and shorter overall length of MMC ^{164,165}
Intestinal pseudo obstruction	Abnormal propagation of phase III contractions ¹⁶⁹⁻¹⁷²
Obesity	Fewer gastric phase III contractions ¹⁷⁶
Anorexia nervosa	Fewer phase III contractions; ¹⁷⁷ absent MMC ¹⁷⁸
Aging	Slower propagation velocity of phase III contractions ¹⁷⁹

Abbreviation: MMC, migrating motor complex.

Los estudios de VanTrappen en los años 80 y 90 demostraron una mayor prevalencia de trastornos en el CMM en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano¹⁰⁶. En ellos se describen trastornos inespecíficos en la dinámica del CMM e incluso ausencia del mismo.

Existe controversia sobre si el sobrecrecimiento bacteriano es el “motor” del SII en algunos pacientes o bien es una parte más dentro de un mecanismo conocido solo parcialmente. El estudio antes mencionado de Posserud⁹⁷ aporta el dato de una menor actividad en la Fase III del CMM en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano. A estos pacientes se les repitió la prueba manométrica tras un tratamiento antimicrobiano sin observar ninguna diferencia en su patrón de motilidad. Esto sugiere que los trastornos manométricos podrían ser los precursores del sobrecrecimiento bacteriano.

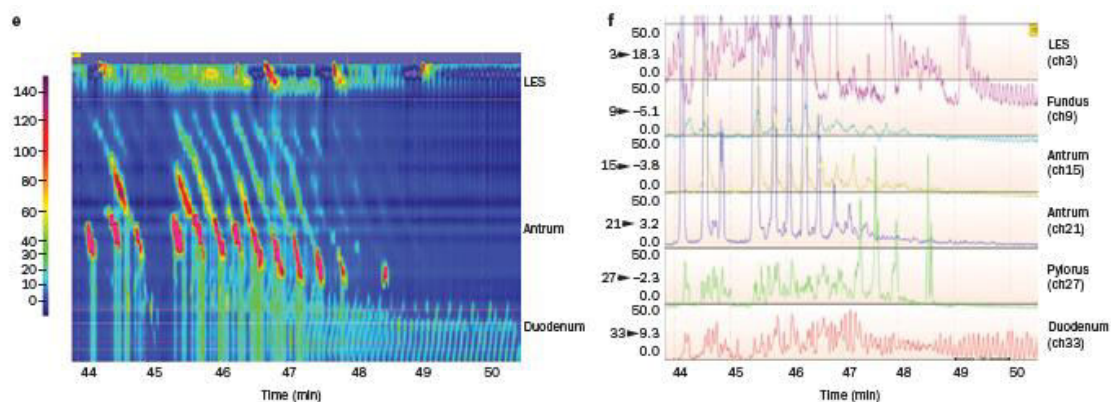


Gráfico 17. Manometría de alta resolución en CMM¹¹³.

Sin embargo no existen criterios consistentes a la hora de definir cuáles son los trastornos específicos que median la clínica del SII. Los trabajos de Simren^{107, 108} sugieren que los pacientes con SII presentan un menor intervalo entre CMM así como una mayor agrupación de ondas

duodenales de carácter anterógrado y retrógrado en la Fase II. También apunta a una disregulación hormonal leve en cuanto al metabolismo de la *motilina* que podría estar relacionado en la mayor frecuencia e intensidad del CMM en pacientes con SII.

No obstante, ninguno de los investigadores ha conseguido definir de forma invariable un patrón patológico definido y repetitivo en SII. Existen estudios que sugieren una mayor actividad en la Fase II¹⁰⁸ y otros con hallazgos contrarios¹⁰⁹. También sucede lo mismo en cuanto a la duración de la interfase del CMM, con trabajos que relacionan mayores intervalos con SII-E¹¹⁰ e intervalos más cortos con SII-D y otros tantos con resultados opuestos¹¹¹.

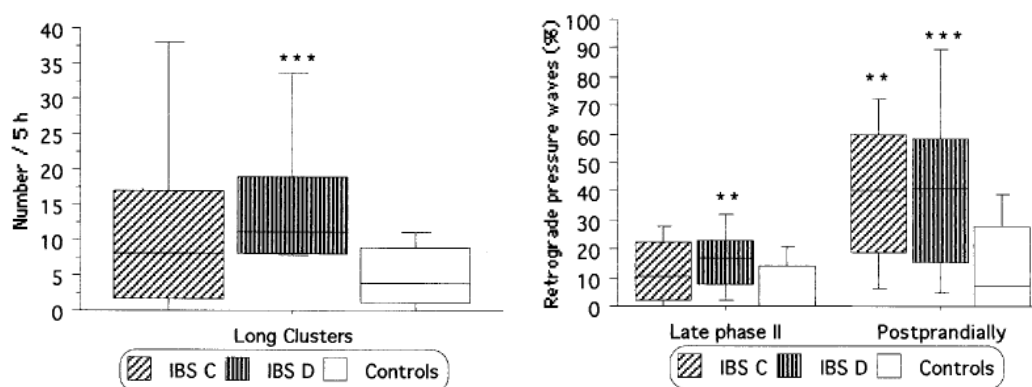


Gráfico 18. Número de CMM en pacientes con SII respecto a controles (izquierda) y número de ondas retrógradas duodenales en la Fase II tardía (derecha)²¹¹.

Parece indiscutible el papel fundamental de los trastornos de la motilidad intestinal en la fisiopatología del SII. El hecho de que todavía no se hayan descrito de forma concreta podría estar en relación a la heterogeneidad de los pacientes afectados de SII y a la dificultad de la medición de estos fenómenos en una situación más fisiológica para el paciente. Quizás el desarrollo de la manometría de alta resolución y de la impedancimetría podrían arrojar datos importantes para algún subgrupo de pacientes en un futuro.

c. Trastornos psico-neurológicos y de la inervación periférica: la hipersensibilidad visceral.

La ansiedad es el rasgo de personalidad alterado más frecuentemente en los pacientes con SII. La solidez de esta asociación invita a pensar sobre cuál es el mecanismo fisiopatológico que vehiculiza la ansiedad hasta un cuadro de hipersensibilidad visceral intestinal:

i. Papel del sistema nervioso central (SNC):

En el año 2000, Mayer define el “*Sistema Motor Emocional*” que establece las vías fisiopatológicas mediante las que el estrés modifica las funciones del organismo. Según este modelo, la percepción de estrés produce una liberación de catecolaminas que altera el control autonómico del tubo digestivo. El estrés produce también una alteración en la nocicepción que puede modificar el procesamiento *central* de los síntomas abdominales. También podría causar un enlentecimiento de la respuesta neuroendocrina con una respuesta compensatoria de liberación de cortisol¹¹⁴.

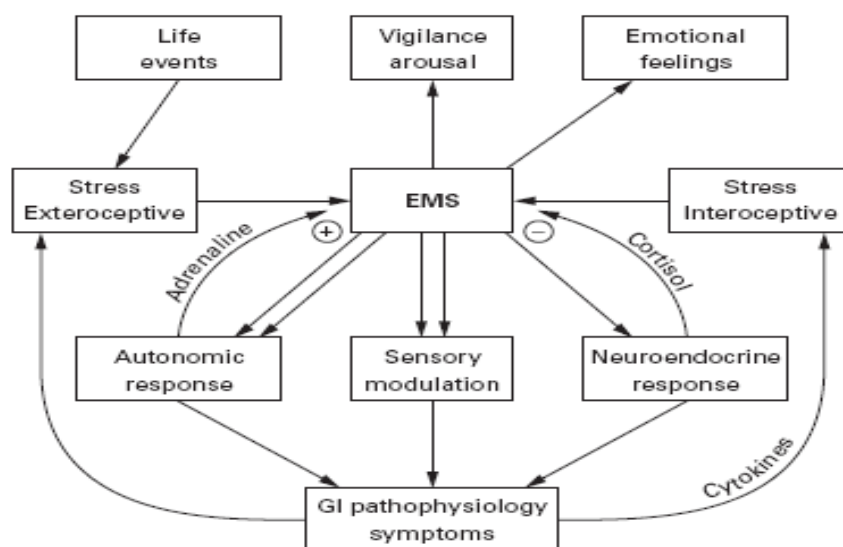


Gráfico 19. Vías del “*Sistema Motor Emocional*”¹¹⁴.

Una de las principales dianas en la fisiología es el Factor Receptor de Corticotropina (FRC). Esta molécula es modificable por cuadros de intenso estrés en la infancia, y posiblemente en el adulto, y sus cambios pueden tener efectos a muy largo plazo. Se expresa en los sistemas noradrenérgicos centrales, aumentando su sensibilidad y respuesta al cortisol^{115, 116}. Esto sucede, por ejemplo, en el *locus coeruleus*, que controla la acomodación y vaciamiento gástricos, la motilidad del intestino delgado y la velocidad del tránsito intestinal. En individuos sanos, los factores estresantes producen un retraso del vaciamiento gástrico, un aumento de la velocidad de tránsito intestinal y de la motilidad colónica¹¹⁷.

Parece claro que el estrés tanto en su forma aguda como crónica produce modificaciones metabólicas en el SNC. Pero, ¿modifica también su morfología? Mayer aventuraba que era probable. Los avances en la *neurorradiología funcional* han consolidado esta teoría. En el estudio de Seminowicz¹¹⁸ se describe una menor densidad de la materia gris de determinadas áreas cerebrales de forma consistente en 23 pacientes con SII. Dichas áreas están relacionadas con la modulación del *dolor visceral* y procesado de diversas sensaciones (córtex prefrontal, córtex posterior parietal, núcleo estriado ventral y tálamo). Además, se identificaron otras zonas de descenso de densidad (aleatorias entre los pacientes) explicables por un aumento del estrés no relacionado con síntomas de SII.

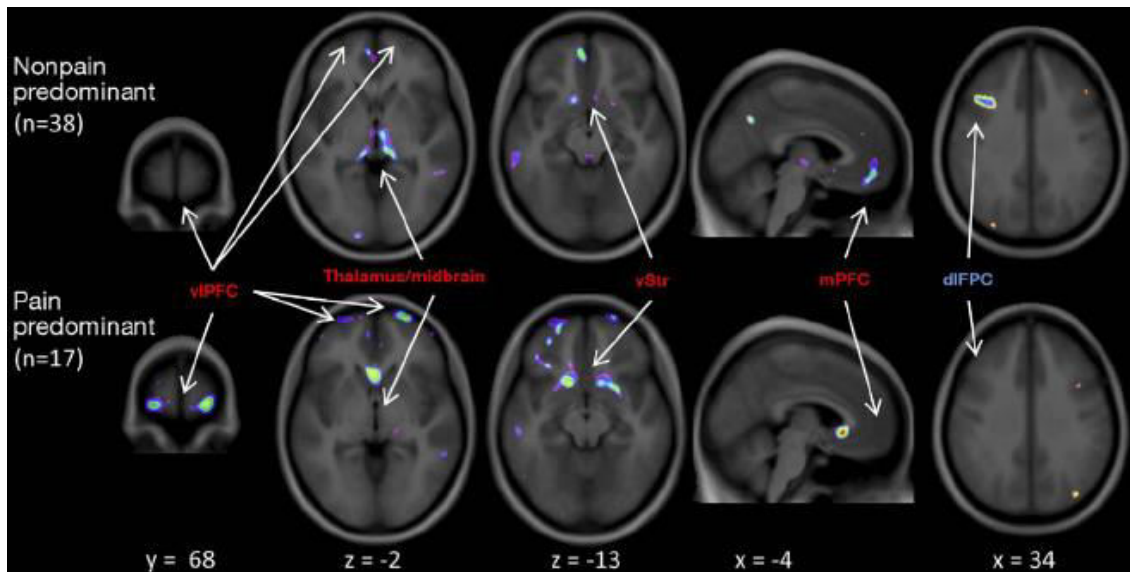


Gráfico 20. Diferencias en la RMN funcional en grupo con predominio de dolor abdominal vs grupo de no dolor¹¹⁸.

El tratamiento con *acupuntura* es una de las opciones más recurridas en la medicina alternativa para el SII. Su efecto, aunque con controversia, ha sido defendido por numerosos trabajos¹¹⁹. Un trabajo, el de Chu¹²⁰, combina exploraciones neurofuncionales (RMN) con *acupuntura* en pacientes con SII a los que se realiza distensión rectal. En dichos pacientes se evidencia una activación de áreas cerebrales superponibles a las localizadas en estudios previos (córtex prefrontal, tálamo, etc)¹¹⁸. La utilización de *electroacupuntura* produjo una excitación en dichas áreas y en otras, como la ínsula derecha y el núcleo pulvinar (todas ellas implicadas en la modulación del dolor). La activación de estas vías nociceptivas que están en relación con la secreción de *serotonina* podría disminuir la percepción visceral algésica. También nos es útil, en este caso, para “dibujar” una *conexión intestino-cerebro* que cada vez parece más nítida.

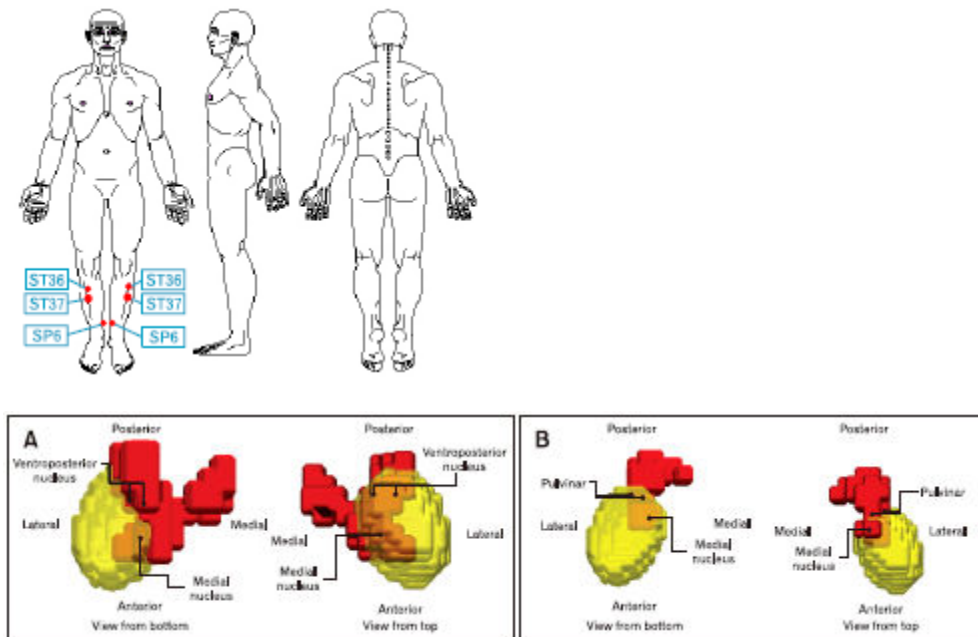


Gráfico 21. Zonas de punción: ST36 (Zusanli), ST 37 (Shangjuxu) and SP6 (Sanyinjiao). Están implicadas en la salud alimentaria y hepática [arriba]. Activación de los núcleos talámicos con electro acupuntura (A) y con acupuntura sin corriente (B). Las áreas activadas se muestran en rojo.

Otro eje “central” estudiado en relación con SII es el eje *hipotálamo-intestinal*. Existe controversia y resultados muy dispares entre los estudios sobre el metabolismo del cortisol en pacientes con SII^{121,122}. En un estudio más actual, con técnicas precisas de medición de cortisol y ACTH, Chang et al¹²³ determinaron que los niveles mínimos de ACTH son más bajos en los pacientes con SII y que su perfil de liberación a lo largo de 24 horas tiene una curva más aplanada que los controles. También se demostró que los pacientes con SII alcanzan más rápido los niveles máximos de secreción de ACTH. Esto evidencia una dinámica basal diferente en cuanto al metabolismo en pacientes con SII. Sin embargo, los “picos” de cortisol y ACTH no producen *per se* dolor abdominal en dichos pacientes.

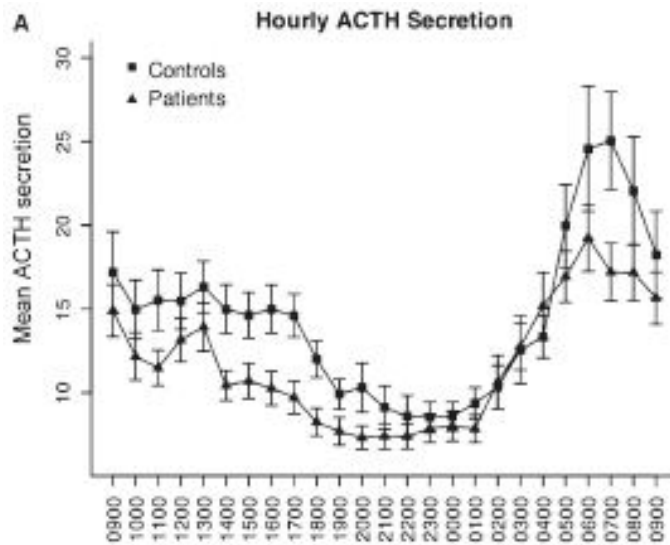


Gráfico 22. Secreción horaria de ACTH en pacientes con SII vs sanos¹²³.

En la respuesta al estrés agudo ante la realización de una recto sigmoidoscopia, las diferencias consisten en una elevación significativamente más alta de cortisol en el momento previo a la prueba en pacientes con SII. Las cifras durante la prueba no fueron diferentes, aunque al terminar, los pacientes con SII presentan un pico más pronunciado y prolongado de cortisol. Estos hallazgos podrían estar en relación con un *miedo aprendido* que precede a una situación potencialmente desagradable.

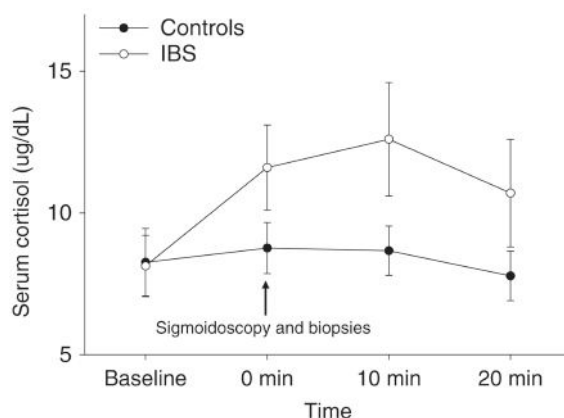


Gráfico 23. Secreción de cortisol previo, durante y post recto-sigmoidoscopia¹²³.

En estudios en ratas, la *simpatectomía* demostró reducir las reacciones inflamatorias a nivel visceral¹²⁴. Esto sugiere un control central de la expresión de citokinas proinflamatorias en la mucosa colónica. Sin embargo en el estudio de Chang, se tomaron muestras en diferentes puntos del sigma y recto identificando que en pacientes con SII la concentración de citokinas IL-2, IL-6 e IL-10 (todas ellas proinflamatorias) era menor en los pacientes que en controles sanos. Así pues, no parece que el eje central *hipotálamo-intestinal* condicione una situación pro-inflamatoria en la mucosa del colon en estos pacientes.

ii. Papel del sistema nervioso periférico (SNP):

Los avances en técnicas bioquímicas y genéticas han contribuido a conocer con más exactitud la función sensorial del intestino, sus vías nerviosas e incluso el funcionamiento de sus receptores moleculares.

A nivel anatómico, las aferencias nerviosas del colon confluyen en los *ganglios dorsales esplácnico y pélvico*¹²⁵. La *vía esplácnica* recoge la información de mecanorreceptores alojados en la capa serosa del colon y de la inserción de los vasos mesentéricos. La *vía pélvica* recibe los aferentes de mecanorreceptores de la mucosa y la muscular.

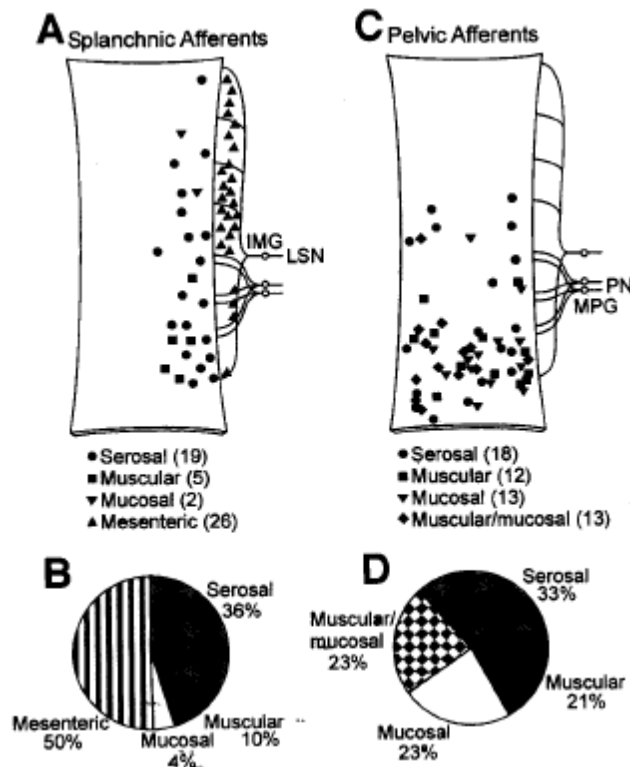


Gráfico 24. Receptores aferentes espláncnicos y pélvicos¹²⁵.

A nivel funcional, la *vía pélvica* es la encargada de procesar la sensibilidad intraluminal que ayuda a discernir entre las características del contenido colónico (consistencia de la heces, diferenciación del gas y las heces, etc) y la distensión circunferencial leve¹²⁶. Sin embargo la *vía esplácnica* se estimula por distensiones de gran potencia y por la compresión. Así pues, quizás esta sea la vía más interesante a la hora de conocer la asociación entre dolor abdominal y su procesado neurológico¹²⁷.

La despolarización de estos receptores es medible mediante técnicas eléctricas y estimulación “instrumental” del colon en animales. En este tipo de ensayos, se utilizan “modelos inflamatorios” y “post-inflamatorios” en los que se produce inflamación química en el colon. En esos casos, se comprobó en varios trabajos (a destacar el Nerve Gut Laboratory de

Adelaide, Australia) que la *excitabilidad* de de estos receptores del dolor es mucho mayor que en situaciones basales. Esto podría explicar el aumento de síntomas de corte “funcional” en pacientes con EII y también los síntomas del SII post-infeccioso.

El enfoque bioquímico ha llevado a buscar cuáles son los receptores que se expresan ante el dolor y desencadenan la despolarización neuronal¹²⁸. El trabajo de Brierley et al. pone de manifiesto que la familia de los canales receptores de potenciales transitorios (TRP) tiene un rol en la función mecanosensorial colónica. Se han encontrado estos receptores en aferentes vagales, esplácnicas y pélvicas. También se detectó expresión de estos receptores exclusiva de estímulos dolorosos, no siendo así ante otros eventos en el colon.

Utilizando ratones *knock-out* para los genes que expresan estos receptores (TRP), se evidenció que la excitabilidad neuroalgésica se incrementaba de forma sensiblemente menor en los modelos post inflamatorios confirmando el rol de estos canales en la mecano recepción.

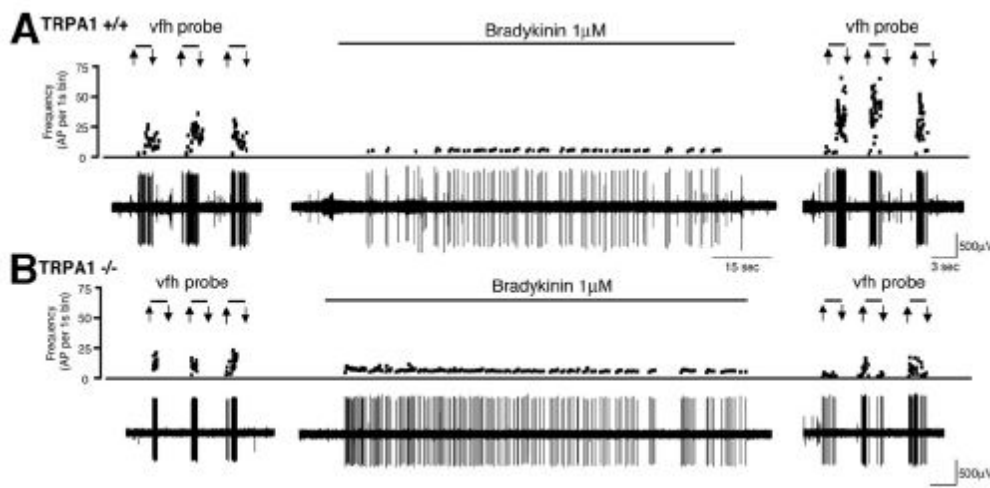


Gráfico 25. Respuesta eléctrica al estímulo algésico en ratones TRPA1 + y knock out para TRPA1 y su inhibición bajo el efecto de bradiquinina.

Un hallazgo interesante fue que sustancias como la *capsaicina* o la *bradiquinina*, excitaban estos receptores consiguiendo una menor despolarización comparable con la de los ratones knock-out. Esto ha dado pie al estudio de subtipos de receptores TRP según cuáles sean las sustancias que los activan.

Los estudios clínicos de tratamientos para el SII con sustancias que estimulan estos receptores (*aceita de menta, capsaicina*) demuestran una potencial aplicación práctica de estos hallazgos así como su probable veracidad¹²⁹. Se revisarán estos aspectos en el apartado “Tratamiento del SII”.

Receptores de otras familias también han sido investigados en cuanto a su relación con el SII y cuadro de hiperalgesia. Es el caso de estudios de la mutación en el gen de la colecistoquinina (CCK). En un estudio en sobre población coreana, Park et al.¹³⁰ encontraron una mayor prevalencia de la mutación *intron 1 779 T > C* del receptor CCK1 de colecistoquinina en pacientes con SII tipo estreñimiento y SII tipo alternancia. Sin embargo los propios autores reconocen que la asociación es débil y serían necesarios más estudios.

Los *receptores de serotonina* también han sido estudiados por la probable relación del metabolismo de esta hormona con el SII. Park et al.¹³¹ estudian la presencia de polimorfismos tanto en el *receptor de la serotonina* como en *subunidades de proteína G* (implicada en la actividad de canales iónicos) en niños con SII y dispepsia funcional (DF). Encuentran que este tipo de pacientes presenta una mayor prevalencia del *genotipo CC (C825T) de la proteína G-β3* y que no hay diferencias en

cuanto a mutaciones en el *receptor de la serotonina*. Sin embargo, el estudio realizado en la India de Kumar et al.¹³² demuestra una mayor prevalencia del polimorfismo SLC6A4 en el receptor de la serotonina e incluso niveles más altos de serotonina en sangre en pacientes con SII-D. Otro estudio italiano (Colucci et al.¹³³) también correlacionó los genotipos LS y SS del receptor de la serotonina con una mayor severidad de síntomas de SII, aunque no una clara mayor prevalencia de ellos con respecto a la población general.

Tabla 19. Mutaciones en receptor de serotonina y proteína G en niños con DF y SII¹³¹.

Genotype	Controls (n=148)	D-IBS (n=44)	C-IBS (n=17)	A-IBS (n=11)
5HTT-LPR polymorphism, n (%)				
LL	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
LS	55 (37.2)	19 (43.2)	7 (41.2)	4 (36.4)
SS	88 (59.5)	25 (56.8)	10 (58.8)	6 (54.5)
L-allele	65	19	7	6
S-allele	231	69	27	16
GNβ3 C825T polymorphism, n (%)				
CC	35 (23.6)	20 (45.5)*	2 (11.8)	5 (45.4)
CT	79 (53.4)	17 (38.6)	7 (41.2)	4 (36.4)
TT	34 (23.0)	7 (15.9)	8 (47.1) [†]	2 (18.2)
C-allele	149	57	11	14
T-allele	147	31	23	10

SERT, serotonin transporter reuptake gene; IBS, irritable bowel syndrome; D-, diarrhea dominant; C-, constipation dominant; A-, alternating constipation and diarrhea; 5HTT-LPR, 5'-flanking controlled SERT gene linked polymorphic region.

* $\chi^2=8.280$, $p=0.016$ (control vs D-IBS), odds ratio (95% confidence interval) for CC vs non-CC genotypes: 2.69 (1.330-5.441); [†] $\chi^2=7.633$, $p=0.006$ (control vs C-IBS), odds ratio (95% confidence interval) for TT vs non-TT genotypes: 2.98 (1.068-8.319).

En resumen, parece que hay varios grupos de receptores moleculares implicados en la señalización del dolor en el SII, aunque ninguno de ellos por si solos parece tener el suficiente impacto a la hora de explicar la fisiopatología.

d. Teoría de la micro-inflamación (el modelo post-inflamatorio).

La *teoría de la micro-inflamación* explica fundamentalmente la fisiopatología del SII post-infeccioso. Aproximadamente entre el 20-30% de los pacientes refiere comienzo de los síntomas tras una diarrea infecciosa. Este tipo de pacientes presenta una mejor evolución que otros con afectación no infecciosa^{134, 135}. Resulta muy difícil de estimar cuál es el número de pacientes con infecciones más latentes que después desarrollan SII, aunque es previsible que engrosaran significativamente el porcentaje de pacientes que cumplen este mecanismo.

Un estudio de Spiller et al¹³⁶ demostró tanto en pacientes con SII post-infeccioso como en pacientes tras infección por *Campylobacter Jejuni* una mayor concentración de *células enterocromafines* y *linfocitos CD3, CD4 y CD8* en biopsias rectales con respecto a voluntarios sanos. También presentaron una mayor permeabilidad intestinal al *test del manitol*. Sin embargo, los pacientes con infección por *Campylobacter* fueron normalizando los hallazgos en la biopsia a los 6 y los 12 meses excepto 7 de ellos, que mantuvieron signos de inflamación. De estos 7 pacientes, 5 tenían clínica de SII tipo diarrea (heces líquidas).

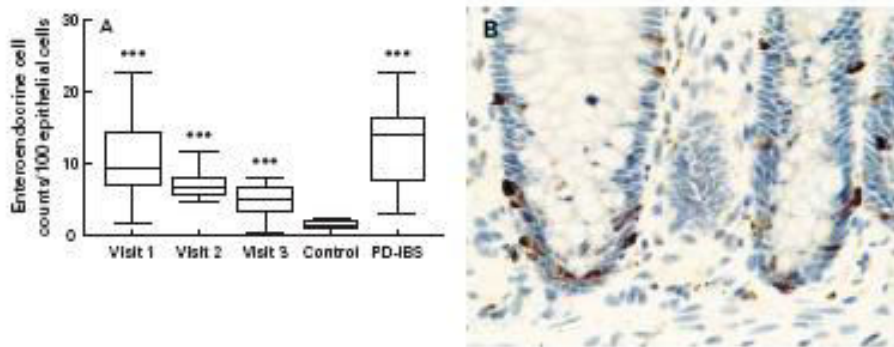


Gráfico 26 . Concentración de células enterocromafines en pacientes con infección post *Campylobacter*, personas sanas y pacientes con SII post-infeccioso¹³⁶.

Otro estudio en pacientes con SII según criterios de Roma II seleccionados sin reparar la causa investigó también biopsias de colon descendente (Barbara et al.¹³⁷). Se identificó una mayor área de infiltración por *mastocitos* que en controles así como un mayor porcentaje de células degranulando con respecto a controles sanos. Mediante inmunohistoquímica (IHQ) se comprobó una mayor secreción tanto de *triptasa* como de *histamina*. Ambas enzimas se han relacionado con situaciones de *hipersensibilidad visceral* facilitando la excitabilidad neuronal a través de receptores propios^{137, 138}. Quizás el hecho más relevante sea que la *distancia entre los mastocitos y las terminaciones nerviosas* en la serosa tenía una potente correlación con la intensidad de los síntomas ($r = 0,75$).

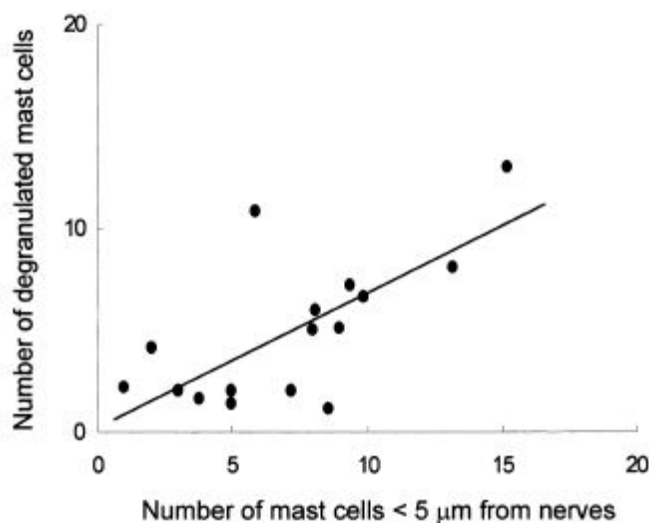


Gráfico 27. Correlación entre proximidad a fibra nerviosa y degranulación en mastocitos¹³⁷.

El metabolismo de las citocinas¹⁴⁵ depende de factores como la interleukina 10 (IL-10), el factor transformador del crecimiento β (TGF β) o el factor tumoral de necrosis (TNF- α). Un metaanálisis en población asiática concluyó que en pacientes con mutaciones de la IL-10 existe una mayor prevalencia de SII y no encontró diferencias en los que presentaban

mutaciones del TNF α . Por otro lado, las mutaciones que condicionan una producción intermedia de TGF β 1 parecen proteger del SII¹⁴⁵.

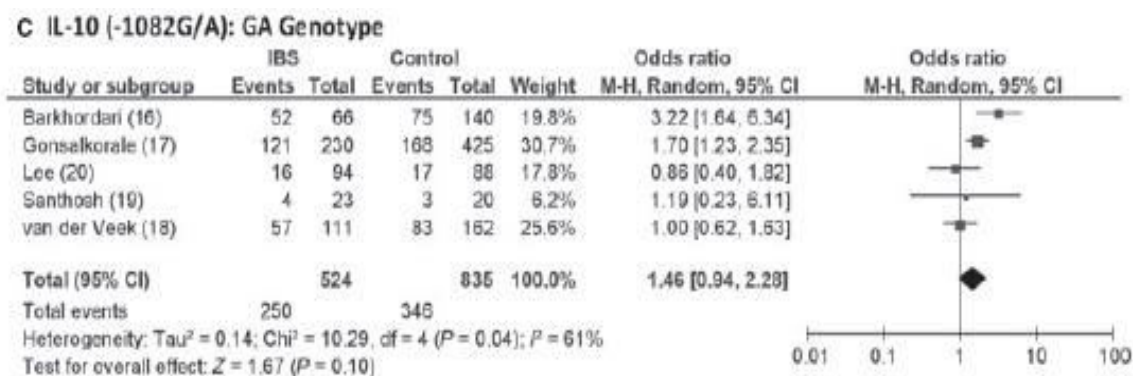


Gráfico 28. Mutaciones en IL-10 y SII¹⁴⁵.

La secreción de serotonina puede modificarse por inflamación de bajo grado a través de factores como la activación de linfocitos T CD4⁺¹³⁹, sin embargo la serotonina también puede regular la activación de dichas células. Este hallazgo podría deberse al vínculo entre la regulación intestinal del SNC y hormonas del estrés con eventos bioquímicos en la pared intestinal.

Otros neuropéptidos han sido relacionados con la activación linfocitaria intestinal como el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)¹⁴⁰. La secreción de VIP está implicada en la absorción de agua en el íleon terminal (*el “freno ileal”*), y en pacientes con SII-D se ha notificado una menor secreción de VIP¹⁴¹.

Por último, en pacientes con EII en remisión se registran síntomas compatibles con SII en el 32-60% de los pacientes^{142,143}. En dichos pacientes, la *calprotectina fecal* estaba significativamente elevada con respecto a pacientes asintomáticos¹⁴⁴. Este último dato anima a utilizar métodos como la *calprotectina* a la hora de ordenar en “cajones” el “baúl”

en el que caben la totalidad de pacientes diagnosticados mediante criterios de Roma III.

5. Diagnóstico diferencial e historia natural.

Diagnóstico diferencial

Los *síntomas y signos de alarma*¹⁴⁶ obligan a hacer un cuidadoso diagnóstico diferencial en pacientes que cumplen criterios clínicos de SII. En general requieren de la realización de pruebas complementarias (generalmente colonoscopia, pruebas de función tiroidea, gastroscopia con biopsias para descartar síndromes malabsortivos) o a anamnesis dirigidas hacia viajes al extranjero u otras situaciones que favorezcan cuadros infecciosos.

Los *síntomas de alarma* se pueden resumir en:

- Rectorragia.
- Historia familiar de cáncer colo-rectal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes.
- Historia personal de enfermedades autoinmunes.
- Síntomas nocturnos.
- Diarrea crónica.
- Disfagia.
- Vómitos recurrentes.
- Estreñimiento crónico grave.
- Inicio brusco de los síntomas.
- Viajes al extranjero.
- Pérdida ponderal y síndrome general.

Los *signos de alarma* son:

- Masa abdominal.

- Artritis.
- Pioderma gangrenoso o dermatitis herpetiforme.
- Signos de obstrucción intestinal.

En cuanto a *datos analíticos*:

- Test de sangre oculta en heces positivo.
- Anemia.
- Datos de malabsorción.
- Disfunción tiroidea.

Las intolerancias alimentarias pueden dar una clínica muy similar al SII como la *intolerancia a la fructosa y a la lactosa*, que siempre convendrá descartar mediante test clínicos o analíticos. Debemos seguir el mismo proceso para descartar la *Enfermedad Celíaca* teniendo en cuenta la alta sensibilidad y especificidad que aportan los anticuerpos (antitransglutaminasa y antigliadina).

Otra de las enfermedades a descartar en el proceso diagnóstico es la *colitis microscópica (CM)* incluyendo sus dos ramas: *colitis colágena* y *colitis linfocítica*. Se trata de una entidad de causa autoinmune/inflamatoria de origen desconocido que en España tiene una prevalencia aproximada de 48/100.000 habitantes. Se calcula que el 30-60% de los pacientes con CM cumplen criterios Roma III de SII¹⁴⁷. Además, en una cohorte de 234 pacientes que consultan por diarrea crónica, se detectó que la incidencia de CM fue del 13,7%¹⁴⁸.

Tabla 20. Características clínicas en pacientes con y colitis microscópica y diarrea¹⁴⁷.

Characteristics	Microscopic colitis (n=32)	Diarrhoea without microscopic colitis (n=253)	p
Age	50.1 ± 21.8	48.5 ± 19.1	0.68
Sex (males)	15 (46.9%)	145 (57.5%)	0.34
Abdominal pain	4 (12.5%)	29 (11.5%)	0.75
Weight loss	5 (15.6%)	27 (10.7%)	0.54
Fever	0	3 (1.2%)	1
Increased inflammatory markers	1 (3.1%)	15 (6%)	1
Anaemia	0	13 (5.2%)	0.21
Fulfilled Roma III criteria for irritable bowel syndrome	9 (28.1%)	78 (30.8%)	0.98

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en el análisis anatómico-patológico de *biopsias escalonadas* a lo largo del colon. Resulta complicado hacer un diagnóstico diferencial simplemente por las características clínicas: la afectación no comienza a una edad concreta y aparecen los mismos síntomas que en pacientes con SII. El único rasgo diferenciador puede ser la alta coincidencia de CM con otras enfermedades autoinmunes, siendo la más frecuente la Enfermedad Celíaca (en torno al 25% de los pacientes). El análisis de parámetros inflamatorios en heces no resulta de utilidad (a excepción los eosinófilos X) por lo que no se recomienda en la práctica clínica¹⁴⁹.

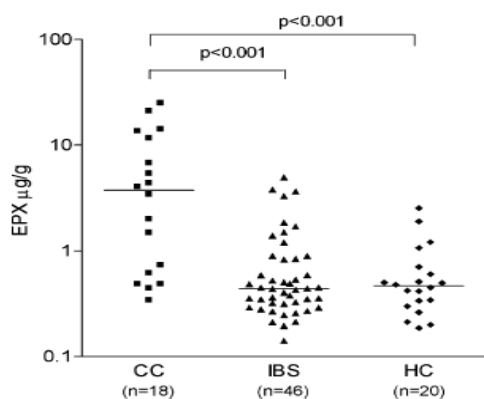


Gráfico 29. Determinación de eosinófilos X en heces en pacientes con colitis microscópica vs SII y sanos¹⁴⁹.

La *Intolerancia al Gluten no Celiaca* (IGnC) es un síndrome de reciente descubrimiento (y todavía a debate) que también comparte síntomas con en el SII. Este síndrome se define en pacientes que cumplen criterios Roma II para SII cuya clínica prácticamente se resuelven de forma empírica al seguir una dieta sin gluten. Es necesario descartar *Enfermedad Celíaca* con datos serológicos y anatomopatológicos. También comprobar que al reintroducir la dieta con gluten los síntomas reaparecen. En el estudio de Carroccio et al.¹⁵⁰ se aprecia que los datos que pueden orientarnos a pensar en IGnC son:

- HLA DQ2/DQ8 positivo.
- Linfocitos intraepiteliales en biopsias de intestino delgado.
- Anemia no explicada por otras causas.
- Dermatitis atópica.

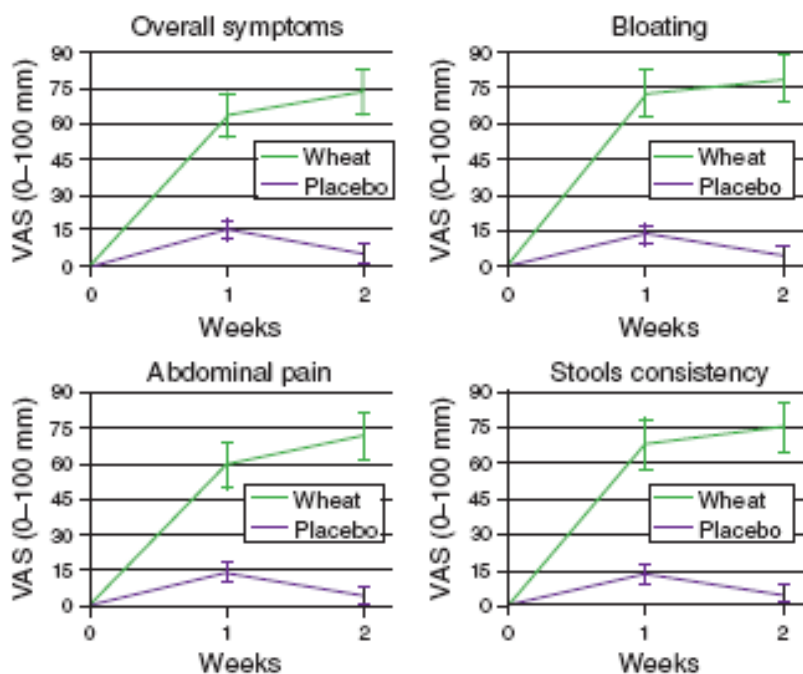


Gráfico 30. Tabla de síntomas y deposiciones tras la retirada del gluten de la dieta¹⁵⁰.

En el futuro se comprobará si efectivamente se corresponde a una entidad diferente a las conocidas hasta ahora o bien de una cohorte de pacientes que responde a la dieta baja en oligo-, di y mono-sacáridos fermentables y polioles (low FODMAPS) como lo es la dieta sin gluten.

Otra patología a descartar es la Enfermedad Diverticular (ED). Un estudio reciente²¹² describió que sólo un 10% de los pacientes con ED cumplía criterios de Roma III para SII. También que los pacientes con ED presentaban un mayor número de episodios de dolor abdominal de >24h de duración así como un mayor número de visitas a Urgencias.

Tabla 21. Características clínicas en pacientes con ED y SII²¹².

	DD n (%)	IBS n (%)	P*
Abdominal pain < 24 h	74 (82)	54 (60)	0.01
Severity			
Low	34 (46)	13 (24)	< 0.001
Medium	31 (42)	38 (70)	
High	9 (12)	3 (6)	
Abdominal pain > 24 h	20 (22)	6 (7)	0.01
Severity			
Low	3 (15)	0 (0)	0.02
Medium	12 (60)	6 (100)	
High	5 (25)	0 (0)	
Features associated with abdominal pain > 24 h			
Fever	7 (8)	0 (0)	0.01
Confinement to bed	15 (17)	2 (2)	0.001
Consultations (> 1)	16 (18)	2 (2)	< 0.001
Therapies	9 (10)	0 (0)	0.003
Hospitalization	6 (7)	0 (0)	0.02
More pain episodes < 24 h	6 (7)	0 (0)	0.05

DD, diverticular disease; IBS, irritable bowel syndrome.

* Univariate analyses by chi-square test as appropriate.

Historia natural del SII

En cuanto a la **historia natural del SII**, como hemos expuesto anteriormente, se cumple la “Regla de los Tercios” basada en estudios a 10 y 12 años^{55,56}: 1/3 de los pacientes se curarán, 1/3 continuará con los síntomas y el 1/3 restante sufrirá síntomas funcionales de otro tipo (dispepsia, etc.).

Los pacientes con un diagnóstico certero de SII no presentan un aumento de riesgo hacia ninguna otra enfermedad de forma significativa (a excepción de la polémica asociación con la colitis isquémica)¹⁵¹:

Tabla 22. Prevalencia de otras enfermedades en pacientes con SII vs población general¹⁵¹.

Enfermedad	Pacientes con SII (%)	Población general (%)
Enf. Inflam Intestinal	0,51-0,98	0,3-1,2
Cáncer Colorectal	0-0,51	0-6 (dependiente de edad)
Esprúe celiaco	4,7	0,25-0,5
Infección intestinal	0-1,5	No calculable
Patología tiroidea	6	5-9
Intolerancia a la lactosa	22-26	25

Existe controversia entre la asociación del SII con *Colitis Isquémica (CI)*. En el estudio de Cole et al.¹⁵² se identifica una OR de 3,4 en pacientes con SII con respecto a pacientes sanos en una cohorte de 87.449 personas. Otro estudio francés habla de una OR de 7.5 en pacientes ingresados por C. Isquémica (sin embargo, el % de SII de los controles de este estudio inferior al estimado en la población general y el de los casos es únicamente 16,9%)¹⁵³. Otros estudios culparon a la utilización de fármacos antagonistas

de la dopamina de esta asociación¹⁵⁴, que incluso fueron retirados del mercado por este motivo. Sin embargo una revisión de Lucak¹⁵⁵ no haya datos sugerentes de la contribución de estos fármacos a la asociación que, de hecho, se han recomercializado.

Desde el punto de vista de este autor, no parecen existir una clara asociación entre SII y CI. Los datos expuestos en estudios que la apoyan pueden ser explicados por cuestiones metodológicas y por el conocido infradiagnóstico de la CI cuyos síntomas asemejan los del SII.

6. Tratamiento.

No existe un *paciente “tipo”* en el SII. Incluso dentro de un mismo subgrupo podemos encontrar enfermos con síntomas muy diferentes; en el grupo SII-D existen pacientes en los que la diarrea es la principal barrera de cara a la calidad de vida y otros en los que la principal queja es el dolor abdominal tipo cólico.

De esta manera el consenso general es el de individualizar el tratamiento según el síntoma principal de cada paciente¹⁸⁰.

La decisión sobre cuándo comenzar un tratamiento depende de la alteración de la calidad de vida que producen los síntomas en cada individuo. Éste debe de ser el marcador tanto de gravedad de la enfermedad como de respuesta a la medidas que planteemos.

Estas son los principales grupos farmacológicos a elegir según los tipos de síntomas:

Tabla 23. Opciones terapéuticas para el síntoma Diarrea.

	Grupo farmacológico	Compuesto
DIARREA	Fibra	Semilla de lino, Plantago Ovata, Psyllium, metilcelulosa...
	Antagonistas de los receptores de serotonina (antagonistas 5-HT ₃)	Alosetrón (<i>Lotronex</i> [®]), Cilansetrón (<i>Calmactin</i> [®]).
	Espasmolíticos (anticolinérgicos)	Mebeverina (<i>Duspatalin</i> [®]), Bromuro de Otilonio (<i>Spasmocetyl</i> [®]), Bromuro de Pinaverio (<i>Eldicet</i> [®]), N-butilbromuro de hioscina

DIARREA		(<i>Buscapina</i> [®]).
	Antidiarreicos	<i>Formadores de masa:</i> resincolestiramina. <i>Opioides:</i> Loperamida (<i>Fortasec</i> [®]). <i>Inhibidores del AMPc:</i> racecadotriilo (<i>Tiorfan</i> [®]).
	Antibióticos no absorbibles	Rifaximina (<i>Spiraxin</i> [®])
	Probióticos	Saccharomyces boulardii, Lactobacillus Casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus Reuteri, Bifidobacterium longum etc.
	Menta	Aceite de menta Piperita.
	Dieta baja en FODMAPs	Baja en: Fructosa en exceso de glucosa. Fructanos, incluyendo fructo-oligosacáridos. Galacto-oligosacáridos (GOS). Polioles.

Tabla 24. Opciones terapéuticas para el síntoma Estreñimiento.

	Grupo farmacológico	Compuesto
ESTREÑIMIENTO	Fibra	Semilla de lino, Plantago Ovata, Psyllium, Metilcelulosa...
	Emolientes	Parafina (<i>Emuliquen</i> [®])
	Agentes hiperosmolares	Sorbitol, lactulosa (<i>Duphalac</i> [®]), polietilen glycol (<i>Movicol</i> [®]).
	Estimulantes	Bisacodilo (<i>Micralax</i> [®]), Antraquinones (<i>Cáscara Sagrada</i>).
	Laxantes salinos	Sales de magnesio,

		Citrato de magnesio.
	Lubricantes	Aceite mineral.
	Enemas	Agua, fosfato (<i>CasenFleet</i> [®]), citrate/laurel sulfato (<i>Micralax</i> [®])
	Secretagogos	Lubiprostone (<i>Amitiza</i> [®])
	Agonistas de Guanilato ciclase C	Linaclotida (<i>Celesta</i> [®])
	Procinéticos	Tegaserod (<i>Zelnorm</i> [®])
	Supositorios	Glicerina, Bisacodilo (<i>Dulcolaxo</i> [®])

Tabla 25. Opciones terapéuticas para el SII-A.

	Grupo farmacológico	Compuestos
ALTERNANCIA	Fibra	Semilla de lino, Plantago Ovata, Psyllium, metilcelulosa...
	Menta	Aceite de menta Piperita.
	Otros	Antidepresivos (ver <i>Independiente de los síntomas</i>)

Tabla 26. Opciones terapéuticas para el síntoma Distensión.

	Grupo farmacológico	Compuestos
DISTENSIÓN	Menta	Aceite de menta Piperita.
	Dieta baja en FODMAPs	Baja en: Fructosa en exceso de glucosa. Fructanos, incluyendo fructo-oligosacáridos. Galacto-oligosacáridos

		(GOS). Poliolos.
	Probióticos	Saccharomyces boulardii, Lactobacillus Casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus Reuteri, Bifidobacterium longum etc.
	Antibióticos no absorbibles	Rifaximina (<i>Spiraxin</i> [®])
	Procinéticos	Tegaserod (<i>Zelnorm</i> [®])

Tabla 27. Opciones terapéuticas para el síntoma Dolor.

	Grupo farmacológico	Compuestos
DOLOR	Menta	Aceite de menta Piperita.
	Espasmolíticos (anticolinérgicos)	Mebeverina (<i>Duspatalin</i> [®]), Bromuro de Otilonio (<i>Spasmocetyl</i> [®]), Bromuro de Pinaverio (<i>Eldicet</i> [®]), N- butilbromuro de hioscina (<i>Buscapina</i> [®]).
	Independientemente de síntomas	Antidepresivos tricíclicos

Tabla 28. Opciones terapéuticas independientemente de los síntomas.

Independientemente de los síntomas	Antidepresivos	Tricíclicos, ISRS.
	Acupuntura	Convencional, electroacupuntura.
	Psicoterapia	Tratamiento conductual, hipnosis.
	Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos, ISRS.

Nos encontramos ante un amplio abanico de opciones terapéuticas. Sin duda, nuestra experiencia personal será clave a la hora de elegir cada fármaco. No obstante, resulta de gran ayuda la siguiente tabla obtenida de un trabajo de revisión de Spiegel¹⁵⁶. En ella refleja el número necesario para tratar (NNT) basado en estudios de fármacos comparados con placebo:

Tabla 29. NNT vs placebo de diversas opciones terapéuticas en SII¹⁵⁶.

Tratamiento	NNT vs placebo	Referencias
Alosetrón	8	157,158
Antidepresivos	4	159
Espasmolíticos	5	160
Fibra	11	160
Linaclotida	8	161
Lubiprostone	12	162
Placebo “sin decepción”	4	163
Aceite de menta	2,5	160
Rifaximina	11	164
Tegaserod	10	165

Resulta llamativo que la sustancia más eficaz para el tratamiento del SII sea el aceite de menta según esta tabla. Su mecanismo, como hemos explicado anteriormente, se basa en la activación de los receptores TRPM¹²⁸. Desde un plano clínico, ha demostrado ser útil en cuanto a la

mejoría del estado general como de la diarrea y dolor abdominal^{160, 167}.

También resulta útil en cuanto a distensión abdominal¹⁶⁶. No obstante los estudios revisados para el aceite de menta tienen un número de pacientes menor que los de otros tratamientos.

El “Placebo sin decepción” consiste en dar placebo al paciente diciéndole que es placebo. Vemos que es tan eficaz como los antidepresivos lo cual sugiere un alivio de la ansiedad del paciente con SII tras la visita con el médico.

En el estudio de los antidepresivos se incluyen tanto antidepresivos tricíclicos (ADT) con inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS). Podrían tener un doble efecto tanto a nivel del ánimo del paciente y otro periférico que actúe en la sinapsis de las neuronas entéricas encargadas de la transmisión del dolor. Los ADT han demostrado eficacia en dolor neuropático de varios orígenes. Han demostrado eficacia desde un punto de vista del estado general¹⁶⁸, en diarrea y también en estreñimiento¹⁶⁹.

Los probióticos han demostrado eficacia en el tratamiento del SII^{170, 171}. Se recomiendan especialmente en paciente en los que sospechamos alteración de la flora microbiana entérica (p. ej. En SII post infeccioso). Sin embargo otros estudios a más largo plazo (los anteriores eran entre 4 y 12 semanas) no se evidenció una eficacia significativa¹⁷². En la última reunión de la AGA, los estudios presentados tampoco encontraron eficacia de probióticos vs placebo en cuanto a la hipersensibilidad visceral ni al ventoseo¹⁷³.

Una de las novedades en el tratamiento del SII es la dieta “*low FODMAPS*”. Consiste en una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles. Son carbohidratos fermentables que producen mayor gas en el proceso de la digestión. Puede ser de gran utilidad para el

SII ya que ha demostrado eficacia globalmente, pero especialmente en el tratamiento de la distensión abdominal (uno de los síntomas de más difícil tratamiento) con mejorías de hasta el 82% vs 49% en paciente con dieta estándar¹⁷⁴. La última evidencia sugiere una menor toma de FODMAP espontánea en los pacientes con SII basada principalmente en un menor consumo de lactosa¹⁷⁵. Zhou et al. demostraron en ratas que la dieta alta en FODMAP induce disbacteriemia y aumento tanto de la permeabilidad como de los factores inflamatorios (IL17, IL6 y TNF α) en la mucosa del colon¹⁷⁶.

Tabla 30. Respuesta a la dieta baja en FODMAP según síntomas¹⁷⁴.

Symptom	Group	Improved	P*	No change or worse	Slightly improved	Moderately improved	Substantially improved	P†
Bloating	Standard	17/35 (49)	0.002	18/35 (51)	3/35 (9)	6/35 (17)	8/35 (23)	0.026
	FODMAP	32/39 (82)		7/39 (18)	5/39 (13)	11/39 (28)	16/39 (41)	
Abdominal pain/discomfort	Standard	20/33 (61)	0.023	13/33 (40)	7/33 (21)	4/33 (12)	9/33 (27)	0.014
	FODMAP	29/34 (85)		5/34 (15)	3/34 (9)	13/34 (38)	13/34 (38)	
Flatulence/wind	Standard	14/28 (50)	0.001	14/28 (50)	7/28 (25)	4/28 (14)	3/28 (11)	0.01
	FODMAP	33/38 (87)		5/38 (13)	15/38 (40)	7/38 (18)	11/38 (29)	
Diarrhoea	Standard	18/29 (62)	0.052	11/29 (38)	7/29 (24)	2/29 (7)	9/29 (31)	0.017
	FODMAP	30/36 (83)		6/36 (17)	3/36 (8)	10/36 (28)	17/36 (47)	
Constipation	Standard	10/22 (45)	0.161	12/22 (55)	6/22 (27)	0/22 (0)	4/22 (18)	0.007
	FODMAP	10/21 (67)		7/21 (33)	1/21 (5)	7/21 (33)	6/21 (29)	
Nausea	Standard	4/14 (29)	0.04	10/14 (71)	1/14 (7)	2/14 (15)	1/14 (7)	0.155
	FODMAP	10/15 (67)		5/15 (33)	4/15 (27)	2/15 (13)	1/15 (7)	
Energy levels	Standard	11/30 (37)	0.042	19/30 (63)	4/30 (13)	5/30 (17)	2/30 (7)	0.235
	FODMAP	20/32 (63)		12/32 (37)	6/32 (19)	10/32 (31)	4/32 (13)	
Composite score	Standard	19/39 (49)	<0.001	20/39 (51)	8/39 (21)	7/39 (18)	4/39 (10)	0.002
	FODMAP	37/43 (86)		6/43 (14)	9/43 (21)	16/43 (37)	12/43 (28)	

Otro estudio en pacientes australianos²²¹ demuestra una mejoría de síntomas universal con dieta LowFODMAPS (controlada con dieta típica australiana) para todos los subgrupos de SII con una sensible disminución de las todas las molestias cardinales (dolor abdominal, borborismos, estreñimiento, distensión abdominal, meteorismo...) siendo el número de deposiciones en SII-D el síntomas que menos se redujo. En controles, esta dieta no produjo ninguna alteración abdominal.

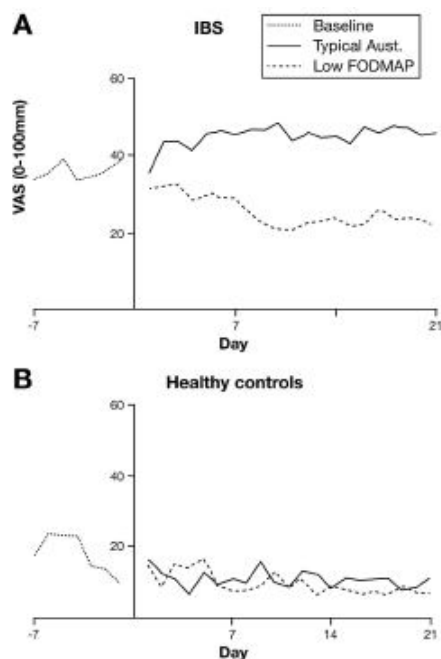


Gráfico 53. Escala visual de síntomas en pacientes con SII y controles sanos con dieta low FODMAPs y dieta típica australiana.

En nuestro entorno, en España, fármacos como *Lubiprostone*, *Tegaserod* o *alosetrón* no están disponibles salvo por petición para uso compasivo. La *Linaclotida* está pendiente de comercialización, siendo un fármaco interesante en el tratamiento del SII-E y en el dolor abdominal¹⁷⁷.

Existen múltiples *terapias alternativas*, desde productos de herbolario (hierbas tibetanas, etc), acupuntura, hasta intervenciones psicológicas del tipo *hipnosis*. La evidencia favorece las técnicas de psicoterapia/hipnosis con resultados significativos tanto con autoempleo como monitorizadas por especialistas¹⁷⁸. En cuanto a la acupuntura (incluida electroacupuntura) existen numerosos estudios con resultados variables²⁸. Un metaanálisis no encontró diferencias estadísticamente significativas¹¹⁹, sin embargo otros apuntan a que si la acupuntura es aplicada por especialistas chinos, los resultados sí lo son¹⁷⁹.

7. Costes, impacto sobre la calidad de vida y necesidades no cubiertas.

a. Carga económica.

Los criterios de Roma II fueron más restrictivos con respecto a los anteriores (Manning, Roma I) a la hora de definir SII. Debido a esto, los pacientes diagnosticados con los nuevos criterios presentaban una clínica más severa que los anteriores. Esto se tradujo en un mayor gasto sanitario y una menor calidad de vida en pacientes con SII según Roma II¹⁸¹. La explicación a esto consiste en que la intensidad de molestia abdominal es un factor predictivo significativo en cuanto al uso de *recursos sanitarios*, también lo es la edad avanzada¹⁸². La gravedad de los síntomas también concuerda con el número de visitas a consultas externas (especialista y medicina general) y con el número de medicaciones tomadas¹⁸⁶.

En cuanto a cifras, los gastos directos globales generados por trastornos funcionales y de motilidad gastrointestinal se estiman en unos 41.000.000\$ en EEUU, siendo el coste indirecto 1/3 de la cifra anterior¹⁸³. En estudios sobre países europeos (Reino Unido, Alemania, Suiza y Portugal) se calcularon entre 700 y 1600 € por paciente/año¹⁸⁴. Concuerda con otro estudio que compara el Reino Unido y Estados Unidos con gastos directos aproximados de 348\$-8750\$ e indirectos de 355-3344\$¹⁸⁵.

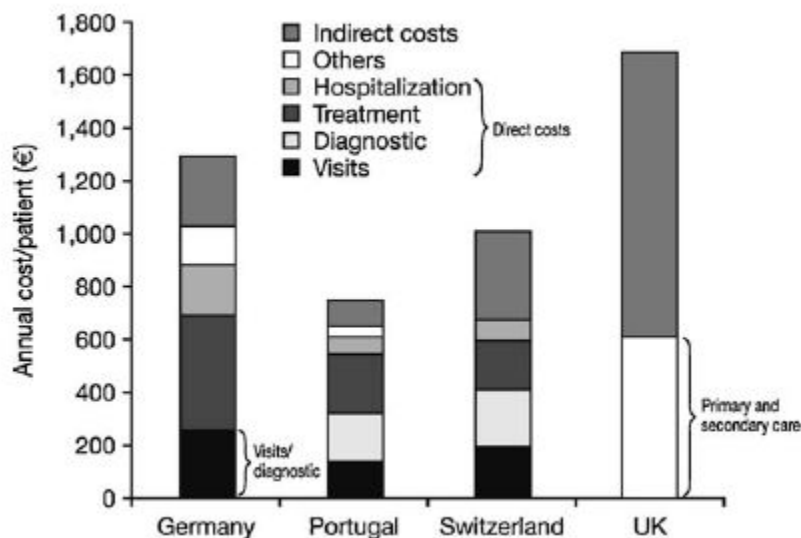


Gráfico 31. Gastos anuales por paciente con SII en diferentes países europeos¹⁸⁴.

Resulta complicado calcular otro tipo de gastos como las bajas laborales, ya que los datos varían mucho entre pacientes y entre países¹⁸⁷. Otro gasto difícilmente estimable es el producido por los efectos adversos de la automedicación y la medicina alternativa a la que recurren con gran frecuencia los pacientes con SII¹⁸⁸.

En un estudio en Francia y Alemania se calculó que del coste directo un 39% corresponde a exploraciones y un 22% a ingresos hospitalarios. Otro gasto a tener el cuenta es que los pacientes con SII se someten a un mayor número de intervenciones quirúrgicas (colecistectomías, ginecológicas...) ¹⁹⁰. Como comparación, el impacto global producido por el SII se asemeja al producido por el asma o la migraña ¹⁸⁹.

b. Repercusión sobre la calidad de vida.

La repercusión del SII sobre la calidad de vida también se puede asemejar a la que causan enfermedades como la ERGE, la migraña y el asma^{191, 192}.

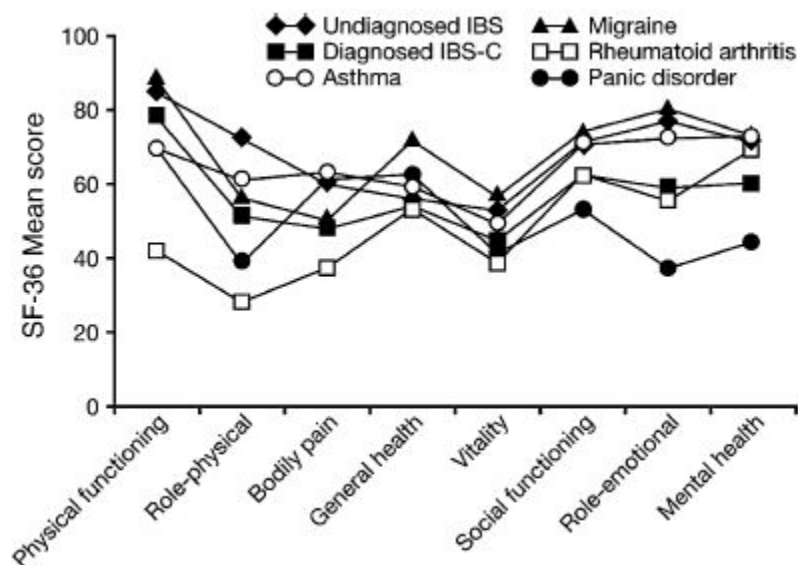


Gráfico 32. Alteración del SII sobre la calidad de vida en comparación con otras patologías¹⁹¹.

Produce alteraciones en varios ámbitos, a destacar el psicológico, el laboral, alteraciones en el sueño y disfunción sexual (ver gráfico)¹⁹³.

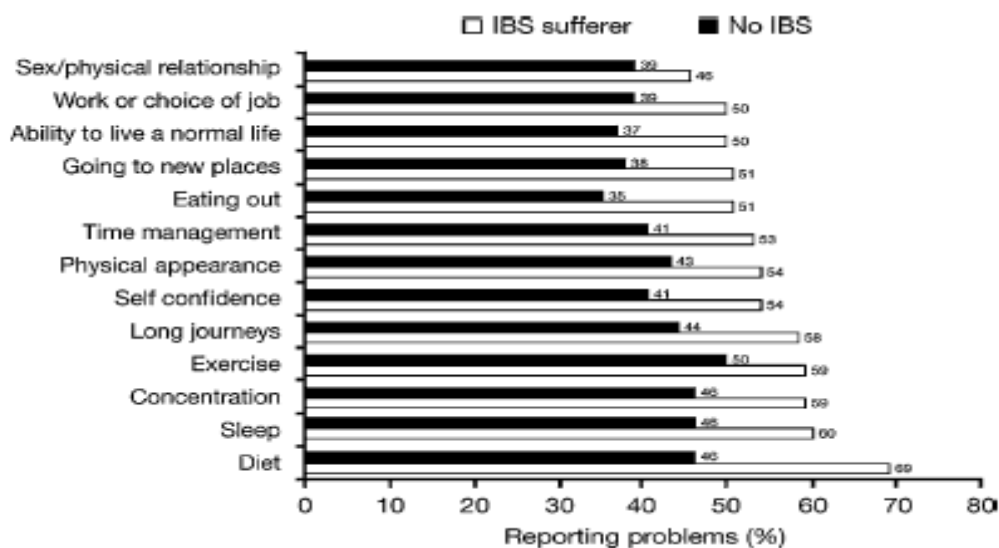


Gráfico 33. Impacto del SII sobre otros aspecto vitales¹⁹³.

Como en el costo de la enfermedad, la alteración de la calidad de vida del SII guarda una relación lineal con los síntomas¹⁹⁴.

Sabiendo que solo un 30% de los pacientes reciben un diagnóstico médico de SII, resulta muy difícil calcular el verdadero impacto de la pérdida de calidad de vida a nivel poblacional.

c. Necesidades no cubiertas en SII.

Existen varias necesidades no cubiertas en el SII. Algunas de ellas se comparten tanto por médicos como por pacientes¹⁹⁵:

Tabla 31. Necesidades no cubiertas en SII en pacientes y médicos¹⁹⁵.

	Necesidades no cubiertas	Soluciones
Pacientes	Mayor conocimiento del SII como trastorno médico	Educación sanitaria
	Métodos diagnósticos sencillos y no invasivos	Elaboración de un algoritmo centrado en el diagnóstico positivo (<i>no de exclusión</i>)
	Tratamiento fácilmente disponibles y accesibles	Investigación y desarrollo en tratamientos dirigidos a síntomas del SII
Médicos	Mejor conocimiento del SII y de su evolución natural	Programa de formación médica
	Métodos diagnósticos sencillos y eficaces	Elaboración de algoritmo centrado en la práctica clínica
	Guías de tratamiento	Elaboración de guía paneuropea
	Tratamiento de primera línea eficaz y bien tolerado	Investigación y desarrollo en tratamientos dirigidos a síntomas del SII

Existen lagunas en cuanto al conocimiento de la enfermedad y en cuanto a su tratamiento. Este hecho a menudo frustra al paciente. Prueba de ello es la abundante utilización de medicina y procedimientos alternativos y la búsqueda de segundas y terceras opiniones.

Por otro lado, nos encontramos con pacientes dispuestos a asumir riesgos en cuanto a la toma de tratamientos y fármacos. Esta característica depende de forma proporcional de la gravedad de los síntomas. Se calcula que la mayoría de los pacientes con SII aceptarían la toma de una medicación con un 1% de riesgo de muerte súbita si esta aliviara el 99% de sus síntomas¹⁹⁶.

El hecho de que el diagnóstico sea por exclusión (*diagnóstico negativo*) no ayuda a que los pacientes vean reflejados sus síntomas en un síndrome concreto, a poner nombre a su sensación de enfermedad: “*Me han salido todas las pruebas negativas pero yo sigo mal*”. Por esto, nuestro trabajo podría contribuir a generar un nuevo test que ayuda a un *diagnóstico positivo* para los pacientes con síntomas digestivos funcionales, el Nutrient Drink Test para enfermos con SII.

8. Otros test no invasivos para patologías funcionales.

a. Fundamentos fisiopatológicos.

Existe abundante literatura sobre otros test no invasivos con nutrientes (líquidos en su mayoría). Todos ellos demuestran utilidad en dispepsia funcional (DF) aunque no han sido empleados en SII.

Los fundamentos fisiológicos de estos test consisten en administrar una cantidad pequeña de nutriente de forma continuada en el tiempo. De esta manera se activan fenómenos de motilidad gástrica como la acomodación fúndica (implicada en saciedad y otros fenómenos) y la contracción antral (responsable del vaciado gástrico) de forma progresiva. Cualquier flujo superior a los 10 ml estimula también fenómenos de motilidad en duodeno por lo que al aplicar 15 ml/min (dosis más empleada en estos test) también conseguimos estimular ondas de presión el intestino delgado¹⁹⁷.

El paciente va rellenando una escala de síntomas que puede ser visual o numérica y estos resultados dictaminan el resultado del test. Numerosos estudio han intentado correlacionar los resultados de los síntomas con alteraciones funcionales de la acomodación y/o vaciado gástrico estudiado mediante radiotrazadores y otras técnicas de imagen (PET, SPECT, escintigrafía, electrogastrografía, resonancia magnética, etc)¹⁹⁸.

Estas pruebas realizadas en paralelo con los test de nutrientes (NDT) demuestran una escasa correlación entre síntomas y alteraciones funcionales del vaciado o acomodación gástricos en pacientes con DF. Únicamente entre el 34-50% de los pacientes con DF tienen alteraciones en dichas pruebas, independientemente de su resultado en NDT^{199, 200}.

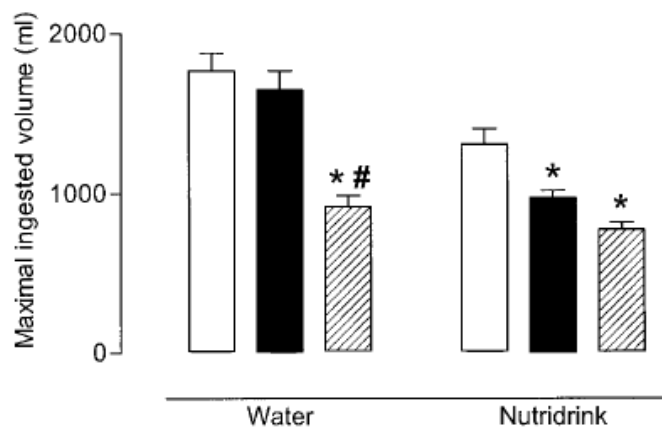


Figure 1. Maximal ingested volume of water and Nutridrink in HV (□), MS (■), and FD (▨). Data are shown as mean ± SEM. * $P < 0.05$, significantly different from control; # $P < 0.05$, significantly different from MS; analysis of variance.

Gráfico 34. Ingesta máxima de agua y de batido con nutrientes en NDT en voluntarios sanos (HV), pacientes con dispepsia leve (MD) y pacientes con dispepsia funcional (DF).

Además, en individuos sanos y en pacientes con gastroparesia las pruebas de imagen permiten prever un volumen tolerado aproximado que en pacientes con DF es muy difícil de estimar. Es decir, que la cantidad tolerada está limitada por los síntomas y no por la capacidad o distensibilidad gástrica en pacientes con DF²⁰¹.

b. Resultados para dispepsia funcional (DF).

Los pacientes con DF alcanzan la saciedad máxima antes que los pacientes sanos y con un menor número de calorías ingeridas^{200,202, 203, 204, 205}. Además, existe una relación inversamente proporcional entre el volumen tolerado y los síntomas dispépticos. En pacientes con DF, los resultados obtenidos en NDT son más contundentes cuando se emplea un batido hipercalórico en vez de agua²⁰¹.

En cuanto a la acomodación gástrica, el NDT tiene resultados controvertidos, ya que Tack et al.²⁰² le dan un 92% de sensibilidad y 86% de especificidad en estudios con baróstato para diagnosticar mala acomodación gástrica y Boeckstaens et al.²⁰⁰ encuentran que solo el 50% de pacientes con el test positivo padece este trastorno.

También hay controversia en cuanto al vaciado gástrico, con estudios que muestran una gran correlación del NDT con retraso del vaciado²⁰³, otros que asocian un vaciado rápido a mayor número de síntomas²⁰⁴ y otros que concluyen que el vaciado gástrico no está alterado en la mayoría de pacientes con DF²⁰⁶. Un estudio apunta a que el *sumatriptán* (fármaco que produce relajación fúndica) mejora los resultados del NDT²⁰⁷.

Al realizar NDT en pacientes con ERGE, se vio que estos puntuaban con valores altos únicamente en plenitud precoz y no así en el resto de síntomas ni en la puntuación global²⁰⁶. El NDT también ha sido utilizado en adolescentes donde demostró la misma validez para síntomas que en adultos²⁰⁸.

c. Nutrient Drink Test y SII.

Existe un único estudio donde se realiza NDT en pacientes con SII, el de Haag²⁰⁹. El resultado obtenido fue que los pacientes con SII no presentaron un NDT patológico ni una alteración del vaciamiento gástrico en las pruebas funcionales.

d. Conclusiones.

El NDT es una prueba útil en cuanto al diagnóstico sintomático de DF. Existe mucha controversia entre presentar DF y alteraciones de la función gástrica (vaciamiento y acomodación). Por lo tanto el NDT es una herramienta útil a la hora de diagnosticar hipersensibilidad visceral en pacientes con síntomas gastrointestinales altos.

9.Nutrient Drink Test en SII

a. Hipótesis

- **Hipótesis 1:** el Nutrient Drink Test (NDT) desencadena síntomas digestivos tanto dispépticos (saciedad precoz y distensión abdominal) como síntomas abdominales (dolor y distensión abdominal) en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) y no en sujetos sanos.
- **Hipótesis 2:** en pacientes con SII, el NDT empleando nutriente líquido desencadena síntomas digestivos en mayor número y magnitud que el NDT utilizando un placebo con, al menos, la mitad de contenido energético que el nutriente líquido.
- **Hipótesis 3:** presentar una alta puntuación sintomática en NDT podría ser una herramienta diagnóstica no invasiva para detectar pacientes con SII.

b. Objetivos

1. Evaluar la capacidad del NDT realizado con Ensure[®] vs NDT realizado con placebo para la provocación de síntomas digestivos en un periodo de 24 horas tanto en pacientes con SII como en individuos sanos.

2. Estudiar la incidencia y magnitud de los síntomas digestivos que produce el NDT en pacientes con SII y en controles sanos.

3. Evaluar la capacidad discriminativa del NDT realizado con Ensure[®] entre pacientes con SII y controles sanos en base a los síntomas digestivos desencadenados por el test.

c. Material y métodos

Diseño.

Se trata de un estudio exploratorio prospectivo de casos y controles.

Población del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

Los casos fueron 10 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de Síndrome de Intestino Irritable según los criterios Roma III (*ver pág. 2*) de cualquier subtipo (SII-D, SII-E, SII-A), capaces de realizar el test de provocación alimentaria y valorar la gravedad de sus síntomas. También se requirió que tuvieran teléfono y que estuvieran localizables las 24 horas que duró la recogida de datos.

De forma preliminar, se seleccionaron *casos* de SII que no estuvieran diagnosticados de Dispepsia Funcional, Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico (o tenían un buen control de síntomas de ERGE con tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis única) ni de intolerancias

alimentarias específicas. En todos los pacientes seleccionados se excluyó enfermedad celiaca mediante criterios serológicos y enfermedad colónica orgánica mediante colonoscopia.

Los *controles* fueron personas voluntarias, sin enfermedades ni síntomas digestivos relevantes, que no estuvieran tomando ningún tipo de medicación que influya sobre la función digestiva. Se *aparearon* con los casos por edad (± 3 años), sexo y por el IMC (deben pertenecer al mismo bloque de la escala OMS).

Como criterio de exclusión se incluyó cualquier cirugía abdominal excepto la apendicectomía y la histerectomía.

Reclutamiento

Los pacientes fueron reclutados de una consulta especializada en trastornos funcionales de un hospital terciario y los controles fueron en su gran mayoría trabajadores de centros hospitalarios.

Aspectos éticos

Todos los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio tras ser informados adecuadamente de los objetivos del estudio y de los métodos utilizados para lograrlos. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico San Carlos.

Esquema de visitas. Aleatorización.

Tanto casos como controles se aleatorizaron en dos grupos (A y B). El *grupo A* realizó en su primera visita el NDT con Ensure[®] y en la segunda visita (una semana después) realizó el NDT con placebo. El *grupo B* realizó

el NDT con placebo en la primera visita y con Ensure® en la segunda. Los pacientes acudieron a la cita tras un ayuno de 8 horas.

El gráfico siguiente muestra el esquema de los procedimientos del estudio:

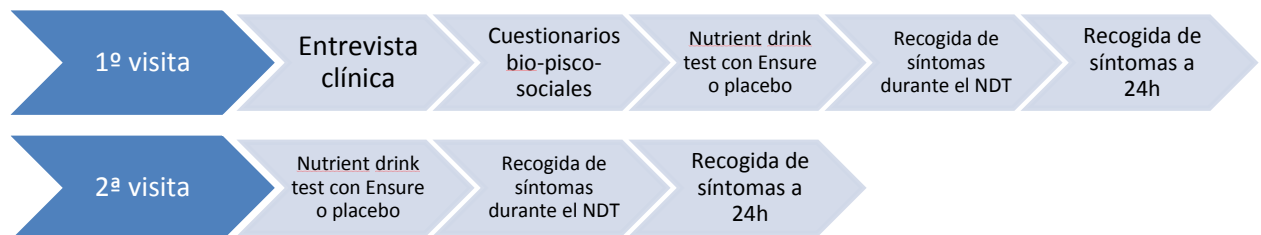


Gráfico 34. Diseño del estudio.

En la **primera visita** se realizó una *entrevista clínica*. Se recogieron datos de altura y peso. Se obtuvo una *historia clínica* que incluyó: profesión, antecedentes personales tanto de alergias como de patologías previas o actuales, cirugías pasadas y antecedentes familiares. Se recogieron los síntomas abdominales de los pacientes en cuanto al tipo, intensidad y frecuencia así como su tratamiento habitual. También se registró su hábito deposicional (frecuencia y características de las heces según la escala de Bristol).

Escala de heces de Bristol

Tipo 1		pedazos duros separados, como nueces (difícil de excretar)
Tipo 2		Con forma de salchicha, pero llena de bultos
Tipo 3		Como una salchicha pero con rajaduras en la superficie
Tipo 4		Como una viborita, suave y blanda
Tipo 5		Pedazos blandos con bordes claros (se excretan fácilmente)
Tipo 6		Pedazos blandos con bordes deshechos
Tipo 7		Aguado, sin trozos sólidos. Enteramente líquido

Gráfico 35. Escala de Bristol de características de la deposición.

Se interrogó por el tipo de alimentación que sigue cada individuo, registrando el número de ingestas por semana de pescado, verdura, legumbre, fruta y lácteos.

Posteriormente, tanto casos como controles completaron los siguientes cuestionarios (ver cuestionarios en Anexo III, pág. 129):

- **Roma III**¹: interroga en 93 ítem con diferente número de opciones de respuesta sobre síntomas digestivos funcionales. Obtiene puntuaciones sobre las diferentes patologías funcionales, el RGE y síntomas digestivos de alarma. Los resultados son útiles a la hora de

- clasificar a los pacientes dentro de los diferentes subgrupos de Roma III y a la hora de cuantificar el tipo de síntomas.
- **GSRS (gastrointestinal self reported symptoms)**²¹⁴: cuestionario de 15 ítem combinado en 5 grupos de síntomas (RGE, dolor abdominal, dispepsia, diarrea y estreñimiento). Cada pregunta contiene una escala tipo Likert desde el 0 (ausencia de síntomas) hasta el 7 (síntomas muy intensos).
 - **SCL-90-R (Symptom Checklist 90-R)**²¹⁵: cuestionario de 91 preguntas (escala Likert 0-4) que mide las características psico-sociales de somatización, sensibilidad en relaciones interpersonales, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide, rasgos psicóticos y halla un índice tanto de síntomas positivos como de distress psicológico.
 - **HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale)**²¹⁶: tiene 14 ítem y está integrado por dos sub escalas de 7 ítem, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares). La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0-3). Sustituye los síntomas que pueden ser provocados por la dolencia física por otros más específicos de la vivencia psíquica del trastorno, con la finalidad de proporcionar un instrumento para detectar estados de depresión y ansiedad en pacientes no psiquiátricos.
 - **SF-12 (Short Form-12)**²¹⁷: mide calidad de vida relacionada con la salud. El SF-12 está formado por un subconjunto de 12 ítems del SF-36, seleccionados mediante regresión múltiple a partir de los cuales se construyen los componentes “resumen” físico y mental. Se considera 50 como puntuación normal y las variaciones de la puntuación se consideran significativas cuando son mayores de 5 puntos.

- **IBSSS (IBS severity score)**²¹⁸: cuestionario de 5 ítem referidos al dolor abdominal caracterizando su intensidad (escala analógica visual) y su frecuencia (número de días con dolor); una sobre la intensidad de la distensión abdominal (escala analógica visual), otra sobre la satisfacción del paciente sobre sus deposiciones (escala analógica visual) y otra respecto al impacto de la enfermedad en la actividad diaria del paciente (escala analógica visual), referidas todas ellas a los últimos 10 días. Cada una de las 5 preguntas puntúa de 0 a 100 (según el valor en la escala visual marcado o el número de días multiplicado por 10) conformándose una puntuación total con la suma de ellas, que va desde un mínimo de 0 hasta un máximo de 500. Entre 0-75 se consideran personas sin síntomas relevantes; entre 75-175 síntomas de SII leves; entre 175-300 síntomas de SII moderados y >300 síntomas de SII graves.

Para recoger la aparición e intensidad de síntomas producidos tras el NDT se utilizaron los siguientes cuestionarios:

- “Cuestionario de puntuación de síntomas dispépticos” que recoge los síntomas *saciedad, distensión epigástrica, náuseas, dolor epigástrico, ardor y regurgitación*.

- “Cuestionario de puntuación de síntomas abdominales” que recoge *dolor abdominal y su localización (difuso, mesogástrico, epigástrico, hipogástrico), distensión abdominal, ritmo intestinal habitual, Bristol habitual en la deposición, sensación de evacuación incompleta, presencia de moco en la deposición, regurgitación y pirosis*). Ambos cuestionarios

siguieron para cada síntoma una escala tipo Likert desde el 0 (sin síntoma) hasta 5 (muy grave).

Antes de comenzar con el NDT (*momento 0*) se recogieron datos basales de síntomas mediante estos dos últimos cuestionarios. El individuo fue interrogado por el investigador principal, quien rellenó los cuestionarios.

Nutrient Drink Test (NDT)

Para el NDT se empleó Ensure[®] HN de laboratorios Abbott, envase de 500 ml sabor vainilla (ver composición en Anexo II, pág. 127).

Como placebo se utilizó un batido comercial sabor vainilla diluido al 50% en agua para asegurar una aportación máxima de la mitad de calorías (unas 50 kcal/100 ml) que Ensure[®].

Tanto Ensure[®] como el placebo se administraron con el mismo **protocolo:**

- Se pautó una dosis de *15 ml por minuto* mediante un dosificador hasta completar los 500 ml de producto o hasta agotar la tolerancia del paciente (limitada por la saciedad u otros síntomas).
- Finalizado el NDT el paciente abandonó el medio hospitalario y se le instó a pasar la jornada con una actividad basal habitual en su día a día. También a facilitarnos un teléfono para poder contactar con él/ella regularmente.

Se recomendó una **dieta sin fibra** facilitándoles una propuesta de *dieta orientativa* para las 24 horas del estudio (comida: macarrones con

tomate, bistec de ternera o tres filetes de cinta de lomo, 20 gr de pan blanco de trigo; cena: huevo frito o tortilla francesa de dos huevos) insistiendo en evitar la ingesta de alimentos con fibra vegetal.

Cada 5 minutos (hasta terminar la ingesta), a los 45, a los 60 y a los 120 minutos de comenzar el NDT, el paciente fue interrogado mediante el “Cuestionario de puntuación de síntomas dispépticos” sobre los síntomas *saciedad, distensión epigástrica, náuseas, dolor epigástrico, ardor y regurgitación.*

Los datos del cuestionario “Cuestionario de puntuación de síntomas abdominales” sobre *ardor, regurgitación, dolor abdominal, su localización (difuso, mesogástrico, epigástrico, hipogástrico) y si alivia con el ventoseo o la deposición, distensión abdominal, deposición, Bristol de la deposición, urgencia deposicional, sensación de evacuación incompleta y moco en la deposición)* se recogieron por vía telefónica 1 hora tras comenzar el NDT y a las 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas de dicho momento.

Descripción de variables.

A la hora de realizar el análisis estadístico, cada síntoma específico se codificó recibiendo su nombre concreto, precedido de N (NDT con ENSure[®]) o P (NDT con **Placebo**) y seguido del momento en el que se recoge la puntuación. Por ejemplo, la puntuación de *saciedad* en el minuto 5 en el NDT con Ensure se denominó **N_Saciedad_5**.

Además de la valoración de cada síntoma individual se definieron dos variables que representaban *agrupaciones de síntomas*; el primero es un

sumatorio de la puntuación de los síntomas digestivos dispépticos (saciedad, distensión epigástrica, náuseas, dolor epigástrico, ardor, regurgitación) que se denominó **Score Dispepsia**. El otro grupo agrupó el sumatorio de la puntuación de los síntomas digestivos abdominales en cada momento de recogida (dolor abdominal y distensión abdominal) y se codificó con el nombre de **Score Abdominal**. Finalmente se agruparon ambos scores utilizado fue el **Score Total**, que consiste en un sumatorio de los valores de Score Dispepsia y Score Abdominal. Para la codificación de estas agrupaciones de síntomas digestivos se siguió el mismo procedimiento que para síntomas abdominales.

Estadística

Se utilizó el *ANOVA* de un factor para estudiar diferencias entre ambos grupos en datos demográficos (edad/peso) y en las respuestas a los diferentes cuestionarios.

Para evaluar la diferencia entre Ensure[®] y placebo en NDT en cuanto a los síntomas desencadenados se utilizó la *t de Student* para datos apareados.

Para identificar la capacidad discriminativa de los síntomas producidos por el NDT a la hora de diferencias pacientes con SII de sanos se aplicaron *curvas COR*.

Se empleó el programa SPSS versión 16.

d. Resultados

i. Demográficos y síntomas

Demográficos

Los 10 *casos* fueron 9 mujeres y 1 hombre con una media de edad de 43,80 años y un IMC de 22,975. Los *controles*, 9 mujeres y 1 hombre con edad de 44,50 años y 24,501 kg/m². No existieron diferencias estadísticas en ninguna de las dos características. En cuanto al subtipo de SII, 5 de los casos presentaron rasgos de SII-A y 5 de SII-D.

Tabla 33. Características demográficas de casos y controles y análisis estadístico (media ± SD).

	Control	Caso	sig. (ANOVA)
Edad	44,5 ± 16,9	43,8 ± 16,5	0,926
IMC	24,5 ± 4,7	23,0 ± 5,7	0,520

Síntomas Digestivos

Los síntomas digestivos se recogieron y se clasificaron a partir de las respuestas a los cuestionarios de Roma III y GSRS. La gravedad de los síntomas producidos por el SII mediante la puntuación en el IBSSS. Los *casos* presentaron de forma clara una mayor puntuación con respecto a controles en cuanto a *RGE* (1,400 vs 0,350), *dolor abdominal* (3,367 vs 0,433), *dispepsia* (2,925 vs 0,700), *diarrea* (3,067 vs 0,333), *estreñimiento* (2,433 vs 0,233) y puntuación de *gravedad* de SII (275, 3 vs 37,3). 4 pacientes con SII presentaron síntomas compatibles con DF en los cuestionarios pese a no tener un diagnóstico clínico de dicha enfermedad.

Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas e indican una diferenciación nítida en cuanto a síntomas entre pacientes con SII y controles.

Tabla 34. Síntomas digestivos según los cuestionarios GSRS, IBSSS en casos y controles y significación estadística de las diferencias encontradas (media \pm SD)

	Control (media \pm SD)	SII (media \pm SD)	sig. (ANOVA)
Reflujo (GSRS)	0,4 \pm 0,7	1,4 \pm 1,4	0,05
Dolor abdominal (GSRS)	0,4 \pm 0,5	3,4 \pm 1,7	0,0001
Dispepsia (GSRS)	0,7 \pm 0,5	2,9 \pm 1,4	0,0001
Diarrea (GSRS)	0,3 \pm 0,7	3,1 \pm 1,9	0,0001
Estreñimiento (GSRS)	0,2 \pm 0,4	2,4 \pm 1,5	0,0001
Escala IBSS	37,3 \pm 36,0	275,3 \pm 115,6	0,0001

Características Psico-sociales y de calidad de vida.

Las puntuaciones de los rasgos psico-sociales se valoraron a partir de las puntuaciones obtenidas en las diferentes dimensiones evaluadas por los cuestionarios SCL-90-R y HAD. Se utilizó el cuestionario SF-12 para evaluar el deterioro general de la calidad de vida. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a *somatización, obsesión, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, ansiedad fóbica, ideación paranoide, psicoticismo, índice de distress psicológico y en la escala física y mental*. No se encontraron diferencias en cuanto a *hostilidad* en las relaciones interpersonales. Como en el bloque anterior, observamos una diferencia patente en la incidencia de síntomas psicológicos y psicósomáticos en pacientes con SII con respecto a individuos sanos.

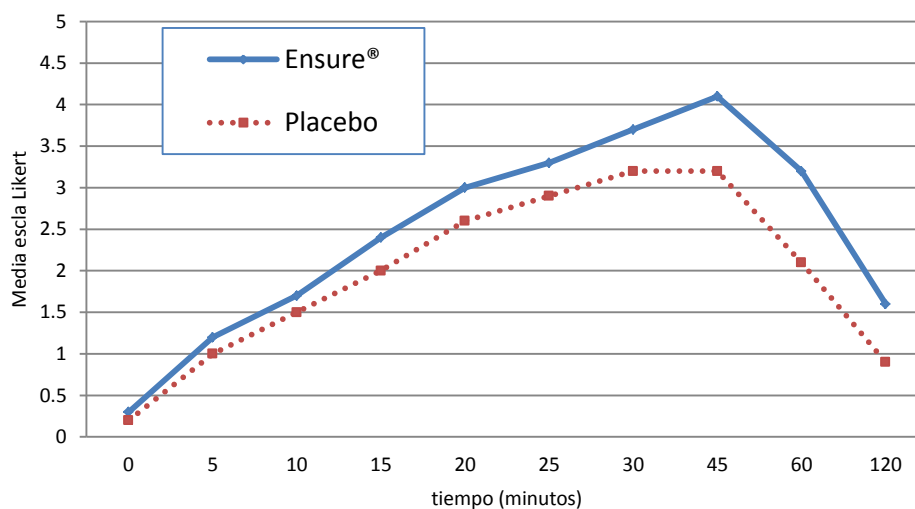
Tabla 35. Resultados en los cuestionarios bio-psico-sociales en controles y casos obtenidos en los cuestionarios ^ΔSCL-90-R, ^ΠSF-12 y HAD (Media ± SD)*: estadísticamente significativo).

	Control	Caso	sig. (ANOVA)
Somatización ^Δ	0,4 ± 0,4	1,8 ± 1,1	0,001*
Obsesión ^Δ	0,3 ± 0,3	1,2 ± 0,7	0,004*
Sensibilidad interpersonal ^Δ	0,2 ± 0,3	0,7 ± 0,7	0,05*
Depresión ^Δ	0,3 ± 0,4	1,5 ± 1,3	0,013*
Ansiedad ^Δ	0,2 ± 0,3	1,1 ± 0,8	0,005*
Hostilidad ^Δ	0,2 ± 0,2	0,5 ± 0,6	0,096
Ansiedad fóbica ^Δ	0,1 ± 0,2	0,8 ± 1,0	0,05*
Ideación paranoide ^Δ	0,2 ± 0,2	0,6 ± 0,5	0,025*
Psicoticismo ^Δ	0,1 ± 0,2	0,5 ± 0,5	0,013*
Total síntomas positivos ^Δ	17,2 ± 13,3	46,0 ± 21,7	0,002*
Índice distress ^Δ	1,2 ± 0,2	1,9 ± 0,6	0,002*
HAD Ansiedad	3,6 ± 2,0	11,1 ± 4,8	0,0001*
HAD Depresión	1,5 ± 1,5	6,7 ± 5,4	0,01*
HAD Score	5,1 ± 2,6	17,8 ± 9,6	0,001*
Escala física ^Π	55,0 ± 5,0	37,4 ± 11,7	0,0001*
Escala mental ^Π	53,9 ± 6,0	42,3 ± 11,6	0,013*

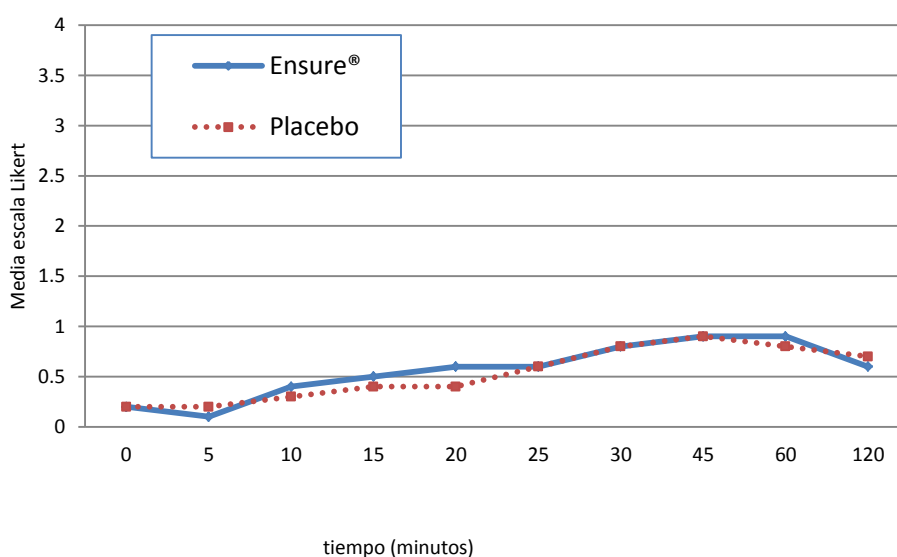
ii. **Diferencias entre el NDT realizado con Ensure[®] vs NDT realizado con placebo en casos y controles.**

En *controles* no encontramos diferencias significativas en cuanto al perfil de síntomas dispépticos obtenidos mediante NDT con Ensure[®] o placebo incluidos en la variable **Score Dispepsia** (saciedad, distensión epigástrica, náuseas, dolor epigástrico, ardor, regurgitación) en los primeros 120 minutos tras iniciar el NDT. En cuanto a la obtención de síntomas abdominales incluidos en **Score Abdominal** en las primeras 24 horas tras el NDT (dolor abdominal, distensión abdominal) tampoco existieron diferencias entre la curva de Ensure[®] y la de placebo en *controles*. El NDT con Ensure[®] tampoco modificó el número de deposiciones ni sus características con respecto al NDT con placebo. Todos ellos toleraron los 500 ml de ambos productos.

En resumen, la curva sintomática no se modifica independientemente de realizar el NDT con Ensure[®] o con placebo. [Gráficos de dolor abdominal, distensión abdominal y número de deposiciones en controles en Anexo I, pág. 121]



Saciedad controles



Distensión controles

Gráficos 36 y 37. Puntuaciones en la escala Likert para el síntoma **saciedad** (arriba) y **distensión epigástrica** (debajo) en controles tras NDT con Ensure® (línea azul, rombos) y tras NDT con placebo (línea roja, cuadrados).

En cuanto a los *casos*, el NDT efectuado con Ensure® produjo puntuaciones sintomáticas significativamente mayores. Se obtuvo una *magnificación* de los síntomas con respecto a NDT con placebo en

cuanto a *distensión epigástrica* a los 60 min (p 0,039); *náuseas* a los 60 min (p 0,04); y en cuanto a *regurgitación* a los 45 (p 0,05) y a los 60 min (p 0,05). En cuanto al *Score de dispepsia* se encontraron diferencias en las puntuaciones sintomáticas de Ensure[®] a los 30 min (p 0,027), 45 min (p 0,001) y 60 min (p 0,006). También existieron diferencias favorables en *distensión abdominal* a las 2 horas (p 0,048) y en cuanto al *Score Abdominal* a las 2 horas (p 0,032).

Existieron diferencias a favor de Ensure[®] en cuanto a la provocación de *dolor abdominal* (a las 8 horas). No se hallaron diferencias en cuanto a la *saciedad*, *dolor epigástrico* y *ardor*. El NDT con Ensure[®] vs placebo no produjo diferencias en cuanto al número de deposiciones ni en su descripción en la escala de Bristol. Todos los *casos* toleraron los 500 ml tanto de Ensure[®] como de placebo. [Gráficos de náuseas, regurgitación, dolor, distensión abdominal y deposiciones en casos en Anexo I, pág. 121]

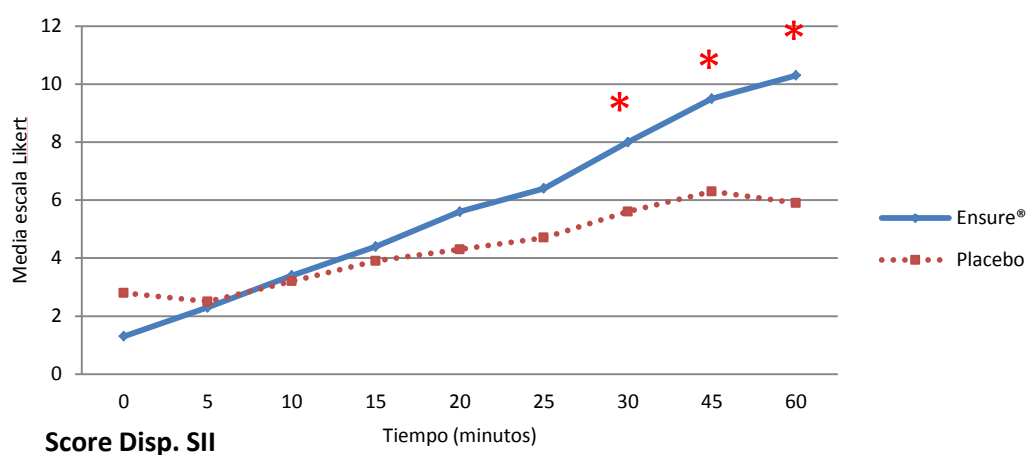


Gráfico 38. Puntuaciones en la escala Likert para el **Score de Dispepsia** (sumatorio de saciedad, distensión epigástrica, náuseas, dolor epigástrico, ardor, regurgitación) en *casos* tras NDT con Ensure (línea azul, rombos) y tras NDT con placebo (línea roja, cuadrados). *: diferencias estadísticas.

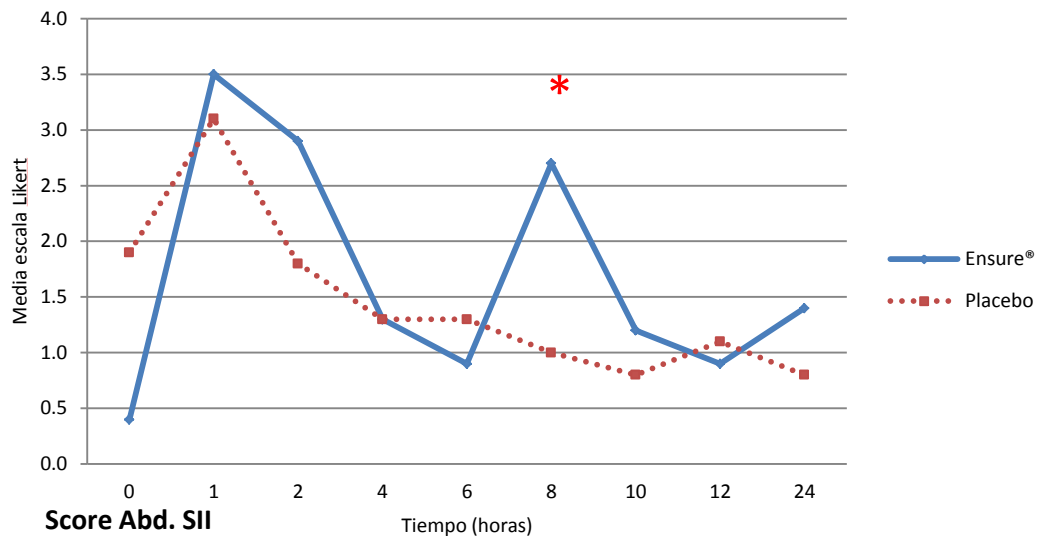


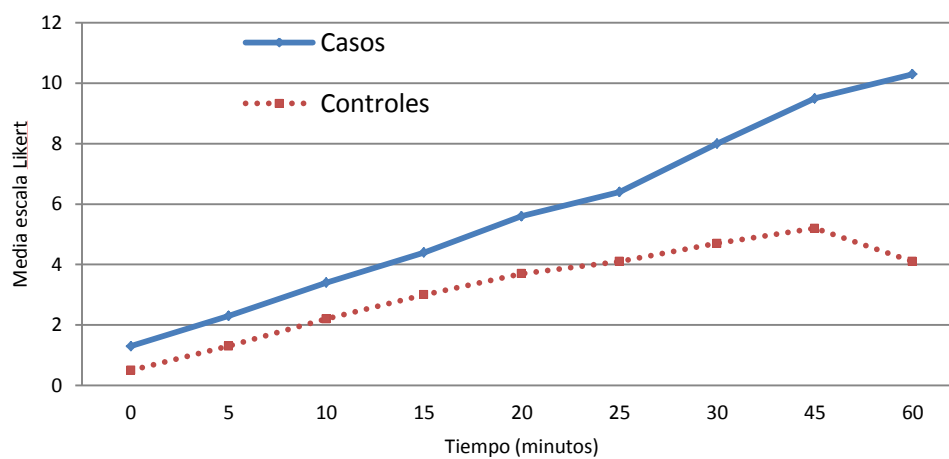
Gráfico 39. Puntuaciones en la escala Likert para el **Score Abdominal** (dolor abdominal, distensión abdominal) en *casos* tras NDT con Ensure® (línea azul, rombos) y tras NDT con placebo (línea roja, cuadrados). *Diferencias estadísticas.

Como podemos observar tras este primer análisis, el NDT realizado con Ensure®[®] acentúa la respuesta a dicho test únicamente en pacientes afectados de SII.

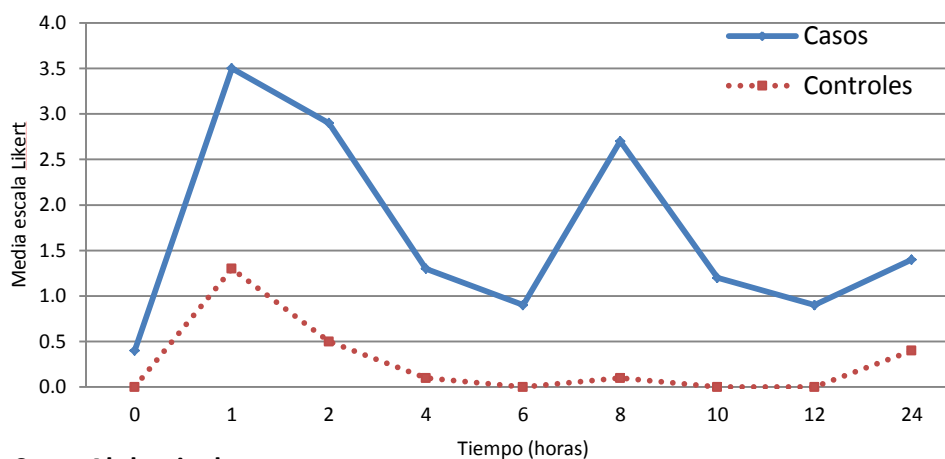
Por lo tanto, en el siguiente bloque, nos referiremos únicamente a las curvas del NDT obtenidas con Ensure®[®] para la diferenciación entre casos y controles obviando las registradas con placebo.

iii. Capacidad Discriminativa del NDT con Ensure® para diferenciar casos y controles.

Utilizamos el Score de Dispepsia y el Score Abdominal obtenido de las curvas de síntomas tras el NDT con Ensure® en casos y en controles para estudiar la capacidad de diferenciación del NDT entre ambos. Estas fueron las curvas sintomáticas en las que se identifica una notable diferencia en cuanto a la incidencia de síntomas desencadenados a favor de pacientes con SII:



Score Dispepsia



Score Abdominal

Gráficos 40 y 41. Curva de puntuaciones en la escala Likert para el **Score Dispepsia** (arriba) y **Score Abdominal** (debajo) en *casos* (azul, línea de rombos) y *controles* (línea roja, cuadrados) tras NDT con Ensure®.

Se obtuvo la **curva COR** para **Score Dispepsia** en los diferentes momentos del estudio tras el NDT. En el minuto 45, el área bajo la curva fue de 0,915 [se revisan todas las curvas en el Anexo II, pág.127]. En función de los valores escogidos encontramos altas sensibilidades que oscilaron entre 80 y 90% y especificidades entre el 70-90%.

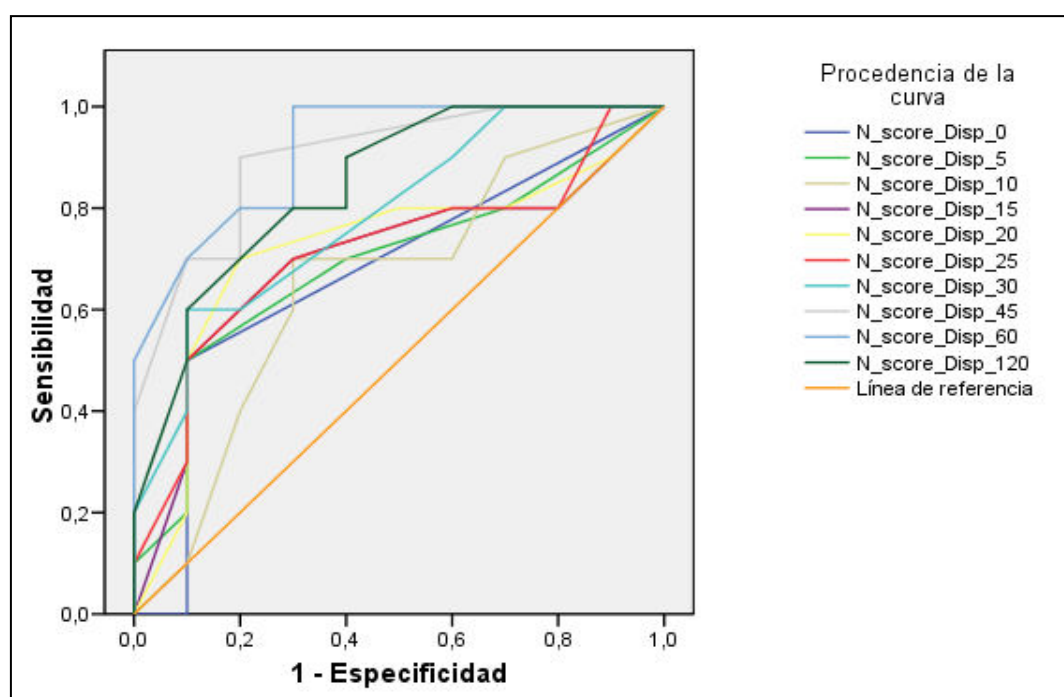


Gráfico 42. Curva COR para **Score Dispepsia** según los síntomas de casos y controles en el NDT con Ensure®.

También realizamos la **curva COR** para **Score Abdominal**. A las 2 horas de comenzar el registro el área bajo la curva fue de 0,825 [ver Anexo II, pág. 127]. En función de los valores escogidos también encontramos altas sensibilidades (oscilando entre el 80 y el 90%) y especificidades algo más bajas (entre 30-40%).

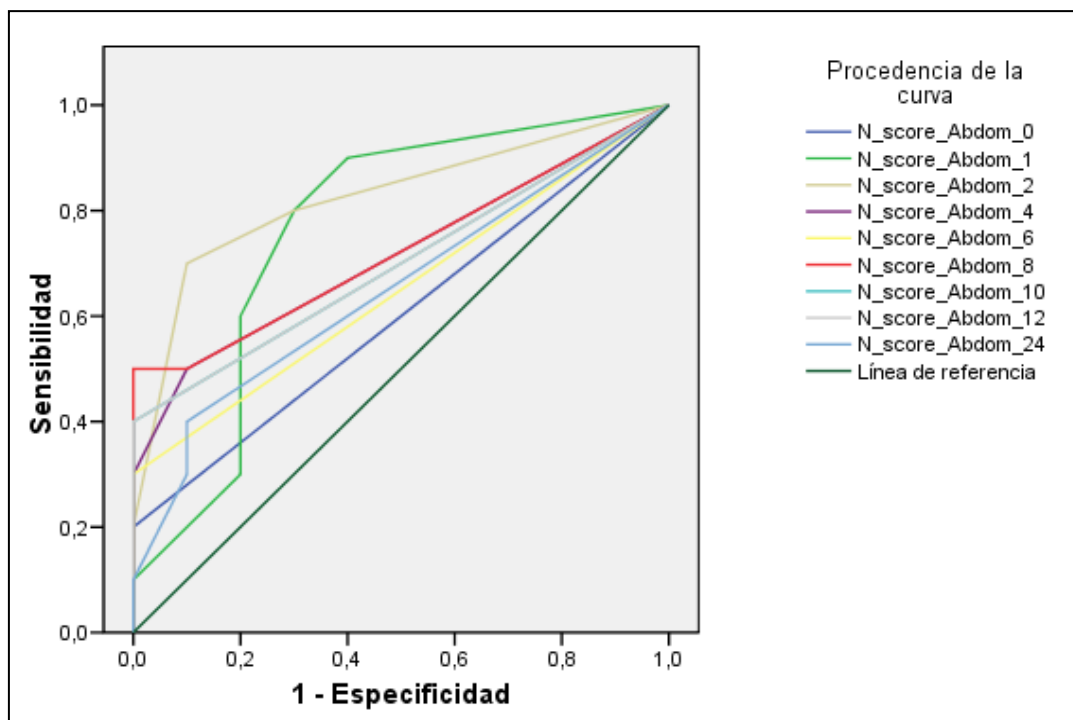


Gráfico 43. Curva COR para **Score Abdominal** según los síntomas de casos y controles en el NDT con Ensure®.

Se comprobó también la curva COR para el sumatorio de Score Dispepsia y Score Abdominal (**Score Total**) aunque no fue superior a ninguna de las dos anteriores [ver Anexo II, pág.127] para discriminar casos de controles.

La curva COR hallada a través del sumatorio de los síntomas dispépticos que se producen en los primeros 45 minutos tras iniciar el NDT con Ensure® proporciona valores que son aparentemente útiles para diferenciar entre enfermos con SII y controles sanos.

e. Discusión

La idea de realizar este trabajo parte de la ausencia de pruebas diagnósticas específicas para el SII. Actualmente, para diagnosticar esta patología, los síntomas del paciente deben cumplir los criterios de Roma III² y debe descartarse otra patología orgánica que los justifique. Este es el concepto de “Diagnóstico Negativo”, es decir, diagnóstico por descarte. Una de las principales necesidades expresadas por los pacientes y profesionales que conviven con el SII es la de un “Diagnóstico Positivo” que permita dar cierta seguridad tanto al médico que emite el diagnóstico como al paciente que es diagnosticado y que permita vaticinar un juicio clínico más preciso sin el requerimiento de pruebas invasivas.

A la hora de plantear este trabajo, ante la ausencia de estudio previos, nuestro enfoque fue el de diseñar un estudio piloto para valorar la potencialidad de este test antes de realizar un estudio a mayor escala. Así pues, tomamos una muestra pequeña aunque con una exhaustiva selección de participantes. Se seleccionaron casos de SII con un largo tiempo de seguimiento (y por lo tanto con un diagnóstico sólido de SII) en una unidad subespecializada en trastornos funcionales dentro de un hospital terciario. Los controles fueron estrictamente apareados con los casos por edad, sexo y peso, prestando especial atención en asegurar que estuvieran completamente libres de síntomas. La recogida de síntomas fue especialmente pormenorizada, permitiendo trazar las curvas sintomáticas cada 5 minutos durante el NDT, a los 45, 60 y 120 minutos del comienzo de éste. También se realizó un seguimiento evolutivo de los síntomas a 24 horas, evento no registrado en otros NDT en pacientes con DF ni en estudios recientes con un propósito similar en pacientes con SII.

Elegimos el NDT por dos motivos principales. El primero, por ser una técnica diagnóstica empleada en DF de forma validada al menos desde el punto de vista de estudios de investigación. El segundo se deriva de la condición clínica de que los síntomas en pacientes con SII se desencadenan en gran medida tras la ingesta²²². En estudios previos de NDT para DF el rendimiento aumentaba para compuestos más calóricos^{200, 201, 202}, por eso se decidió emplear Ensure[®] y compararlo con un placebo con al menos la mitad de calorías. Entre los estudios previos con NDT, únicamente el estudio de Haag incluyó pacientes con SII²⁰⁹ como grupo control de pacientes con DF. Concluyó que los pacientes con SII presentaban un vaciamiento gástrico normal en pruebas de escintigrafía y una puntuación *no* patológica en el NDT. El resto de trabajos con NDT fueron aplicados en pacientes con DF, con resultados poco sólidos en cuanto a la asociación con trastornos establecidos de la motilidad (como alteración del vaciamiento gástrico, alteración en la relajación fúndica o gastroparesia) pero con una buena correlación con DF definida por sus síntomas²⁰²⁻²⁰⁹.

En nuestra muestra, los casos (pacientes con único diagnóstico clínico digestivo de SII) presentaron puntuaciones sensiblemente más altas con respecto a controles en cuanto a reflujo gastro esofágico, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento y gravedad de SII. Los resultados de edad e IMC indicaron que la selección de los controles se cumplió adecuadamente. Los pacientes también demostraron más afección psico-social con mayor puntuación en los test en cuanto a somatización, sensibilidad en las relaciones interpersonales, depresión, ansiedad, ansiedad relacionada con fobias, ideación paranoide, psicoticismo, índice de distress relacionado con la enfermedad y escala de afectación física y mental relacionadas con la patología. También demostraron una importante disminución en cuanto a calidad de vida. Todos estos rasgos han sido

descritos en otras series de pacientes con SII en trabajos previos con cohortes españolas²¹⁹ lo cual transmite que los casos son altamente representativos de esta patología. Los controles presentaron puntuaciones bajas en las escalas de afectación por síntomas abdominales y psicosociales así como una calidad de vida normal.

A pesar de que en el reclutamiento de nuestros casos se seleccionaron aquellos sin diagnóstico clínico de DF y que no presentaban síntomas de dispepsia en la entrevista clínica, cuatro de los diez refirieron síntomas dispépticos en los cuestionarios auto administrados de síntomas digestivos. Este porcentaje de coexistencia de DF es el habitual en los pacientes con SII cuando se les aplica este tipo de cuestionarios. En un estudio publicado recientemente²¹³ y con un mayor número de pacientes, el porcentaje de coexistencia entre síntomas de DF y SII fue muy similar (en torno al 40%). Tras un test de síntomas tras ingesta de sólidos, los síntomas desencadenados posteriormente no variaron en los pacientes con coexistencia de DF y SII con respecto a pacientes con síntomas de SII de forma aislada. Dichos resultados dan plausibilidad a los de nuestro estudio y amortiguan en cierto modo limitaciones como la de no obtener resultados controlados con dispepsia⁵³.

El NDT con Ensure[®] provoca un mayor número de síntomas tanto dispépticos como abdominales que el NDT que el placebo. Ha demostrado ser superior en cuanto a provocación de síntomas de *distensión epigástrica* y *náuseas* a los 60 minutos, *regurgitación* a los 45 y 60 minutos y *score de dispepsia* a los 45 y 60 minutos.

En cuanto a los síntomas abdominales, el NDT con Ensure[®] produce una mayor *distensión abdominal general* a las 2 horas, más *dolor*

abdominal a las 8 horas y un mayor *score global de síntomas abdominales* a las 2 horas con respecto a NDT con placebo. Todos estos son hallazgos exclusivos de los casos, no modificando la sintomatología en los controles.

Ensure[®] es un compuesto de fácil utilización a la hora del NDT ya que es dosificable, característica útil producir una acomodación gástrica progresiva. Es estandarizable, no contiene gluten, no necesita manipulación previa y tanto casos como controles toleraron la totalidad del producto (500 ml). Estas propiedades pueden suponer una superioridad en cuanto a su aplicabilidad con respecto a otros estudios en los que el NDT se hace con alimentos de la dieta habitual.

Dadas las características expuestas y los resultados con respecto a placebo, utilizamos únicamente la curva de síntomas obtenidos con el NDT con Ensure[®] para la discriminación entre casos y controles.

Nuestro estudio sugiere que el NDT presenta una importante *capacidad discriminativa* a la hora de diferenciar entre pacientes sanos y con SII. El área bajo la curva con la línea de *score de dispepsia* alcanzó un 0,915 recogido a los 45 min tras el NDT. Seleccionando puntos de corte encontramos sensibilidades del 80-90% y especificidades también muy altas del 70-90%. No obstante, no consideramos útil calcular el punto de corte óptimo ya que se trata de un estudio exploratorio del que sería precipitado obtener estas conclusiones. La curva de *síntomas abdominales* no aportó mayor capacidad discriminativa con respecto a la de síntomas dispépticos y tampoco lo hizo el unificar los resultados de ambos registros en un Score Global. Estos datos permitirían acortar la duración de la recogida de los síntomas limitándola a 60 minutos desde el inicio del NDT en estudios posteriores.

Los resultados son prometedores, y de confirmarse en muestras de mayor tamaño, estaríamos ante un test no invasivo para diagnosticar SII.

Aportaría una ayuda notable para establecer un *diagnóstico positivo* y no *por exclusión* en pacientes con SII. Además se trata de un test barato (coste material calculado en 9,20€ por paciente), fácilmente reproducible y que se podría emplear en cualquier ámbito.

Un reciente estudio publicado este octubre de 2013 llega a similares conclusiones que el nuestro²¹³. Los resultados que obtuvieron en pacientes con SII (independientemente del subgrupo) fueron una mayor *saciedad, distensión, náusea y disconfort abdominal* que los controles tras ingesta de un desayuno con alimentos habituales (leche, tostadas, etc). Todos estos resultados son superponibles a los de este trabajo, no obstante la recogida de síntomas se realizó a lo largo de 240 minutos y no en 24 horas. Otro dato que aporta es que la afectación post-prandial se correlaciona con la severidad basal del SII. Como hemos comentado previamente, se estudiaron los síntomas controlados según la coexistencia de DF y SII. Hallaron que el presentar síntomas dispépticos basales no modifica el resultado del NDT.

La hipersensibilidad visceral es un nexo común entre DF y SII que explicaría el hecho de la alta capacidad discriminativa del NDT a partir de los síntomas dispépticos. Sin embargo no se puede descartar que esta relación se explique por fenómenos inmunológicos desencadenados por la toma de nutrientes (lípidos²¹³ u otras reacciones no conocidas) o por alteraciones no definidas de la motilidad intestinal. No obstante, la aportación a la explicación fisiopatológica no es uno de los objetivos de nuestro trabajo.

Otro trabajo muy reciente presenta resultados que apoyan la *hipersensibilidad visceral* como nexo entre SII y DF²¹². El baróstato es el método clásico para establecer la sensibilidad a la distensión rectal (considerada como indicativa de *hipersensibilidad visceral*). Se determinó que en los pacientes con SII, además de presentar un tono rectal basal más elevado que los controles, la ingesta de alimentos aumentaba dicho tono y disminuía la complianza rectal con respecto a controles y con respecto a las mediciones pre-prandiales de pacientes con SII.

Una de las limitaciones claras de este trabajo es el escaso número de pacientes estudiados por lo que se aplicó una estricta metodología a la recogida de síntomas y al emparejado con controles. Otra de las limitaciones es que el estudio se ha efectuado en pacientes muy sintomáticos (procedentes de una unidad especializada en un hospital terciario) lo cual podría limitar su aplicabilidad en pacientes “naïve” que consultan en atención primaria o en una consulta general de gastroenterología. El hecho de que los pacientes con SII tiendan a sobredimensionar sus síntomas digestivos también puede alterar la recogida de datos ya los cuestionarios dependen de la entrevista clínica y no de datos objetivos. Por último, en el diseño de este trabajo (por su carácter exploratorio) no se tuvo en cuenta la presencia de DF en pacientes que no presentaban síntomas dispépticos en la entrevista clínica previa ni se realizó una separación entre subgrupos de SII (aspectos que se considerarán en los proyectos que continuarán este estudio).

Los resultados de este estudio piloto han motivado que este grupo haya diseñado estudios a mayor escala aplicando NDT sobre poblaciones que consultan por síntomas abdominales por primera vez controladas con voluntarios sanos y con pacientes con diagnósticos establecidos de

patología digestiva orgánica. Si el NDT con Ensure[®] demostrara capacidad a la hora de distinguir los síntomas digestivos de origen funcional de los de origen orgánico, la utilidad de este test quedaría patente.

Tendría una notable aplicabilidad clínica independientemente del ámbito sanitario desde el punto de vista diagnóstico ya que ocuparía un vacío existente en el diagnóstico específico del SII. Incluso sería de gran utilidad desde el punto de vista de gestión a la hora de la priorización de pacientes en listas de espera si este test resultara consistentemente negativo para otras patologías orgánicas como la celiaquía, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal o el cáncer colo rectal.

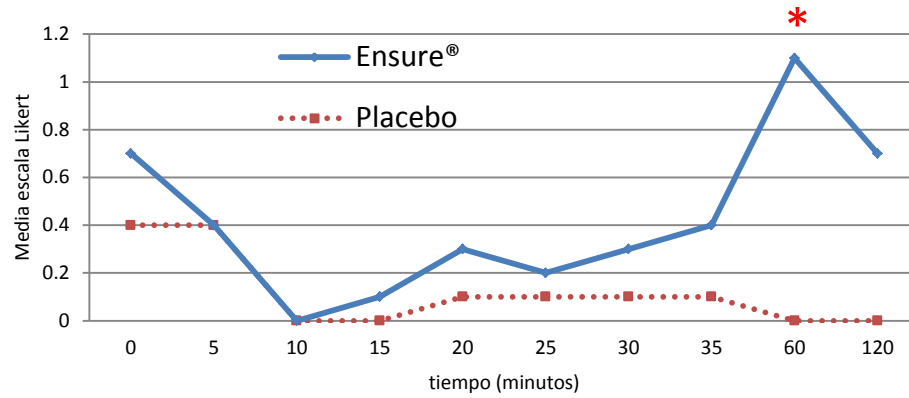
f. Conclusiones

1. El NDT realizado con Ensure[®] presenta una mayor provocación de síntomas digestivos, magnificando los resultados con respecto al NDT efectuado con placebo. Este fenómeno se produce únicamente en pacientes con SII y no en individuos sanos.

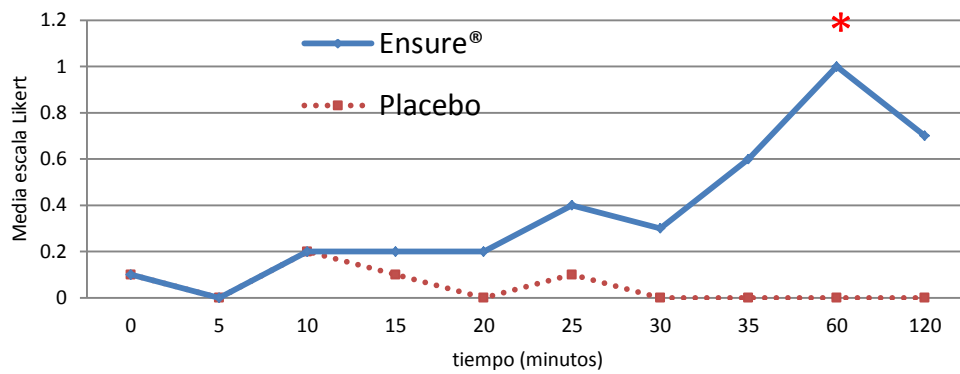
2. El NDT con Ensure[®] desencadena síntomas digestivos (tanto dispépticos como abdominales) en mayor número e intensidad en pacientes con SII con respecto a individuos sanos tanto en los primeros momentos como a las 24 horas posteriores al NDT.

3. Las curvas de puntuaciones de síntomas dispépticos obtenidas en los primeros 60 minutos tras comenzar el NDT con Ensure[®] y las curvas de puntuaciones de síntomas abdominales a las 24 horas permiten discernir entre pacientes con SII e individuos sanos con alta sensibilidad y especificidad en este estudio piloto que sugiere la potencialidad para ser utilizado como test diagnóstico positivo no invasivo para SII.

Anexo I-Gráficos

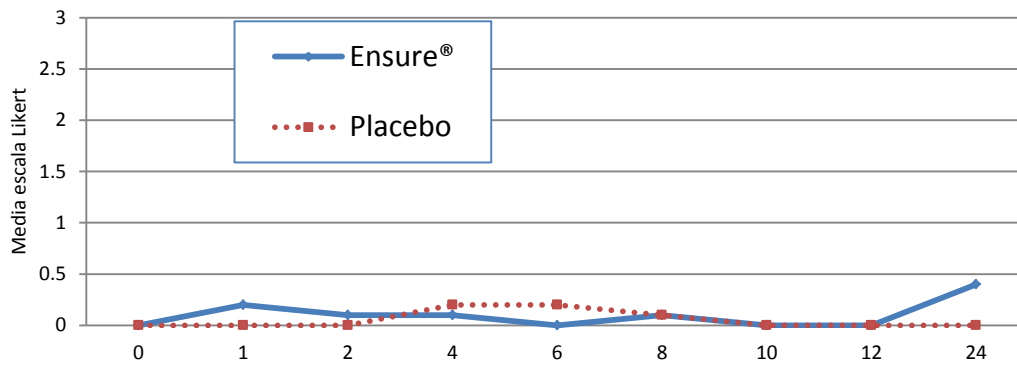


Náuseas casos

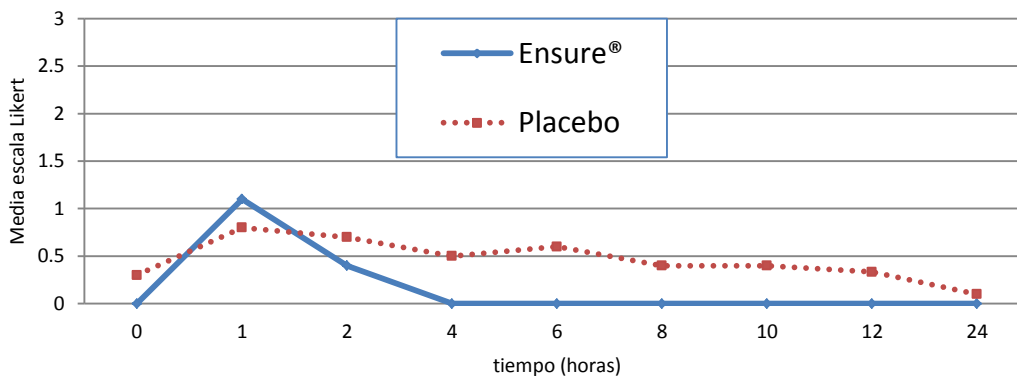


Regurgitación casos

Gráfico 44 y 45. Puntuaciones en la escala Likert para el síntoma **náuseas** (arriba) y **regurgitación** (debajo) en casos tras NDT con Ensure (línea azul, rombos) y tras NDT con placebo (línea roja, cuadrados). *Diferencias estadísticas

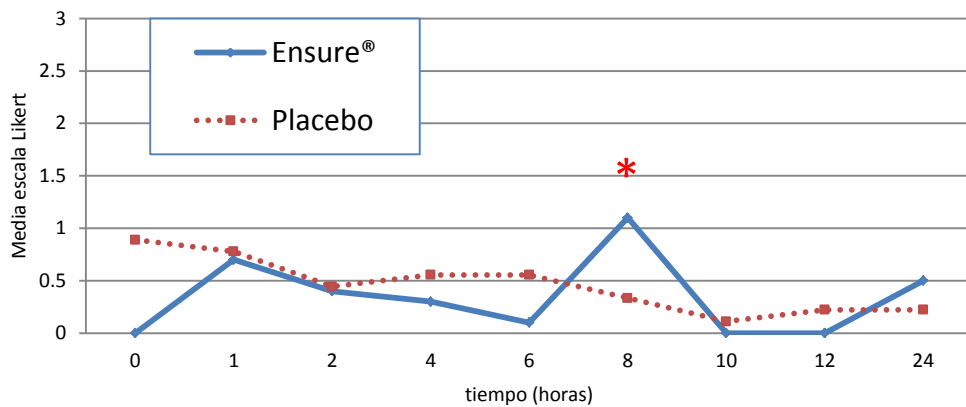


Dolor abdominal controles tiempo (horas)

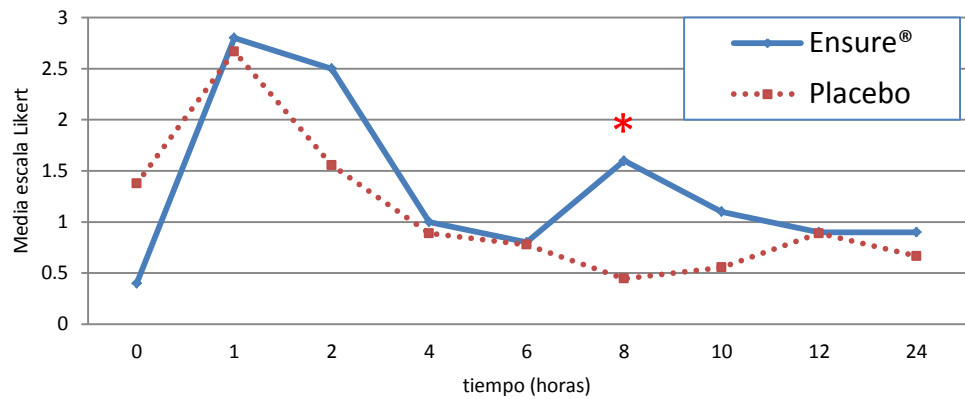


Distensión abdominal controles

Gráfico 46 y 47. Puntuaciones en la escala Likert para el síntoma **dolor abdominal** (arriba) y **distensión abdominal** (debajo) en controles tras NDT con Ensure (línea azul, rombos) y tras NDT con placebo (línea roja, cuadrados).

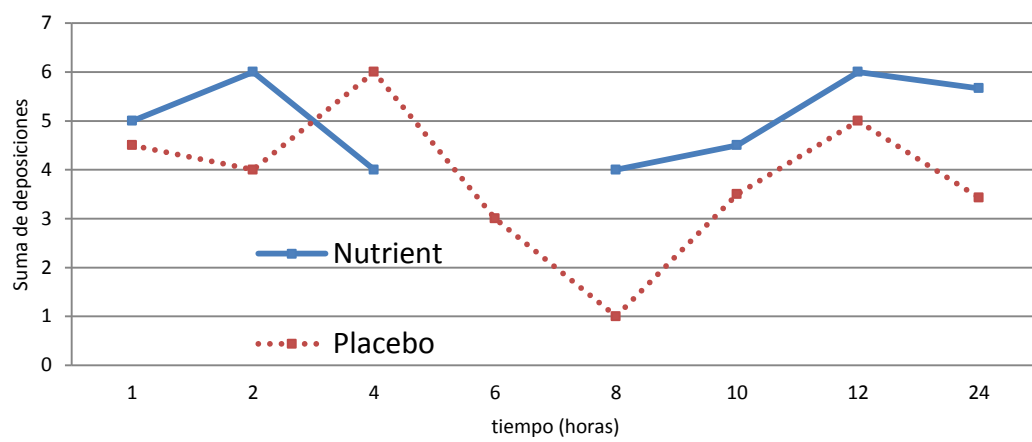
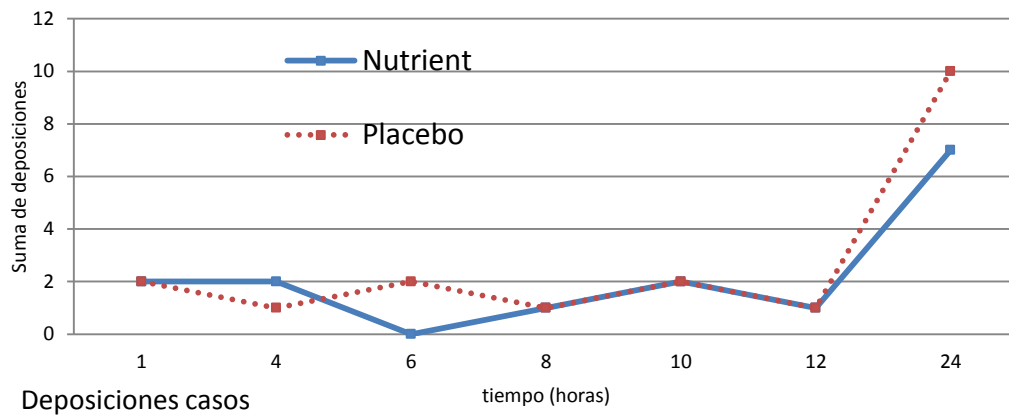


Dolor abdominal casos



Distensión abdominal casos

Gráfico 48 y 49. Puntuaciones en la escala Likert para el síntoma **dolor abdominal** (arriba) y **distensión abdominal** (debajo) en casos tras NDT con Ensure (línea azul, rombos) y tras NDT con placebo (línea roja, cuadrados). *Diferencias estadísticas



Gráficos 50 y 51. Número de deposiciones en casos (arriba) y controles (debajo).

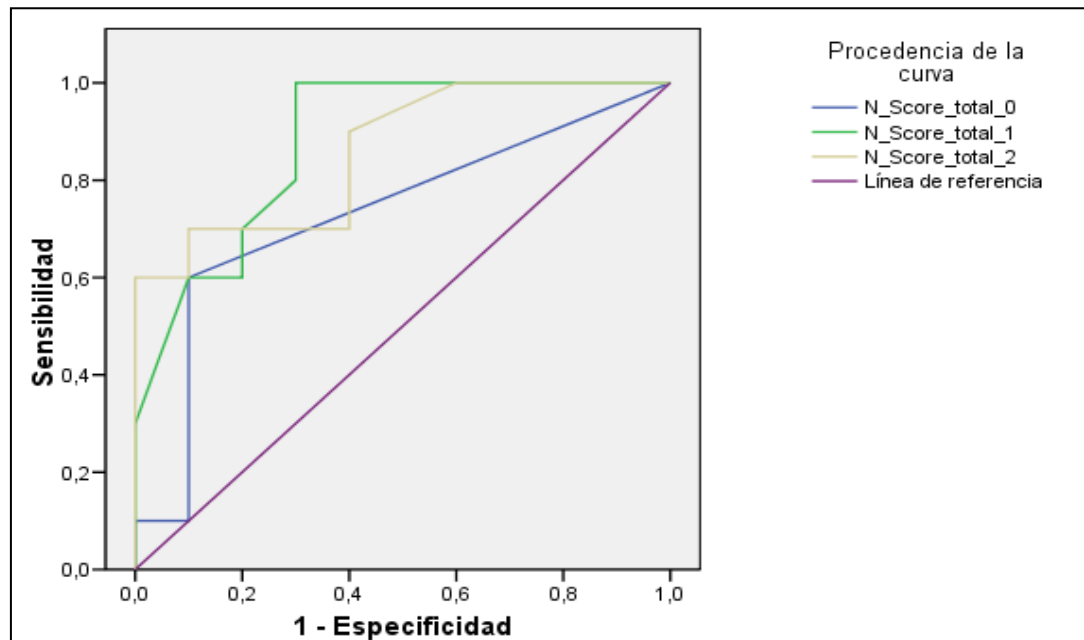


Gráfico 52. Curva ROC para **Score Total** (Score Dispepsia + Score Abdominal).

Anexo II-Tablas

Tabla 36. Área bajo la curva para **Score Dispepsia**.

Área bajo la curva	
Score Dispepsia	Área
Score Disp min 0	0,675
Score Disp min 5	0,690
Score Disp min 10	0,655
Score Disp min 15	0,700
Score Disp min 20	0,720
Score Disp min 25	0,715
Score Disp min 30	0,785
Score Disp min 35	0,900
Score Disp min 45	0,915
Score Disp min 60	0,845

Tabla 37. Área bajo la curva para **Score Abdominal**.

Área bajo la curva	
Score Abdominal	Área
Score abdom 0	0,600
Score abdom 1	0,765
Score abdom 2	0,825
Score abdom 4	0,715
Score abdom 6	0,650
Score abdom 8	0,725
Score abdom 10	0,700
Score abdom 12	0,700
Score abdom 24	0,650

Tabla 38. Área bajo la curva para **Score Total**.

Área bajo la curva	
Score total	Área
Score total 0	0,730
Score total 1	0,880
Score total 2	0,860

Tabla 32. Composición de Ensure®.

Componente	Unidad	Polvo (por 100g)	Dilución Estándar (por 100 ml)
Energía	kcal (kJ)	435(1827)	100(420)
Proteína	g	16,16	3,72
Grasas	g	14,23	3,27
Ácido Linoleico	g	3,351	0,771
Ácido Linolénico	g	0,393	0,090
Carbohidratos	g	58,28	13,40
FOS/Inulina	g	4,37	1,01
Humedad	g	3,50	-
VITAMINAS			
Vitamina A	mg RE (UI)	457(1525)	105(351)
Vitamina A (beta caroteno)	mg RE (UI)	20(203)	4,7(47)
Vitamina D3 (Colecalciferol)	mg (UI)	4,8(193)	1,1(44)
Vitamina E	mg alfa TE (UI)	8,0(12,0)	1,9(2,8)
Vitamina K1 (Filloquinona)	mg	21,3	4,9
Vitamina C (Ácido Ascórbico)	mg	55	13
Ácido Fólico	mg	132	30
Vitamina B1 (Tiamina)	mg	0,81	0,19
Vitamina B2 (Riboflavina)	mg	0,81	0,19
Vitamina B6 (Piridoxina)	mg	1,02	0,23
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	mg	1,52	0,35
Niacina	mg NE	8,3	1,9
Ácido Pantoténico	mg	4,27	0,98
Biotina	mg	18,3	4,2
Colina	mg	138	32
MINERALES			
Sodio	mg	366	84
Cloruro	mg	559	129
Calcio	mg	457	105
Fósforo	mg	274	63
Magnesio	mg	81	19
Hierro	mg	2,44	0,56
Zinc	mg	4,8	1,1
Manganeso	mg	1,42	0,33
Cobre	mg	290	67
Yodo	mg	65	15
Selenio	mg	22,4	5,1
Cromo	mg	23,4	5,4
Molibdeno	mg	42,7	9,8

Anexo III-Cuestionarios

Cuestionario Roma III

1. En los últimos 3 meses ¿con qué frecuencia sintió un nudo en la garganta, o como que la tenía llena o había algo atascado en ella?

- Nunca → Saltar a la pregunta 4
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

2. ¿Ha tenido esta sensación durante 6 meses o más?

- No
- Si

3. ¿Esta sensación ocurre entre las comidas (cuando no está comiendo)?

- No
- Si

4. ¿Le duele al tragar cuando come o bebe?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

5. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia sintió dolor o molestias en el medio del pecho (no relacionados con problemas del corazón)?

- Nunca → Saltar a la pregunta 8
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana

Todos los días

6. ¿Ha tenido este dolor en el pecho durante 6 meses o más?

No

Si

7. Cuando tuvo el dolor en el pecho, ¿con qué frecuencia lo sintió como ardor o quemazón?

Nunca

Algunas veces

A menudo

La mayoría de las veces

Siempre

8. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo acidez o agruras (una sensación molesta de ardor o quemazón en el pecho)?

Nunca → Saltar a la pregunta 10

Menos de un día al mes

Un día al mes

Dos o tres días al mes

Un día a la semana

Más de un día a la semana

Todos los días

9. ¿Ha tenido esta acidez o agruras (una sensación molesta de ardor o quemazón en el pecho) durante 6 meses o más?

No

Si

10. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia al tragar alguna comida o bebida se le atascó o le bajó lentamente por el pecho?

Nunca → Saltar a la pregunta 13

Menos de un día al mes

Un día al mes

Dos o tres días al mes

Un día a la semana

Más de un día a la semana

Todos los días

11. ¿Se relacionaba el síntoma de comida atascada con la sensación de acidez o agruras?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

12. ¿Ha tenido este problema durante 6 meses o más?

- No
- Si

13. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia se sintió demasiado lleno después de una comida de cantidad normal?

- Nunca → Saltar a la pregunta 15
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

14. ¿Ha tenido esa sensación de estar demasiado lleno después de una comida de cantidad normal durante 6 meses o más?

- No
- Si

15. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia le resultó difícil terminar la comida de cantidad normal?

- Nunca → Saltar a la pregunta 17
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

16. Ha tenido esta dificultad para terminar la comida de cantidad normal durante 6 meses o más?

- No
- Si

17. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo dolor o ardor en el medio del abdomen, por encima del ombligo, pero no en el pecho?

- Nunca → Saltar a la pregunta 26
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

18. ¿Ha tenido este dolor o ardor durante 6 meses o más? (Dolor o ardor en el medio del abdomen por encima del ombligo).

- No
- Si

19. ¿Este dolor o ardor comenzaba y luego desaparecía por completo en el mismo día?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

20. Por lo general, ¿cómo de intenso era el dolor o ardor en el medio de su abdomen, por encima del ombligo?

- Muy leve
- Leve
- Moderado
- Intenso
- Muy intenso

21. ¿Este dolor o ardor se modificaba al comer?

- No
- Aumentaba

Disminuía

22. ¿Este dolor o ardor se aliviaba al tomar antiácidos? (Dolor o ardor en el medio del abdomen por encima del ombligo).

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

23. ¿Este dolor o ardor mejoraba o desaparecía después de la evacuación o eliminación de gases?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

24. ¿Cuando este dolor o ardor aparecía, tenía un cambio en el número de sus evacuaciones (ya sea que aumentara o disminuyera)?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

25. ¿Cuando este dolor aparecía, tenía un cambio en la consistencia de sus evacuaciones (ya sea más flojas o duras)?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

26. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo náuseas?

- Nunca → Saltar a la pregunta 28
- Menos de un día al mes

- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

27. ¿Estas náuseas comenzaron hace más de 6 meses?

- No
- Si

28. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia ha vomitado?

- Nunca → Saltar a la pregunta 33
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

29. ¿Ha tenido estos vómitos durante 6 meses o más?

- No
- Si

30. ¿Se provocaba los vómitos usted mismo?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

31. En el último año, ¿tuvo vómitos que se presentaran en distintos episodios de algunos días de duración y que después desaparecieran?

- Nunca → Saltar a la pregunta 33
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

32. ¿Tuvo al menos 3 episodios en el último año?

- No
- Si

33. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia se le volvía la comida a la boca?

- Nunca → Saltar a la pregunta 39
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

34. ¿Ha tenido este problema (que se le vuelve la comida a la boca) durante 6 meses o más?

- No
- Si

35. Cuando se le volvía la comida a la boca, ¿permanecía en su boca por un rato antes de que usted la tragara o la escupiera?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

36. ¿Tenía arcadas antes de que se le volvía la comida a la boca?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

37. Cuando la comida se le volvía a la boca, ¿con qué frecuencia vomitaba o se sentía con náuseas?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo

- La mayoría de las veces
- Siempre

38. ¿Cuándo la comida se volvía agria o acida, dejaba de volverse?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

39. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo eructos molestos?

- Nunca → Saltar a la pregunta 41
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

40. ¿Estos eructos molestos comenzaron hace más de 6 meses?

- No
- Si

41. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo molestias o dolor en alguna parte de su abdomen?

- Nunca → Saltar a la pregunta 52
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

42. ¿Sintió solamente dolor (sin molestia) o una mezcla de molestia y dolor?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces

Siempre

43. Para mujeres: ¿Esta molestia o dolor ocurría solamente durante la menstruación y no en otras ocasiones?

No

Sí

No se aplica porque ya no tengo la menstruación (menopausia), o soy varón

44. Cuando sentía este dolor, ¿con qué frecuencia limitaba o restringía sus actividades diarias (por ejemplo: trabajo, actividades en el hogar y eventos sociales)?

Nunca

Algunas veces

A menudo

La mayoría de las veces

Siempre

45. ¿Ha tenido esta molestia o dolor (en alguna parte de su abdomen) durante 6 meses o más?

No

Sí

46. ¿Con qué frecuencia mejoraba o desaparecía esta molestia o dolor después de evacuar?

Nunca

Algunas veces

A menudo

La mayoría de las veces

Siempre

47. Cuando aparecía esta molestia o dolor, ¿evacuaba más frecuentemente?

Nunca

Algunas veces

A menudo

La mayoría de las veces

Siempre

48. Cuando aparecía esta molestia o dolor, ¿evacuaba menos frecuentemente?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

49. Cuando aparecía esta molestia o dolor, ¿sus evacuaciones eran más blandas o flojas?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

50. Cuando aparecía esta molestia o dolor, ¿con qué frecuencia sus heces eran más duras?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

51. ¿Con qué frecuencia se aliviaba la molestia o el dolor al moverse o cambiar de posición?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

52. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo menos de 3 evacuaciones (0-2) a la semana?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

53. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia sus heces fueron duras o en bolitas?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

54. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo que hacer mucho esfuerzo durante la evacuación?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

55. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo la sensación que no había evacuado completamente?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

56. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo la sensación de que no podía expulsar las heces?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

57. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia se ha tenido que ayudar presionando sobre o alrededor de sus nalgas o ha tenido que sacar las heces para completar la evacuación?

- Nunca

- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

58. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo dificultad para relajar el ano y expulsar las heces durante la evacuación?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

59. ¿Alguno de los síntomas de estreñimiento que se enumeran en las preguntas 52 a 58 comenzaron hace más de 6 meses?

- No
- Sí

60. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo más de 4 evacuaciones al día?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

61. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia sus heces fueron flojas, pastosas o líquidas?

- Nunca → Saltar a la pregunta 64
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

62. En los últimos 3 meses, ¿al menos tres cuartas partes (3/4) de sus heces fueron flojas, pastosas, o líquidas?

- No
- Sí

63. ¿Comenzó a tener heces flojas, pastosas o líquidas en forma frecuente hace más de 6 meses?

- No
- Sí

64. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo que correr al baño para evacuar?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

65. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia hubo moco en su evacuación?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

66. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia estuvo hinchado o distendido?

- Nunca → Saltar a la pregunta 68
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

67. ¿Los síntomas de hinchazón o distensión comenzaron hace más de 6 meses?

- No
- Sí

68. En los últimos 6 meses, ¿con qué frecuencia tuvo dolor constante en el medio de su abdomen (por encima del ombligo) o en el lado derecho del mismo?

- Nunca → Saltar a la pregunta 75
- Menos de un día al mes
- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

69. ¿Este dolor duró 30 minutos o más?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

70. ¿Este dolor iba aumentando hasta mantenerse constante e intenso

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

71. ¿Este dolor desaparecía por completo entre episodios?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

72. ¿Este dolor le impidió llevar a cabo sus actividades habituales, o hizo que tuviera que ir al médico de urgencia?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

73. ¿Le han operado de la vesícula biliar?

No → Saltar a la pregunta 75

Sí

74. ¿Con qué frecuencia ha tenido este dolor desde que le operaron de la vesícula biliar?

Nunca

Algunas veces

A menudo

La mayoría de las veces

Siempre

75. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia se le salían o escapaban las heces líquidas o sólidas?

Nunca → Saltar a la pregunta 78

Menos de un día al mes

Un día al mes

Dos o tres días al mes

Un día a la semana

Más de un día a la semana

Todos los días

76. En los últimos 3 meses, ¿en qué cantidad ocurría?

Cantidad pequeña (solo manchas)

Cantidad moderada (más que manchas pero menos que una evacuación completa)

Gran cantidad (una evacuación defecación completa)

77. En el último año, cuando se le escapaban las heces, ¿cuál era su composición?

Líquido o moco

Heces solamente

Ambos, líquido / moco y heces

78. En los últimos 3 meses, ¿con que frecuencia sintió molestias, punzadas, dolor o presión en el ano o el recto cuando no estaba evacuando?

Nunca → Saltar a la pregunta 82

Menos de un día al mes

- Un día al mes
- Dos o tres días al mes
- Un día a la semana
- Más de un día a la semana
- Todos los días

79. ¿Cuánto duraban esas molestias, punzadas, dolor o presión?

- De algunos segundos hasta 20 minutos, y luego desaparecían por completo
- Más de 20 minutos hasta varios días

80. El dolor en el ano y el recto ¿comenzaba y luego desaparecía por completo en el mismo día?

- No
- Sí

81. Las molestias, punzadas, dolor o presión en el ano o el recto ¿comenzaron hace más de 6 meses?

- No
- Sí

82. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia observó sangre en las heces?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

83. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia observó heces negras?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

84. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia vomitó sangre?

- Nunca
- Algunas veces

- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

85. ¿Su médico le dijo que tiene anemia (recuento de sangre bajo o hierro bajo)? (De ser mujer, que no esté relacionada con su período menstrual)

- No
- Sí

86. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia al tomarse la temperatura en días diferentes resultó ser de más de 38 grados Centígrados?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

87. En los últimos 3 meses, ¿bajó más de 4,5 kilogramos (10 libras) en forma no intencional?

- No
- Sí

88. Si tiene más de 50 años, ¿ha tenido recientemente un cambio importante en sus evacuaciones (cambio en la frecuencia o la consistencia de de las mismas)?

- No
- Sí
- No se aplica

89. ¿Alguno de sus padres o hermanos tiene (o tuvo) una o más de las siguientes enfermedades?

89.1 ¿Cáncer del esófago, estómago, o colon?

- No
- Sí

89.2 ¿Colitis ulcerativa [ulcerosa] o enfermedad de Crohn?

- No
- Sí

89.3 ¿Enfermedad celíaca?

- No
- Sí

90. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo ronquera persistente o que haya empeorado?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

91. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo dolor de cuello o garganta en forma persistente o que haya empeorado?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

92. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo dolor en el pecho al hacer esfuerzo, o dolor en el pecho relacionado con problemas del corazón?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

93. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo dificultad para tragar?

- Nunca
- Algunas veces
- A menudo
- La mayoría de las veces
- Siempre

Cuestionario GSRS

1. **¿Ha tenido DOLOR O MALESTAR EN LA PARTE ALTA DEL ABDOMEN O EN LA BOCA DEL ESTÓMAGO durante la última semana?**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

2. **¿Ha tenido ARDOR DE ESTOMAGO durante la última semana? (Por ardor de estómago nos referimos a una sensación desagradable de quemazón en el pecho)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

3. **¿Ha tenido REFLUJO ACIDO durante la última semana? (Por reflujo ácido nos referimos a la subida de pequeñas cantidades de ácido desde el estómago a la garganta)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

4. **¿Ha tenido SENSACION DE HAMBRE durante la última semana? (Por sensación de hambre nos referimos a la necesidad de comer entre comidas)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

5. **¿Ha tenido NAUSEAS durante la última semana? (Por náuseas nos referimos a la sensación que antecede a las arcadas y a los vómitos)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**6. ¿Ha tenido molestias porque “LE HAYAN HECHO RUIDO LAS TRIPAS”?
(Por hacer ruido las tripas se entiende los movimientos intestinales)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**7. ¿Ha tenido HINCHAZON DE ESTOMAGO durante la última semana?
(Por hinchazón nos referimos a tener gases en el estómago)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

8. ¿Ha tenido ERUCTOS durante la última semana? (Por eructos nos referimos a la expulsión de aire por la boca, que se asocia a menudo con una sensación de alivio)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes

- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

9. **¿Ha tenido VENTOSIDADES durante la última semana? (Por ventosidades nos referimos a la necesidad de “tirarse pedos”, que se asocia a menudo con una sensación de alivio)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

10. **¿Ha estado ESTREÑIDO durante la última semana? (Por estreñimiento nos referimos a “hacer de vientre” con menor frecuencia de la habitual)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

11. ¿Ha tenido DIARREA durante la última semana? (Por diarrea nos referimos a un aumento excesivo en la frecuencia de las deposiciones)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

12. ¿Ha tenido DEPOSICIONES BLANDAS durante la última semana? (Si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones blandas)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

13. ¿Ha tenido DEPOSICIONES DURAS durante la última semana? (Si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones duras)

- Ninguna molestia en absoluto

- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

14. ¿Ha tenido una NECESIDAD URGENTE DE HACER DE VIENTRE durante la última semana? (Por necesidad urgente de hacer de vientre se entiende la necesidad repentina de ir al lavabo, que suele asociarse a la sensación de “no poder aguantar más”)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

15. ¿Al ir al lavabo durante la última semana, ¿ha tenido la sensación de NO HABER TERMINADO DE HACER DE VIENTRE? (Nos referimos a la sensación de no haber evacuado completamente a pesar de haberse esforzado)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

Cuestionario HAD

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día

2. Gran parte del día

1. De vez en cuando

0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

3. Nunca

2. Muy pocas veces

1. En algunas ocasiones

0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

0. Siempre

1. A menudo

2. Raras veces

3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

3. Gran parte del día

2. A menudo

1. A veces

0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

0. Nunca

1. Sólo en algunas ocasiones

2. A menudo

3. Muy a menudo

Cuestionario SCL-90-R

HASTA QUÉ PUNTO SE HA SENTIDO MOLESTO POR EL SÍNTOMA...

0	1	2	3	4
Nada en absoluto	Un poco	Moderadamente	Bastante	Mucho o extremadamente

RODEE CON UN CÍRCULO LA ALTERNATIVA ELEGIDA

97 Dolores de cabeza.....	0	1	2	3	4
98 Nerviosismo o agitación interior	0	1	2	3	4
99 pensamientos, palabras o ideas no deseadas que no se van de su mente	0	1	2	3	4
100 Sensaciones de desmayo o mareo	0	1	2	3	4
101 Pérdida de deseo o de placer sexual	0	1	2	3	4
102 Ver a la gente de manera negativa, encontrar siempre faltas	0	1	2	3	4
103 La idea de que otra persona pueda controlar sus pensamientos	0	1	2	3	4
104 La impresión de que la mayoría de sus problemas son culpa de los demás	0	1	2	3	4
105 La dificultad para recordar las cosas.....	0	1	2	3	4
106 Preocupación acerca del desaseo, el descuido o la desorganización.....	0	1	2	3	4
107 Sentirse fácilmente molesto, irritado o enfadado	0	1	2	3	4
108 Dolores en el corazón o en el pecho	0	1	2	3	4
109 Sentir miedo de los espacios abiertos o en la calle	0	1	2	3	4
110 Sentirse bajo de energías o decaído.....	0	1	2	3	4
111 Pensamientos suicidas, o ideas de acabar con su vida.....	0	1	2	3	4
112 Oír voces que otras personas no oyen	0	1	2	3	4
113 Temblores.....	0	1	2	3	4
114 La idea de que uno no se puede fiar de la gente.....	0	1	2	3	4
115 Falta de apetito.....	0	1	2	3	4
116 Llorar fácilmente	0	1	2	3	4
117 Timidez o incomodidad ante el sexo opuesto	0	1	2	3	4
118 La sensación de estar atrapado o como encerrado.....	0	1	2	3	4
119 Tener miedo de repente y sin razón.....	0	1	2	3	4
120 Arrebatos de cólera o ataques de furia que no logra controlar	0	1	2	3	4
121 Miedo a salir de casa solo	0	1	2	3	4
122 Culparse a sí mismo de todo lo que pasa	0	1	2	3	4
123 Dolores en la parte baja de la espalda.....	0	1	2	3	4
124 Sentirse incapaz de hacer las cosas o terminar las tareas.....	0	1	2	3	4
125 Sentirse solo.....	0	1	2	3	4
126 Sentirse triste.....	0	1	2	3	4
127 Preocuparse demasiado por todo	0	1	2	3	4
128 No sentir interés por nada	0	1	2	3	4

129 Sentirse temeroso	0	1	2	3	4
130 Ser demasiado sensible o sentirse herido con facilidad	0	1	2	3	4
131 La impresión de que los demás se dan cuenta de lo que está pensando	0	1	2	3	4
132 La sensación de que los demás no le comprenden o no le hacen caso	0	1	2	3	4
133 La impresión de que otras personas son poco amistosas o que usted no les gusta	0	1	2	3	4
134 Tener que hacer las cosas muy despacio para estar seguro de que las hace bien	0	1	2	3	4
135 Que su corazón palpite o vaya muy deprisa	0	1	2	3	4
136 Náuseas o malestar en el estómago.....	0	1	2	3	4
137 Sentirse inferior a los demás.....	0	1	2	3	4
138 Dolores musculares.....	0	1	2	3	4
139 Sensación de que las otras personas le miran o hablan de usted	0	1	2	3	4
140 Dificultad para conciliar el sueño.....	0	1	2	3	4
141 Tener que comprobar una y otra vez todo lo que hace	0	1	2	3	4
142 Dificultad en tomar decisiones	0	1	2	3	4
143 Sentir temor de viajar en coche, autobuses, metros o trenes.....	0	1	2	3	4
144 Ahogos o dificultad para respirar.....	0	1	2	3	4
145 Escalofríos, sentir calor o frío de repente	0	1	2	3	4
146 Tener que evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le dan miedo	0	1	2	3	4
147 Que se le quede la mente en blanco.....	0	1	2	3	4
148 Entumecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo	0	1	2	3	4
149 Sentir un nudo en la garganta	0	1	2	3	4
150 Sentirse desesperanzado con respecto al futuro.....	0	1	2	3	4
151 Tener dificultades para concentrarse	0	1	2	3	4
152 Sentirse débil en alguna parte del cuerpo.....	0	1	2	3	4
153 Sentirse tenso o con los nervios de punta	0	1	2	3	4
154 Pesadez en los brazos o en las piernas	0	1	2	3	4
155 Ideas sobre la muerte o el hecho de morir.....	0	1	2	3	4
156 El comer demasiado.....	0	1	2	3	4
157 Sentirse incómodo cuando la gente le mira o habla acerca de usted	0	1	2	3	4
158 Tener pensamientos que no son suyos	0	1	2	3	4
159 Sentir el impulso de pegar, golpear o hacer daño a alguien.....	0	1	2	3	4
160 Despertarse de madrugada.....	0	1	2	3	4
161 Impulsos a tener que hacer las cosas de manera repetida (tocar algo, lavarse...)	0	1	2	3	4
162 Sueño inquieto o perturbado	0	1	2	3	4
163 Tener ganas de romper o estrellar algo	0	1	2	3	4
164 Tener ideas o creencias que los demás no comparten	0	1	2	3	4
165 Sentirse muy cohibido o vergonzoso entre otras personas	0	1	2	3	4
166 Sentirse incómodo entre mucha gente, por ejemplo en el cine, tiendas, etc.....	0	1	2	3	4
167 Sentir que todo requiere un gran esfuerzo.....	0	1	2	3	4
168 Ataques de terror o pánico	0	1	2	3	4
169 Sentirse incómodo o bebiendo en público	0	1	2	3	4
170 Tener discusiones frecuentes	0	1	2	3	4
171 Sentirse nervioso cuando se queda solo	0	1	2	3	4
172 El que otros no le reconozcan adecuadamente sus méritos	0	1	2	3	4
173 Sentirse solo aunque esté con más gente	0	1	2	3	4
174 Sentirse tan inquieto que no puede ni estar sentado tranquilo.....	0	1	2	3	4

175 La sensación de ser inútil o no valer nada	0	1	2	3	4
176 Presentimientos de que va a pasar algo malo	0	1	2	3	4
177 Gritar o tirar cosas	0	1	2	3	4
178 Tener miedo de desmayarse en público	0	1	2	3	4
179 La impresión de que la gente intentaría aprovecharse de ud. Si se lo permitiera	0	1	2	3	4
180 Tener pensamientos sobre el sexo que le inquietan bastante	0	1	2	3	4
181 La idea de que debería ser castigado por sus pecados o sus errores	0	1	2	3	4
182 Pensamientos o imágenes estremecedoras o que le dan miedo	0	1	2	3	4
183 La idea de que algo serio anda mal en su cuerpo	0	1	2	3	4
184 Sentirse siempre distante, sin sensación de intimidad con nadie	0	1	2	3	4
185 Sentimientos de culpabilidad	0	1	2	3	4
186 La idea de que algo anda mal en su mente	0	1	2	3	4

Cuestionario SF-12

1. En general, usted diría que su salud es:

1 Excelente 2 Muy buena 3 Buena 4 Regular 5 Mala

2. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?:

a. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.

b. Subir varios pisos por la escalera.

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

3. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

a. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?

b. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1 Siempre

2 Algunas veces

3 Casi siempre

4 Sólo alguna vez

5 Nunca

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

a. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional?

b. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional?

1 Siempre

2 Algunas veces

3 Casi siempre

4 Sólo algunavez

5 Nunca

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho

6. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

Se sintió calmado y tranquilo?

Tuvo mucha energía?

Se sintió desanimado y deprimido?

1 Siempre

2 Algunas veces

3 Casi siempre

4 Sólo alguna vez

5 Nunca

7. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1 Siempre

2 Algunas veces

3 Casi siempre

4 Sólo alguna vez

5 Nunca

Cuestionario IBSSS

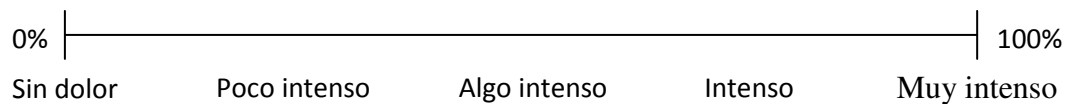
PARTE 1: GRADUACIÓN INTENSIDAD

1) ¿Sufre habitualmente dolor abdominal?

SI NO

Rodee la respuesta adecuada

a) Si su respuesta ha sido SI, ¿cómo de intenso (fuerte) es su dolor abdominal?



b) Por favor, escriba el número de días que tiene dolor cada 10 días
Por ejemplo, si anota 4 significará que tiene dolor 4 de 10 días. Si tiene dolor todos los días, anote 10.

Numero de días con dolor

2)

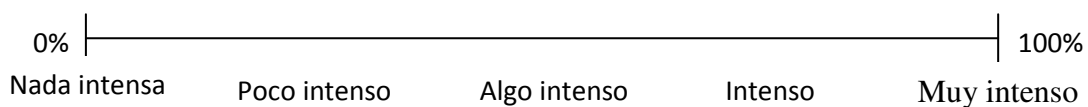
a) ¿Sufre con frecuencia distensión abdominal?^{*}
(sensación de vientre hinchado)

SI NO

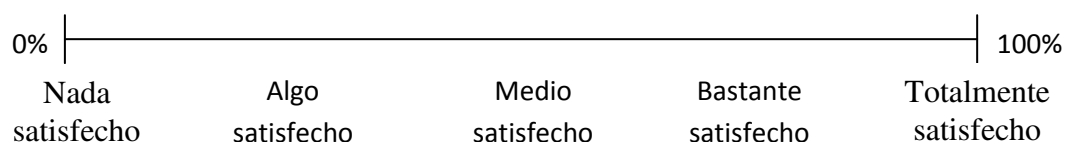
Rodee la respuesta adecuada

^{*} las mujeres, por favor, ignorar la distensión relacionada con el periodo (la regla)

b) Si su respuesta ha sido SI, ¿cuanto de intensa es su distensión abdominal?



3) ¿Hasta que punto está satisfecho con su hábito intestinal (ir a hacer de vientre)?



4) ¿En qué medida estas molestias (su síndrome de intestino irritable) le afecta o interfiere con su actividad diaria?



Cuestionario de puntuación de síntomas dispépticos

Momento 0	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

5 MINUTOS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

10 MINUTOS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

15 MINUTOS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						

Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

20 MINUTOS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

25 MINUTOS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

30 MINUTOS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

45 MINUTOS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						

Nutrient Drink Test: una nueva herramienta para el diagnóstico del Síndrome de Intestino Irritable

Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

1HORA/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

2 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Saciedad						
Distensión abdominal						
Náuseas						
Dolor epigástrico						
Ardor						
Regurgitación						

Cuestionario de puntuación de síntomas abdominales

Momento 0	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Distensión abdominal						
Ritmo intestinal habitual						
Bristol						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Ardor						
Regurgitación						

1 HORA/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						
Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

2 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						

Nutrient Drink Test: una nueva herramienta para el diagnóstico del Síndrome de Intestino Irritable

Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

4 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						
Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

6 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						

Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

8 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						
Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

10 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						
Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						

Nutrient Drink Test: una nueva herramienta para el diagnóstico del Síndrome de Intestino Irritable

Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

12 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						
Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

24 HORAS/ Hora:

	0 (sin síntoma)	1 (muy leve)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (grave)	5 (muy grave)
Ardor						
Regurgitación						
Dolor abdominal						
<i>Localización</i>						
Alivio con ventoseo/deposición						
Distensión abdominal						
Deposición						
Cambio hábito intestinal						
<i>Bristol</i>						
Urgencia para defecar						
Evacuación incompleta						
Moco en la deposición						
Otros síntomas						
Ingesta						

Bibliografía

1. Drossman DA, moderator. AGA Clinical Symposium -- Rome III: New Criteria for the Functional GI Disorders. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California. [Sp461-469].
2. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. Rome II: A multinational Consensus Document on functional Gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45(Suppl II).
3. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. Systematic review of the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 1): S1-35.
4. Mearin F, Badia X, Balboa A et al. Irritable Bowel Syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36: 1155-61.
5. Saito YA, Talley NJ, Melton III LJ, et al. The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15:687-694.
6. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med*. 1994; 236: 23-30.
7. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, et al: Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102:895-901.
8. Cremonini F, Talley NJ: Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health-care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:189-204.
9. Herman J, Pokkunuri V, Braham L, Pimentel M. Gender distribution in irritable bowel syndrome is proportional to the severity of constipation relative to diarrhea. *Gend Med*. 2010 Jun; 7(3):240-6.
10. Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, et al: Gender-related differences in IBS symptoms. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2184-2193.
11. Houghton LA, Lea R, Jackson N, et al: The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* 2002; 50:471-474.
12. Gwee KA: Irritable bowel syndrome in developing countries—a disorder of civilization or colonization?. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:317-324.
13. Zuckerman M, Guerra L, Drossman D, et al: Comparison of bowel patterns in Hispanics and non-Hispanic whites. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1763-1769.
14. Halder SL, Locke III GR, Schleck CD, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133:799–807.
15. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1229–39.
16. Rey E, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: Novel views on the epidemiology and potential risk factors. *Digestive and Liver Disease* 41 (2009) 772–780.
17. R C Spiller, D Jenkins, J P Thornley et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804–811
18. Zanini B, Ricci C, Bandera F et al. Incidence of Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome and Functional Intestinal Disorders Following a Water-Borne Viral Gastroenteritis Outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):891-9
19. Soy Turk M, Akpınar H, Gurler O, et al: Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1064-1069.

20. Neal KR, Hebden JM, Spiller RC: Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314:779-782.
21. Chen, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC. Gastroenterology* 2012 12:91.
22. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:913-920.
23. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR *et al.* Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 : 457 – 60.
24. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861–869.
25. Mayer EA, Aziz Q, Coen S *et al.* Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Jun;21(6):579-96.
26. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA *et al.* Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2010 Jul;139(1):48-57.
27. Rosenberger C, Thürling M, Forsting M *et al.* Contributions of the Cerebellum to Disturbed Central Processing of Visceral Stimuli in Irritable Bowel Syndrome. *Cerebellum.* 2012 Aug 23. [Epub ahead of print].
28. Chu WC, Wu JC, Yew DT *et al.* Does acupuncture therapy alter activation of neural pathway for pain perception in irritable bowel syndrome?: a comparative study of true and sham acupuncture using functional magnetic resonance imaging. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jul;18(3):305-16.
29. Henningsen P, Zimmerman t, Sattel H *et al.* Medically unexplained physical symptoms, anxiety and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2003; 65: 528-33.
30. Bengtsson M, Sjöberg K, Candamio M *et al.* *Eur J Intern Med.* Ahead of pub.
31. Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C *et al.* Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998; 43:256–61.
32. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G, *et al.* Depression, anxiety and anger in subtypes of irritable bowel syndrome patients. *J Clin Psychol. Med Settings* 2010; 17:64–70.
33. Portincasa P, Moschetta A, Baldassarre G, *et al.* Pan-enteric dysmotility, impaired quality of life and alexithymia in a large group of patients meeting ROME 11 criteria for irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2293–9.
34. Ali A, Toner BB, Stuckless N, Gallop R, Diamant NE, Could MI, *et al.* Emotional abuse, self-blame, and self-silencing in women with irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2000;62:76–82.
35. Delvaux M. Functional bowel disorders and irritable bowel syndrome in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 3: 75-9.
36. Ringström G, Abrahamsson H, Strid H *et al.* Why do subjects with irritable bowel syndrome seek health care for their symptoms? *Scandinavian Journal of Gastroenterology,* 2007; 42: 1194-1203
37. Perveen I, Hasan M, Masud MA *et al.* Irritable Bowel Syndrome in a Bangladeshi Urban Community: Prevalence and Health Care Seeking Pattern. *Saudi J Gastroenterol.* 2009 October; 15(4): 239–243.
38. Katsinelos P, Lazaraki G, Kountouras J *et al.* Prevalence, bowel habit subtypes and medical care-seeking behaviour of patients with irritable bowel syndrome in Northern Greece. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2009, Vol 21 No 3. 183-89.
39. Nelson S, Baldwin N, Taylor J. Mental health problems and medically unexplained physical symptoms in adult survivors of childhood sexual abuse: an integrative literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2012 Apr; 19(3):211-20.
40. Maniglio R. The impact of child sexual abuse on health; a systematic review of reviews. *Clinical Psychology Review* 2009, 647–657.
41. Leserman J. Sexual abuse history: prevalence, health effects, mediators and psychological treatment. *Psychosomatic Medicine* 2005. 67: 906–915.
42. Talbot N., Chapman B., Conwell Y., *et al.* Childhood sexual abuse is associated with physical illness burden and functioning in psychiatric patients 50 years of age and older. *Psychosomatic Medicine* 2009. 71: 417–422.

43. Hilden M., Schei B., Swahnberg K., et al. A history of sexual abuse and health: a Nordic multicentre study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004. 111: 1121–1127.
44. Leroi A.M., Bernier C., Watier A., et al. Prevalence of sexual abuse among patients with functional disorders of the lower gastrointestinal tract. *International Journal of Colorectal Disease* 1995. 10: 200–206.
45. Farley M. & Keaney J.C. Physical symptoms, somatization and dissociation in women survivors of childhood sexual assault. *Women & Health* 1997. 25: 33–45.
46. Leserman J., Li Z., Drossman D., et al. Impact of sexual and physical abuse dimensions on health status: development of an abuse severity measure. *Psychosomatic Medicine* 2005. 59: 152–160.
47. Creed F., Guthrie E., Ratcliffe J., et al. Reported sexual abuse predicts impaired functioning but a good response to psychological treatments in patients with severe irritable bowel syndrome. *Psychosomatic Medicine* 2005, 67: 490–499.
48. Wurzelmann D, Pena R, Cortes L et al. Positive Association Between Traumatic War Experiences in the Sandinista Revolution and Subsequent IBS: A Population-Based Study in Nicaragua. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl 1): A-31.
49. Becker-Dreps S, Morgan D, Peña R et al. Association between intimate partner violence and irritable bowel syndrome: a population-based study in Nicaragua. *Violence Against Women*. 2010 July; 16(7): 832–845.
50. Houghton LA, Lea R, Jackson N et al. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* 2002;50:471–474.
51. Heitkemper MM, Jarrett M, Cain KC, Shaver J, Walker E, Lewis L. Daily gastrointestinal symptoms in women with and without a diagnosis of IBS. *Digestive Diseases and Sciences*. 1995; 40:1511–1519.
52. Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 September ; 32(6): 738–755.
53. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA et al. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in Irritable Bowel Syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov; 98(11):2454-9.
54. Tjeerdma HC, Smout AJ, Akkermans LM. Voluntary suppression of defecation delays gastric emptying. *Dig Dis Sci*. 1993 May; 38(5):832-6.
55. Halder SL, Locke III GR, Schleck CD et al. Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology* 2007;133:799–807
56. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Irritable Bowel Syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):957-65.
57. Fujiwara Y, Kubo M, Kohata Y et al. Cigarette Smoking and its Association with Overlapping Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia, or Irritable Bowel Syndrome. *Intern Med* 50: 2443-2447, 2011.
58. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*, 1986, 27, 37-40
59. Kalantar JS, Locke III GR, Zinsmeister AR et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut*. 2003 December; 52(12): 1703–1707.
60. Buonavolonta R, Coccorullo P, Turco R et al. Familial Aggregation in Children Affected by Functional Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 May; 50(5): 500-5.
61. Saito YA, Gloria MP, Larson JJ et al. Familial Aggregation of Irritable Bowel Syndrome: A Family Case–Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2010 April ; 105(4): 833–841.
62. Levy R L, Whitehead WE, Von Korff MR et al. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol*. 2000 Feb;95(2):451-6.
63. Whitehead WE, Winget C, Fedoravicius AS et al. Learned illness behavior in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. *Dig Dis Sci*. 1982 Mar;27(3):202-8.
64. Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH et al. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754–1759.

65. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA et al. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100 (6):1340-4.
66. Hotoleanu C, Popp R, Trifa AP et al. Genetic determination of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 21;14(43):6636-40.
67. Camilleri M. Is there a SERT-ain association with IBS? *Gut*. 2004 Oct;53(10):1396-9.
68. Park SY, Rew JS, Lee SM et al. Association of CCK(1) Receptor Gene Polymorphisms and Irritable Bowel Syndrome in Korean. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jan; 16(1):71-6.
69. Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012 Jul; 18(3):258-68.
70. De Vries DR, Van Herwaarden MA, Baron A, Smout AJ, Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42:951–956.
71. Guillemot F, Ducrotte P, Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29:243–246.
72. Pimentel M, Rossi F, Chow EJ, et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34:221–224.
73. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastro-oesophageal reflux in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986; 27: 1127–1131.
74. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 1343–1350.
75. Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, et al. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993; 38: 206–212.
76. Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs*. 2007; 67: 1521–1530.
77. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 443–453.
78. Rey E, García-Alonso M, Moreno-Ortega M et al. Influence of Psychological Distress on Characteristics of Symptoms in Patients with GERD: The Role of IBS Comorbidity. *Dig Dis Sci* (2009) 54:321–327.
79. Zimmerman B, Hershcovici T. Bowel symptoms in nonerosive gastroesophageal reflux disease: nature, prevalence, and relation to acid reflux. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42:261–265.
80. Raftopoulos Y, Pappasavas P, Landreneau R, et al. Clinical outcome of laparoscopic antireflux surgery for patients with irritable bowel syndrome. *Surg Endosc*. 2004; 18:655–659.
81. Rohof WO, Bisschops R, Tack J et al. Postoperative problems 2011: fundoplication and obesity surgery. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Dec;40(4):809-21.
82. Hazan TB, Gamarra FN, Stawick L et al. Nissen fundoplication and gastrointestinal-related complications: a guide for the primary care physician. *South Med J*. 2009 Oct;102(10):1041-5.
83. Lowell RM and Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:712–721.
84. Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res* 2008;64:573–82.
85. Fenton BW, Brobeck LE, Witten E et al. Chronic Pelvic Pain Syndrome-Related Diagnoses in an Outpatient Office Setting. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:64–67.
86. Locke III, Zinsmeister AR, Talley NJ et al. Risk factors for Irritable Bowel Syndrome: role of analgesics and food sensitivities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 157-162.
87. Addorolato G, Capristo E, Ghittoni G et al. Risk factor for Irritable Bowel Syndrome: role of food allergies. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2130-1.
88. Chitkara DK, van Tilburg MA, Blois-Martin N, et al. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:765–74.
89. Gorbach SL. Intestinal microflora. *Gastroenterology* 1971; 60:1110–29.

90. Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 1969; 56:71–9.
91. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984;86:174–93.
92. F. Guarner. El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. *Nutr. Hosp.* (2002) XVII (Sup. 2) 7-10.
93. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* (2010) 22, 512–e115.
94. Salvioli B, Serra J, Azpiroz F et al. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005, 128: 574-579.
95. Pimentel M, Evelyn J, Chow B et al. Eradication of small intestine bacterial overgrowth reduces symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 3503-6.
96. Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterology* 2010, 10:23.
97. Posserud I, Stotzer P, Björnsson E et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56:802–808.
98. Robson KM, Kakullavarapu J, Lembo T: Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a look at prevalence: symptoms and quality of life. *Am J Gastroenterol* 2003, 98: S271.
99. King TS, Elia M, Hunter JO: Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998, 352:1187–1189.
100. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al.: Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments ileal contractile activity. *Am J Physiol S Gastrointest Liver Physiol* 2006, 290:G1089–G1095.
101. Pimentel M, Mayer AG, Park S et al. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci.* 2003 Jan; 48(1):86-92.
102. Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, et al.: Breath hydrogen response to lactulose in healthy subjects: relationship to methane producing status. *Gut* 1990, 31:300–304.
103. Stephan AM, Wiggins HS, Englyst HN, et al.: The effect of age, sex and level of dietary fiber from wheat on large bowel function in thirty healthy subjects. *Br J Nutr* 1986,56:349–361.
104. Mark Pimentel, Vincent Funari, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis et al. The First Large Scale Deep Sequencing of the Duodenal Microbiome in Irritable Bowel Syndrome Reveals Striking Differences Compared to Healthy Controls. DDW 2013.
105. Andrea Lisotti, Roda Enrico, Giuseppe Mazzella et al. Effects of a Fermented Milk Containing *Kluyveromyces Marxianus* B0399 and *Bifidobacterium Lactis* BB12 in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A New Effective Agent. DDW 2013.
106. Vantrappen, G., Janssens, J., Hellems et al. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J. Clin. Invest.* 59, 1158–1166 (1977).
107. Simren, M., Björnsson, E. S., Abrahamsson, H. High interdigestive and postprandial motilin levels in patients with the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 17, 51–57 (2005).
108. Kellow JE, Gill RC, Wingate DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 98:1208 –1218, 1990.
109. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ: Ambulatory small intestinal motility in ‘diarrhoea’ predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 35:203–210, 1994.
110. Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 92:1885–1893, 1987.
111. Kellow JE, Eckersley GM, Jones M. Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 37:168 –174, 1992.
112. Sjölund K, Ekman R, Wierup N. Covariation of plasma ghrelin and motilin in irritable bowel syndrome. *Peptides* 31 (2010) 1109–1112.
113. Deloose E, Janssen P, Depoortere I et al. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 271–285 (2012).

114. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861–869.
115. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, et al. Elevated CSF corticotropin releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:624–9.
116. Curtis AL, Pavcovich LA, Valentino RJ. Previous stress alters corticotropin-releasing factor neurotransmission in the locus coeruleus. *Neuroscience* 1995;65:541–50.
117. Ditto B, Miller SB, Barr RG. A one-hour active coping stressor reduces small bowel transit time in healthy young adults. *Psychosom Med* 1998;60:7–10.
118. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA et al. Regional Gray Matter Density Changes in Brains of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2010;139:48–57.
119. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. Author manuscript; available in PMC 2013 July 22.
120. Chu CW, Wu CY, Yew TW et al. Does Acupuncture Therapy Alter Activation of Neural Pathway for Pain Perception in Irritable Bowel Syndrome?: A Comparative Study of True and Sham Acupuncture Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 18 No. 3 July, 2012.
121. Heitkemper M, Jarrett M, Cain K, et al. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996;91:906–913.
122. Bohmelt AH, Nater UM, Franke S, et al. Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med* 2005;67:288–294.
123. Chang L, Sundaresh S, Elliott J et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 February; 21(2): 149–159.
124. McCafferty DM, Wallace JL, Sharkey KA. Effects of chemical sympathectomy and sensory nerve ablation on experimental colitis in the rat. *Am J Physiol* 1997;272:G272–80.
125. Brierley SM, Jones RC 3rd, Gebhart GF, et al. Splanchnic and pelvic mechanosensory afferents signal different qualities of colonic stimuli in mice. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):166–78.
126. Brierley SM, Carter R, Jones W 3rd et al. Differential chemosensory function and receptor expression of splanchnic and pelvic colonic afferents in mice. *J Physiol*. 2005 Aug 15;567(Pt 1):267–81.
127. Hughes PA, Brierley SM, Martin CM et al. Post-inflammatory colonic afferent sensitisation: different subtypes, different pathways and different time courses. *Gut*. 2009 Oct;58(10):1333–41.
128. Brierley SM, Hughes PA, Page AJ et al. The ion channel TRPA1 is required for normal mechanosensation and is modulated by algescic stimuli. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):2084–2095.
129. Brierley SM, Kelber O. Use of natural products in gastrointestinal therapies. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Dec;11(6):604–11.
130. Park SY, Rew JS, Lee SM, et al. Association of CCK1 Receptor Gene Polymorphisms and Irritable Bowel Syndrome in Korean. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 16 No. 1 January, 2010: 71–76.
131. Park CS, Uhm JH. Polymorphisms of the Serotonin Transporter Gene and G-Protein β 3 Subunit Gene in Korean Children with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. *Gut and Liver*, Vol. 6, No. 2, April 2012, pp. 223–228
132. Kumar S, Ranjan P, Mittal B. Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Polymorphism in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Healthy Controls. *J Gastrointest Liver Dis* March 2012 Vol. 21 No 1, 31–38.
133. Colucci R, Gambaccini D, Ghisu N et al. Influence of the Serotonin Transporter 5HTTLPR Polymorphism on Symptom Severity in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e54831.
134. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. *Q J Med* 1962;123:307–22.
135. Harvey RF, Maudad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5 year prospective study. *Lancet* 1987;1:963–5.
136. R C Spiller, D Jenkins, J P Thornley et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804–811.
137. Macfarlane SR, Seatter MJ, Kanke T, Hunter GD, Plevin R. Proteinase-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2001;53:245–282.
138. Tamura K, Wood JD. Effects of prolonged exposure to histamine on guinea pig intestinal neurons. *Dig Dis Sci* 1992;37:1084–1088.

139. Khan WI, Ghia JE. Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 19-27.
140. Qian BF. An experimental study on the interaction between the neuro-endocrine and immune systems in the gastrointestinal tract. In: Ume University Medical Dissertations. Vol. 719. Umeå, Sweden: Arbetslivsinstitutets, 2001: 1-62.
141. El-Salhy M, Gundersen D, Østgaard H et al. Low Densities of Serotonin and Peptide YY Cells in the Colon of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* (2012) 57:873–878.
142. Ansari R, Attari F, Razjouyan H, Etemadi A, Amjadi H, Merat S, Malekzadeh R. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 46-50.
143. Simrén M, Axelsson J, Gillberg R et al. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 389-396.
144. Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1788, 1789-1794; quiz 1795.
145. Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* (2012) 24, 1102–e566.
146. Olden KW. Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1701-14.
147. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 175–81.
148. Guagnozzi D, Lucendo AJ, Angueira-Lapeña T et al. Prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown aetiology in a region in central Spain. *Digestive and Liver Disease* 44 (2012) 384– 388.
149. Lettesjo H, Hansson T, Peterson C et al. Detection of inflammatory markers in stools from patients with irritable bowel syndrome and collagenous colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2006; 41: 54/59.
150. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 24 July 2012.
151. Cash B, Schoenfeld P, Chey W. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2812-19.
152. Cole JA, Cook SF, Sands BE et al. Occurrence of colon ischemia in relation to Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2004 Mar;99(3):486-91.
153. Herve S, Beaugerie I, Bouhnik Y et al. Irritable bowel syndrome is more frequent in patients hospitalized for ischaemic colitis: results of a case-control study. *Neurogastroenterol Motil* (2009) 21, 1170–e102.
154. Chey WD, Cash BD. Cilansetron: a new serotonergic agent for the irritable bowel syndrome with diarrhea. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 185-193.
155. Lucak S. Irritable bowel syndrome and ischemic colitis: evidence supporting the increased use of alosetron. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Jul;5(4):215-8.
156. Spiegel BM. Questioning the Bacterial Overgrowth Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome: An Epidemiologic and Evolutionary Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:461–469.
157. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:1733–1740.
158. Wolfe SG, Chey WY, Washington MK, et al. Tolerability and safety of alosetron during long-term administration in female and male irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 803–811.
159. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367–378.

160. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a2313.
161. Ironwood. Ironwood and Forest announce positive linaclotide results from second phase 3 trial in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Available at: <http://www.ironwoodpharma.com/newsPDF/IRWD.FRX.Ph3.MCP-103-302.11.01.10.pdf>. Accessed January 26, 2011.
162. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170–177.
163. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010;5:e15591.
164. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22–32.
165. Tack J, Muller-Lissner S, Bytzer P, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 2005;54:1707–1713.
166. Papathanasopoulos A, Rotondo A, Janssen P et al. Effect of acute peppermint oil administration on gastric sensorimotor function and nutrient tolerance in health. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Apr;25(4):e263-71.
167. Alam MS, Roy PK, Miah AR et al. Efficacy of Peppermint oil in diarrhea predominant IBS - a double blind randomized placebo - controlled study. *Mymensingh Med J.* 2013 Jan;22(1):27-30.
168. Chao GQ, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome. *Intern Med.* 2013;52(4):419-24.
169. Trinkley KE, Nahata MC. Treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Jun;36(3):275-82.
170. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, et al. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1123–1132.
171. Kruis W, Chrubasik S, Boehm S, et al. A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic Escherichia coli Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27:467–474.
172. Begtrup LM, de muckadell F, Kjeldsen J et al. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome – a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2013; Early Online, 1–9
173. Ludidi S, Jonkers D, Koning CJ et al. Effect of a Multispecies Probiotic on Visceroperception in Hypersensitive IBS Patients. *AGA* 2013.
174. Staudacher HM, K. Whelan K, Irving PM et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. 2011 *J Hum Nutr Diet*, 24, pp. 487–495.
175. Liljebo TM, Böhn L, Törnblom H et al. Patients With IBS Have Lower Intake of Fodmaps Compared With the General Population. *AGA* 2013.
176. Zhou SY, Leelasinjaroen P, Wu X et al. FODMAP Diet Modulates Visceral Nociception by Changing Gut Microbiota and Intestinal Inflammation. *AGA* 2013.
177. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of Linaclotide in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation or Chronic Constipation: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;11(9):1084-1092.
178. Lackner JM, Jaccard J2, Krasner SS et al. Self administered cognitive behavior therapy for moderate to severe IBS: Clinical efficacy, tolerability, feasibility. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 August ; 6(8): 899–906.
179. Pei LX, Zhang XC, Sun JH. Meta analysis of acupuncture-moxibustion in treatment of irritable bowel syndrome. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2012 Oct;32(10):957-60.
180. Almansa C, Díaz-Rubio M and Rey E. The burden and management of patients with IBS: results from a survey in Spanish gastroenterologists. *Rev Esp Enferm Dig Vol.* 103. N.º 11, pp. 570-575, 2011.
181. Mearin F, Roset M, Badia X, Balboa A, Baro E, Ponce J, et al. Splitting irritable bowel syndrome: from original Rome to Rome II criteria. *Am J Gastroenterol* 2004;99:122–30.

182. Longstreth GF, Wilson A, Knight K, Wong J, Chiou CF, Barghout V, et al. Irritable bowel syndrome, healthcare use, and costs: a U.S. managed care perspective. *Am J Gastroenterol* 2003;98:600–7.
183. Fullerton S. Functional digestive disorders (DFD) in the year 2000—economic impact. *Eur J Surg* 1998;582:62–4.
184. Ricci J-F. Irritable bowel syndrome: a comparison of the economic (direct and indirect) burden in four European countries. *Gut* 2002;51:A107.
185. Maxion-Bergemann S, Thielecke F, Abel F, et al. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. *Pharmacoeconomics* 2006;24:21-37.
186. Dapoigny M, Dyard F, Grimaud JC, Guyot P, van Ganse E. Irritable bowel syndrome and healthcare consumption. An observational study in private gastroenterology. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:265–71.
187. Ricci J-F. Irritable bowel syndrome: a comparison of the economic (direct and indirect) burden in four European countries. *Gut* 2002;51:A107.
188. Hunt RH, Dhaliwal S, Tougas G, Pedro C, Labbe J-F, Paul H, et al. Prevalence, impact and attitudes towards treatment of lower gastrointestinal symptoms in Canada: a descriptive study. *Can J Gastroenterol*, submitted for publication.
189. Kozma CM, Barghout V, Slaton T, Frech F, Reeder CE. A comparison of office-based physician visits for irritable bowel syndrome and for migraine and asthma. *Manag Care Interface* 2002;15:40–3, 49.
190. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665–73.
191. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000;119:654–60.
192. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim JJ, Zacker C. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002;24:675–89.
193. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643–50.
194. Smith GD, Steinked DT, Kinnear M, Penny KI, Pathmanathan N, Penman ID. A comparison of irritable bowel syndrome patients managed in primary and secondary care: the Episode IBS study. *Br J Gen Pract* 2004;54:503–7.
195. Quigley EMM, Bytzer P, Jones R et al. Irritable bowel syndrome: The burden and unmet needs in Europe. *Digestive and Liver Disease* 38 (2006) 717–723
196. Lacy BE, Everhart KK, Weiser KT et al. IBS patients' willingness to take risks with medications. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):804-9.
197. Nguyen NQ, Bryant LK, Burgstad CM et al. Impact of bolus volume on small intestinal intraluminal impedance in healthy subjects. *World J Gastroenterol*. 2010 May 7;16(17):2151-7.
198. Kim DY, Myung SJ, Camilleri M. Novel testing of human gastric motor and sensory functions: rationale, methods, and potential applications in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3365-73.
199. Tack J, Caenepeel P, Fischler B et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001 Sep;121(3):526-35.
200. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, van den Elzen BD et al. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1054-63.
201. Jones MP, Hoffman S, Shah D et al. The water load test: observations from healthy controls and patients with functional dyspepsia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Jun;284(6):G896-904. Epub 2003 Jan 15.
202. Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H et al. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut*. 2003 Sep;52(9):1271-7.
203. Cuomo R, Sarnelli G, Grasso R et al. Functional dyspepsia symptoms, gastric emptying and satiety provocative test: analysis of relationships. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Oct;36(10):1030-6.

204. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F et al. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004 Dec;127(6):1685-94.
205. Tosetti C, Salvioli B, Stanghellini V et al. Reproducibility of a water load test in healthy subjects and symptoms profile compared to patients with functional dyspepsia. *AGA 2009*.
206. Chen CL, Lin HH, Chen MC et al. Dyspeptic symptoms and water load test in patients with functional dyspepsia and reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan;40(1):28-32.
207. Tack J, Piessevaux H, Coulie B et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1346-52.
208. Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister AR et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):500-5.
209. Haag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1445-51.
210. Hungin AP, Chang L, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1365-75.
211. Simren M, Castedal M, Svedlund J et al. Abnormal Propagation Pattern of Duodenal Pressure Waves in the Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 45, No. 11 (November 2000), pp. 2151-2161.
212. Cuomo R, Barbara G, Andreati P et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Invest* 2013. P 1-9.
213. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):737-47. doi: 10.1038/ajg.2013.76. Epub 2013 Apr 9.
214. Kulich KR, Piqué JM, Vegazo O et al. Psychometric validation of translation to Spanish of the gastrointestinal symptoms rating scale (GSRS) and quality of life in reflux and dyspepsia (QOLRAD) in patients with gastroesophageal reflux disease. *Rev Clin Esp*. 2005 Dec; 205(12):588-94.
215. Schmitz N, Hartkamp N, Franz M et al. Properties of the Symptom Check List (SCL-90-R) in a psychosomatic consultation-liaison setting. *Psychol Rep*. 2002 Jun;90(3 Pt 2):1201-7.
216. Bjelland, I. "The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review". *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 52 (2): 69-77.
217. Schmidt S, Vilagut G, Garin O et al. Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population. *Med Clin (Barc)*. 2012 Dec 8; 139(14):613-25. doi: 10.1016/j.medcli.2011.10.024. Epub 2012 Jan 11.
218. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Apr; 11(2):395-402.
219. Almansa C, Díaz-Rubio M, Rey E. The burden and management of patients with IBS: Results from a survey in Spanish gastroenterologists. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011 Nov;103(11):570-5.
220. Lied GA, Lillestøl K, Lind R et al. Perceived food hypersensitivity: a review of 10 years of interdisciplinary research at a reference center. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Oct; 46(10):1169-78.
221. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.
222. Bouchoucha M, Devroede G, Raynaud JJ et al. Is the colonic response to food different in IBS in contrast to simple constipation or diarrhea without abdominal pain? *Dig Dis Sci*. 2011 Oct;56(10):2947-56.

Lista de abreviaturas

ACTH: hormona adrenocorticotropa.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
ADT: antidepresivos tricíclicos (ADT).
AGA: American Gastroenterology Association.
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.
CCK: colecistoquinina.
CCKAR: canal receptor de colecistoquinina.
CD: cúmulo de diferenciación.
CI: Colitis Isquémica.
CM: colitis microscópica.
CMM: Complejo Motor Migratorio.
ED: Enfermedad Diverticular.
EEI: esfínter esofágico inferior.
EEUU: Estados Unidos de América.
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico.
DF: Dispepsia Funcional.
GI: Gastro Intestinal.
GnRH: Gonadotropin-releasing hormone (hormona liberadora de gonadotropina).
GOS: Galacto-oligosacáridos.
HAD: Hospital Anxiety and Depression.
HLA: antígenos leucocitarios humanos.
HT: hidroxitriptamina.
IBP: inhibidores de la bomba de protones.
IGnC: Intolerancia al Gluten no Celiaca.
IHQ: inmunohistoquímica.
IL- : interleukina.
IMC: Índice de Masa Corporal.
ISRS: inhibidores de la recaptación de la serotonina.
Linfocito Th: linfocito T helper.
low FODMAPS: baja en oligo-, di y mono-sacáridos fermentables y polioles.
NDT: Nutrient Drink Test.
NNT: número necesario para tratar.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
OR: Odds Ratio.
PCR: Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa).
PET: Tomografía por emisión de positrones.
RGE: Reflujo Gastro Esofágico.
SBID: Sobrecrecimiento Bacteriano en Intestino Delgado.

SCL-90: 90 Symptoms Check List.
SERT: canal transportador de serotonina.
SF-36: Short Form 36.
SII: Síndrome de Intestino Irritable.
SII-A: Síndrome de Intestino Irritable tipo alternancia de síntomas.
SII-D: Síndrome de Intestino Irritable tipo diarrea.
SII-E: Síndrome de Intestino Irritable tipo estreñimiento.
SNC: Sistema Nervioso Central.
SNP: Sistema Nervioso Periférico.
SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica.
spp: especie genérica.
TGF: factor transformador del crecimiento.
TNF: factor de necrosis tumoral.
TRP: canales receptores de potenciales transitorios.
UFC/ml: Unidades Formadoras de Colonias por mililitro.
VIP: polipéptido intestinal vasoactivo.
VMT: volumen máximo tolerado.