



FISIOPATOLOGÍA

Desde la primera descripción del síndrome de intestino irritable hace casi un siglo, se han identificado múltiples factores de riesgo y comorbilidades asociadas. De la misma manera, se han descrito muchos mecanismos fisiopatológicos y, aunque ninguno de ellos explica por sí mismo la evolución de la enfermedad, su conocimiento ha permitido ampliar los blancos terapéuticos para aliviar este trastorno. Estos mecanismos incluyen la microbiota, la inflamación, la motilidad e hipersensibilidad visceral, factores psicológicos y psicosociales, la dieta, así como factores genéticos.



Fisiopatología del síndrome de intestino irritable

Ramón Carmona-Sánchez

ANTECEDENTES

El síndrome de intestino irritable es una enfermedad de alta prevalencia mundial, que afecta de manera muy importante la calidad de vida de los pacientes y cuya atención implica un alto costo económico.¹ Desde su primera descripción, hace casi un siglo,² se han identificado múltiples factores de riesgo y comorbilidades asociadas. De la misma forma, se han descrito muchos mecanismos fisiopatológicos y, aunque ninguno de ellos explica por sí mismo la evolución de la enfermedad, su conocimiento ha permitido ampliar los blancos terapéuticos para aliviar este trastorno (**Cuadro 1**).

La microbiota

El interés por la microbiota intestinal y su relación con múltiples enfermedades digestivas ha crecido en forma exponencial en los últimos años. Desde hace varias décadas se reconoce que los pacientes con infecciones gastrointestinales tienen mayor riesgo de padecer el síndrome de intestino irritable luego del evento infeccioso agudo³ y los estudios de cohorte han confirmado que la prevalencia del síndrome de intestino irritable aumenta luego de brotes disentéricos, lo que se conoce como síndrome de intestino irritable posinfeccioso.⁴ El síndrome de intestino irritable que se inicia luego de infecciones entéricas se ha demostrado por bacterias, virus, parásitos y helmintos, y se calcula que la incidencia es de 10%, con riesgo seis veces mayor en comparación con controles.⁵ Pero el riesgo no es uniforme y se incrementa en edad temprana, en mujeres, cuando coexiste ansiedad y cuadros entéricos prolongados.⁶ En tiempos más recientes, diversos estudios han demostrado la existencia de sobrepoblación bacteriana (SIBO por sus siglas en inglés) y de alteraciones cuantitativas y cualitativas en la microbiota intestinal y fecal en pacientes con síndrome de intestino irritable.⁷ La mayor parte de las investigaciones apoya la noción de que la composición de la microbiota luminal y mucosa difiere entre

Unidad de Medicina Ambulatoria
Christus Muguerza, San Luis Potosí,
SLP, México.

Correspondencia
rcarmonas1@prodigy.net.mx

Cuadro 1. Factores fisiopatológicos que intervienen en el síndrome de intestino irritable y su aplicación como blanco terapéutico

Factor	A favor...	En contra...	Opción terapéutica
Inflamación e infección	Muchos pacientes padecen síndrome de intestino irritable luego de infecciones entéricas	La mayoría de los sujetos afectados por infecciones entéricas no padecen posteriormente síndrome de intestino irritable	Antibióticos no absorbibles
Disbiosis	Se ha encontrado un patrón de microbiota diferente con síndrome de intestino irritable	Ninguno de los patrones es característico de la enfermedad	Probióticos y antibióticos
Alteraciones motoras	Se han encontrado múltiples alteraciones motoras	Ninguna alteración es específica del síndrome de intestino irritable	Antiespasmódicos y anticolinérgicos
Alteraciones sensitivas	La hiperalgesia visceral es un fenómeno que se observa prácticamente en todos los trastornos funcionales digestivos, en especial en el síndrome de intestino irritable	Fenómeno de difícil detección y medición en la práctica diaria	Antidepresivos tricíclicos
Alteraciones secretoras	La malabsorción de azúcares y sales biliares se ha encontrado en algunos enfermos	Su detección es difícil en la práctica cotidiana y su control no siempre correlaciona con alivio de los síntomas	Restricciones dietéticas. Colestiramina
Factores psicosociales	Alta prevalencia de ansiedad, depresión y somatización en pacientes con síndrome de intestino irritable	No existe un trastorno psiquiátrico característico del síndrome de intestino irritable y no se ha demostrado asociación causa-efecto	Antidepresivos tricíclicos
Dieta	La mayoría de los enfermos asocian sus síntomas con la dieta y dicha asociación es admisible	A mayor restricción de la dieta, menor apego y menor calidad de vida	Dieta baja en FODMAP y otras restricciones
Genética	Agregación familiar, concordancia entre gemelos	No se han encontrado genes específicos de la enfermedad	No existe

FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

subgrupos específicos de enfermos con síndrome de intestino irritable en comparación con controles sanos⁸ y la perturbación mejor documentada es la pérdida de la diversidad microbiana. Este desequilibrio en el ecosistema microbiano, conocido como disbiosis, se ha relacionado no solo con el síndrome de intestino irritable sino con muchas otras enfermedades digestivas y sistémicas, y se ha convertido en un blanco terapéutico potencial.^{8,9}

En los últimos años ha habido un interés creciente en la manipulación de la microbiota mediante la prescripción de antibióticos y probióticos para el tratamiento del síndrome de intestino irritable. A pesar de todo lo anterior, existen algunas controversias no resueltas acerca del tema porque el síndrome de intestino irritable posinfeccioso explica sólo la minoría de los casos de síndrome de intestino irritable y no todos los pacientes con este síndrome tienen sobrepopulación bacteriana. Las alteraciones de la microbiota y la existencia de sobrepopulación bacteriana se han detectado mediante el auxilio de técnicas muy variables



con resultados no reproducibles, además de que la ganancia terapéutica obtenida con la administración de antibióticos y probióticos es austera y no ha superado a otras opciones terapéuticas existentes.⁷ Es indudable que la microbiota intestinal juega un papel decisivo en la salud y enfermedad y ofrece un campo muy amplio de investigación y de posibilidades terapéuticas que apenas estamos explorando.¹⁰

La inflamación

La inflamación, como factor fisiopatológico en el síndrome de intestino irritable, se relaciona estrechamente con las alteraciones de la microbiota. La evidencia del papel de la inflamación en la generación del síndrome de intestino irritable surgió de la detección objetiva de la infiltración de células inflamatorias en la mucosa intestinal de estos enfermos que no se limita al incremento de la densidad celular, sino a una notable activación inmunológica. Esta infiltración se ve favorecida por la mayor permeabilidad epitelial que abate la barrera de defensa intestinal y que se ha observado con mayor frecuencia en sujetos con síndrome de intestino irritable. Se ha informado baja expresión de E-caderina, proteína de las uniones estrechas implicada en la regulación de la permeabilidad paracelular, en la mucosa colónica de pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea o de patrón mixto.¹¹ Esto se traduce en inflamación de bajo grado que se caracteriza, principalmente, por incremento en los linfocitos T intraepiteliales, mastocitos y células enterocromafines, cuyo origen es multifactorial.¹² Estudios subsecuentes demostraron que el proceso inflamatorio se extiende a compartimientos mioneurales y otros han confirmado un perfil proinflamatorio en sangre periférica caracterizado por concentraciones destacadas de interleucinas específicas.¹³

Las citocinas son importantes moduladores de la respuesta inmunitaria y de la reacción inflamatoria, por lo que juegan un papel decisivo en la inflamación intestinal. La producción de citocinas puede verse afectada por polimorfismos genéticos que codifican estos moduladores, de manera que la predisposición genética para producir mayor o menor cantidad de una citocina específica puede hacer más o menos susceptible a un sujeto a padecer la enfermedad. Éste es el caso de la IL-10, citocina antiinflamatoria cuyas concentraciones séricas se han detectado significativamente más bajas en pacientes con síndrome de intestino irritable en comparación con controles y cuyos polimorfismos parecen conferir mayor susceptibilidad a padecer esta enfermedad en algunos grupos étnicos.¹⁴

A pesar de la innegable participación de la inflamación en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable, éste no es un fenómeno

Los individuos con síndrome de intestino irritable suelen tener menores concentraciones de la citocina antiinflamatoria (IL-10) que quienes no padecen esta enfermedad.

generalizado ni uniforme, no se manifiesta por igual en todos los pacientes con síndrome de intestino irritable, no existe un perfil inmunológico definido en la enfermedad y los intentos por tratar este trastorno con antiinflamatorios y medidas que inhiban la migración y activación celular no han tenido el éxito deseado.¹⁵

La motilidad y la hipersensibilidad visceral

En los pacientes con síndrome de intestino irritable se han identificado múltiples alteraciones de la motilidad intestinal. Se ha observado que estos enfermos tienen incremento en la frecuencia de las ondas de contracción de gran amplitud, respuesta motora posprandial exagerada y prolongada, así como tono muscular anormal del recto-sigmoides con atenuación del reflejo colorrectal. La motilidad se ve afectada por otros factores, como la producción de metano por la microbiota. Pero las alteraciones motoras no se limitan al colon. Por ejemplo, algunos de los enfermos con síndrome de intestino irritable muestran mayor afectación funcional del esfínter inferior y del tercio distal del esófago que la observada en pacientes con lupus o esclerosis sistémica.¹⁶ También se ha encontrado retraso en el vaciamiento gástrico e incremento en la retro-peristalsis duodenal de algunos pacientes con síndrome de intestino irritable.¹⁷ Estas alteraciones motoras se reflejan clínicamente en la generación de síntomas y pueden ser la explicación de la elevada frecuencia de sobreposición sintomática entre el síndrome de intestino irritable con otros trastornos funcionales.¹⁸ Las alteraciones motoras son uno de los blancos terapéuticos más utilizados en el tratamiento del síndrome de intestino irritable,¹⁹ aunque se reconoce que no existe un trastorno motor específico o característico de esta enfermedad.

Algunos pacientes que padecen síndrome de intestino irritable tienen mayor afectación funcional del esfínter inferior y del tercio distal del esófago que quienes padecen lupus o esclerosis sistémica.

La hipersensibilidad visceral es un factor fisiopatológico común a la mayor parte de los trastornos de la interacción cerebro-intestino e, incluso, se ha propuesto como marcador biológico de estas enfermedades.²⁰ Su existencia depende de múltiples factores que van desde la mayor expresión de receptores de capsaicina, serotonina, hormona liberadora de corticotropina, purinérgicos y otros receptores de inflamación y permeabilidad intestinal, producción de los neurotransmisores y péptidos intestinales que activan tales receptores²¹⁻²³ hasta alteraciones en el procesamiento central de las señales nociceptivas influidas por factores psicológicos como el estrés.²⁴

Las células intersticiales de Cajal surgieron recientemente como un factor relevante en el síndrome de intestino irritable porque actúan como mecano-receptores, mediadores de señales neuronales entre las células de músculo liso, así como generadores y reguladores de



la propagación de las ondas lentas de contracción intestinal. Se ha observado mayor expresión de receptores de serotonina y receptores purinérgicos en las células intersticiales de Cajal y se ha detectado un papel relevante de estas células en las alteraciones en la neurotransmisión colinérgica y nitroérgica, así como en la interacción con hormonas gastrointestinales.²⁵ En modelos experimentales de síndrome de intestino irritable posinfeccioso las alteraciones en las células intersticiales de Cajal parecen tener repercusiones en la motilidad intestinal.²⁶

A pesar de las claras evidencias acerca del papel de la dismotilidad en el síndrome de intestino irritable, debemos reconocer que no existe un patrón motor que caracterice este síndrome. La hipersensibilidad visceral no se observa en todos los enfermos con síndrome de intestino irritable y aún sabemos poco acerca de las alteraciones en la densidad o funcionamiento de las células intersticiales de Cajal en pacientes con esta enfermedad. El tratamiento orientado a revertir estos defectos no ha mostrado beneficio superior a otras opciones terapéuticas.

Factores psicológicos y psicosociales

El estrés, los rasgos psicossomáticos y las comorbilidades psicológicas son inherentes al síndrome de intestino irritable. Muchos factores psicosociales y situaciones estresantes en la infancia y a lo largo de la vida se han asociado con el síndrome de intestino irritable, como: las relaciones familiares patológicas, divorcios, fracasos laborales, pleitos legales, problemas de vivienda, entre otros.²⁷ El abuso físico, sexual y emocional se asocia con síntomas más graves y menor calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable.²⁸ Los periodos sintomáticos del síndrome de intestino irritable son frecuentemente exacerbados y modificados y se asocian con comorbilidades psicológicas, como ansiedad, depresión, somatización e hipocondriasis. Los niveles de ansiedad y depresión influyen directamente en la secreción de hormonas gastrointestinales que afectan la sensibilidad y la motilidad intestinal.²⁹ La asociación con migraña, fibromialgia, cistitis intersticial, lumbalgia, dispareunia, dolor pélvico y fatiga crónicas sugiere que todos estos trastornos se ubican en un mismo espectro de síndromes dolorosos centrales o de sensibilización central.³⁰ Sin embargo, se reconoce que las asociaciones de los trastornos psicológicos con el síndrome de intestino irritable son bastante inespecíficas³¹ y que no existe una relación directa entre la gravedad de los síntomas intestinales y la sensación de salud general.³² Quizá por esto el tratamiento con psicofármacos y las intervenciones psicológicas no son tan efectivas como pudiera suponerse en esta enfermedad.

El estrés que genera la vida citadina altera las relaciones familiares, laborales y sociales y éstas, a su vez, son origen común del síndrome de intestino irritable.

Dieta

La gran mayoría de los enfermos con síndrome de intestino irritable asocian el inicio o la exacerbación de sus síntomas con la dieta y ésta puede generar malestares a través de diferentes mecanismos, como alergias e intolerancias, malabsorción de carbohidratos, fermentación de algunos de sus elementos y alteraciones de la microbiota secundarias al consumo de alimentos.^{33,34} Existen evidencias objetivas que apoyan la relevancia de la dieta en la generación y control sintomático en el síndrome de intestino irritable. Se ha encontrado que la dieta basada en la exclusión de alimentos que causan concentraciones elevadas de IgG reduce los síntomas de manera significativa comparada con una dieta simulada.³⁵ Una elevada proporción de pacientes con síndrome de intestino irritable se describen a sí mismos como intolerantes a la lactosa y esta intolerancia puede detectarse de manera objetiva incluso en 90% de pacientes con síndrome de intestino irritable y predominio de diarrea.^{36,37} La mitad de los pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tiene intolerancia a la fructosa, uno de los azúcares más utilizados en la industria alimentaria actual.³⁸ En los últimos años ha habido creciente interés en el papel de los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP por sus siglas en inglés) en el síndrome de intestino irritable y se ha demostrado que una dieta baja en estos elementos reduce los síntomas de la enfermedad en comparación con las recomendaciones dietéticas tradicionales.³⁹ La fibra insoluble incrementa la distensión y el dolor abdominal en estos enfermos sin importar que mejore la frecuencia de las evacuaciones. Sin duda, la interacción de la dieta con el funcionamiento digestivo es extremadamente compleja, lo que hace que el efecto benéfico de las modificaciones dietéticas no sea universal ni uniforme para todos los enfermos con síndrome de intestino irritable.

La mitad de los pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tiene intolerancia a la fructosa, uno de los azúcares más utilizados en la industria alimentaria actual.

Factores genéticos

Estudios familiares han demostrado que el dolor abdominal o los malestares intestinales en algún familiar de primer grado se asocian estrechamente con el síndrome de intestino irritable.⁴⁰ La agregación familiar se ha demostrado en el síndrome de intestino irritable porque 50% de los enfermos tienen, al menos, un familiar con el trastorno y el riesgo de padecer síndrome de intestino irritable es 2.75 veces mayor entre familiares en comparación con controles.⁴¹ La falta de asociación entre esposos y algunos estudios acerca de polimorfismos genéticos seleccionados hace pensar en la posible susceptibilidad genética en algunos sujetos con síndrome de intestino irritable. Algunos estudios han demostrado asociación entre el síndrome de intestino irritable y

polimorfismos del gen transportador de la serotonina y otros sugieren cierta predisposición genética a tener un patrón alterado en la producción de interleucinas inflamatorias, pero los resultados no han sido consistentes. Los estudios llevados a cabo en gemelos han demostrado mayor concordancia entre los monocigóticos en comparación con los dicigóticos.⁴² Sin embargo, otros estudios demostraron que el factor predictor independiente más fuerte de la aparición de la enfermedad es tener un padre con síndrome de intestino irritable,⁴³ lo que ha hecho pensar que el ambiente familiar, las conductas sociales aprendidas y la agregación de otros factores, como la somatización, pueden jugar un papel más relevante que los genes en la aparición del síndrome.⁴⁴

CONCLUSIÓN

Con todo lo anterior queda claro que no es posible determinar cuál es el factor causal del síndrome de intestino irritable. No existen factores fisiopatológicos independientes y todos interaccionan entre sí (**Figura 1**). El avance más importante que se ha registrado en el conocimiento de la fisiopatogenia del síndrome de intestino irritable en los últimos años es el reconocimiento de las interacciones complejas entre los diferentes factores que afectan la esfera biológica, psíquica y social, que resultan en la expresión de la enfermedad. Estas interacciones son multidirec-

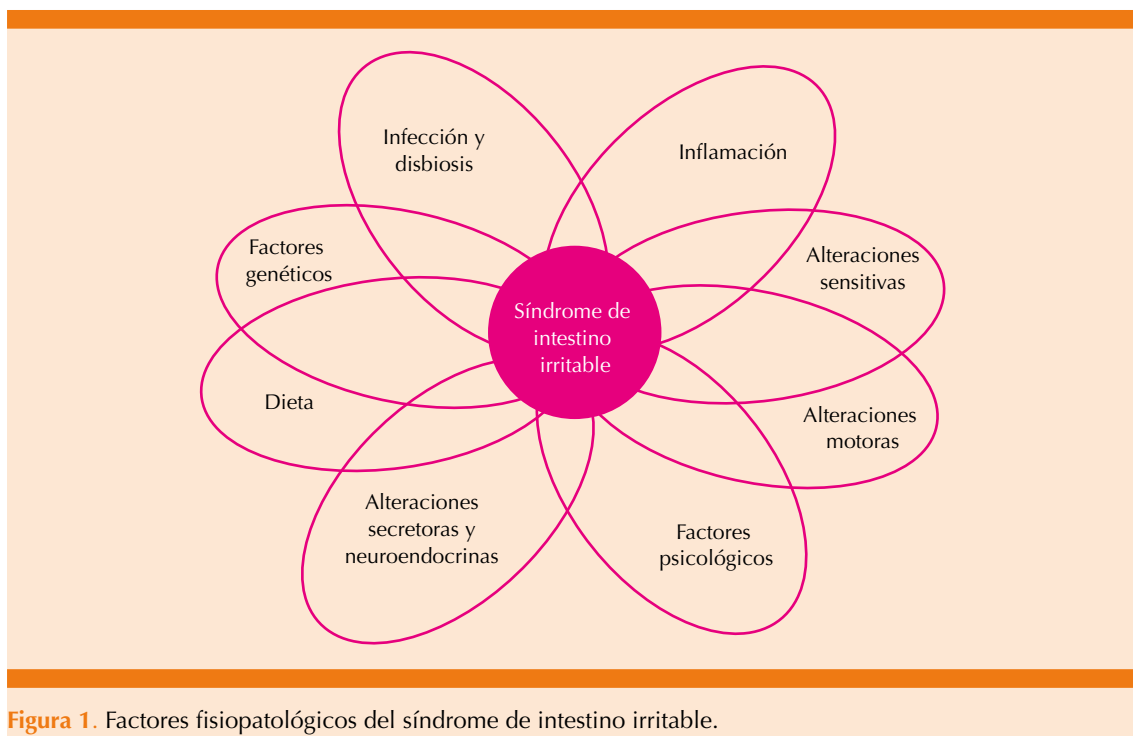


Figura 1. Factores fisiopatológicos del síndrome de intestino irritable.

cionales. El concepto de la interacción cerebro-intestino insiste en la estrecha comunicación a nivel sensitivo, motor y neuroendocrino, extendiéndose al sistema inmunológico e involucrando a la microbiota intestinal. Todo ello influido por el ambiente familiar y social en sujetos que muy probablemente tengan alguna susceptibilidad genética.

REFERENCIAS

1. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71-80.
2. Powell R. On certain painful afflictions of the intestinal canal. *Med Trans Roy Coll Phys* 1918;6:106-117.
3. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-9.
4. Marshall JA, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006;131:445-50.
5. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44.
6. Kanazawa M, Fukudo S. Relationship between infectious gastroenteritis and irritable bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol* 2014;7:14-8.
7. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, y cols. Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:96-134.
8. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:2219-41.
9. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:71-83.
10. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:240-8.
11. Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:296-302.
12. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016;22:2242-55.
13. Turcotte JF, Kao D, Mah SJ, Claggett B, et al. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013;77:624-30.
14. Qin SY, Jiang HX, Lu DH, Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:9472-9480.
15. Barbara G, Cremon C, Annese V, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2016;65:82-90.
16. Thomaidis T, Goetz M, Gregor SP, Hoffman A, et al. Irritable bowel syndrome and organic diseases: a comparative analysis of esophageal motility. *World J Gastroenterol* 2013;19:6408-15.
17. Dupont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, Dupont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014;89:119-123.
18. Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:521-31.



19. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:6031-43.
20. Nozu T, Okumura T. Visceral sensation and irritable bowel syndrome; with special reference to comparison with functional abdominal pain syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):122-7.
21. van Wanrooij SJ, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vanbrabant W, et al. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol* 2014;109:99-109.
22. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):119-21.
23. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dothel G, et al. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:308-15.
24. Keszthelyi D, Troost FJ, Simrén M, Ludidi S, et al. Revisiting concepts of visceral nociception in irritable bowel syndrome. *Eur J Pain* 2012;16:1444-54.
25. Eshraghian A, Eshraghian H. Interstitial cells of Cajal: a novel hypothesis for the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Can J Gastroenterol* 2011;25:277-9.
26. Yang B, Zhou XC, Lan C. Impact of the alterations in the interstitial cells of Cajal on intestinal motility in post-infection irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2015;11:2735-40.
27. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:131-9.
28. Kanuri N, Cassell B, Bruce SE, et al. The impact of abuse and mood on bowel symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome (IBS). *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1508-17.
29. Han B. Correlation between gastrointestinal hormones and anxiety-depressive states in irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2013;6:715-720.
30. Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners? *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:301-11.
31. Dragoş D, Ionescu O, Ojog DG, Tănăsescu MD. Psychoemotional features in irritable bowel syndrome. *J Med Life* 2012;5:398-409.
32. Lackner JM, Gudleski GD, Thakur ER, Stewart TJ, Iacobucci GJ, Spiegel BM. The impact of physical complaints, social environment, and psychological functioning on IBS patients' health perceptions: Looking beyond GI symptom severity. *Am J Gastroenterol* 2014;109:224-33.
33. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol* 2014;20:8837-45.
34. Thomas A, Quigley EM. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:166-71.
35. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-64.
36. Dainese R, Casellas F, Mariné-Barjoan E, et al. Perception of lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1167-75.
37. Yang J, Deng Y, Chu H, et al. The prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:262-268.
38. Reyes-Huerta JU, de la Cruz-Patiño E, Ramírez-Gutiérrez de Velasco A, Zamudio C y col. Intolerancia a la fructosa en pacientes con síndrome de intestino irritable; un estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:405-11.
39. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-1407.
40. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ 3rd. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000;75:907-12.

41. Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:833-41.
42. Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015;21:11353-61.
43. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799-804.