

María Baranguán Castro

Implantación de la dieta baja en
FODMAP en una población
pediátrica con trastornos de dolor
abdominal funcional y factores
predictivos de respuesta a esta
dieta.

Director/es
Ros Arnal, Ignacio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

IMPLANTACIÓN DE LA DIETA BAJA EN FODMAP
EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON
TRASTORNOS DE DOLOR ABDOMINAL
FUNCIONAL Y FACTORES PREDICTIVOS DE
RESPUESTA A ESTA DIETA.

Autor

María Baranguán Castro

Director/es

Ros Arnal, Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2021



**Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física**
Universidad Zaragoza

TESIS DOCTORAL

**IMPLANTACIÓN DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN UNA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON TRASTORNOS DE DOLOR
ABDOMINAL FUNCIONAL Y FACTORES PREDICTIVOS DE
RESPUESTA A ESTA DIETA**

MARÍA LUISA BARANGUÁN CASTRO



**Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza**

Tesis doctoral

**IMPLANTACIÓN DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN UNA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON TRASTORNOS DE DOLOR
ABDOMINAL FUNCIONAL Y FACTORES PREDICTIVOS DE
RESPUESTA A ESTA DIETA**

Presentada por

María Luisa Baranguán Castro

Licenciada en Medicina

Para optar al grado de DOCTORA POR LA UNIVERSIDAD DE
ZARAGOZA

Director de tesis: Dr. Ignacio Ros Arnal

Zaragoza 2021

Don Ignacio Ros Arnal, Doctor y Facultativo Especialista de Área de Pediatría en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

Certifica:

Que Doña María Luisa Baranguán Castro, Licenciada en Medicina y especialista en Pediatría, ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada “Implantación de la dieta baja en FODMAP en una población pediátrica con trastornos de dolor abdominal funcional y factores predictivos de respuesta a esta dieta”, dando su conformidad para que sea oportunamente defendida y juzgada para optar el grado de Doctora en Medicina por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste, de acuerdo con la legislación vigente, firma este certificado.

En Zaragoza, a 18 de enero de 2021

Dr. Ignacio Ros Arnal

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. Ignacio Ros Arnal, por su inestimable apoyo durante todo el proceso de elaboración de este proyecto, por guiarme en el aprendizaje de la gastroenterología pediátrica e impulsarme para seguir creciendo en mi formación, y por confiar en mí, animándome siempre a continuar en esto.

A la Dra. Ruth García Romero, por enseñarme tanto sobre gastroenterología pediátrica, siempre desde el cariño y la dulzura hacia los pacientes, y por su enorme colaboración en el desarrollo de este trabajo.

A los doctores Carlos Tutau Gómez, Lissette Delgado Sanzonetti, Helena Lorenzo Garrido y Pablo Oliver Goicolea por participar en este proyecto, permitiendo así que desarrollásemos este estudio multicéntrico.

Al Dr. Gerardo Rodríguez Martínez, por su ayuda en la elaboración de este trabajo.

A mis compañeros de pediatría del Hospital Infantil, y especialmente a mis compañeras de residencia, por compartir esos cuatro maravillosos años de aprendizaje y mantener esta bonita amistad que la pediatría ha forjado.

A todos los pacientes y sus familias que han participado en este proyecto, colaborando en todo momento.

A mis padres, por darme siempre todo su apoyo, por estar siempre ahí para mí y porque, gracias a ellos, hoy soy quién soy.

A mi hermano, por estar tan cerca a pesar de estar tan lejos.

A Christian, por ser mi apoyo en los buenos momentos, y especialmente en los no tan buenos, por no dejarme caer ni un solo día y no soltarme nunca de la mano.

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. TRASTORNOS DE DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL.....	3
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TDAF.....	5
1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LOS TDAF.....	6
1.2.1. Diferencias fisiopatológicas entre los distintos TDAF	12
1.3. TRATAMIENTO DE LOS TDAF	13
1.3.1. Tratamientos farmacológicos.....	13
1.3.2. Tratamientos no farmacológicos.....	14
1.3.2.1. Probióticos.....	14
1.3.2.2. Terapias psicológicas	15
1.3.2.3. Intervenciones dietéticas	16
2. DIETA BAJA EN FODMAP	17
2.1. FUNDAMENTOS DE LA DIETA BAJA EN FODMAP	17
2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS FODMAP	17
2.2.1. Monosacáridos: Fructosa	17
2.2.2. Disacáridos: Lactosa	18
2.2.3. Polioles.....	19
2.2.4. Oligosacáridos	20
2.2.4.1. Fructanos	20
2.2.4.2. Galactooligosacáridos.....	20
2.3. PARTICIPACIÓN DE LOS FODMAP EN LA APARICIÓN DEL DOLOR ABDOMINAL	21
2.4. DESARROLLO DE LA DIETA BAJA EN FODMAP	23
2.5. LIMITACIONES DE LA DIETA BAJA EN FODMAP	24

2.5.1. Repercusiones nutricionales	25
2.5.2. Relación con la Sensibilidad al gluten no celiaca	26
2.5.3. Modificación de la microbiota intestinal.....	28
3. EFICACIA DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN LOS TDAF.....	29
3.1. EFICACIA DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN ADULTOS CON SII.....	29
3.1.1. Eficacia a largo plazo de la dieta baja en FODMAP en adultos con SII.....	30
3.2. EFICACIA DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN NIÑOS CON TDAF	31
OBJETIVOS	35
1. OBJETIVO PRINCIPAL	37
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	37
MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
1. TIPO DE ESTUDIO.....	41
2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	41
3. DISEÑO DEL ESTUDIO	41
4. MATERIAL	42
4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	42
4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	42
4.2.1. Criterios de inclusión	42
4.2.2. Criterios de exclusión	42
4.3. DATOS CLÍNICOS RECOGIDOS.....	43
4.4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	46
4.5. TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO CON LACTULOSA	50
4.6. DISEÑO DE LA DIETA.....	51
4.7. DATOS RECOGIDOS TRAS LA REALIZACIÓN DE LA DIETA	53
5. MÉTODO	53

5.1. ANAMNESIS Y CONSULTA DE LA HISTORIA CLÍNICA.....	53
5.2. ENTREGA DEL “DIARIO DE SÍNTOMAS Y DEPOSICIONES”	54
5.3. REALIZACIÓN DEL TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO CON LACTULOSA.....	54
5.4. SEGUIMIENTO DE LA DIETA BAJA EN FODMAP	54
5.5. REEVALUACIÓN TRAS LA DIETA BAJA EN FODMAP	55
5.6. CRONOGRAMA	56
6. ASPECTOS ÉTICOS	57
6.1. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	57
6.2. CONFLICTO DE INTERESES	58
7. ESTADÍSTICA	58
RESULTADOS.....	59
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	61
1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES	61
1.2. CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LA MUESTRA	61
1.2.1. Características generales de la muestra.....	61
1.2.1.1. Género y edad	61
1.2.1.2. Antecedentes familiares.....	62
1.2.1.3. Antecedentes patológicos	63
1.2.2. Características generales del dolor abdominal	64
1.2.3. Otros síntomas	67
1.2.4. Exámenes complementarios realizados previamente	68
1.2.5. Tratamientos previos.....	68
1.2.6. Datos recogidos en el “Diario de síntomas y deposiciones” inicial.....	69
1.2.6.1. Intensidad y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal	69
1.2.6.2. Interferencia con la actividad diaria.....	70

1.2.6.3. Características de las deposiciones	70
1.2.6.4. Síntomas asociados al dolor abdominal	71
1.2.7. Resultados del test de hidrógeno espirado inicial	72
1.3. RESULTADOS TRAS EL SEGUIMIENTO DE LA DIETA.....	73
1.3.1. Datos recogidos en el “Diario de síntomas y deposiciones” final	73
1.3.1.1. Intensidad y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal	73
1.3.1.2. Interferencia con la actividad diaria	74
1.3.1.3. Características de las deposiciones	74
1.3.1.4. Síntomas asociados al dolor abdominal tras la dieta	76
1.3.2. Resultados del test de hidrógeno espirado tras la dieta.....	76
1.3.3. Respuesta de los pacientes a la dieta baja en FODMAP	77
1.4. PERCEPCIÓN DE LA DIETA POR PARTE DE LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS ...	78
2. ESTUDIO ANALÍTICO	80
2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MUESTRA ANTES Y DESPUÉS DE LA DIETA... 80	
2.1.1. Intensidad y frecuencia del dolor abdominal antes y después de la dieta	80
2.1.2. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes y después de la dieta	82
2.1.3. Características de las deposiciones antes y después de la dieta	83
2.1.4. Síntomas asociados al dolor abdominal antes y después de la dieta	84
2.1.5. Resultados del test de hidrógeno espirado antes y después de la dieta .	84
2.2. ESTUDIO COMPARATIVO ANTES Y DESPUÉS DE LA DIETA SEGÚN EL TIPO DE TDAF.....	87
2.3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES A LA DIETA.....	91

2.3.1. Características generales basales de los pacientes respondedores y de los no respondedores a la dieta baja en FODMAP	91
2.3.2. Características del dolor abdominal en respondedores y no respondedores	95
2.3.3. Datos recogidos en el “Diario de síntomas y deposiciones” inicial en pacientes respondedores y no respondedores	98
2.3.4. Test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores.....	101
2.4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA DIETA BAJA EN FODMAP	103
DISCUSIÓN	111
1. ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO	115
2. IMPLANTACIÓN DE LA DIETA BAJA EN FODMAP.....	123
3. RESPUESTA A LA DIETA BAJA EN FODMAP EN NUESTROS PACIENTES	126
4. PERCEPCIÓN DE LOS PACIENTES SOBRE LA DIETA BAJA EN FODMAP	133
5. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA DIETA BAJA EN FODMAP	135
CONCLUSIONES.....	145
ANEXOS.....	149
ANEXO I. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN	151
ANEXO II. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE EUSKADI	152
ANEXO III. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	153
ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES	158
ANEXO V. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MAYORES DE 12 AÑOS.....	160
BIBLIOGRAFÍA	163

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos recogidos inicialmente.....	43
Tabla 2. Criterios de Roma III para clasificar los TDAF	45
Tabla 3. Tabla de alimentos según su contenido en FODMAP	52
Tabla 4. Edad de la muestra	62
Tabla 5. Antecedentes patológicos (N=48 pacientes)	64
Tabla 6. Características generales del dolor abdominal.....	65
Tabla 7. Otros síntomas (N=48 pacientes)	67
Tabla 8. Exámenes complementarios realizados previamente (N=48).....	68
Tabla 9. Tratamientos previos (N=48)	69
Tabla 10. Intensidad del dolor y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal ...	69
Tabla 11. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria (N=48).....	70
Tabla 12. Características de las deposiciones según la Escala de heces de Bristol (N=48)	70
Tabla 13. Síntomas asociados al dolor abdominal (N=48)	71
Tabla 14. Resultados del test de hidrógeno espirado inicial.....	72
Tabla 15. Nivel basal de H ₂ , elevación máxima de H ₂ sobre el basal, nivel máximo de H ₂ y nivel máximo de CH ₄ en el test de hidrógeno espirado inicial	73
Tabla 16. Intensidad y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal tras la dieta	74
Tabla 17. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria tras la dieta (N=48)	74
Tabla 18. Características de las deposiciones según Escala de Bristol tras la dieta (N=48)	75
Tabla 19. Síntomas asociados al dolor abdominal tras la dieta (N=48)	76
Tabla 20. Resultados del test de hidrógeno espirado realizado tras la dieta	76

Tabla 21. Nivel basal de H ₂ , elevación de H ₂ sobre el basal, nivel máximo de H ₂ y nivel máximo de CH ₄ en el test de hidrógeno espirado realizado tras la dieta	77
Tabla 22. Intensidad del dolor abdominal antes y después de la dieta	80
Tabla 23. Frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal inicial y tras la dieta	81
Tabla 24. Interferencia del dolor con la actividad antes y después de la dieta (N=48) .	83
Tabla 25. Comparación de resultados de elevación máxima de H ₂ sobre el basal en test inicial y final de los pacientes positivos en test inicial	85
Tabla 26. Comparación de resultados de nivel máximo de H ₂ en test inicial y final de los pacientes positivos en test inicial.....	86
Tabla 27. Comparación de resultados de nivel máximo de CH ₄ en test inicial y final de los pacientes positivos en test inicial.....	87
Tabla 28. Cambios en la intensidad del dolor abdominal tras la dieta en los pacientes con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional	88
Tabla 29. Cambios en la frecuencia de episodios diarios de dolor abdominal tras la dieta en los pacientes con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional	88
Tabla 30. Cambios en los síntomas asociados al dolor abdominal antes y después de la dieta en los niños con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional.....	91
Tabla 31. Comparación entre respondedores y no respondedores según género.....	92
Tabla 32. Comparación entre respondedores y no respondedores según edad	92
Tabla 33. Comparación entre respondedores y no respondedores según antecedentes familiares de patología digestiva.....	93
Tabla 34. Comparación entre respondedores y no respondedores según antecedentes familiares de cefalea.....	93
Tabla 35. Comparación entre respondedores y no respondedores según antecedentes patológicos	94
Tabla 36. Comparación entre respondedores y no respondedores según características generales del dolor abdominal al inicio	94

Tabla 37. Comparación entre respondedores y no respondedores según localización del dolor abdominal	95
Tabla 38. Comparación entre respondedores y no respondedores según tipo de dolor abdominal.....	95
Tabla 39. Comparación entre respondedores y no respondedores según criterios de Roma III.....	96
Tabla 40. Comparación entre respondedores y no respondedores en el conjunto de pacientes con dispepsia funcional o SII.....	96
Tabla 41. Exploraciones complementarias realizadas antes del estudio en pacientes respondedores y no respondedores	97
Tabla 42. Comparación entre los pacientes respondedores y no respondedores en cuanto a tratamiento recibido previamente.....	97
Tabla 43. Tratamientos recibidos antes de iniciar el estudio en pacientes respondedores y no respondedores.....	98
Tabla 44. Intensidad y frecuencia del dolor abdominal ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores	98
Tabla 45. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores	99
Tabla 46. Comparación interferencia del dolor abdominal con la actividad ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores	99
Tabla 47. Características de las deposiciones según Escala de Bristol ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores	100
Tabla 48. Síntomas asociados al dolor abdominal ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores.....	100
Tabla 49. Resultados del test de hidrógeno espirado INICIAL en respondedores y no respondedores.....	101
Tabla 50. Niveles basales de H ₂ en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores	101

Tabla 51. Elevación máxima de H ₂ sobre el basal en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores.	102
Tabla 52. Nivel máximo de H ₂ en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores	102
Tabla 53. Niveles máximos de producción de CH ₄ en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores.	102
Tabla 54. Asociación de las variables analizadas con la mejoría del dolor abdominal tras la realización de la dieta	104
Tabla 55. Factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP	108
Tabla 56. Análisis de colinealidad de las variables consideradas factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP	109

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diario de síntomas y deposiciones	47
Figura 2. Escala Visual Analógica (EVA).	48
Figura 3. Escala de heces de Bristol modificada para niños.	49
Figura 4. Cronograma del estudio	56
Figura 5. Distribución de la muestra según género.....	62
Figura 6. Antecedentes familiares de patología digestiva	63
Figura 7. Antecedentes familiares de cefalea	63
Figura 8. Localización del dolor abdominal	66
Figura 9. Tipo de dolor abdominal	66
Figura 10. Clasificación del dolor abdominal según criterios de Roma III.....	67
Figura 11. Características de las deposiciones según Escala de heces de Bristol	71
Figura 12. Características de las deposiciones tras la dieta según la Escala de heces de Bristol.....	75
Figura 13. Pacientes respondedores y no respondedores a la dieta	78
Figura 14. Facilidad para seguir la dieta	78
Figura 15. Grado de cumplimiento de la dieta.....	79
Figura 16. Grado de satisfacción con la dieta.....	79
Figura 17. Intensidad del dolor abdominal antes y después de la dieta.....	81
Figura 18. Frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal antes y después de la dieta	82
Figura 19. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes y después de la dieta	82
Figura 20. Características de las deposiciones antes y después de la dieta	83
Figura 21. Síntomas asociados al dolor abdominal antes y después de la dieta (N=48)	84

Figura 22. Elevación máxima de H ₂ sobre el basal en test inicial y en test final de los pacientes positivos en test inicial.....	85
Figura 23. Nivel máximo de H ₂ en test inicial y en test final de los pacientes positivos en test inicial.....	86
Figura 24. Nivel máximo de CH ₄ en test inicial y en test final de los pacientes positivos en test inicial.....	87
Figura 25. Cambios en la interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes y después de la dieta en los niños con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional	89
Figura 26. Cambios en las deposiciones antes y después de la dieta en los niños con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional	90

ABREVIATURAS

AAP: Academia Americana de Pediatría

AF: Antecedentes familiares

AP: Antecedentes patológicos

APLV: Alergia a las proteínas de la leche de vaca

CRF: Factor liberador de corticotropina

DA: Dolor abdominal

DAF: Dolor abdominal funcional

DF: Dispepsia funcional

DE: Desviación estándar

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

EVA: Escala Visual Analógica

FII: Fosa ilíaca izquierda

FIV: Factor de inflación de la varianza

FODMAP: Monosacáridos, Disacáridos, Oligosacáridos y Polioles Fermentables

FOS: Fructooligosacáridos

FP: Factor predictivo

GOS: Galactooligosacáridos

HHS: Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

IBS-SSS: Cuestionario de gravedad del Síndrome de intestino irritable

MEAP: Proyecto del área mediterránea europea

NASPGHAN: Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
Pediátrica

RCT: Ensayo clínico controlado y aleatorizado

RIC: Rango intercuartílico

SGNC: Sensibilidad al gluten no celiaca

SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano

SII: Síndrome de intestino irritable

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

SNE: Sistema Nervioso Entérico

TDAF: Trastornos de dolor abdominal funcional

TGIF: Trastornos gastrointestinales funcionales

TH: Test de hidrógeno

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

INTRODUCCIÓN

1. TRASTORNOS DE DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

El dolor abdominal de larga evolución es un motivo de consulta habitual en las consultas de pediatría, y a pesar de que puede llegar a suponer una gran preocupación para el niño y su familia, en menos del 10-15% de los casos se debe a una causa orgánica (1).

En la mayoría de los pacientes con dolor abdominal crónico, nos encontraremos ante un trastorno de dolor abdominal funcional (TDAF), incluido dentro de los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF), que son un conjunto de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, que no se explican por alteraciones bioquímicas o estructurales. Estos trastornos pueden afectar negativamente a la calidad de vida del niño y su familia (2,3).

La nomenclatura utilizada para referirse al dolor abdominal crónico en pediatría ha ido modificándose a lo largo de los años. Inicialmente, se utilizaba el término “dolor abdominal recurrente”, introducido por Apley y Naish en 1958, e incluía a aquellos pacientes que hubieran presentado al menos tres episodios de dolor abdominal suficientemente grave como para afectar a su actividad, en un periodo de al menos tres meses (4). A pesar de que esta denominación surgió para indicar el criterio de inclusión en el estudio descriptivo llevado a cabo por Apley y Naish sobre dolor abdominal, posteriormente se popularizó dicha nomenclatura, utilizándose para identificar a niños con dolor abdominal de causa no orgánica. Sin embargo, esta definición no es correcta, pues “dolor abdominal recurrente” no distingue entre causa orgánica o funcional, por lo que el subcomité de dolor abdominal crónico de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) desaconsejaron su uso en 2005, favoreciendo la utilización del término dolor abdominal crónico para referirse a cualquier dolor abdominal de duración superior a 3 meses, y dolor abdominal funcional para indicar dolor abdominal en ausencia de alteración anatómica, histológica o inflamatoria (5,6).

Con la publicación de los criterios de Roma III en 2006 (7), se introdujo el término “Trastornos gastrointestinales funcionales relacionados con el dolor abdominal”, y se reconocieron 4 categorías dentro de estos trastornos; dispepsia funcional, síndrome de

intestino irritable (SII), migraña abdominal y dolor abdominal funcional. Cabe destacar la modificación con respecto al tiempo de evolución de los síntomas necesario para poder realizar el diagnóstico, que pasó de 3 a 2 meses (salvo en el caso de la migraña abdominal, para cuyo diagnóstico era necesario haber presentado 2 episodios en los últimos 12 meses).

Además, se establecieron una serie de signos y síntomas de alarma cuya ausencia apoyaría la causa no orgánica del dolor abdominal, favoreciendo el diagnóstico de trastorno gastrointestinal funcional. Estos signos de alarma incluían dolor abdominal persistente en el cuadrante superior o inferior derecho, disfagia, artritis, vómitos persistentes, retraso puberal o del crecimiento, dolor que despierta por la noche, sangrado gastrointestinal, alteraciones perianales, diarrea nocturna, pérdida involuntaria de peso, fiebre, o historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca o úlcera péptica.

En 2016 se presentaron los criterios de Roma IV (8), en los que se propone la modificación de la denominación de estos trastornos, pasando a llamarlos trastornos de dolor abdominal funcional (TDAF), término que se utiliza actualmente.

Con la publicación de estos últimos criterios, cambia el concepto existente sobre la necesidad de descartar patología orgánica para poder diagnosticar estos trastornos, abriendo la posibilidad a realizar un diagnóstico basado en los síntomas tras una valoración médica apropiada, sin necesidad de realizar pruebas o realizándolas de una manera más selectiva. Además, permiten el diagnóstico de un trastorno funcional en niños con otros trastornos orgánicos, como enfermedad celiaca o enfermedad inflamatoria intestinal, así como la presencia de varios trastornos funcionales en un mismo paciente (9).

Otra de las modificaciones que incorporan los nuevos criterios es la sustitución de la denominación “dolor abdominal funcional” por “dolor abdominal funcional no especificado”. Este cambio viene motivado porque observan que es habitual el uso del término “dolor abdominal funcional” para referirse a cualquiera de los tipos de trastornos funcionales de dolor abdominal. Se considera que esta confusión puede suponer un problema para la investigación y la clínica, por lo que recomiendan el uso

del nombre específico de cada trastorno, especialmente en investigación, pese a asumir que en la práctica clínica probablemente seguirá utilizándose el término dolor abdominal funcional. El resto de categorías (dispepsia funcional, SII y migraña abdominal) mantienen su denominación, pero cambian algunos de los criterios diagnósticos, tratando de optimizar así la clasificación de los pacientes (8).

En nuestro estudio, a pesar de que se utilizaron los criterios de Roma III para clasificar a los pacientes, por ser los criterios vigentes en el momento de inicio del estudio, hemos optado por emplear en el texto el término TDAF en lugar de TGIF relacionados con el dolor abdominal, por tratarse de la denominación más actualizada.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TDAF

Los trastornos de dolor abdominal funcional son frecuentes en la población pediátrica, y aunque es difícil conocer su prevalencia exacta, según un reciente metaanálisis que incluye 58 estudios de diversos lugares del mundo y casi 200.000 pacientes, ésta sería de aproximadamente un 13,5% (10). En el área mediterránea, según el estudio llevado a cabo por el grupo del proyecto del área mediterránea europea (MEAP), en el que se incluyeron 13570 niños escolares de entre 4 y 18 años de 9 países del área mediterránea de Europa, entre ellos España, se obtuvo una prevalencia de trastornos de dolor abdominal funcional del 8,1% en los niños de entre 4 y 10 años, y de 14,9% en los niños de entre 11 y 18 años, diagnosticándolos mediante los criterios de Roma III (11).

Dentro de los TDAF, siempre se había considerado el SII como el trastorno más frecuente. Sin embargo, los últimos estudios (12,13) señalan que, con la aparición de los criterios de Roma IV habría aumentado el diagnóstico de niños con dispepsia funcional, de manera que actualmente se considera que la dispepsia funcional sería más frecuente que el SII. Asimismo, existe mayor prevalencia de TDAF entre las mujeres con respecto a los varones (10,14).

Cabe destacar que los niños con TDAF muestran más riesgo de padecer síntomas depresivos, ansiedad, aislamiento social, y absentismo escolar, lo que conlleva un empeoramiento en la calidad de vida del niño y su familia (15).

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LOS TDAF

En las últimas décadas se ha profundizado en la investigación acerca de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a estos trastornos, con el objetivo de comprender mejor su naturaleza y sus posibles abordajes terapéuticos.

La hipótesis actual se basa en el modelo bio-psico-social, y propone que en la fisiopatología de los TDAF interaccionan diversos factores genéticos, ambientales y psicosociales, que sumados a experiencias vitales tempranas (experiencias vitales adversas, infecciones gastrointestinales, intolerancias alimentarias), favorecen la alteración del eje cerebro-intestino, el aumento de la permeabilidad intestinal, la activación inmune de la mucosa intestinal, las modificaciones en la microbiota y la aparición de hiperalgesia visceral, mecanismo central en la fisiopatología de los TDAF, aunque todos los factores pueden actuar en mayor o menor medida en cada paciente. (3,16–20).

Centrándonos en el eje cerebro-intestino, éste se basa en la relación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el Sistema nervioso entérico (SNE), que vincula los centros cognitivos y emocionales del cerebro con la función intestinal. También participan en este eje el sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). En el tracto gastrointestinal existen multitud de vías aferentes que envían señales al SNC continuamente, pero éstas no son percibidas de forma consciente, sino que son usadas de forma refleja para regular la motilidad, el flujo sanguíneo, o la secreción, entre otras funciones digestivas. Otras vías aferentes responden solo ante estímulos de alta intensidad, actuando como nociceptores, siendo estas señales percibidas como dolorosas. Además, existen algunas vías aferentes que habitualmente son insensibles a los estímulos mecánicos (conocidas como nociceptores silentes), pero que pueden activarse ante situaciones de inflamación o daño, dando lugar a cambios en la percepción dolorosa. Esto puede suponer que estímulos que habitualmente son inocuos se perciban como dolorosos, o bien que estímulos dolorosos se perciban de forma exagerada. Esta situación se conoce como hiperalgesia visceral, y juega un papel fundamental en la fisiopatología de los TDAF, pues estos niños presentarán una respuesta exagerada a los estímulos, tanto fisiológicos como nocivos. Además, esta

alteración de las vías aferentes puede conducir también a alteraciones de motilidad, debidas a hiperreflexia o disreflexia, lo que podría causar diarrea o estreñimiento. Estas alteraciones en las vías aferentes suelen instaurarse rápidamente ante situaciones de daño o inflamación, pero habitualmente son autolimitadas. Sin embargo, si se mantiene esta situación, pueden llegar a cronificarse, dando lugar a cambios plásticos neuronales en el SNC, conocido como sensibilización central, lo que puede modificar la percepción del dolor, favoreciendo la aparición de hiperalgesia visceral y los estados de dolor crónico (3,21–23).

Dentro del eje cerebro-intestino, actuaría también el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que se considera el coordinador de la respuesta del organismo ante situaciones de estrés, y en pacientes con SII parece que este eje podría ofrecer una respuesta excesiva ante estímulos estresantes. El hipotálamo, ante situaciones de estrés o ciertas emociones, produce factor liberador de corticotropina (CRF), que estimula la formación de ACTH por la hipófisis, y ésta a su vez la posterior liberación de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. El cortisol actúa sobre múltiples órganos, incluido el cerebro, pero, además, el CRF actúa directamente sobre el intestino, provocando alteraciones en la permeabilidad y la activación inmune intestinal (16,23,24).

Este aumento de la permeabilidad intestinal permitiría que los antígenos lumenales (patógenos, microbiota, nutrientes...) entrasen en contacto con el sistema inmune mucoso, favoreciendo la inflamación mucosa de bajo grado y la activación inmune intestinal, tanto celular, fundamentalmente mastocitos y células enterocromafines, como humoral, con la secreción de citoquinas proinflamatorias (16,18,25).

Los mastocitos juegan un papel fundamental en la activación inmune. Al activarse, los mastocitos liberan mediadores, fundamentalmente histamina, aunque también triptasas, citoquinas, prostaglandinas o factores de crecimiento neuronal, entre otros, que actúan sobre las terminaciones nerviosas aferentes, causando activación y sensibilización neuronal, y el reclutamiento y activación de nociceptores silentes, que provocará hiperalgesia visceral. Esta relación entre los mastocitos y las terminaciones nerviosas es bidireccional, de manera que esta activación neuronal supone la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos que actúan a su vez sobre los mastocitos, activándolos. Además del estrés y la consiguiente liberación de CRF, o los

neurotransmisores, otros desencadenantes de esta activación de los mastocitos serían inmunoglobulinas, lipopolisacáridos, o estímulos como la distensión intestinal. En los pacientes con SII se ha encontrado una mayor proporción de mastocitos en las proximidades de la innervación mucosa intestinal, así como niveles superiores de histamina, lo cual apoya su papel en la fisiopatología de los TDAF (16,18,26–29).

Otras de las células que parecen tener un rol importante en la activación inmune son las células enterocromafines. Éstas se encuentran en la mucosa intestinal, y ante ciertos estímulos luminales, como distensión, nutrientes o ciertas bacterias, secretan mediadores, fundamentalmente serotonina, aunque también otros como somatostatina, grelina o colecistoquinina. Estos mediadores pueden ejercer sus efectos sobre las terminaciones nerviosas de la mucosa intestinal, provocando alteraciones en la sensibilidad visceral, la motilidad y la secreción intestinal, pero también a nivel del SNC (16,18,25).

En el desarrollo de todas estas alteraciones del eje cerebro-intestino podrían influir ciertas experiencias vitales tempranas, como una gastroenteritis aguda o una cirugía digestiva, tras las que podría existir una persistencia de la inflamación de la mucosa intestinal, con un aumento de la permeabilidad que causaría la activación inmune de la mucosa intestinal, así como alteraciones en la microbiota, y todo ello favorecería la aparición de hiperalgesia visceral (3,27,30,31).

De igual modo, experiencias vitales traumáticas o estresantes, así como alteraciones psicológicas, podrían favorecer las alteraciones del eje cerebro-intestino. Las personas que han vivido experiencias traumáticas en su infancia o adolescencia pueden sufrir modificaciones en áreas del cerebro que intervienen en la amplificación central del dolor. También el estrés puede provocar esta amplificación, y esto significa que los pacientes prestan una mayor atención o hipervigilancia a los estímulos intestinales, además de experimentar fenómenos de anticipación. A esto se une que los pacientes con SII parecen tener una baja capacidad para afrontar el estrés y el dolor (16,27,32,33).

Además de estos cambios a nivel del SNC, el estrés y la ansiedad pueden provocar un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias y estimular el eje HHS, con la

consiguiente secreción de CRF, lo que favorece la activación inmune intestinal, alteraciones en la motilidad e hiperalgesia visceral (16,25).

La ansiedad es una comorbilidad frecuente en los niños con TDAF, mostrando mayores tasas de depresión y ansiedad que los controles sanos, además de presentar más riesgo de experimentar estos trastornos psiquiátricos a lo largo de su vida comparados con los controles (10,34). Estas alteraciones psiquiátricas parecen contribuir en gran medida en la persistencia de los síntomas de los TDAF, pues la ansiedad causa una hipervigilancia de los síntomas, lo que favorece que el niño experimente hiperalgesia, y ese dolor aumenta a su vez su ansiedad, entrando en un círculo difícil de solucionar (16).

Al margen de las circunstancias estresantes o las vivencias tempranas, también influirían en el desarrollo de estas alteraciones del eje cerebro-intestino ciertos factores genéticos. Esto puede intuirse ante la frecuente agrupación familiar de casos de SII, o la mayor probabilidad que tienen los niños cuyas madres sufren algún TGIF de padecer ellos mismos también algún trastorno funcional, como se ha descrito en algunos estudios, aunque en estos casos influirían también otros factores, como conductas aprendidas o factores estresantes (3,13,35). Además de estas observaciones, en los pacientes con SII se han encontrado ciertas alteraciones genéticas relacionadas con los receptores de serotonina (SLC6A4), mutaciones en los canales de sodio (SCN5A), polimorfismos en los receptores de colecistoquinina, alteraciones en genes relacionados con los factores de necrosis tumoral, o variantes de genes relacionados con la regulación inmune intestinal o con la síntesis de ácidos biliares, aunque algunos autores señalan que estas alteraciones genéticas desempeñarían un papel menor en el desarrollo de estos trastornos, siendo más importantes los cambios epigenéticos que podrían producirse sobre estos genes a causa de factores ambientales (20,36–38). También se han hallado ciertas variaciones genéticas en los pacientes con dispepsia funcional, aunque los datos no son concluyentes (39,40).

A todos estos factores que pueden alterar el eje cerebro-intestino, se une también la microbiota intestinal. Ésta interacciona localmente con los enterocitos y con el SNE, interviniendo así en la modulación de la barrera intestinal y en la respuesta inmune de la mucosa intestinal, pero también lo hace con el SNC mediante vías metabólicas y neuroendocrinas, pudiendo influir incluso en cuestiones como el comportamiento o los

procesos de aprendizaje. Cuando existe disbiosis intestinal, estas bacterias pueden generar cambios en la permeabilidad, motilidad y secreción intestinal, además de favorecer la activación inmune intestinal, lo que podría causar alteraciones en las vías nociceptivas, que contribuirían a la aparición de hiperalgesia visceral (18,23,41,42). Por otro lado, se ha planteado que la microbiota podría verse modificada por la dieta, situaciones de estrés o experiencias vitales tempranas, elementos que se han propuesto como factores implicados en el desarrollo de los TDAF (43).

Esta relación entre disbiosis y TDAF, especialmente en el caso del SII, se apoya en diversos estudios en los que han hallado diferencias entre la microbiota de niños y adultos con SII, comparada con la de controles sanos. En adultos con SII, se ha observado mayor cantidad de *Firmicutes* (*Dorea*, *Ruminococcus*, y *Clostridium*) y menor de *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*, comparándolos con controles sanos (43–45). En niños con SII, también se ha encontrado un aumento de *Firmicutes* (*Dorea* especialmente), *Gammaproteobacteria*, y *Haemophilus parainfluenzae*, y menor de *Bacteroidetes* y *Eubacterium* (46). No obstante, no está claro si estas diferencias son causa o consecuencia de estos trastornos (8).

En consonancia con el planteamiento que relaciona disbiosis y desarrollo de TDAF, se ha planteado también que la existencia de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) pudiera jugar un papel en la fisiopatología de los TDAF (16,20,47,48). Se conoce como SIBO a una presencia elevada de bacterias aeróbicas y anaeróbicas en el intestino delgado, habitualmente colonizado por un escaso número de bacterias (49). Esta alteración de la microbiota podría favorecer la aparición de alteraciones en la mucosa intestinal, como aumento de la permeabilidad, inflamación de bajo grado de la mucosa o activación inmune, que favorecerían las alteraciones en la motilidad intestinal y la aparición de hiperalgesia visceral.

En la literatura existen diversos estudios que describen una mayor prevalencia de SIBO en los pacientes con SII (50–52), si bien es cierto que otros contradicen estos resultados (53,54). Estas diferencias probablemente se deban al método diagnóstico empleado, pues, aunque se considera gold estándar el cultivo del aspirado duodenal-yeyunal, habitualmente se prefiere realizar el test de hidrógeno espirado con lactulosa o glucosa, por tratarse de una prueba más sencilla y barata, y no invasiva. A pesar de sus ventajas,

esta prueba está sujeta a una serie de limitaciones, como la falta de criterios unificados para su realización y para la interpretación de los resultados obtenidos, lo que conlleva una gran variabilidad de resultados en los diferentes estudios (55,56).

Por ejemplo, en el metaanálisis realizado recientemente por Chen et al. (50), en torno al 38% de los adultos con SII presentaban SIBO, aunque este porcentaje variaba según el método diagnóstico empleado, pasando de ser el 19% en los diagnosticados por cultivo de aspirado yeyunal al 40% en los que utilizaron test de hidrógeno espirado para el diagnóstico. Por su parte, Pimentel et al. (51) describieron una prevalencia de SIBO del 78% en pacientes con SII, diagnosticados mediante test de hidrógeno espirado con lactulosa. Al contrario, otros estudios no observan diferencias entre pacientes con SII y controles, como ocurre en el realizado por Posserud et al. (53), que muestra una prevalencia de SIBO en pacientes con SII y controles de 4 % y 4% respectivamente, al investigarlo mediante cultivo de aspirado yeyunal, o en el publicado por Walters et al. (54), en el que refieren una prevalencia de SIBO de 10% y 10% respectivamente al estudiarlo mediante test de hidrógeno espirado con lactulosa.

En pediatría también existen estudios evaluando la relación entre SIBO y TDAF, con resultados dispares. En el llevado a cabo por Scarpellini et al. (48), diagnosticaron SIBO mediante test de hidrógeno con lactulosa en 65% de los niños con SII, en comparación con 7% de los controles sanos, y en el de Collins et al. (57) aún obtuvieron porcentajes superiores, reportando que un 91% de niños con dolor abdominal funcional mostraban resultados compatibles con SIBO en el test con lactulosa, mientras que en los controles sanos la prevalencia de SIBO era de 35%. En cambio, en el publicado por Korterink et al. (58) con niños con TDAF, obtuvieron una prevalencia del 14,3% de SIBO diagnosticado con test de hidrógeno con glucosa, siendo más frecuente en los pacientes con SII.

Estas importantes diferencias entre los resultados de los diversos estudios, según el método diagnóstico empleado o los criterios diagnósticos elegidos, suponen una dificultad para establecer la relación causal SIBO-SII (52,59). Además, en esta relación entre SIBO y SII no está claro si el SIBO sería la causa de la aparición de SII, o si, por el contrario, serían las alteraciones propias del SII (alteraciones de motilidad, activación inmune intestinal, disbiosis, etc.) las que crearían un entorno propicio para el desarrollo de SIBO. Por todo ello, aunque parece claro que ciertas alteraciones en la microbiota

intestinal podrían desempeñar un papel en la fisiopatología de los TDAF, persisten muchas incógnitas en torno a la relación causal entre SIBO y estos trastornos, por lo que son necesarios más estudios al respecto (60,61).

1.2.1. Diferencias fisiopatológicas entre los distintos TDAF

Como se ha expuesto anteriormente, existen múltiples factores implicados en la etiopatogenia de los TDAF, y es probable que no todos ellos influyan en la misma medida en cada paciente. Incluso se ha propuesto que en algunos pacientes predominaría la disfunción cerebro-intestino, mientras que en otros cobraría mayor importancia la disfunción intestino-cerebro, subrayando así la idea de que el trastorno puede generarse inicialmente en un órgano u otro, aunque la relación entre ambos es bidireccional (20,21,62).

Así, parece ser que no hay un único mecanismo que explique la fisiopatología de todos los pacientes con TDAF. Además, los mecanismos expuestos anteriormente se han estudiado fundamentalmente en pacientes con SII, que es el trastorno más ampliamente investigado, y aunque se asume que los TDAF comparten mecanismos fisiopatológicos, también se han descrito ciertas diferencias entre ellos.

Por ejemplo, pese a que la hiperalgesia visceral estaría presente en todos los tipos de TDAF a lo largo de todo el tracto digestivo, según algunos autores se localizaría en mayor medida en diferentes puntos del tracto gastrointestinal según el tipo de trastorno. Así, los niños con SII muestran mayor hiperalgesia a nivel rectal, en los niños con dispepsia funcional parece existir una mayor hiperalgesia gastroduodenal, mientras que en los niños con dolor abdominal funcional no especificado existiría una hiperalgesia visceral generalizada, aunque de menor intensidad (27,33,63–66).

Otra de las cuestiones que se ha planteado recientemente es que las alteraciones en la permeabilidad intestinal, ampliamente demostradas en los pacientes con SII, podrían no estar presentes en los niños con dolor abdominal funcional (67).

Por su parte, en la dispepsia funcional existirían, además de los mecanismos descritos anteriormente, como hiperalgesia visceral o activación inmune de la mucosa intestinal, alteraciones en la acomodación gástrica y en la motilidad antroduodenal, junto con un

enlentecimiento del vaciado gástrico (7,64,68,69), y en el caso de la migraña abdominal, parece ser que podría compartir mecanismos fisiopatológicos con la cefalea migrañosa y el síndrome de vómitos cíclicos, pues todos ellos consisten en episodios periódicos, estereotipados y autolimitados, y podrían tener factores desencadenantes y síntomas similares (8,70).

1.3. TRATAMIENTO DE LOS TDAF

Para el control de los síntomas de los niños con TDAF se han sugerido múltiples estrategias terapéuticas, pero a pesar de ello, no existe un tratamiento que sea eficaz para todos los niños con TDAF ni hay consenso entre los expertos sobre qué opciones son las más recomendables (71).

Se han descrito posibles intervenciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, y se ha demostrado que las medidas no farmacológicas tendrían una eficacia similar a las farmacológicas, pero con la ventaja de generar menos efectos secundarios y obtener una mejor aceptación por parte del niño y su familia, por lo que actualmente se propone comenzar por las terapias no farmacológicas, y reservar los fármacos para aquellos casos que no respondan a las medidas previas (71,72).

1.3.1. Tratamientos farmacológicos

Se han planteado multitud de fármacos para mejorar los síntomas de los niños con TDAF, pero, a pesar de ello, según una reciente revisión Cochrane (73) publicada en 2017, no existe evidencia que apoye el uso de ninguno de ellos.

Como tratamiento antiespasmódico, se han propuesto varios fármacos, como el aceite de menta piperita, drotaverina, mebeverina o trimebutina, pero los estudios disponibles son escasos y no hay evidencia suficiente para recomendarlos como tratamiento de los TDAF (71,73).

También se ha sugerido el uso de fármacos antidepresivos, pues en estudios llevados a cabo con adultos afectados de SII, la administración de amitriptilina ha demostrado eficacia. Sin embargo, los estudios realizados en niños no han observado mejoría del

dolor abdominal con el uso de amitriptilina comparada con placebo (74,75), ni tampoco con el uso de citalopram comparado con placebo (76).

Otro fármaco propuesto ha sido la ciproheptadina, dado que es un antagonista de la serotonina, molécula que parece estar implicada en los mecanismos fisiopatológicos de los TDAF. A pesar de que parece obtenerse una mejoría en el dolor abdominal de los niños con TDAF, son necesarios más estudios al respecto (77).

La flunarizina, un bloqueante de los canales de calcio que se emplea como profilaxis de la cefalea migrañosa, ha sido investigada como una opción para la profilaxis de la migraña abdominal, con buenos resultados iniciales (78), aunque es preciso ampliar la investigación sobre este fármaco.

Asimismo, otros fármacos como melatonina, o antibióticos como rifaximina o cotrimoxazol, no han demostrado eficacia para el control de los síntomas en los niños con TDAF (71).

Por último, cabe destacar el papel del efecto placebo en los niños con TDAF. En un reciente metaanálisis plantean que aproximadamente un 41% de los niños con TDAF experimentan mejoría del dolor abdominal con placebo (79), una respuesta superior a la detectada en adultos (80), lo cual puede suponer un problema para la investigación, aunque no tanto para la práctica clínica (71).

1.3.2. Tratamientos no farmacológicos

1.3.2.1. Probióticos

Con respecto a la administración de probióticos, existen múltiples estudios que reflejan una mejoría de los síntomas tras administrar determinadas cepas de probióticos, como *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* DSM o ciertas mezclas de Bifidobacterias, en comparación con placebo, a niños con TDAF (81–84), pero a pesar de ello, el grado de evidencia de estos tratamientos es bajo-moderado, según una reciente revisión Cochrane publicada en 2017 (85), por lo que es necesario disponer de más estudios para poder apoyar su uso como tratamiento de primera línea. No obstante, ciertos autores los proponen como posible opción terapéutica en niños con SII o cuyos síntomas comenzaron tras una gastroenteritis aguda (71).

1.3.2.2. Terapias psicológicas

En los últimos años, se han propuestos varias terapias psicológicas o modificadoras del comportamiento para el tratamiento de los niños con TDAF.

La hipnosis podría ejercer su efecto reduciendo la hiperalgesia visceral, así como modificando los pensamientos negativos del niño acerca de su dolor abdominal. En una reciente revisión sistemática (86) hallaron que, los pacientes que recibieron hipnosis, indicaban una mejoría de los síntomas de dolor abdominal y de su calidad de vida, en comparación con el grupo control, tanto en terapias de hipnosis llevadas a cabo por un terapeuta de forma individual (87) o colectiva (88), como en terapias realizadas individualmente mediante la audición de un CD (89). Sin embargo, todavía son necesarios más estudios para apoyar el uso de estos procedimientos como tratamiento de primera línea (86).

También se ha planteado el uso de terapias psicológicas cognitivo-conductuales, que irían dirigidas a corregir comportamientos maladaptativos y pensamientos disfuncionales frente al dolor abdominal. Estas terapias usan técnicas como la identificación de los comportamientos del niño y de los padres ante los episodios de dolor abdominal, reorientándolos hacia la práctica de técnicas de relajación o de respiración, o por ejemplo el reemplazamiento de los pensamientos negativos en relación con el dolor abdominal por pensamientos positivos, junto con técnicas de distracción para afrontar los episodios de dolor (71). Se han publicado varios estudios que muestran mejoría en el control de los síntomas con estas técnicas (90–92), aunque se requieren más estudios que las apoyen.

Al margen de la medicina tradicional, también han aparecido publicaciones que proponen la realización de yoga (93,94), o el uso de la acupuntura (95) para disminuir el dolor abdominal en los niños con TDAF, y están emergiendo terapias alternativas como osteopatía, reiki o reflexología, aunque, antes de optar por estos tratamientos, sería necesario llevar a cabo estudios bien diseñados que exploren estos campos (96).

1.3.2.3. Intervenciones dietéticas

Una gran proporción de pacientes con TDAF, y más concretamente con SII, relacionan sus síntomas con la dieta. Entre el 20% y el 60% de los adultos con SII, y entre el 65% y 84% de los niños con SII, creen que sus síntomas son desencadenados por la ingesta de ciertos alimentos, y no es infrecuente que traten de controlar sus síntomas realizando algún cambio en su alimentación (97–100). Esto ha llevado a los profesionales a probar diversas modificaciones dietéticas con el objetivo de controlar los síntomas de dolor abdominal en los niños con TDAF.

Por ejemplo, se ha planteado la administración de suplementos de fibra, pero pese a que varios estudios han indicado mejoría en los síntomas de los pacientes tras administrarlos (101,102), una revisión Cochrane publicada en 2009 (103), una revisión sistemática publicada en 2012 (104) y posteriormente una nueva revisión Cochrane publicada en 2017 (85) indican que no hay evidencia para recomendar la suplementación con fibra en los niños con TDAF.

También se ha aconsejado la exclusión de ciertos alimentos (comida picante, alimentos muy grasos, chocolate o cafeína), así como de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pues éstos podrían desencadenar los síntomas de dolor abdominal (8,71). Asimismo, se ha sugerido la retirada de lactosa de la dieta, aunque según la revisión Cochrane citada anteriormente no se ha demostrado evidencia de que mejoren los síntomas con su eliminación (103), o la exclusión de fructosa, que en varios estudios prospectivos ha evidenciado mejoría de los síntomas (105,106), incluso en pacientes con test de hidrógeno espirado con fructosa negativo (107).

En los últimos años, ha suscitado gran interés la relación entre la restricción de determinados azúcares de la dieta y la mejoría de los síntomas de dolor abdominal, y ha surgido la denominada dieta baja en FODMAP (acrónimo en inglés de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polioles fermentables) (108–110). En adultos con SII, esta dieta ha sido ampliamente investigada, habiéndose observado en torno a un 70% de respuesta (110,111), y actualmente es una de las recomendaciones terapéuticas de la Asociación Dietética Británica en sus guías clínicas para el manejo dietético del SII,

publicadas en 2016 (112). En cambio, los estudios en población pediátrica son todavía escasos, aunque los disponibles muestran igualmente buenos resultados (113–115).

2. DIETA BAJA EN FODMAP

2.1. FUNDAMENTOS DE LA DIETA BAJA EN FODMAP

El término FODMAP surgió en 2004 en la Universidad de Monash, Australia, y es el acrónimo en inglés de “Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols” (Monosacáridos, Disacáridos, Oligosacáridos y Polioles Fermentables) (116). La primera publicación describiendo los FODMAP tuvo lugar en 2005, por Gibson y Sepherd (117), y en ella establecían la “hipótesis FODMAP”, según la cual señalaban a la dieta occidental actual, con alto contenido en FODMAP, como potencial factor ambiental que podría contribuir al desarrollo de la Enfermedad de Crohn.

Los FODMAP son hidratos de carbono de cadena corta, osmóticamente activos, y que son escasamente absorbidos y rápidamente fermentables por las bacterias intestinales. Esto implica, por un lado, que permanecen en la luz intestinal ejerciendo su efecto osmótico, lo cual provoca el paso de agua hacia la luz intestinal, y, por otro lado, que al no ser absorbidos pasan prácticamente intactos al colon, donde son fermentados por las bacterias colónicas dando lugar a la formación de gases y ácidos orgánicos, que causan distensión luminal y estimulación de los mecanorreceptores intestinales. Esta situación, en individuos que presentan hiperalgesia visceral, como son los niños con TDAF, podría desencadenar los síntomas de dolor abdominal (118–120).

2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS FODMAP

2.2.1. Monosacáridos: Fructosa

La fructosa se encuentra en la dieta bien como monosacárido libre, formando parte del disacárido sacarosa, o polimerizado formando fructanos. Como monosacárido libre, está presente en miel, frutas y verduras. También se encuentra en los jarabes de maíz altos en fructosa, que se utilizan para endulzar refrescos y bebidas con sabor a frutas, helados, o bollería, entre otros (117,121). En Estados Unidos se ha experimentado un aumento

del consumo de jarabe de maíz alto en fructosa de más de un 1000% entre 1970 y 1990, y representa el 40% de los edulcorantes calóricos en las comidas y bebidas estadounidenses (122). Su popularidad en la industria alimentaria se debe a su bajo coste y a su elevada capacidad endulzante comparada con el azúcar (123). En Europa se consume al menos un tercio menos que en Estados Unidos, siendo variable su consumo entre los diferentes países europeos, llegando a no utilizarse en algunos, sin ser éste el caso de España (124).

La absorción de la fructosa tiene lugar a través de 2 vías principalmente. Por un lado, mediante el transportador GLUT-5, que se encuentra en la membrana apical de los enterocitos a lo largo de todo el intestino delgado, en mayor proporción en duodeno y yeyuno proximal (125). GLUT-5 absorbe la fructosa mediante difusión facilitada. Es específico para la fructosa, pero saturable y con baja capacidad de absorción (118). Por otro lado, mediante el transportador GLUT-2, que es de alta capacidad, pero dependiente de glucosa (cotransporte). Se encuentra en la membrana basolateral de los enterocitos, y absorbe glucosa, galactosa y fructosa. En determinadas circunstancias, se ha descrito que también puede ubicarse en el borde apical del enterocito (126).

Cuando la fructosa es ingerida como sacarosa, es decir, en combinación equimolar con glucosa, se absorbe con alta eficiencia, mediante el cotransporte con glucosa. Sin embargo, cuando existe exceso de fructosa (por ejemplo, grandes cantidades de zumo), o fructosa en exceso de glucosa, (por ejemplo, en miel, higos...), su absorción se lleva a cabo por GLUT-5, con baja capacidad y saturable, por lo que si existe una elevada cantidad de fructosa libre, su malabsorción es universal (117,127). También puede influir en su absorción la presencia de sorbitol, que podría bloquear GLUT-5 y favorecer así la malabsorción de fructosa (128).

2.2.2. Disacáridos: Lactosa

La lactosa es un disacárido que se encuentra en la leche, y está compuesto por glucosa y galactosa. Para su absorción, requiere ser hidrolizada por la enzima lactasa, que se encuentra en el borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado, fundamentalmente en yeyuno e íleon proximal. Su actividad es máxima durante los

primeros años de vida del niño, y posteriormente va disminuyendo, en diferente proporción según factores étnicos (129,130).

Si existe un déficit de la enzima lactasa, no puede llevarse a cabo la hidrólisis de la lactosa y su posterior absorción, y se produce malabsorción de lactosa.

El déficit de la enzima lactasa puede ser:

- Déficit congénito de lactasa: Se trata de una patología genética con herencia autosómica recesiva muy poco frecuente, y consiste en una ausencia total o parcial de la enzima desde el momento del nacimiento.
- Déficit transitorio de lactasa: Sucede ante situaciones que alteran el borde en cepillo del enterocito, como por ejemplo una infección, celiaquía, o la enfermedad de Crohn, y es una condición transitoria.
- Hipolactasia tipo adulto: Supone una disminución progresiva de la actividad de la enzima lactasa en individuos predispuestos, normalmente a partir de los 5 años, y es la causa más frecuente de malabsorción de lactosa. Su prevalencia mundial es aproximadamente del 70%, aunque varía según factores genéticos y étnicos. En España es de aproximadamente el 30%. La aparición de síntomas tras la ingesta de lactosa dependerá de factores como la cantidad de lactosa ingerida, la microbiota intestinal, o el tiempo de tránsito orocecal, entre otros (128,129).

2.2.3. Polioles

Distinguimos varios tipos de polioles, también llamados polialcoholes. Pueden encontrarse naturalmente en los alimentos, o como edulcorantes en productos sin azúcar. Los más habituales en la dieta son sorbitol y manitol, pero también existen otros como lactitol, eritritol, maltitol, xilitol e isomalt. Naturalmente en los alimentos, el sorbitol está presente más frecuentemente en frutas (peras, manzanas), y el manitol en verduras (coliflor, setas), y pueden localizarse también como edulcorantes en chicles sin azúcar y otros dulces (119,127).

Los polioles se absorben mediante difusión pasiva en el intestino delgado, de forma lenta, y en población sana al menos el 70% de los polioles no son absorbidos, variando

este porcentaje en función de la cantidad de polioles ingerida (121). Además, el sorbitol dificulta la absorción de fructosa inhibiendo GLUT-5 (131).

2.2.4. Oligosacáridos

En cuanto a los oligosacáridos, según su composición, podemos distinguir entre fructanos y galactooligosacáridos:

2.2.4.1. Fructanos

Los fructanos están formados por la unión de unidades de fructosa y una unidad terminal de glucosa. Según su longitud, se clasifican en fructooligosacáridos (FOS) u oligofructosa, cuando constan de entre 2 y 9 unidades, o bien inulinas, cuando constan de 10 o más unidades. En este último caso, no se hablaría de oligosacárido, sino de polisacárido.

El organismo presenta una escasa capacidad para absorber fructanos (en torno al 5%), debido a que no dispone de enzimas para hidrolizar los enlaces glicosídicos. La mayoría de los fructanos en la dieta son FOS, y se encuentran fundamentalmente en trigo, centeno, alcachofas, ajo, o cebolla. El consumo de trigo ha aumentado mucho en las últimas décadas, con el incremento de la ingesta de pan, pizza o pasta, y también se ha incrementado el uso de fructanos en la industria alimenticia debido a sus efectos prebióticos (117,119,130,132). A esto se suma que el trigo moderno, cuyo consumo es el más extendido, contiene una mayor cantidad de fructanos que otros trigos más antiguos, como la espelta. Asimismo, los cambios en las técnicas de elaboración del pan también han influido en su contenido de fructanos, pues el uso de levaduras químicas, en detrimento del empleo de masa madre de larga fermentación, también supondría un incremento en la cantidad de FODMAP, ya que con el uso de masa madre, durante el proceso de fermentación las bacterias degradan los fructanos (133,134).

2.2.4.2. Galactooligosacáridos

Los galactooligosacáridos (GOS) son polímeros de galactosa unidas a una glucosa terminal. El organismo no dispone de la enzimas alfa-galactosidasa necesaria para su hidrólisis, por lo que los GOS llegan al colon intactos.

Los GOS están presentes en la dieta fundamentalmente en legumbres, frutos secos, cebolla, col y productos de soja (117,119,130).

2.3. PARTICIPACIÓN DE LOS FODMAP EN LA APARICIÓN DEL DOLOR ABDOMINAL

Los FODMAP se caracterizan por ser escasamente absorbidos y rápidamente fermentables por las bacterias intestinales. Al no absorberse adecuadamente, permanecen más tiempo en la luz intestinal, ejerciendo un efecto osmótico, que favorece la secreción aumentada de fluidos. Esto provocará distensión luminal, lo cual puede desencadenar la aparición de dolor abdominal, además de favorecer un aumento de la llegada de agua al colon (135). Esto se comprobó mediante un estudio realizado por Barret et al. (136) con pacientes ileostomizados, en los que objetivó un aumento de salida de líquido y de sustratos fermentables a través de la ileostomía tras la ingesta de una dieta con alto contenido en FODMAP, comparado con la ingesta de una dieta baja en FODMAP.

Además, al no ser absorbidos, estos hidratos de carbono llegan al colon, donde entran en contacto con las bacterias colónicas allí presentes, y son fermentados por éstas, con la consiguiente producción de ácidos grasos de cadena corta y gases (fundamentalmente hidrógeno y metano), que provocarán igualmente distensión luminal (137).

Estos ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato, acetato) habitualmente ejercen efectos beneficiosos en el intestino. El butirato sirve como fuente de energía para los enterocitos, además de preservar la salud intestinal, y el propionato y el acetato mantienen efectos inmunomoduladores y epigenéticos. Sin embargo, su exceso favorece la motilidad intestinal, la activación de los mastocitos, y la secreción de histamina, lo que aumentaría la sensibilidad visceral (111,120,138). En el estudio realizado por McIntosh et al. (139) observaron una disminución de la cantidad de histamina en orina en los pacientes que siguieron una dieta baja en FODMAP, y un ligero aumento de la misma en los pacientes que siguieron una dieta con alto contenido en FODMAP. Este aumento de histamina podría estar producido, o bien por el efecto de los ácidos grasos de cadena corta generados tras la fermentación, que podrían activar los

mastocitos (140), o bien podría ser que la degranulación de los mastocitos se debiera al estímulo mecánico tras la distensión luminal (139,141).

En cuanto a la producción de gases comentada, en el trabajo de Ong et al. (142) reportaron un aumento en la producción de hidrógeno tras seguir una dieta con elevado contenido en FODMAP, comparado con la de una dieta baja en FODMAP, tanto en pacientes con SII como en controles sanos.

Además, en los casos en los que exista sobrecrecimiento bacteriano, la fermentación de estos hidratos de carbono se producirá antes de su llegada al colon, con lo que aumentará la formación de gases y la distensión luminal. Asimismo, la llegada de estos carbohidratos sin absorber al intestino delgado distal serviría como sustrato para estas bacterias, favoreciendo su expansión (117,143).

A pesar de que todos estos efectos de la ingesta de FODMAP resultan en distensión luminal, parece ser que no es la distensión en sí misma lo que desencadenaría los síntomas en los pacientes, sino la estimulación de los mecanorreceptores del intestino a causa de dicha distensión, que será percibida como dolor abdominal por los pacientes que presentan hiperalgesia visceral (120). Esto pudo comprobarse en un estudio en el que administraron una bebida con fructosa a pacientes con SII y a controles sanos, en el que objetivaron que, tras su ingesta, ambos grupos presentaron un aumento del contenido de líquidos en el intestino delgado, así como un aumento de la producción de gases medido mediante test de hidrógeno. Sin embargo, pese a que mostraban resultados similares tanto en la resonancia magnética como en el test de hidrógeno, solo los pacientes con SII, que tendrían hiperalgesia visceral, referían síntomas (144).

Por otro lado, se ha propuesto que el aumento en la motilidad gastrointestinal también podría jugar un papel en el mecanismo de acción de los FODMAP. En el estudio llevado a cabo por Madsen et al. (145) se advirtió que el tiempo de tránsito intestinal tras la ingesta de una mezcla de fructosa y sorbitol, comparado con la ingesta de glucosa, disminuía en individuos sanos, lo cual dificulta su absorción y permite la llegada de éstos al colon, donde son fermentados. También se observó que el tiempo de vaciado gástrico era normal, por lo que la diferencia sería debida a la disminución del tiempo de tránsito

intestinal. Estos hallazgos no se han demostrado en otros estudios, por lo que falta evidencia que permita afirmar la implicación de este mecanismo (146).

2.4. DESARROLLO DE LA DIETA BAJA EN FODMAP

Al seguir una dieta baja en FODMAP, se reducen los hidratos de carbono de cadena corta osmóticamente activos en el intestino, con la consiguiente reducción de la secreción de líquido intraluminal, y, por otro lado, entran en contacto menos hidratos de carbono con las bacterias colónicas, por lo que se reduce su fermentación, y, por ende, la producción de gases y ácidos grasos de cadena corta. Todo ello contribuye a disminuir la distensión luminal, y esto, en pacientes con hiperalgesia visceral, se traduce en una mejoría de los síntomas de dolor abdominal (110).

A la hora de poner en práctica esta dieta, suele plantearse como un proceso compuesto por 3 fases (eliminación, reintroducción, y personalización), en las que los pacientes deben ser guiados por nutricionistas expertos (127,147–150).

La primera fase, conocida como de eliminación, o fase restrictiva, consiste en eliminar de la dieta los alimentos con alto contenido en FODMAP, y suele durar entre 2 y 6 semanas. En la mayoría de estudios la mejoría de los síntomas ocurre en la primera semana de seguimiento de la dieta baja en FODMAP, debido a los cambios osmóticos, pues los efectos sobre la microbiota pueden necesitar más tiempo para producirse (99,151,152). Esta fase puede considerarse como la prueba diagnóstica para evaluar si el paciente es sensible a los FODMAP de la dieta (111).

El motivo por el que se plantea inicialmente la retirada de todos los FODMAP es que sus efectos son aditivos y dosis-dependientes, es decir, la ingesta simultánea de todos ellos, así como las cantidades ingeridas, son relevantes para la aparición de síntomas, por lo que se obtendrá un mayor control de los síntomas de esta forma. De igual modo, la ingesta conjunta con otros alimentos, la actividad enzimática intestinal, o la ingesta concomitante de microorganismos con enzimas capaces de hidrolizar esos hidratos de carbono influyen en la capacidad de provocar los síntomas, aparte, obviamente, de la existencia de hipersensibilidad visceral y de la microbiota del paciente (121,137,138). Si tras llevar a cabo esta fase restrictiva el paciente no experimenta mejoría, se

recomienda suspender la dieta. En cambio, si muestra buena respuesta, una vez finalizada se progresa a la segunda fase (152).

La segunda fase, conocida como de reintroducción, consiste en la incorporación progresiva de los distintos FODMAP retirados previamente, para tratar de identificar la tolerancia individual a los diferentes grupos de FODMAPs, con el propósito de lograr la máxima diversidad posible en la dieta, manteniendo bajo control los síntomas gastrointestinales. La reintroducción debe llevarse a cabo en pequeñas dosis, que se irán aumentando progresivamente según tolerancia, y de forma individual con cada grupo de FODMAP. Si existe buena tolerancia, se aumentará progresivamente la cantidad ingerida, y se probarán distintas elaboraciones y combinaciones entre los grupos de FODMAP, según los hábitos culinarios de cada paciente, pues diferentes elaboraciones de un mismo alimento pueden contener distinta cantidad de FODMAP, y al contrario, si al reintroducir uno de los grupos reaparecen los síntomas, es preferible esperar y reintentarlo más adelante (119,149,153–155).

Por último, la tercera fase sería la de personalización de la dieta, que consiste en ampliar la variedad de grupos de FODMAP en la dieta al máximo, únicamente eliminando aquellos grupos de FODMAP que se han relacionado con la aparición de síntomas durante la fase de reintroducción, o reduciendo la cantidad ingerida según el umbral de tolerancia individual (127,149).

2.5. LIMITACIONES DE LA DIETA BAJA EN FODMAP

A pesar de que en la mayoría de estudios que abordan el uso de la dieta baja en FODMAP se obtienen buenos resultados en el control de los síntomas, y existe una buena aceptación de esta intervención dietética como medida terapéutica para el SII, la dieta baja en FODMAP no está exenta de críticas o preocupaciones sobre los efectos que pudiera provocar a nivel nutricional, o sobre la microbiota de los pacientes. Además, algunos autores han planteado dudas sobre el posible papel que pudiera jugar la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) en la respuesta de los pacientes a la dieta baja en FODMAP.

2.5.1. Repercusiones nutricionales

Puesto que se trata de una dieta restrictiva, se ha planteado la posible aparición de carencias nutricionales debidas al seguimiento de la dieta baja en FODMAP, especialmente si este proceso no es guiado por un nutricionista, si se alarga demasiado la fase restrictiva o bien si no se diversifica suficientemente la dieta en la fase de personalización. Esta preocupación se ha centrado fundamentalmente en la ingesta de fibra, calcio y hierro.

Los estudios disponibles sobre la posible disminución en la ingesta de fibra al seguir una dieta baja en FODMAP son contradictorios. Aunque algunos han advertido una disminución de la ingesta de fibra durante la fase restrictiva de la dieta (156), en la mayoría no se han evidenciado cambios (157–160) o estos cambios se han corregido en la fase de reintroducción (161), especialmente si los pacientes son guiados por nutricionistas expertos, y se efectúa una adecuada sustitución de los alimentos excluidos por otros con cantidades similares de fibra, y posteriormente se lleva a cabo la fase de reintroducción correctamente (111).

Sobre el calcio, en algunos estudios se ha descrito una disminución en su ingesta debido fundamentalmente a la restricción de los lácteos con lactosa, pues la lactosa ayuda a la absorción del calcio, así como a la falta de sustitución de los alimentos excluidos por otros con alto contenido en calcio (146,162). Sin embargo, en otros trabajos no se ha confirmado esta reducción en la ingesta de calcio (157,161). Un adecuado asesoramiento dietético normalmente solventaría este problema.

Respecto a la ingesta de hierro, no se han demostrado diferencias comparando la dieta baja en FODMAP con el grupo control (157,160,163), y en relación con otros micronutrientes, un reciente estudio indicó que, tras 4 semanas de dieta baja en FODMAP, únicamente se identificó una disminución significativa de riboflavina (164).

En algunos estudios se ha puesto de manifiesto una discreta disminución del aporte energético durante la dieta baja en FODMAP en la fase restrictiva (156), no así en otros, que no han hallado diferencias con el grupo control (158,159,163). También se ha señalado una disminución de la ingesta de hidratos de carbono en la fase restrictiva, sin identificar alteraciones significativas en la ingesta de lípidos o proteínas (149,160,163).

Sin embargo, a largo plazo y una vez alcanzada la fase de personalización de la dieta, no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a energía o macronutrientes (157).

Otra duda que se ha planteado es la posible afectación del peso de los pacientes, especialmente importante cuando se trata de población pediátrica. Aunque algunos autores han descrito una disminución del peso con el seguimiento de la dieta baja en FODMAP (163), probablemente debido a una menor ingesta calórica (164), en otros estudios, incluido uno con población pediátrica, no se han objetivado modificaciones con respecto al peso (115,139,162,165,166). De nuevo, esta cuestión puede mitigarse con un buen asesoramiento nutricional durante la fase restrictiva.

Por lo tanto, parece razonable concluir que una dieta baja en FODMAP, con un adecuado seguimiento por parte de un nutricionista y una reintroducción de alimentos lo más amplia posible, no supondría un riesgo nutricional importante para los pacientes (111).

Mención aparte merece la posible aparición o refuerzo de trastornos de la conducta alimentaria (TCA), como ortorexia nerviosa o trastornos de evitación/restricción de la ingesta de alimentos, que según algunos autores podrían verse favorecidos por el seguimiento de una dieta restrictiva como es la dieta baja en FODMAP. Aunque no hay por el momento ninguna publicación que relacione la dieta baja en FODMAP con la ortorexia, debe vigilarse la aparición de conductas restrictivas exageradas para evitar el desarrollo de estos trastornos, y evitarse el uso de esta dieta en personas que ya los padezcan (111,120,167).

2.5.2. Relación con la Sensibilidad al gluten no celiaca

La Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) es un síndrome que consiste en la aparición de síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, distensión, diarrea o estreñimiento, y extraintestinales, como astenia, cefalea, confusión, bradipsiquia, ansiedad, insomnio, artralgias o urticaria, en relación con la ingesta de gluten, habiéndose excluido el diagnóstico de enfermedad celiaca y de alergia al gluten. Su diagnóstico es clínico, tras comprobar la reducción de los síntomas al retirar el gluten de la dieta, y su incremento tras reintroducir el gluten, según se indica en los criterios de los expertos de Salerno (168–171).

Existe controversia sobre el posible papel que pudiera jugar la SGNC en la mejoría de los síntomas de los pacientes que siguen la dieta baja en FODMAP, pues en ésta se excluye el trigo, y, por consiguiente, en gran medida el gluten. A la inversa, también se plantea la posible influencia de la restricción de FODMAP en la mejoría de los pacientes con SGNC (171,172). De hecho, según varios estudios, al menos parte de los pacientes con SGNC mejoran gracias a la retirada de los oligosacáridos presentes en el trigo, independientemente de la ingesta de gluten. Esto se vio reflejado en el estudio cruzado desarrollado por Skodje et al. (173), en el que incluyeron pacientes que seguían una dieta sin gluten tras haberse diagnosticado ellos mismos de SGNC, y tras dividirlos en 3 grupos, les administraron aleatoriamente gluten, fructanos y placebo, reportando un mayor incremento en los síntomas al ingerir fructanos, lo que sugiere que la retirada de los FODMAP podría estar detrás de la mejoría de los síntomas de los pacientes con SGNC. Tampoco Biesiekierski et al. (174) encontraron evidencia de aparición de síntomas al introducir el gluten en pacientes con SGNC que estaban siguiendo una dieta baja en FODMAP. Por su parte, Zanini et al. (175) en un ensayo aleatorizado, cruzado y a doble ciego, con pacientes que seguían una dieta sin gluten por presentar SGNC, les administraron unas bolsitas con harina con gluten y otras sin gluten, que debían repartir en sus comidas, y demostraron que solo un tercio de ellos identificaba la ingesta de gluten por la aparición de los síntomas.

Dado el solapamiento existente entre los síntomas de SII y de SGNC, y también entre la dieta sin gluten y la dieta baja en FODMAP, se plantea la posibilidad de que algunos pacientes diagnosticados de SGNC sean realmente pacientes con SII, que mejoran al retirar el gluten debido a la menor ingesta de FODMAP, y que, por el contrario, algunos pacientes diagnosticados de SII mejoran con la retirada del trigo de la dieta, porque realmente tendrían SGNC (118,176).

Algunos autores sugieren que tanto la dieta sin gluten como la dieta baja en FODMAP podrían plantearse como opción terapéutica en los pacientes con SII, tras haber corregido hábitos poco saludables y haber seguido las recomendaciones dietéticas habituales para SII, y proponen decantarse por una u otra en función de si el paciente relaciona los síntomas con la ingesta de alimentos con gluten o de alimentos con alto

contenido en FODMAP, si predominan los síntomas gastrointestinales o los extraintestinales, así como según las preferencias del paciente y del médico (177).

Al margen del gluten y los FODMAP, existen otros elementos en el trigo, como la aglutinina de germen de trigo, y los inhibidores de la amilasa y de la tripsina, que también podrían participar en la aparición de sintomatología intestinal y extraintestinal, debido a una modulación de la permeabilidad intestinal, de la microbiota, y la activación inmune, que actuarían sobre el eje cerebro-intestino (168).

2.5.3. Modificación de la microbiota intestinal

Un posible efecto a largo plazo que ha merecido multitud de estudios y consideraciones es la modificación de la microbiota intestinal debida al seguimiento de la dieta baja en FODMAP, fundamentalmente causada por la disminución en la ingesta de ciertos FODMAP (fructanos y GOS) que actúan como prebióticos, favoreciendo el aumento de flora beneficiosa (45,127).

Varios estudios han señalado una disminución en la concentración de bacterias beneficiosas, especialmente bifidobacterias, tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP (139,163,178). Otras bacterias favorables que se han visto reducidas en algunos estudios tras la dieta son bacterias productoras de butirato (*Faecalibacterium prausnitzii*), y bacterias degradadoras de mucina (*Akkermansia muciniphila* y *Ruminococcus gnavus*) (178,179). También se ha sugerido que la reducción relativa de estas bacterias beneficiosas podría dar lugar a que bacterias supuestamente desfavorables, como *Ruminococcus Torques*, ocuparan el nicho metabólico que dejarían libre (178).

Asimismo, se ha mostrado preocupación por la posible disminución de ácidos grasos de cadena corta derivados de la fermentación de los hidratos de carbono, pues estos ácidos ejercen funciones beneficiosas para el organismo, siendo el principal nutriente de los colonocitos. Sin embargo, en la literatura se encuentran resultados dispares en cuanto a la disminución de éstos tras la dieta baja en FODMAP (111,163,178).

Para tratar de contrarrestar el supuesto efecto negativo de la dieta baja en FODMAP sobre la microbiota, algunos autores han propuesto el uso de probióticos asociados a la

dieta baja en FODMAP (159), y otros plantean la posibilidad de mantener la ingesta de lactosa durante la dieta baja en FODMAP para favorecer la preservación de las Bifidobacterias (180). No obstante, los resultados de los estudios que versan sobre las modificaciones en la microbiota y sus metabolitos tras la dieta baja en FODMAP no son concluyentes, además de desconocerse el significado clínico de los cambios observados, sus consecuencias para la salud, o si su efecto es duradero tras el seguimiento de la dieta. Además, se ha descrito una mayor inestabilidad temporal y ante cambios en la dieta en la composición de la microbiota de los pacientes con SII, comparada con personas sanas, por lo que es poco probable que estas modificaciones de la microbiota persistan tras la reintroducción de los distintos FODMAP (45,111,120,127,149).

3. EFICACIA DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN LOS TDAF

3.1. EFICACIA DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN ADULTOS CON SII

En las últimas décadas se han desarrollado multitud de estudios acerca de la dieta baja en FODMAP en adultos con SII, mostrando buenos resultados.

En 2015 Marsh et al. (181) realizaron el primer metaanálisis sobre la dieta baja en FODMAP como tratamiento para pacientes con SII. Incluyeron 6 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RCT), así como 2 estudios de intervención cruzada a doble ciego y 2 a ciego simple, 2 estudios prospectivos observacionales, 2 retrospectivos, 8 series de casos y 1 estudio comparativo no randomizado. Hallaron diferencias significativas en cuanto a mejoría del dolor abdominal y distensión abdominal tras la administración de la dieta, mejoría en el control global de síntomas, así como en la calidad de vida de estos pacientes, concluyendo que existía evidencia para apoyar esta dieta como tratamiento para reducir los síntomas en pacientes con SII.

En 2017 Schumann et al. (99) publicaron otro metaanálisis, en el que analizaron 9 RCT. De ellos, 2 comparaban dieta baja en FODMAP frente a dieta habitual, 2 frente a la dieta recomendada habitualmente para SII, 2 frente a dieta habitual occidental (americana o australiana) siendo administrados todos los alimentos por los investigadores, 1 frente a dieta alta en FODMAP, 1 frente a las recomendaciones modificadas NICE para SII, y 1

frente a una dieta “control”. Encontraron diferencias significativas en cuanto a mejoría de los síntomas digestivos, dolor abdominal, y calidad de vida en los pacientes con SII tras seguir una dieta baja en FODMAP, sin reportar efectos adversos.

Ese mismo año, Altobelli et al. (110) llevaron a cabo un metaanálisis en el que incluyeron 6 RCT (3 de ellos comparaban la dieta baja en FODMAP con la dieta tradicional para el SII, y 3 con una dieta alta en FODMAP) y 6 estudios de cohortes, mostrando en todos ellos una reducción significativa del dolor abdominal y la distensión al seguir la dieta baja en FODMAP.

En 2018 se publicó el metaanálisis realizado por Dionne et al. (182), en el que evaluaba la eficacia de la dieta baja en FODMAP y de la dieta sin gluten para el tratamiento del SII. Se incluyeron 7 RCT sobre dieta baja en FODMAP y 2 RCT sobre dieta sin gluten. En los 2 RCT sobre dieta sin gluten, no hallaron diferencias estadísticamente significativas en el control de los síntomas, por lo que indican que no existe evidencia para recomendarla como tratamiento del SII. De los 7 RCTs sobre dieta baja en FODMAP, 2 la comparaban con dieta habitual, 3 con dietas alternativas, 1 con dieta alta en FODMAP, y 1 comparó los síntomas al administrar un suplemento con FODMAP frente a placebo, a pacientes que habían mejorado previamente tras seguir la dieta baja en FODMAP. En este metaanálisis observaron que la dieta baja en FODMAP asociaba mejoría global en el control de los síntomas comparada con los controles. Sin embargo, refieren también que el grado de evidencia es bajo, debido fundamentalmente a los diferentes tipos de grupo control de los diversos estudios, y al relativamente bajo número de pacientes que reportan una mejoría global. No obstante, a pesar del bajo grado de evidencia, los autores concluyen que la dieta baja en FODMAP es el tratamiento dietético disponible con mayor evidencia de eficacia para los pacientes con SII.

3.1.1. Eficacia a largo plazo de la dieta baja en FODMAP en adultos con SII

La mayoría de estudios realizados sobre la dieta baja en FODMAP se centran en los efectos que ejerce esta dieta sobre los síntomas gastrointestinales a corto plazo, pero son menos los trabajos publicados sobre sus efectos a largo plazo, limitándose a un seguimiento entre 6 y 24 meses en su mayoría. A pesar de ello, se han obtenido buenos

resultados en gran parte de los estudios desarrollados en adultos, siendo los síntomas mejor controlados el dolor abdominal, la distensión y los gases (149).

En el estudio llevado a cabo por De Roest et al. (108), un 72% de los pacientes con SII mostraban mejoría de los síntomas tras una media de 16 meses de seguimiento de la dieta, resultados comparables con los obtenidos en otros trabajos (157,183). Asimismo, en el estudio realizado por Schuman et al. (184), aproximadamente el 80% de los pacientes con SII refirió buen control de los síntomas con la dieta a los 3 meses, manteniéndose tras 24 meses de seguimiento, resultado similar al obtenido por Bellini et al. (166).

3.2. EFICACIA DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN NIÑOS CON TDAF

Los estudios sobre dieta baja en FODMAP en niños con TDAF son mucho más escasos, pero también presentan resultados favorables (185–188).

En 2014, Chumpitazi et al. desarrollaron un pequeño estudio piloto para evaluar la eficacia de la dieta baja en FODMAP en niños con SII (diagnosticados según los criterios de Roma III). Para ello, seleccionaron a 8 niños con SII y se les instruyó para seguir una dieta baja en FODMAP durante una semana, tras lo que todos refirieron un descenso en la frecuencia del dolor abdominal, y esta disminución fue igual o superior al 50% en la mitad de los pacientes (113).

En 2015, ese mismo grupo llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado cruzado a doble ciego, en el que 33 niños con SII (diagnosticados con criterios de Roma III), tras una semana de seguimiento para obtener los datos basales, fueron aleatoriamente distribuidos en 2 grupos, uno de ellos siguió dieta baja en FODMAP y el otro una dieta infantil típica americana durante 48 horas. Tras 5 días de lavado, se intercambiaron los grupos, siguiendo los primeros la dieta americana y los segundos la dieta baja en FODMAP, y se evidenció un descenso generalizado en la frecuencia de episodios de dolor abdominal durante la dieta baja en FODMAP (114).

También el grupo de Chumpitazi publicó en 2018 un ensayo clínico aleatorizado cruzado doble ciego controlado con placebo en el que evaluaban la sensibilidad a fructanos en niños con SII (diagnosticados con criterios de Roma III). Para ello, distribuyeron

aleatoriamente a 23 niños en 2 grupos, todos siguieron durante 72 horas una dieta baja en FODMAP, pero a uno de los grupos se le administró un suplemento de fructanos, y al otro placebo con maltodextrina. Tras 10 días de lavado, los niños recibieron durante 72 horas el suplemento que no habían tomado previamente. Se evidenció un incremento en la frecuencia de dolor abdominal tras introducir el suplemento de fructanos en el 78% de los pacientes, además de un aumento de síntomas como distensión abdominal o gases (189).

En 2019 Brown et al. (115) realizaron un estudio retrospectivo en el que evaluaban el uso de la dieta baja en FODMAP en niños con Trastornos funcionales intestinales (según los criterios NICE). Se incluyeron 29 pacientes que habían seguido la dieta durante 4 semanas, y posteriormente la fase de reintroducción, siendo guiado este proceso por un nutricionista. Entre 2 y 28 meses después de finalizar todo el proceso de reintroducción y liberalización de la dieta, se les interrogó telefónicamente sobre sus síntomas. Un 68% de los niños que tenían dolor abdominal y un 84% de los que presentaban distensión abdominal referían una mejoría moderada o sustancial. Los fructanos fueron el grupo de FODMAP que causaba síntomas en mayor proporción de pacientes según relataban tras la fase de reintroducción.

Recientemente, en 2020, Dogan et al. (190) desarrollaron un estudio controlado y aleatorizado en el que incluyeron 60 niños con SII diagnosticados según los criterios de Roma IV, y a la mitad de los pacientes les recomendaron una dieta baja en FODMAP durante 2 meses, mientras que a la otra mitad les indicaron una dieta estándar para trastornos digestivos. Tras dos meses, los pacientes que siguieron una dieta baja en FODMAP presentaron una mayor disminución del dolor abdominal que los que siguieron la dieta estándar, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

También en 2020, Boradyn et al. (191) publicaron un ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego, en el que se realizaron dos grupos de niños con dolor abdominal funcional, diagnosticado según los criterios de Roma III, y se administró durante 4 semanas una dieta baja en FODMAP a un grupo, y una dieta basada en las guías NICE al otro, suministrándoles todas las comidas. Analizaron los datos de 27 niños, y hallaron mejoría de la frecuencia e intensidad del dolor abdominal, de la distensión y de las deposiciones en ambos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente

significativas entre los resultados de ambas dietas. Posteriormente, realizaron otra publicación basada en el mismo ensayo clínico, en la que comparaban la intensidad y frecuencia del dolor abdominal al inicio y tras la dieta en ambos grupos, y solo observaron diferencias significativas en el grupo que recibió la dieta basada en las guías NICE , sugiriendo así que la dieta baja en FODMAP no sería efectiva en los niños con dolor abdominal funcional (192).

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Implantar una dieta baja en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, y polioles fermentables (FODMAP) en una población de niños con trastornos de dolor abdominal funcional, adaptándola a la dieta mediterránea.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar si es factible y aceptable, por parte de los niños y sus familias, el seguimiento de la dieta baja en FODMAP.
- Evaluar la respuesta a la dieta baja en FODMAP en nuestra población pediátrica diagnosticada de trastornos de dolor abdominal funcional.
- Analizar la existencia de datos clínicos que permitan predecir qué pacientes pediátricos con trastornos de dolor abdominal funcional mejorarán tras seguir una dieta baja en FODMAP.
- Identificar si la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, o las alteraciones en el patrón de fermentación de azúcares, son predictivos de buena respuesta a la dieta baja en FODMAP.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio multicéntrico experimental, no controlado y prospectivo, realizado entre diciembre de 2015 y octubre de 2017.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Unidades de gastroenterología y nutrición pediátrica de los siguientes hospitales:

- Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
- Hospital Bajo Deba, Mendaro
- Hospital Universitario de Basurto
- Hospital Alto Deba, Mondragón
- Hospital de Cruces, Baracaldo

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

De manera resumida, y con la metodología detallada posteriormente, en primer lugar se realizó una revisión de los alimentos propuestos en estudios previos, y se elaboró una tabla de alimentos permitidos y no permitidos según su contenido en FODMAP.

Para llevar a cabo el presente estudio, inicialmente se recogieron una serie de datos sobre las características de los pacientes y sus síntomas basales de dolor abdominal, mediante la anamnesis, la consulta de su historia clínica y la cumplimentación de un cuaderno de recogida de datos que denominamos “Diario de síntomas y deposiciones”. Tras ello, se llevó a cabo un test de hidrógeno espirado con lactulosa para valorar la existencia de sobrecrecimiento bacteriano, y seguidamente, mediante el uso de la tabla de alimentos diseñada, se instruyó a los pacientes para seguir una dieta baja en FODMAP durante dos semanas. En los últimos 3 días de seguimiento de la dieta, los pacientes cumplimentaron de nuevo un diario similar al inicial, y tras finalizar la dieta fueron reevaluados en consulta, repitiendo el test de hidrógeno en caso de resultados alterados en el realizado al inicio.

4. MATERIAL

4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes de entre 4 y 16 años diagnosticados de TDAF, y controlados en las Unidades de gastroenterología y nutrición pediátrica de los 5 hospitales referidos anteriormente.

4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para participar en este estudio, se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de TDAF que cumplieran los criterios de inclusión, y que durante el periodo de realización del estudio (entre diciembre de 2015 y octubre de 2017) acudieron a control de forma consecutiva a las consultas de gastroenterología y nutrición pediátricas de los centros participantes.

En este estudio no se utiliza grupo control, no obstante, las variables se evaluarán en la muestra seleccionada antes y después de la intervención dietética.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Niños diagnosticados de TDAF, utilizando los criterios de Roma III, que acuden a la consulta de gastroenterología pediátrica de los centros participantes durante el periodo de desarrollo del estudio.
- Edad entre 4 y 16 años

4.2.2. Criterios de exclusión

- Edad inferior a 4 años o superior a 16 años.
- Niños con dolor abdominal con diagnóstico o sospecha de patología orgánica.
- Niños cuyos padres no estén dispuestos a participar en el estudio ni a firmar el consentimiento informado.

4.3. DATOS CLÍNICOS RECOGIDOS

A continuación, se enumeran los datos recogidos al inicio del estudio mediante la anamnesis y la consulta de la historia clínica (**Tabla 1**).

Tabla 1. Datos recogidos inicialmente

Datos básicos	<ul style="list-style-type: none">• Género• Edad• Edad de la primera consulta en gastroenterología por dolor abdominal
Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none">• Antecedentes familiares digestivos<ul style="list-style-type: none">○ Enfermedad inflamatoria intestinal○ Síndrome de intestino irritable○ Estreñimiento○ Enfermedad celiaca○ Helicobacter pylori○ Dolor abdominal crónico no filiado• Antecedentes familiares de cefalea• Otros antecedentes familiares
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none">• Otras patologías:<ul style="list-style-type: none">○ Digestivas○ Respiratorias○ Alérgicas○ Endocrinológicas○ Cardiológicas○ Neuro-psiquiátricas○ Nefro-urológicas○ Ginecológicas○ Hematooncológicas• Número de episodios previos en Urgencias por dolor abdominal• Ingresos previos<ul style="list-style-type: none">○ Por dolor abdominal○ Por otra patología
Información sobre el dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none">• Tiempo de evolución (en meses)• Características del dolor

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tipo cólico ○ Continuo ● Localización del dolor <ul style="list-style-type: none"> ○ Difuso ○ Periumbilical ○ Epigástrico ○ Fosa ilíaca izquierda ○ Fosa ilíaca derecha ○ Hipocondrio izquierdo ○ Hipocondrio derecho ○ Hipogastrio ● Frecuencia de los episodios de dolor <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de días a la semana ○ ¿Todas las semanas desde el inicio del cuadro? ● Otros síntomas <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensación de evacuación incompleta, esfuerzo excesivo o urgencia defecatoria ○ Relación entre el inicio del dolor y cambios en la forma o frecuencia deposicional ○ Mejoría del dolor tras la defecación ○ Náuseas o vómitos ○ Cefalea ○ Fotofobia ○ Hiporexia ○ Palidez ● Exámenes complementarios realizados (Sí/No) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ecografía abdominal ○ Analítica de sangre (incluyendo hemograma, PCR, marcadores de enfermedad celíaca, función hepática) ○ Coprocultivos ○ Analítica de orina ○ Test de ureasa ○ Endoscopia digestiva (Alta, baja, o ambas) ● Tratamientos previos <ul style="list-style-type: none"> ○ Analgésicos ○ Antiácidos ○ Inhibidores de la bomba de protones ○ Laxantes ○ Dieta ○ Tratamiento erradicador de <i>Helicobacter pylori</i>
--	---

Se recogió también el tipo de TDAF que presentaba cada paciente, empleando los criterios de Roma III (7), por ser los vigentes en el momento de inicio del estudio. Estos criterios, que se detallan a continuación (**Tabla 2**), distinguen entre dispepsia funcional, SII, dolor abdominal funcional y migraña abdominal.

Tabla 2. Criterios de Roma III para clasificar los TDAF

Dispepsia funcional
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor persistente o recurrente en el abdomen superior (sobre el ombligo). • No evidencia de alivio del dolor con la defecación, ni asociación con cambios en características o frecuencia de las heces. • No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del paciente <p><i>Deben incluirse todos los criterios, y presentarse al menos 1 vez por semana durante al menos los 2 meses previos al diagnóstico.</i></p>
Síndrome de intestino irritable
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor o molestia abdominal asociado, al menos el 25% del tiempo, a 2 o más de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> a. Mejora con la defecación b. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones c. Inicio asociado con un cambio en la forma de las deposiciones • No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del paciente <p><i>Deben incluirse todos los criterios, y presentarse al menos 1 vez por semana durante al menos los 2 meses previos al diagnóstico.</i></p>
Migraña abdominal
<ul style="list-style-type: none"> • Episodios paroxísticos intensos de dolor abdominal periumbilical agudo, de duración mayor o igual a una hora • Presenta intervalos libres de síntomas de semanas a meses • El dolor interfiere con la actividad habitual • El dolor se asocia al menos a dos de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> a. Anorexia b. Náuseas c. Vómitos d. Cefalea e. Fotofobia f. Palidez

- No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del paciente

Deben incluirse todos los criterios, y haberse presentado 2 o más veces en los últimos 6 meses.

Dolor abdominal funcional

- Dolor abdominal continuo o episódico
- Criterios insuficientes para encuadrarlo en ningún otro trastorno gastrointestinal que explique el cuadro
- No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del paciente

Deben incluirse todos los criterios, y presentarse al menos 1 vez por semana durante al menos los 2 meses previos al diagnóstico.

4.4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Para recoger los datos sobre las características del dolor abdominal de los participantes en el estudio, y poder compararlos con los obtenidos tras realizar la dieta, se diseñó un cuaderno de recogida de datos, que denominamos “Diario de síntomas y deposiciones” (**Figura 1**). Los pacientes debían rellenarlo diariamente durante 3 días antes de iniciar la dieta, y posteriormente durante los últimos 3 días de seguimiento de la misma.

Figura 1. Diario de síntomas y deposiciones

DÍA 1

- 1. Marca con un rotulador sobre la línea la intensidad de cada episodio de dolor abdominal que hayas tenido hoy.**

Sin dolor _____ Máximo dolor

- 2. Rodea el número de veces que hayas tenido dolor abdominal hoy.**

1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

- 3. Señala cuánto te ha impedido el dolor abdominal realizar tus actividades habituales en el día de hoy.**

No interfiere / Interfiere poco/ Interfiere mucho/ Imposibilita la actividad

- 4. Señala cómo han sido tus deposiciones hoy.**



- 5. Además de dolor abdominal, señala si has tenido algún otro síntoma hoy:**

Náuseas / Vómitos / Distensión abdominal / Gases / Otros (cuáles)

Este “Diario de síntomas y deposiciones” recoge los siguientes datos;

- *Intensidad del dolor abdominal.*

Para valorar la intensidad del dolor abdominal utilizamos la Escala Visual Analógica (EVA). Consiste en una línea de 10 cm, en cuyos extremos aparecen las palabras “Sin dolor” y “Máximo dolor” respectivamente, y sobre la cual el niño debe dibujar una línea de mayor o menor longitud según la intensidad de su dolor. Posteriormente medimos en milímetros la longitud de la línea dibujada por el paciente.

Se les solicitó que lo realizasen durante los 3 días previos al inicio de la dieta, tras lo que realizamos la media aritmética de la longitud de las 3 líneas dibujadas, y repetimos el procedimiento con los datos obtenidos durante los 3 últimos días de seguimiento de la misma.

Para este estudio, se diseñó una Escala Visual Analógica propia (**Figura 2**), basada en la utilizada en el estudio realizado por Halmos et al. (193).

Figura 2. Escala Visual Analógica (EVA).

Sin dolor _____ Máximo dolor

- *Número de episodios de dolor abdominal diarios.*

Se recogió el número de episodios de dolor abdominal por día durante los 3 días previos al inicio del estudio, realizando la media aritmética de los 3, y posteriormente se repitió el proceso durante los últimos 3 días de seguimiento de la dieta.

- *Interferencia con la actividad diaria.*

Para valorar la interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria de nuestros pacientes, se realizó una escala de cuatro puntos que incluía:

1. No interfiere
2. Interfiere poco
3. Interfiere mucho

4. Imposibilita la actividad

Se solicitó a los pacientes que indicasen la interferencia del dolor abdominal con las actividades de la vida diaria durante los 3 días previos al inicio de la dieta, y durante los 3 últimos días de la misma.

Para el análisis de esta variable, posteriormente se agruparon los datos en 2 categorías, siendo una “Poca interferencia”, que incluía a los pacientes que referían que no interfería o que interfería poco, y otra “Mucha interferencia”, en la que se incluía a los pacientes que referían que interfería mucho o que imposibilitaba la actividad.

- Características de las deposiciones.

Se solicitó a los pacientes que indicasen las características de sus deposiciones diariamente durante los 3 días previos al inicio de la dieta, y posteriormente durante los 3 últimos días de seguimiento de la misma.

Para ello, se utilizó la “Escala de Bristol modificada para niños” (**Figura 3**), obtenida de la Guía de estreñimiento en el niño (194). En esta escala se clasifican las deposiciones en 7 categorías según su apariencia.

Figura 3. Escala de heces de Bristol modificada para niños.



Para llevar a cabo el análisis de esta variable, se agruparon las respuestas en 3 categorías, siendo éstas Bristol 1-2 (heces duras), Bristol 3-5 (heces normales) y Bristol 6-7 (heces blandas).

- *Síntomas asociados al dolor abdominal*

Se solicitó a los pacientes que durante los 3 días previos al inicio de la dieta indicasen la presencia de otros síntomas aparte del dolor abdominal, como distensión abdominal, gases, vómitos, náuseas, y otros síntomas. Después, debían repetir el procedimiento durante los últimos 3 días de seguimiento de la dieta.

4.5. TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO CON LACTULOSA

Se sometió a un test de hidrógeno espirado con lactulosa a todos los pacientes antes de iniciar la dieta baja en FODMAP, para valorar la existencia de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO).

Para realizarlo, inicialmente se determinó la cantidad de hidrógeno y metano basales, y posteriormente, tras la ingesta de lactulosa (a una dosis de 0,5g/kg, máximo 10g, en 200ml de agua), se cuantificaron los niveles de hidrógeno y metano espirados, en partes por millón (ppm), cada 30 minutos durante 2 horas (49).

Siguiendo las recomendaciones realizadas por el Consenso de Norteamérica de 2017 (195), se consideraron positivos, es decir, compatibles con SIBO, los test de aquellos pacientes en los que se obtuvieron valores iguales o superiores a 20 partes por millón (ppm) de hidrógeno (H_2) espirado sobre el basal durante los primeros 90 minutos del test, o bien que presentaran una cifra de metano (CH_4) espirado igual o superior a 10ppm.

Por otro lado, se analizaron también los valores de producción de H_2 , teniendo en cuenta el valor basal, la elevación máxima sobre el basal y el nivel máximo total, así como los niveles máximos de CH_4 .

A los pacientes con resultados compatibles con SIBO, se les repitió el test una vez finalizada la dieta para valorar los efectos de la misma sobre la producción de hidrógeno y metano.

4.6. DISEÑO DE LA DIETA

Con el fin de implantar una dieta baja en FODMAP en nuestros pacientes, se realizó una revisión de los alimentos propuestos en estudios previos, en otros países y con población adulta, como los indicados por Gibson y Sepherd (196), Barret y Gibson (197), y Magge y Lembo (198).

Posteriormente, y tras consensuarse entre el equipo investigador y la enfermera responsable del área de nutrición pediátrica del Hospital Miguel Servet, se elaboró una tabla (**Tabla 3**) con la que se trataba de adaptar la selección de alimentos a las costumbres alimenticias de nuestro país. En ella se indicaban los alimentos permitidos, por su bajo contenido en FODMAP, y los alimentos no permitidos, por su alta cantidad de los mismos.

En esta tabla se realizó una clasificación por grupos de alimentos, que incluyó 7 categorías; lácteos, frutas, verduras y hortalizas, cereales, legumbres, edulcorantes y proteínas. Cabe destacar que, en todos los grupos de alimentos, a excepción de las legumbres, se ofrecieron múltiples alternativas de alimentos con bajo contenido en FODMAP, facilitando así la sustitución de los alimentos con alto contenido en FODMAP, y, por ende, el óptimo seguimiento de la dieta.

Tabla 3. Tabla de alimentos según su contenido en FODMAP

Grupos de alimentos	Alimentos con alto contenido en FODMAP	Alimentos con bajo contenido en FODMAP
Lácteos	Leche de vaca, cabra y oveja. Yogures, helados, queso fresco, quesos tiernos	Leche de vaca sin lactosa, leche de arroz, yogures sin lactosa, sorbetes, helados de hielo, queso curado
Frutas	Manzana, pera, melocotón, nectarina, albaricoque, paraguayo, mango, cerezas, sandía, caqui, ciruelas, pasas, frutos secos, frutas en almíbar o enlatadas en su jugo, zumos de frutas, elevada ingesta de fruta	Plátano, naranja, mandarina, limón, lima, uva, kiwi, fresas, frambuesas, arándanos, melón, papaya, pomelo
Verduras y hortalizas	Alcachofa, espárragos, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, champiñones, puerro, ajo, cebolla, guisantes, remolacha, col, hinojo, aguacate	Maíz, apio, lechuga, tomate, judías verdes, acelgas, espinacas, calabacín, calabaza, pimiento, berenjena, patata
Cereales	Alimentos elaborados a base de trigo y centeno (si se comen en grandes cantidades, como pan, pasta, galletas, cuscús, crackers)	Alimentos sin gluten evidente (fabricados a base de maíz, arroz)
Legumbres	Lentejas, garbanzos, judías blancas, alubias	
Edulcorantes	Edulcorantes: isomaltosa hidrogenada o isomaltitol, sorbitol, xilitol, manitol, otros edulcorantes acabados en –ol Miel	Azúcar, glucosa, otros edulcorantes artificiales no acabados en –ol
Proteínas		Carne, pescado, huevos

4.7. DATOS RECOGIDOS TRAS LA REALIZACIÓN DE LA DIETA

Al finalizar la dieta, los pacientes y sus familias fueron interrogados sobre su percepción de la dieta, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Grado de satisfacción con los resultados obtenidos con la dieta:
 - Nada satisfecho
 - Poco satisfecho
 - Indiferente
 - Bastante satisfecho
 - Muy satisfecho
- Facilidad para realizar la dieta
 - Muy difícil
 - Difícil
 - Dificultad media
 - Bastante fácil
 - Muy fácil
- Grado de cumplimiento de la dieta durante el estudio
 - Muy poco
 - Poco
 - Regular
 - Bastante
 - Mucho

5. MÉTODO

5.1. ANAMNESIS Y CONSULTA DE LA HISTORIA CLÍNICA

Inicialmente, se citó a los pacientes y sus padres para llevar a cabo la entrevista clínica. Se realizó una anamnesis detallada a los padres y al paciente sobre la historia de dolor abdominal y los síntomas asociados, así como sobre los antecedentes personales y familiares. Asimismo, se consultaron en la historia clínica las exploraciones complementarias realizadas hasta ese momento.

5.2. ENTREGA DEL “DIARIO DE SÍNTOMAS Y DEPOSICIONES”

Se les hizo entrega del “Diario de síntomas y deposiciones” inicial, indicándoles que debían rellenarlo durante 3 días consecutivos previos al inicio de la dieta, y también se les entregó el “Diario de síntomas y deposiciones” final, que debían reservar y rellenarlo durante los 3 últimos días de seguimiento de la dieta.

5.3. REALIZACIÓN DEL TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO CON LACTULOSA

Antes de comenzar la dieta, se realizó a todos los pacientes un test de hidrógeno espirado con lactulosa para valorar la existencia de SIBO y el patrón de fermentación de hidratos de carbono en nuestros pacientes.

5.4. SEGUIMIENTO DE LA DIETA BAJA EN FODMAP

Tras la realización del test de hidrógeno espirado, e independientemente de su resultado, se les indicó el seguimiento de una dieta baja en FODMAP durante dos semanas. Para ello, se explicó a los pacientes y sus familias en qué consistía la dieta baja en FODMAP. Los pacientes fueron asesorados por un médico y una enfermera responsable del área de nutrición pediátrica, y se les indicó los alimentos de los que debían prescindir durante la dieta, y las alternativas de las que disponían.

Para reforzar la información y facilitar el seguimiento de la dieta, se les entregó una tabla explicativa (**Tabla 3**) sobre los alimentos con alto contenido en FODMAP, que debían evitar durante las dos semanas de duración del estudio, y los alimentos con bajo contenido en FODMAP, permitidos durante la dieta, señalando que se disponían de alternativas bajas en FODMAP para todos los grupos de alimentos, a excepción de las legumbres.

Asimismo, se indicaron pautas y ejemplos en función de los gustos del paciente y los hábitos alimenticios familiares, para que la dieta baja en FODMAP fuese lo más similar posible a su dieta habitual, además de valorar que fuese equilibrada, tratando de evitar los posibles déficits nutricionales.

Se facilitó a los pacientes y sus familiares un teléfono de contacto para que expusieran sus dudas o preocupaciones durante la realización de la dieta, en caso de ser necesario.

Finalmente, se les solicitó que completasen el “Diario de síntomas y deposiciones” final durante los últimos 3 días de seguimiento de la dieta.

5.5. REEVALUACIÓN TRAS LA DIETA BAJA EN FODMAP

Una vez finalizadas las dos semanas de la fase restrictiva de la dieta baja en FODMAP, todos los pacientes fueron reevaluados.

A los pacientes que reconocían una mejoría del dolor abdominal o de los síntomas acompañantes tras el seguimiento de la dieta, se les explicó que debían comenzar la fase de reintroducción de los diferentes grupos de alimentos evitados durante la fase restrictiva. El orden de reintroducción de los diferentes grupos de alimentos se dejó a su elección, no obstante, se les indicó que esta reintroducción debía ser progresiva, en distintos días y a dosis crecientes, para poder identificar los alimentos causantes del dolor abdominal en cada caso, así como la cantidad de cada alimento que desencadenaría los síntomas. En cambio, a aquellos pacientes que referían ausencia de mejoría tras el seguimiento de la dieta, se les indicó que podían retomar su dieta habitual.

Para el análisis de los resultados del estudio, se consideró que un paciente había mejorado tras la dieta, es decir, que podía catalogarse como respondedor, cuando tras la intervención dietética presentase una reducción en la frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal de al menos un 50% con respecto a la inicial.

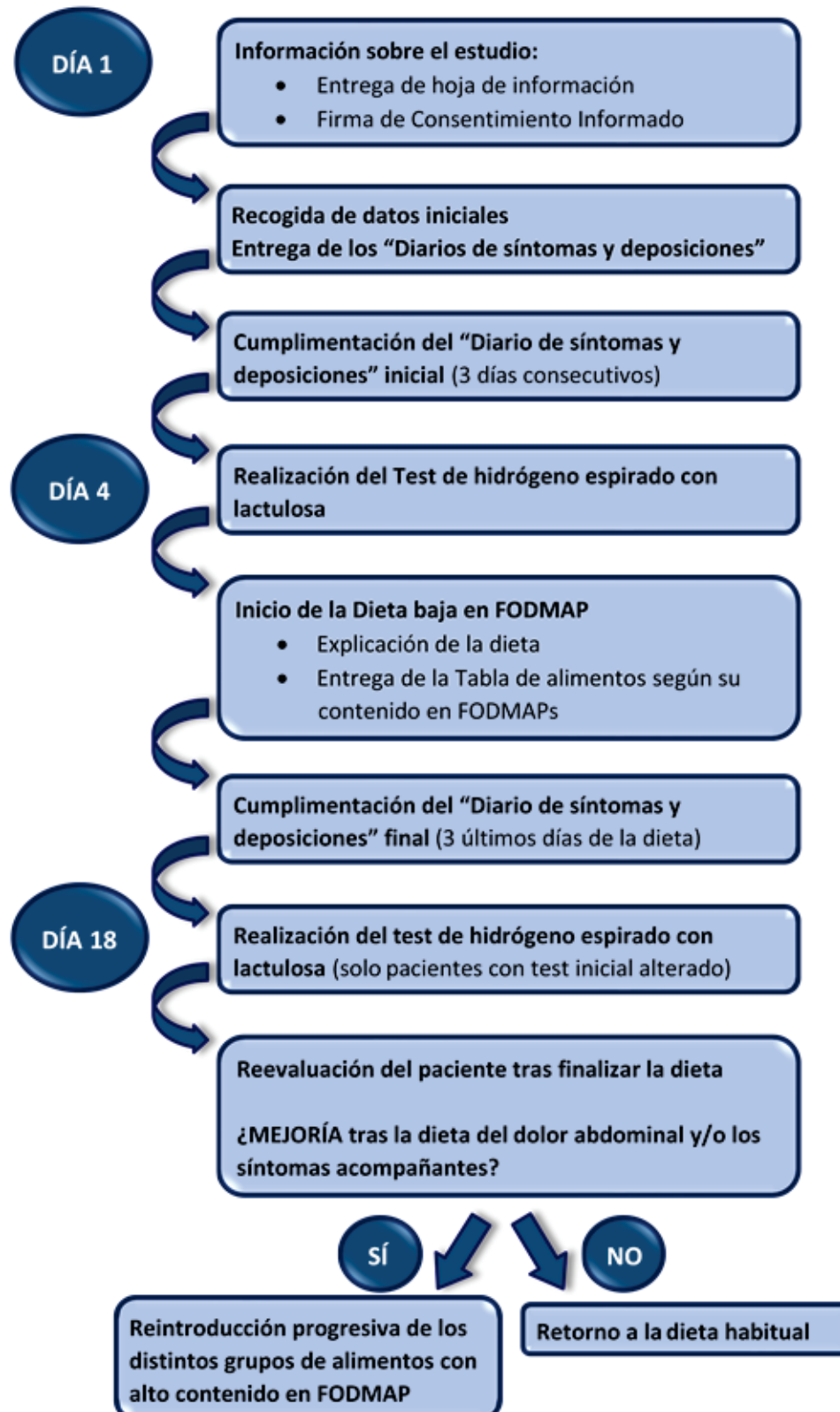
Además, a todos los pacientes se les interrogó sobre facilidad, grado de cumplimiento, y satisfacción con la dieta.

Por último, se repitió el test de hidrógeno espirado con lactulosa a todos aquellos pacientes en los que el primer test mostraba resultados compatibles con SIBO, para valorar los posibles cambios debidos al seguimiento de la dieta.

5.6. CRONOGRAMA

A continuación, se expone un esquema del cronograma del presente estudio (**Figura 4**).

Figura 4. Cronograma del estudio



6. ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto fue aprobado inicialmente por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) en su reunión del 25 de noviembre de 2015, Acta N.º 19 /2015, con número de proyecto C.P.-C.I. PI15/0291 (**Anexo I**). Posteriormente se aprobó también por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEICE) en su reunión del 21 de septiembre de 2016, Acta N.º 8/2016, con número de proyecto PI2016079 (**Anexo II**).

Los datos de los pacientes incluidos en este estudio se han tratado de forma confidencial, cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal inicialmente, y posteriormente en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal, y en el Reglamento Europeo 679/2018.

A cada paciente se le adjudicó un código, únicamente conocido por el equipo investigador, que fue utilizado para identificarlo en la base de datos, así como para registrar sus documentos (“Diarios de síntomas y deposiciones”, hojas de recogida de datos sobre el dolor abdominal, etc.).

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki, las normas de Buena Práctica Clínica, y la normativa legal vigente española.

6.1. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes incluidos en este estudio y sus padres o tutores recibieron, además de la información verbal, una hoja de información sobre el estudio (**Anexo III**). En ella se explicaba el funcionamiento del estudio, y se indicaba que todos los datos de los pacientes se tratarían de forma confidencial. Se garantizó que únicamente el equipo investigador podría tener acceso a los datos del paciente.

Una vez leída la hoja de información, si el paciente y su familia aceptaban participar en el estudio, se les proporcionaba un consentimiento informado, que debían entregar firmado para poder iniciar su participación en el estudio. Se elaboraron 2 modelos de consentimiento informado, uno dirigido a los padres (**Anexo IV**), y otro a los pacientes mayores de 12 años (**Anexo V**). En los pacientes mayores de 12 años se requería la firma

de ambos consentimientos, el de los padres y el del paciente, para poder participar en el estudio.

6.2. CONFLICTO DE INTERESES

Se declara que no existe conflicto de intereses por parte del equipo investigador. Este estudio no ha recibido financiación ni colaboración comercial de ningún tipo.

7. ESTADÍSTICA

Para la realización de la base de datos, los gráficos, y el estudio descriptivo y analítico, se utilizaron los programas Microsoft Excel 2007 y SPSS versión 25.0.

Para la estadística descriptiva, las variables continuas se describen mediante media y desviación estándar, y mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas o categóricas se presentan mediante frecuencias y porcentaje en cada categoría.

Las variables cuantitativas analizadas fueron exploradas con la prueba de bondad de ajuste a una distribución normal (Shapiro-Wilk).

Para llevar a cabo el análisis bivariado, la asociación entre los factores se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando los factores eran variables cualitativas (chi cuadrado y prueba exacta de Fisher para datos independientes, y Mc Nemar para datos apareados) y comparaciones de medianas cuando uno de ellos era cuantitativo (test U de Mann-Whitney para datos independientes, y test de Wilcoxon para datos apareados, puesto que ninguna de las variables estudiadas sigue una distribución normal).

Se completó el análisis con la construcción de modelos de regresión logística univariantes y multivariantes para controlar el efecto de terceras variables. El modelo de regresión logística multivariante se realizó incluyendo las variables significativas en el análisis univariante mediante introducción hacia adelante. Se descartó la existencia de colinealidad entre las variables del análisis multivariante mediante el estudio del factor de inflación de la varianza (FIV) y de la tolerancia. El límite de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico ha sido del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Inicialmente, se seleccionaron 50 pacientes para participar en el estudio. De ellos, 36 fueron reclutados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, 4 en el Hospital de Cruces de Baracaldo, 4 en el Hospital Alto Deba de Mondragón, 4 en el Hospital Universitario de Basurto, y 2 en el Hospital Bajo Deba de Mendaro.

De los 50 pacientes iniciales, 48 concluyeron el estudio, y sus datos fueron analizados. Las dos pérdidas que se produjeron fueron debidas a lo siguiente:

- Uno de ellos, tras proponerle participar en el estudio y firmar el consentimiento informado, presentó mejoría del dolor abdominal, encontrándose asintomático en el momento de iniciar la dieta, por lo que, en consenso con la familia, se acordó la no participación en el mismo.
- El otro paciente comenzó el estudio, rellenando el “Diario de síntomas y deposiciones” inicial y realizando el test de hidrógeno espirado inicial, pero posteriormente nos indicó que no podría llevar a cabo la dieta por su situación familiar, por lo que decidió retirarse del estudio.

1.2. CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LA MUESTRA

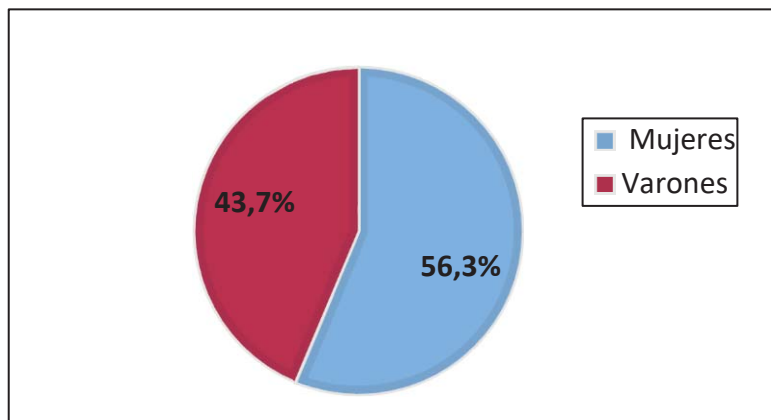
1.2.1. Características generales de la muestra

A continuación, se describen las características del total de pacientes de la muestra al inicio del estudio.

1.2.1.1. Género y edad

En este estudio se incluyeron 48 pacientes, de los cuales 27 eran mujeres y 21 varones (Figura 5).

Figura 5. Distribución de la muestra según género



La media de edad de los pacientes de la muestra fue de 9,8 años, con una desviación estándar (DE) de $\pm 2,69$ (Tabla 4).

Tabla 4. Edad de la muestra

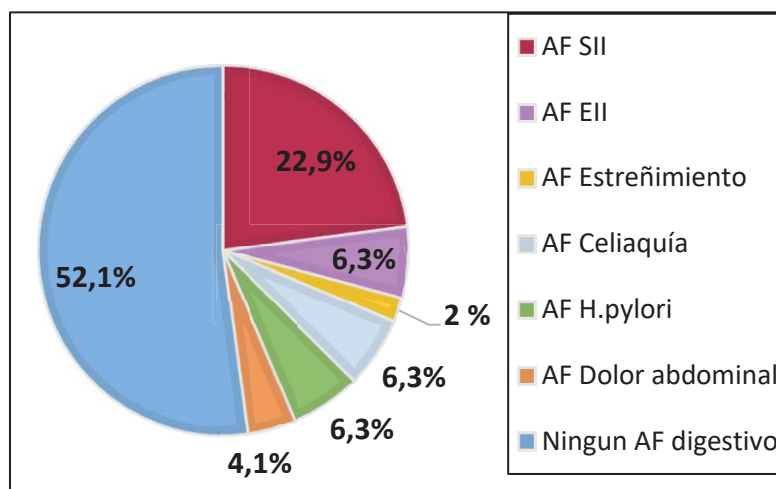
	Media (DE)	Mediana (RIC)	Mínimo	Máximo
Edad (años)	9,8 \pm 2,69	10 (8-11)	5	15

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartílico

1.2.1.2. Antecedentes familiares

De los 48 pacientes, 23 (47,9%) referían antecedentes familiares de patología digestiva, y de ellos, 11 (22,9%) eran de SII. El resto se detalla en la siguiente gráfica (Figura 6).

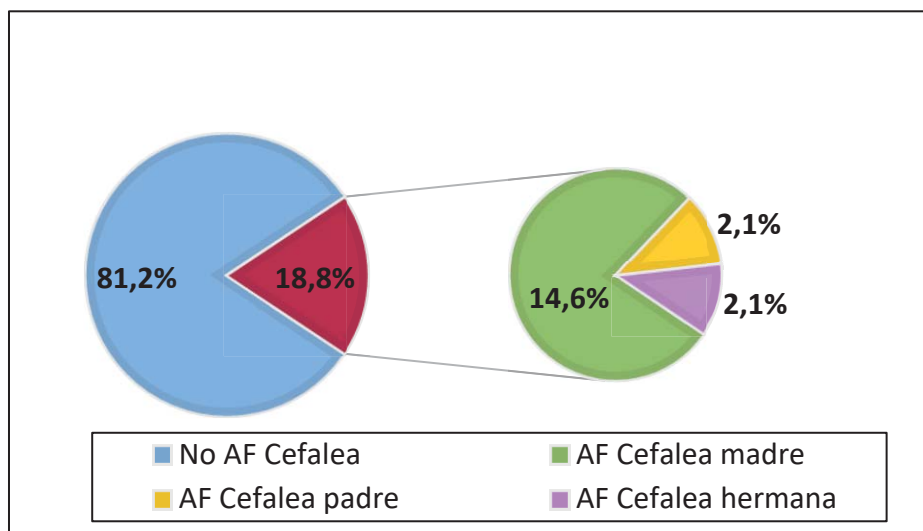
Figura 6. Antecedentes familiares de patología digestiva



AF: Antecedentes familiares; SII: Síndrome de intestino irritable; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

En cuanto a antecedentes familiares de cefalea, 7 pacientes referían cefalea en la madre, 1 en el padre, y 1 en una hermana (**Figura 7**).

Figura 7. Antecedentes familiares de cefalea



AF: Antecedentes familiares

1.2.1.3. Antecedentes patológicos

En relación con los antecedentes patológicos, aparte del dolor abdominal, 19 de los 48 pacientes (39,6%) referían algún antecedente patológico de interés. Cabe destacar que 2 pacientes referían antecedentes quirúrgicos digestivos, y otros 7 pacientes habían

estado ingresados en el hospital. Se detallan los antecedentes patológicos en la siguiente tabla (**Tabla 5**):

Tabla 5. Antecedentes patológicos (N=48 pacientes)

AP Neuro-psiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> • Migraña (2 pacientes) • Trastorno adaptativo • Crisis rolándicas • Crisis afebril (ingreso)
AP Alérgicos-respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • Alergia alimentaria: <ul style="list-style-type: none"> -IgE mediada (2 pacientes) -APLV no-IgE mediada • Asma (2 pacientes)
AP Infecciosos	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía con derrame (ingreso en UCI) • Infección respiratoria (ingreso) • Gastroenteritis por <i>Campylobacter jejuni</i> (ingreso)
AP Quirúrgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Apendicitis • Invaginación intestinal
Otros AP	<ul style="list-style-type: none"> • Trombopenia Inmune Primaria (ingreso) • Síndrome nefrótico (ingreso) • Anemia (ingreso) • Púrpura de Schönlein-Henoch

AP: Antecedentes patológicos; APLV: Alergia a la proteína de la leche de vaca; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

1.2.2. Características generales del dolor abdominal

Los pacientes de nuestra muestra acudieron a la primera consulta de gastroenterología pediátrica, con motivo de consulta “dolor abdominal”, con una edad media de $8,65 \pm 2,79$ años, y un tiempo medio de evolución del dolor abdominal antes del inicio del estudio de $37,46 \pm 40,48$ meses.

La frecuencia media de dolor abdominal según referían los pacientes era de $5,23 \pm 1,72$ días por semana, y el 100% de los pacientes manifestaba padecer dolor abdominal todas las semanas desde el inicio de los síntomas.

En cuanto a las consultas en urgencias por dolor abdominal, 27 pacientes (56,3%) no habían acudido nunca, y de los 21 restantes, 15 pacientes lo habían hecho 1 o 2 veces. Dos pacientes habían precisado ingreso por dolor abdominal, uno de ellos en 3 ocasiones. Se recogen el resto de datos acerca de las características generales del dolor abdominal (DA) en la siguiente tabla (**Tabla 6**):

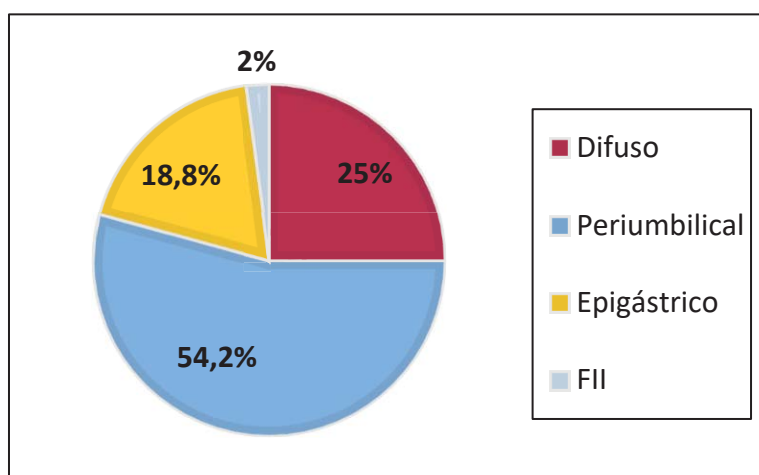
Tabla 6. Características generales del dolor abdominal

	Media (DE)	Mediana (RIC)	Mínimo	Máximo
Edad 1ª consulta por DA (años)	8,65 \pm 2,79	9 (7-10)	3	14
Tiempo de evolución DA (meses)	37,46 \pm 40,48	15,5 (10,5-48)	3	156
Frecuencia (días/semana) de DA	5,23 \pm 1,72	6 (4-7)	2	7
Visitas a Urgencias por DA	1,29 \pm 3,06	0 (0-2)	0	20
Ingresos por DA	0,08 \pm 0,45	0 (0-0)	0	3

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartílico; DA: Dolor abdominal

Por otro lado, analizando la localización del dolor abdominal, 26 pacientes referían dolor periumbilical, 12 difuso, 9 epigástrico y 1 indicaba que el dolor se localizaba en fosa ilíaca izquierda (FII) (**Figura 8**). Ninguno de los pacientes refería dolor en fosa iliaca derecha, hipogastrio, ni en hipocondrio izquierdo o derecho.

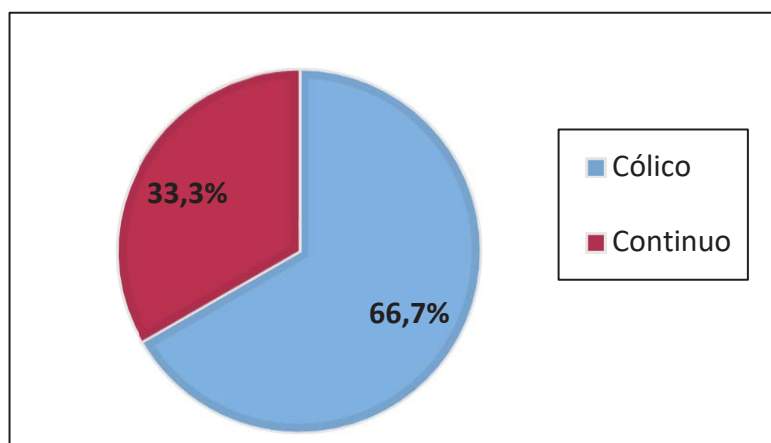
Figura 8. Localización del dolor abdominal



FII: Fosa ilíaca izquierda

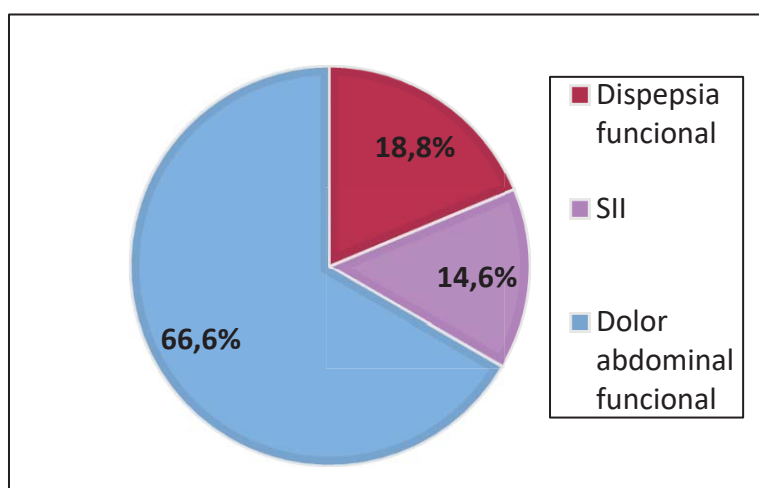
Asimismo, 32 pacientes señalaban que el dolor abdominal era de tipo cólico, mientras que 16 referían que se trataba de un dolor continuo (**Figura 9**).

Figura 9. Tipo de dolor abdominal



Siguiendo los criterios de Roma III, observamos que en nuestra muestra 32 pacientes (66,6%) presentaban dolor abdominal funcional, 9 pacientes (18,8%) dispepsia funcional, y 7 (14,6%) síndrome de intestino irritable, mientras que ningún paciente pudo clasificarse como migraña abdominal (**Figura 10**).

Figura 10. Clasificación del dolor abdominal según criterios de Roma III.



SII: Síndrome de intestino irritable

1.2.3. Otros síntomas

De los 48 participantes en el estudio, 12 pacientes no referían ningún síntoma asociado al dolor abdominal. El resto, referían uno o varios síntomas, siendo los más frecuentes, distensión abdominal (47,9% de pacientes) y náuseas o vómitos (25%) (**Tabla 7**).

Tabla 7. Otros síntomas (N=48 pacientes)

Sensación de plenitud o distensión abdominal	23 pacientes (47,9%)
Náuseas o vómitos	12 pacientes (25%)
Relación entre inicio del dolor y cambios en las deposiciones	8 pacientes (16,7%)
Mejoría del dolor con la defecación	8 pacientes (16,7%)
Cefalea	5 pacientes (10,4%)
Hiporexia	4 pacientes (8,3%)
Sensación de evacuación incompleta, esfuerzo excesivo o urgencia defecatoria	2 pacientes (4,2%)
Palidez	2 pacientes (4,2%)

1.2.4. Exámenes complementarios realizados previamente

A todos los pacientes, antes de iniciar el estudio, se les había realizado una ecografía abdominal, y una analítica de sangre, que incluía hemograma, bioquímica, marcadores de enfermedad celiaca, inmunoglobulinas, función hepática y reactantes de fase aguda.

Además, a algunos se les habían realizado otras pruebas antes del estudio, que se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 8**).

Tabla 8. Exámenes complementarios realizados previamente (N=48)

Analítica de sangre	48 pacientes (100%)
Ecografía abdominal	48 pacientes (100%)
Coprocultivo	36 pacientes (75%)
Analítica de orina	11 pacientes (22,9%)
Test de ureasa	11 pacientes (22,9%)
Endoscopia	13 pacientes (27,1%)

Los pacientes habían obtenido resultados normales en todas las pruebas complementarias que se les habían realizado, salvo en el caso del test de ureasa, en el que 7 pacientes habían obtenido resultados positivos para la presencia de *Helicobacter pylori*. No obstante, todos habían sido tratados, y posteriormente se había comprobado la erradicación del mismo, por lo que en el momento de inicio del estudio todos ellos contaban con un test de ureasa negativo.

1.2.5. Tratamientos previos

De los 48 pacientes, 34 (70,8%) habían recibido algún tratamiento antes de iniciar este estudio, y de éstos, el 50% había probado varios tratamientos. A continuación, se detallan los tratamientos recibidos (**Tabla 9**).

Tabla 9. Tratamientos previos (N=48)

Analgésicos	18 pacientes (37,5%)
Dieta sin lactosa	12 pacientes (25%)
Inhibidores de la bomba de protones o antiácidos	13 pacientes (27,1%)
Laxantes	7 pacientes (14,6%)
Tratamiento erradicador Helicobacter pylori	8 pacientes (16,7%)

1.2.6. Datos recogidos en el “Diario de síntomas y deposiciones” inicial

A continuación, se exponen los datos recogidos en el “Diario de síntomas y deposiciones” inicial del total de los pacientes participantes en el estudio, durante los 3 días previos al inicio de la dieta baja en FODMAP.

1.2.6.1. Intensidad y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal

Tras examinar los “Diarios de síntomas y deposiciones”, observamos que los pacientes referían una intensidad media del dolor abdominal de $4,92 \pm 2,5$ cm (sobre 10cm), y una frecuencia diaria media de episodios de dolor abdominal de $3,76 \pm 2,91$ (**Tabla 10**):

Tabla 10. Intensidad del dolor y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal

	Media (DE)	Mediana (RIC)	Mínimo	Máximo
Intensidad del dolor (cm)	4,92 \pm 2,5	4,67 (3,57-6,63)	0,22	10
Frecuencia diaria de episodios de dolor	3,76 \pm 2,91	2,84 (1,33-5,33)	0,33	10

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartílico

1.2.6.2. Interferencia con la actividad diaria

Atendiendo a la interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes del seguimiento de la dieta, 12 pacientes referían que el dolor abdominal no interfería con su actividad, 27 que interfería poco, 7 que interfería mucho, y 2 pacientes que imposibilitaba su actividad (**Tabla 11**).

Tabla 11. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria (N=48)

No interfiere	12 pacientes (25%)
Interfiere poco	27 pacientes (56,3%)
Interfiere mucho	7 pacientes (14,6%)
Imposibilita la actividad	2 pacientes (4,2%)

1.2.6.3. Características de las deposiciones

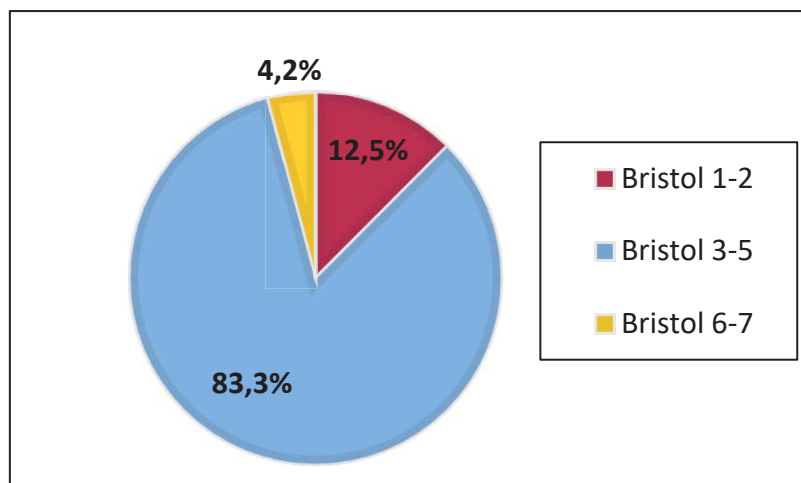
Respecto a las características de las deposiciones previas al inicio de la dieta, según lo recogido en el diario inicial mediante la Escala de heces de Bristol, obtuvimos que la moda y la mediana fue Bristol 4, refiriendo este tipo de deposiciones 23 pacientes (47,9%). El resto de datos se especifican en la siguiente tabla (**Tabla 12**).

Tabla 12. Características de las deposiciones según la Escala de heces de Bristol (N=48)

Bristol 1	3 pacientes (6,3%)
Bristol 2	3 pacientes (6,3%)
Bristol 3	11 pacientes (22,9%)
Bristol 4	23 pacientes (47,9%)
Bristol 5	6 pacientes (12,5%)
Bristol 6	2 pacientes (4,1%)
Bristol 7	0 pacientes

Se analizaron también los datos agrupando los tipos de deposiciones en 3 categorías (Figura 11).

Figura 11. Características de las deposiciones según Escala de heces de Bristol



1.2.6.4. Síntomas asociados al dolor abdominal

Por último, en relación con el resto de síntomas, reflejados por los pacientes en al menos 1 de los 3 días que recogía el diario, 31 pacientes referían gases (64,6%), y 16 pacientes (33,3%) no referían ningún síntoma aparte del dolor abdominal. El resto de datos sobre los síntomas acompañantes se recogen en la siguiente gráfica (Tabla 13).

Tabla 13. Síntomas asociados al dolor abdominal (N=48)

Náuseas	8 pacientes (16,7%)
Vómitos	1 paciente (2,1%)
Distensión abdominal	11 pacientes (22,9%)
Gases	31 pacientes (64,6%)
Cefalea	6 pacientes (12,5%)
No otros síntomas	16 pacientes (33,3%)

1.2.7. Resultados del test de hidrógeno espirado inicial

Para el análisis de los resultados del test de hidrógeno espirado, se incluyeron 47 de los 48 pacientes, puesto que uno de los participantes no pudo realizar el test completo por problemas técnicos. Por otro lado, cabe señalar que en 39 de los pacientes se determinaron también las cifras de CH₄, mientras que en 8 no pudo realizarse esta determinación por no disponer de dicha función en su centro.

Se consideraron positivos, es decir, con sobrecrecimiento bacteriano (SIBO), 27 pacientes, y 20 fueron considerados negativos (**Tabla 14**). Un total de 5 pacientes presentaban un nivel basal de H₂ >20ppm.

Tabla 14. Resultados del test de hidrógeno espirado inicial

	Positivos	Negativos	N
Resultados compatibles con Sobrecrecimiento bacteriano	27 pacientes (57,4%)	20 pacientes (42,6%)	47 pacientes

En la siguiente tabla se muestran los datos medios de nivel basal de H₂, elevación máxima de H₂ sobre el nivel basal, nivel máximo de H₂, y nivel máximo de CH₄ (**Tabla 15**):

Tabla 15. Nivel basal de H₂, elevación máxima de H₂ sobre el basal, nivel máximo de H₂ y nivel máximo de CH₄ en el test de hidrógeno espirado inicial

	Media (DE)	Mediana (RIC)	Mínimo	Máximo	N
Nivel basal de H₂	6,72 ppm ±14,39	2 ppm (0-6)	0 ppm	84 ppm	47 pacientes
Elevación de H₂ sobre el basal	24,72 ppm ± 27,19	19 ppm (5-34)	0 ppm	125 ppm	47 pacientes
Nivel máximo de H₂	31,45 ppm ± 31,89	24 ppm (10-39)	0 ppm	150 ppm	47 pacientes
Nivel máximo de CH₄	9,23 ppm ± 6,59	9 ppm (4-13)	0 ppm	31 ppm	39 pacientes

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartílico

1.3. RESULTADOS TRAS EL SEGUIMIENTO DE LA DIETA

1.3.1. Datos recogidos en el “Diario de síntomas y deposiciones” final

En el “Diario de síntomas y deposiciones” que los pacientes rellenaron durante los tres últimos días de seguimiento de la dieta, se obtuvieron los siguientes resultados;

1.3.1.1. Intensidad y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal

Después de seguir la dieta baja en FODMAP durante 2 semanas, los pacientes referían una intensidad media del dolor abdominal de 3,01 ± 2,81 cm (sobre 10cm), y una frecuencia diaria media de episodios de dolor abdominal de 2,44± 2,82 (**Tabla 16**):

Tabla 16. Intensidad y frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal tras la dieta

	Media (DE)	Mediana (RIC)	Mínimo	Máximo
Intensidad del dolor final (cm)	3,01 ± 2,81	2,33 (0,33-5,04)	0	8,9
Frecuencia diaria de episodios de dolor final	2,44 ± 2,82	1,33 (0,41-3)	0	10

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartílico

1.3.1.2. Interferencia con la actividad diaria

Tras la dieta, el 62,5% de los pacientes referían que el dolor abdominal no interfería con su actividad. El resto de datos se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 17**).

Tabla 17. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria tras la dieta (N=48)

No interfiere	30 pacientes (62,5%)
Interfiere poco	12 pacientes (25%)
Interfiere mucho	4 pacientes (8,3%)
Imposibilita la actividad	2 pacientes (4,2%)

1.3.1.3. Características de las deposiciones

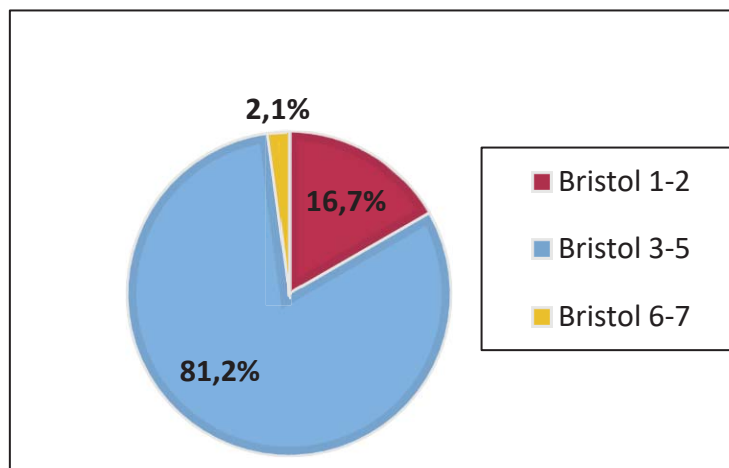
Después de la dieta, los pacientes presentaban deposiciones Bristol 3 en un 31,3%, y Bristol 4 en un 39,6%. El resto de datos sobre las características de las deposiciones se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 18**):

Tabla 18. Características de las deposiciones según Escala de Bristol tras la dieta (N=48)

Bristol 1	1 paciente (2,1%)
Bristol 2	7 pacientes (14,6%)
Bristol 3	15 pacientes (31,3%)
Bristol 4	19 pacientes (39,6%)
Bristol 5	5 pacientes (10,4%)
Bristol 6	1 paciente (2,1%)
Bristol 7	0 pacientes

En cuanto al análisis de las características de las deposiciones agrupándolas en 3 categorías, se obtuvieron los siguientes resultados (**Figura 12**):

Figura 12. Características de las deposiciones tras la dieta según la Escala de heces de Bristol



1.3.1.4. Síntomas asociados al dolor abdominal tras la dieta

De los 48 pacientes, tras el seguimiento de la dieta 24 pacientes (50%) referían padecer gases, y 22 pacientes (45,8%) indicaban que no presentaban ningún otro síntoma aparte del dolor abdominal. El resto de datos se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 19**):

Tabla 19. Síntomas asociados al dolor abdominal tras la dieta (N=48)

Náuseas	5 pacientes (10,4%)
Vómitos	0 pacientes
Distensión abdominal	6 pacientes (12,5%)
Gases	24 pacientes (50%)
Cefalea	4 pacientes (8,3%)
No otros síntomas	22 pacientes (45,8%)

1.3.2. Resultados del test de hidrógeno espirado tras la dieta

Tras concluir la dieta, se repitió el test de hidrógeno a 24 de los 27 pacientes que habían obtenido resultados compatibles con sobrecrecimiento bacteriano en el test inicial. Los 3 restantes no se realizaron por decisión familiar. En 21 de los 24 casos, se determinaron las cifras de CH₄ además de las de H₂.

Analizando los resultados del test de hidrógeno espirado tras la dieta, se observa que 16 pacientes continuaban siendo positivos, es decir, mostraban resultados compatibles con sobrecrecimiento bacteriano, y 8 eran negativos (**Tabla 20**). De los 24 pacientes, 3 presentaban cifras de H₂ basal superiores a 20 ppm.

Tabla 20. Resultados del test de hidrógeno espirado realizado tras la dieta

	Positivos	Negativos	N
Resultados compatibles con Sobrecrecimiento bacteriano	16 pacientes (66,7%)	8 pacientes (33,3%)	24

En la siguiente tabla se muestran los datos medios de la muestra en cuanto al nivel basal de H₂, a elevación máxima de H₂ sobre el nivel basal, nivel máximo de H₂, y nivel máximo de CH₄, en el test de hidrógeno espirado realizado al finalizar la dieta (**Tabla 21**):

Tabla 21. Nivel basal de H₂, elevación de H₂ sobre el basal, nivel máximo de H₂ y nivel máximo de CH₄ en el test de hidrógeno espirado realizado tras la dieta

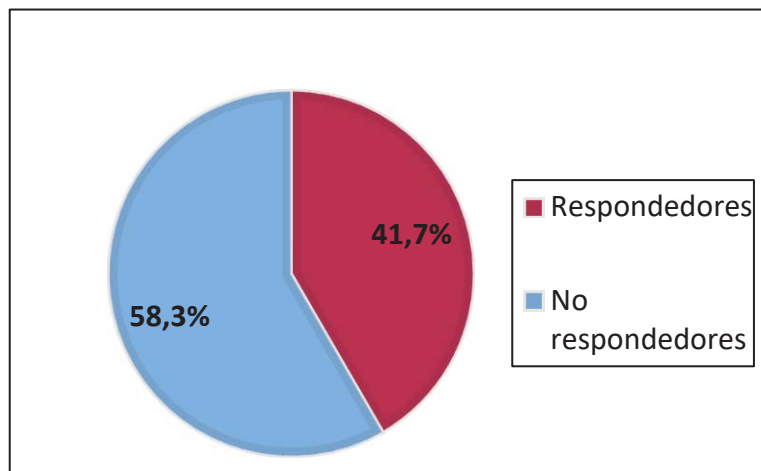
	Media (DE)	Mediana (RIC)	Mínimo	Máximo	N
Nivel basal de H₂	7,21 ppm ± 10,35	2 ppm (0-10)	0 ppm	38 ppm	24 pacientes
Elevación de H₂ sobre el basal	31,71 ppm ± 30,4	26 ppm (17-33,25)	0 ppm	112 ppm	24 pacientes
Nivel máximo de H₂	38,46 ppm ± 37,81	27 ppm (17-50,75)	0 ppm	150 ppm	24 pacientes
Nivel máximo de CH₄	11,76 ppm ± 7,54	10 ppm (6,5-18)	1 ppm	25 ppm	21 pacientes

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartílico

1.3.3. Respuesta de los pacientes a la dieta baja en FODMAP

Un total de 20 pacientes (41,7%) fueron considerarse respondedores tras el seguimiento de la dieta (**Figura 13**).

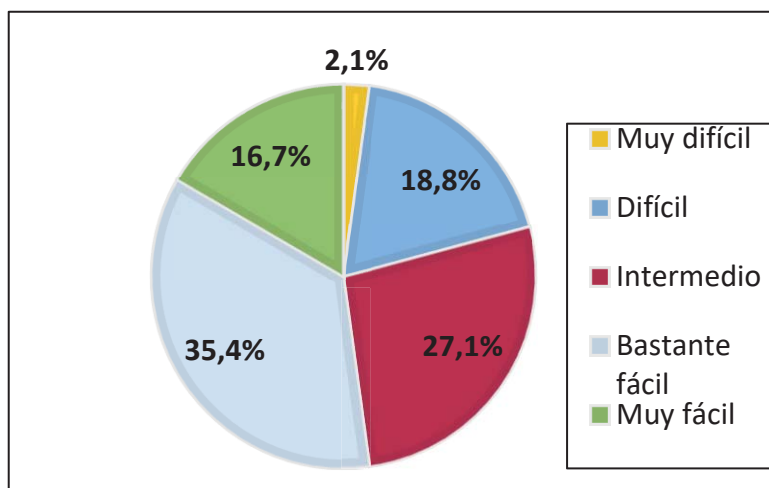
Figura 13. Pacientes respondedores y no respondedores a la dieta



1.4. PERCEPCIÓN DE LA DIETA POR PARTE DE LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS

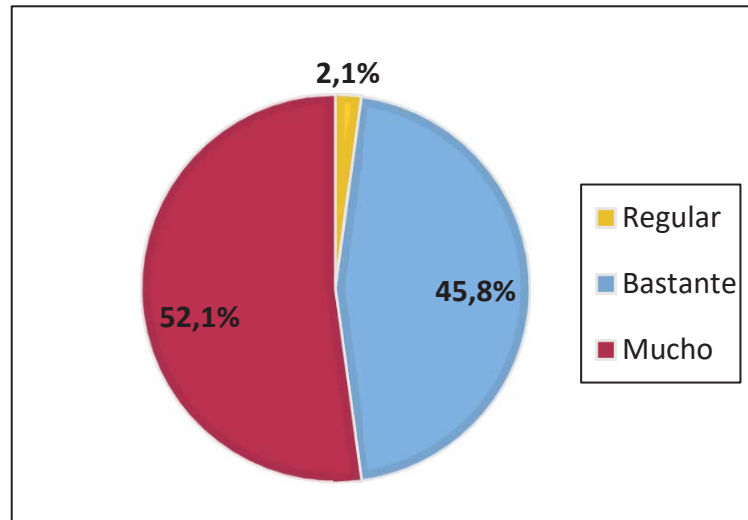
Al interrogar a los pacientes sobre la facilidad para seguir la dieta durante dos semanas, 8 pacientes referían que les había parecido muy fácil, 17 bastante fácil, 13 intermedio, 9 difícil, y 1 muy difícil (**Figura 14**):

Figura 14. Facilidad para seguir la dieta



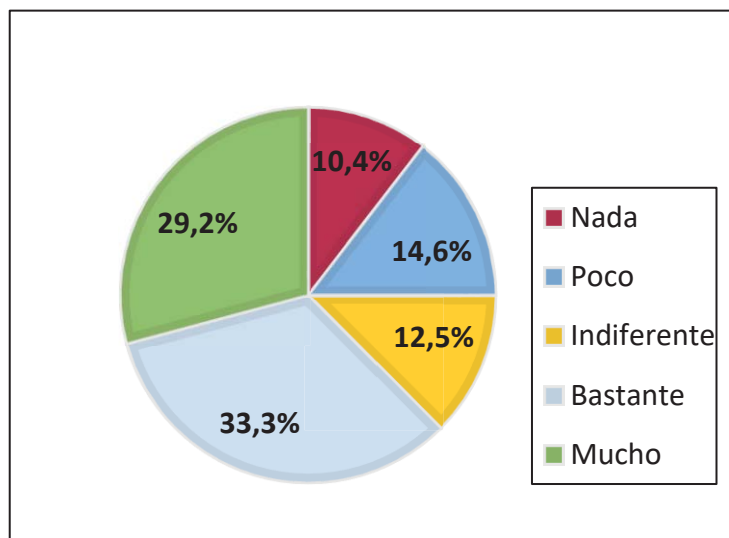
En cuanto al cumplimiento de la dieta, 25 pacientes referían mucho cumplimiento, 22 bastante, y 1 regular, sin que ningún paciente indicase poco o muy poco cumplimiento (Figura 15).

Figura 15. Grado de cumplimiento de la dieta



Por último, al interrogar a los pacientes y sus familias sobre el grado de satisfacción con la dieta baja en FODMAP, 14 referían estar muy satisfechos, 16 bastante satisfechos, 6 indiferentes, 7 poco satisfechos y 5 nada satisfechos (Figura 16).

Figura 16. Grado de satisfacción con la dieta



2. ESTUDIO ANALÍTICO

2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MUESTRA ANTES Y DESPUÉS DE LA DIETA

A continuación, se analizan los cambios en los síntomas de los pacientes de nuestra muestra tras seguir la dieta baja en FODMAP propuesta durante dos semanas.

2.1.1. Intensidad y frecuencia del dolor abdominal antes y después de la dieta

Tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP, nuestros pacientes experimentaron una disminución en la intensidad del dolor abdominal, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) (**Tabla 22, Figura 17**).

También mostraron una reducción en la frecuencia de episodios diarios de dolor abdominal tras el seguimiento de la dieta, obteniendo asimismo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) (**Tabla 23, Figura 18**).

De los 48 pacientes, 35 (72,9%) indicaron una menor intensidad media del dolor abdominal tras la dieta, y 34 (70,8%) una menor frecuencia de episodios de dolor abdominal.

Tabla 22. Intensidad del dolor abdominal antes y después de la dieta

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Intensidad del dolor INICIAL (cm)	4,67	3,57-6,63	0,22	10	0,000
Intensidad del dolor TRAS DIETA (cm)	2,33	0,33-5,04	0	8,9	

RIC: Rango intercuartílico

Figura 17. Intensidad del dolor abdominal antes y después de la dieta

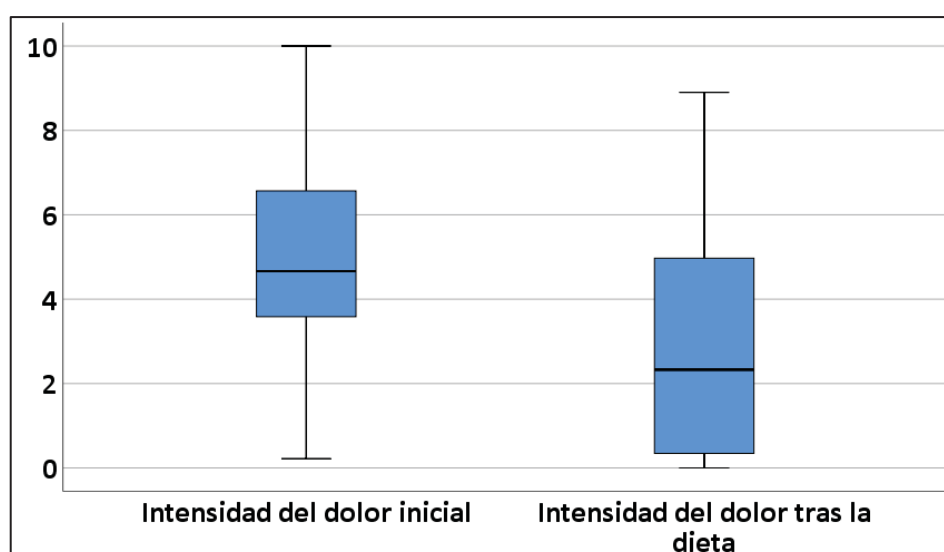
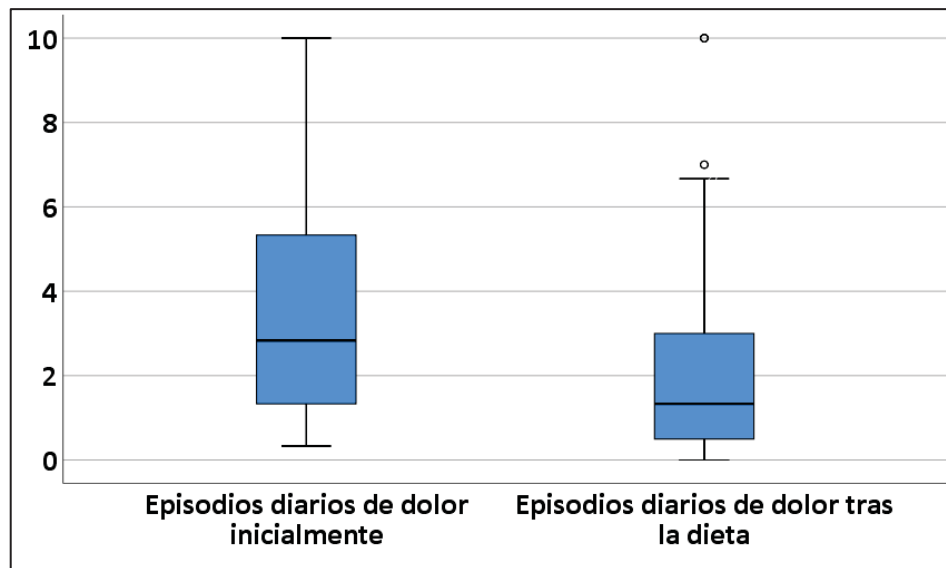


Tabla 23. Frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal inicial y tras la dieta

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Episodios diarios de dolor INICIAL	2,84	1,33-5,33	0,33	10	0,000
Episodios diarios de dolor TRAS DIETA	1,33	0,41-3	0	10	

RIC: Rango intercuartílico

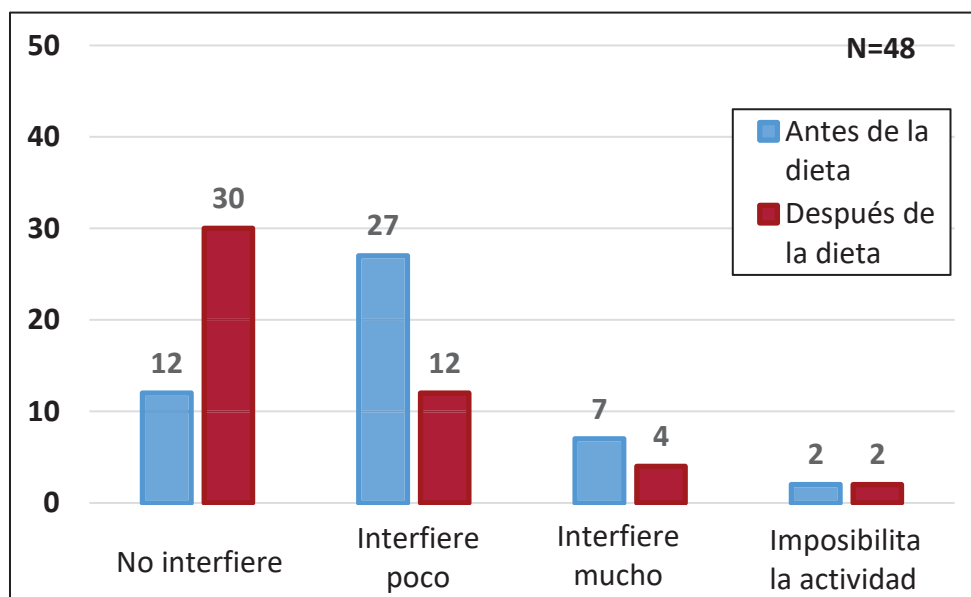
Figura 18. Frecuencia diaria de episodios de dolor abdominal antes y después de la dieta



2.1.2. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes y después de la dieta

Tras realizar la dieta baja en FODMAP durante 2 semanas, los pacientes referían una menor interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria, como se muestra en la siguiente gráfica (**Figura 19**).

Figura 19. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes y después de la dieta



Para el análisis estadístico, se agruparon los resultados en dos categorías (No interfiere-interfiere poco, e interfiere mucho-imposibilita la actividad), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,375$) (**Tabla 24**).

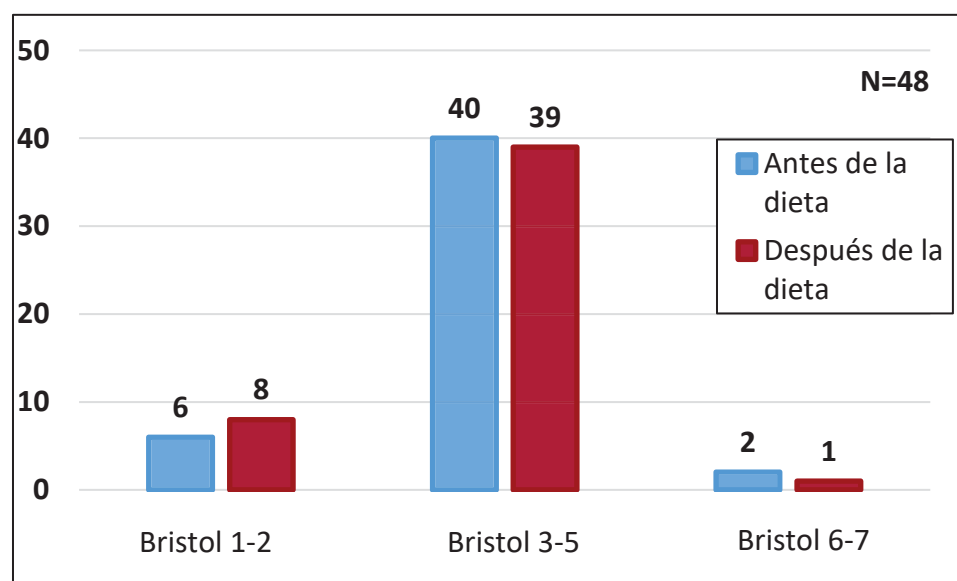
Tabla 24. Interferencia del dolor con la actividad antes y después de la dieta (N=48)

	Interferencia con la actividad INICIAL	Interferencia con la actividad TRAS DIETA	p
No interfiere-interfiere poco	39 pacientes (81,3%)	42 pacientes (87,5%)	0,375
Interfiere mucho-imposibilita actividad	9 pacientes (18,7%)	6 pacientes (12,5%)	

2.1.3. Características de las deposiciones antes y después de la dieta

En cuanto a las características de las deposiciones antes y después de la dieta, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,513$). Se recogen los datos en la siguiente gráfica (**Figura 20**):

Figura 20. Características de las deposiciones antes y después de la dieta

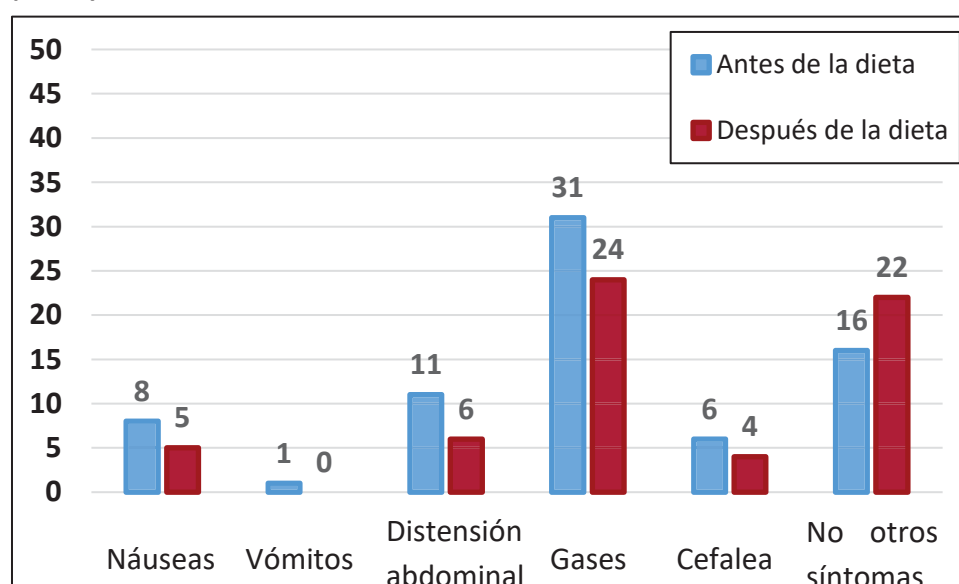


2.1.4. Síntomas asociados al dolor abdominal antes y después de la dieta

Al comparar los síntomas asociados al dolor abdominal, tras la dieta se observó una disminución estadísticamente significativa de la presencia de gases ($p=0,016$) y un aumento en el número de pacientes que no referían otros síntomas aparte del dolor abdominal, también obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,031$).

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la presencia de distensión abdominal ($p=0,125$), náuseas ($p=0,250$), vómitos ($p=1,000$) ni cefalea ($0,500$). Se recogen estos datos en la siguiente gráfica (**Figura 21**):

Figura 21. Síntomas asociados al dolor abdominal antes y después de la dieta (N=48)



2.1.5. Resultados del test de hidrógeno espirado antes y después de la dieta

De los 27 pacientes considerados positivos en el test de hidrógeno espirado inicial, 24 realizaron el test de hidrógeno espirado al finalizar la dieta, y de ellos, 16 continuaban obteniendo resultados compatibles con SIBO, y 8 obtuvieron resultados normales.

Se compararon también los datos sobre la elevación de H_2 y CH_4 en el test inicial y final de estos pacientes, encontrando una disminución estadísticamente significativa en la elevación máxima de H_2 sobre el basal ($p=0,006$) (**Tabla 25, Figura 22**), así como en el nivel máximo de H_2 ($p=0,022$) (**Tabla 26, Figura 23**) tras el seguimiento de la dieta, sin

hallarse diferencias en relación con el nivel máximo de CH₄ (p=0,384) (Tabla 27, Figura 24).

Tabla 25. Comparación de resultados de elevación máxima de H₂ sobre el basal en test inicial y final de los pacientes positivos en test inicial

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Elevación de H₂ sobre basal (ppm) en test inicial	33 ppm	22,3-52,5 ppm	13 ppm	125 ppm	0,006
Elevación de H₂ sobre el basal (ppm) en test final	26 ppm	17-33,3 ppm	0ppm	112 ppm	

RIC: Rango intercuartílico

Figura 22. Elevación máxima de H₂ sobre el basal en test inicial y en test final de los pacientes positivos en test inicial

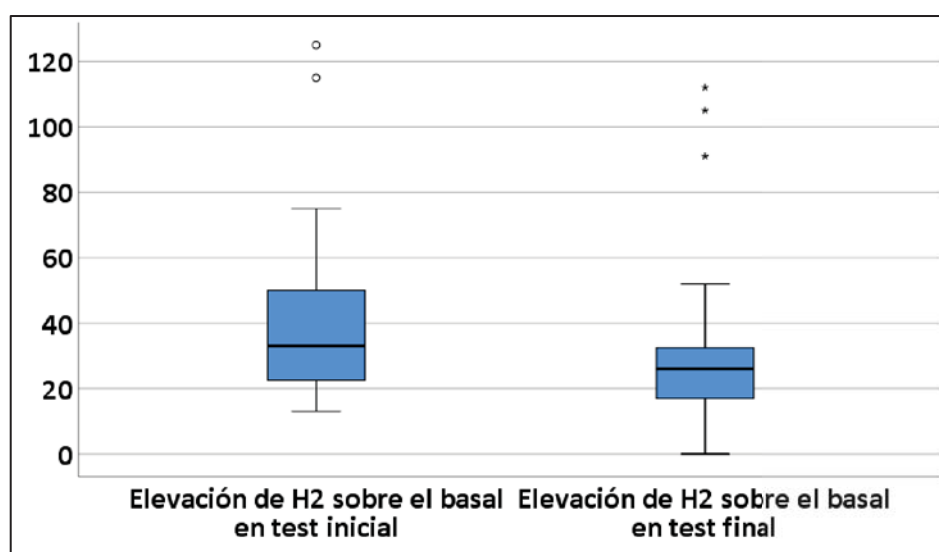


Tabla 26. Comparación de resultados de nivel máximo de H₂ en test inicial y final de los pacientes positivos en test inicial

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Nivel máximo de H ₂ (ppm) en test inicial	37 ppm	26,3-60 ppm	19ppm	150ppm	0,022
Nivel máximo de H ₂ (ppm) en test final	27 ppm	17-50,8 ppm	0ppm	150 ppm	

RIC: Rango intercuartílico

Figura 23. Nivel máximo de H₂ en test inicial y en test final de los pacientes positivos en test inicial

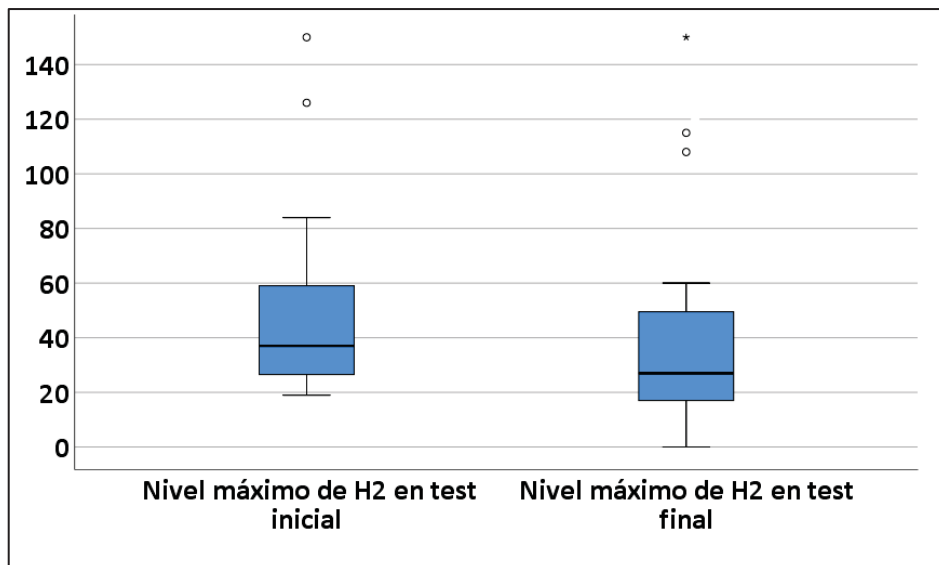
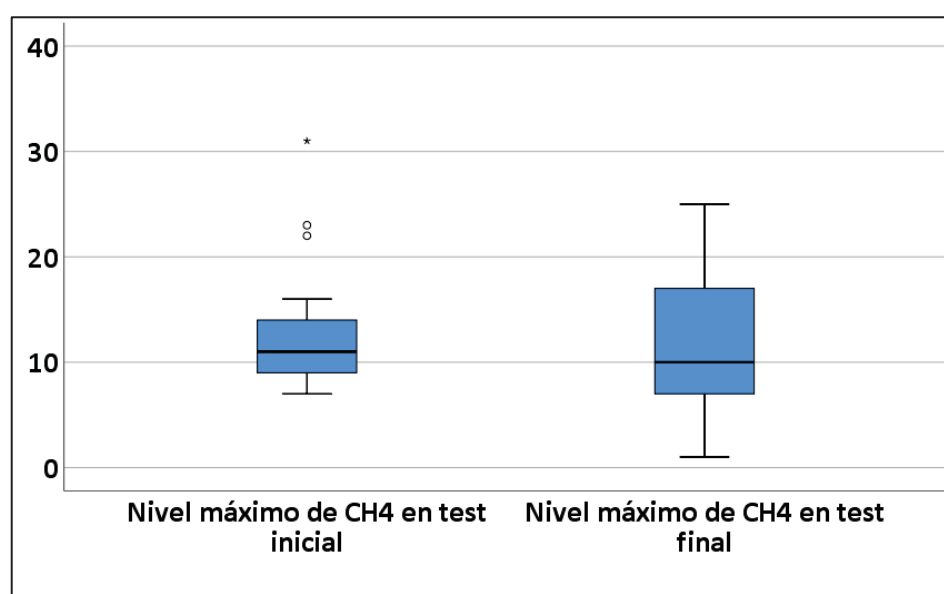


Tabla 27. Comparación de resultados de nivel máximo de CH₄ en test inicial y final de los pacientes positivos en test inicial

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Nivel máximo de CH ₄ (ppm) en test inicial	11 ppm	9-14,5 ppm	7 ppm	31 ppm	0,384
Nivel máximo de CH ₄ (ppm) en test final	10 ppm	6,5-18 ppm	1 ppm	25 ppm	

RIC: Rango intercuartílico

Figura 24. Nivel máximo de CH₄ en test inicial y en test final de los pacientes positivos en test inicial



2.2. ESTUDIO COMPARATIVO ANTES Y DESPUÉS DE LA DIETA SEGÚN EL TIPO DE TDAF

Tras la valoración en el conjunto de la muestra de los cambios en el dolor abdominal y sus síntomas acompañantes tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP, se analizaron también estas diferencias teniendo en cuenta el tipo de TDAF de los pacientes.

Tras la dieta se observó una disminución de la intensidad del dolor abdominal tanto en los pacientes con SII, como en los pacientes diagnosticados de dispepsia funcional y dolor abdominal funcional, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con SII y los pacientes con dolor abdominal funcional (**Tabla 28**).

Asimismo, encontramos una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de episodios diarios de dolor abdominal en los pacientes con SII, así como en los diagnosticados de dispepsia funcional o dolor abdominal funcional (**Tabla 29**).

Tabla 28. Cambios en la intensidad del dolor abdominal tras la dieta en los pacientes con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional

	INTENSIDAD INICIAL (cm)	INTENSIDAD FINAL (cm)	p
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
DF (n=9)	3,96 (2-7,37)	0,31 (0,05-3,48)	0,086
SII (n=7)	6,3 (3,62-7,7)	1,27 (0-2,65)	0,018
DAF (n=32)	4,76 (3,66-6,19)	3,78 (0,73-6,34)	0,004

DF: Dispepsia funcional; SII: Síndrome de intestino irritable; DAF: Dolor abdominal funcional; RIC: Rango intercuartílico

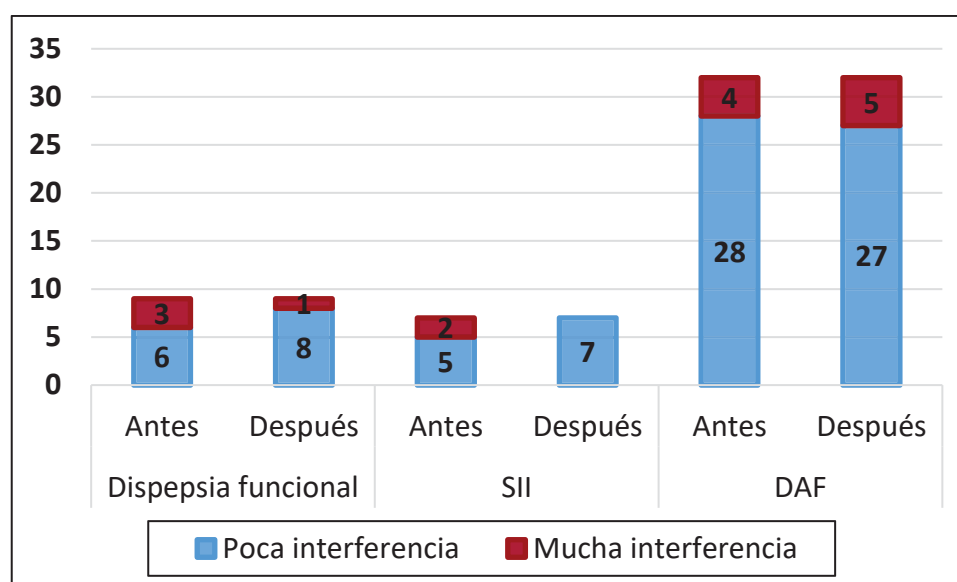
Tabla 29. Cambios en la frecuencia de episodios diarios de dolor abdominal tras la dieta en los pacientes con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional

	FRECUENCIA INICIAL	FRECUENCIA FINAL	p
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
DF (n=9)	1,67 (1,33-5,17)	0,66 (0,17-1,99)	0,021
SII (n=7)	3,33 (1,33-4,33)	1 (0-2)	0,043
DAF (n=32)	2,84 (1,33-6,41)	1,66 (1-5,67)	0,003

DA: Dolor abdominal; DF: Dispepsia funcional; SII: Síndrome de intestino irritable; DAF: Dolor abdominal funcional; RIC: Rango intercuartílico

Se compararon también las diferencias en la interferencia del dolor con la actividad diaria antes y después de la dieta según si los pacientes habían sido diagnosticados de dispepsia funcional, SII o dolor abdominal funcional. Para ello, se agruparon las respuestas “no interfiere” e “interfiere poco” por un lado, y por otro lado “interfiere mucho” e “imposibilita la actividad”, simplificándolo en poca o mucha interferencia, para facilitar el análisis de los datos. Se recogen los datos en la siguiente gráfica (**Figura 25**).

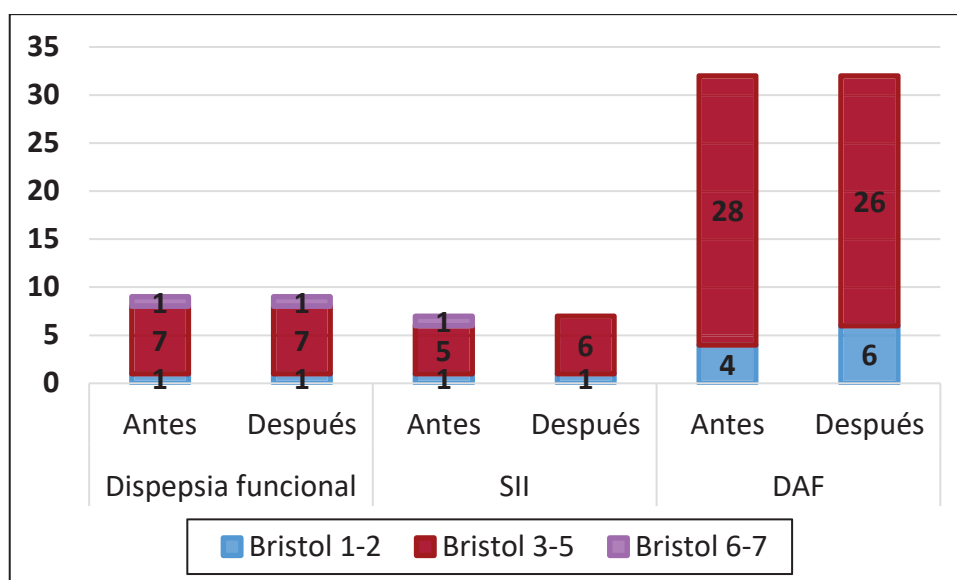
Figura 25. Cambios en la interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes y después de la dieta en los niños con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional



SII: Síndrome de intestino irritable; DAF: Dolor abdominal funcional

De igual modo, se compararon las diferencias en las deposiciones antes y después de la dieta en los diferentes tipos de TDAF, mostrando pocos cambios (**Figura 26**).

Figura 26. Cambios en las deposiciones antes y después de la dieta en los niños con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional



SII: Síndrome de intestino irritable; DAF: Dolor abdominal funcional

Por último, se compararon las diferencias en cuanto al resto de síntomas antes y después de la dieta, en los pacientes con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional (**Tabla 30**).

Tabla 30. Cambios en los síntomas asociados al dolor abdominal antes y después de la dieta en los niños con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional

		Gases	Distensión	Náuseas	Cefalea	No otros síntomas
DF (n=9)	Antes	7 pacientes (77,7%)	4 pacientes (44,4%)	0 pacientes	0 pacientes	2 pacientes (22,2%)
	Después	4 pacientes (44,4%)	2 pacientes (22,2%)	0 pacientes	0 pacientes	4 pacientes (44,4%)
SII (n=7)	Antes	4 pacientes (57,1%)	1 pacientes (14,3%)	2 pacientes (28,6%)	1 paciente (14,3%)	3 pacientes (42,9%)
	Después	4 pacientes (57,1%)	2 pacientes (28,6%)	1 pacientes (14,3%)	1 paciente (14,3%)	3 pacientes (42,9%)
DAF (n=32)	Antes	20 pacientes (62,5%)	6 pacientes (18,7%)	6 pacientes (18,7%)	5 pacientes (15,6%)	11 pacientes (34,4%)
	Después	16 pacientes (50%)	2 pacientes (6,2%)	4 pacientes (12,5%)	3 pacientes (9,3%)	15 pacientes (46,9%)

DF: Dispepsia funcional; SII: Síndrome de intestino irritable; DAF: Dolor abdominal funcional

2.3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES A LA DIETA

Para detectar las posibles diferencias entre los pacientes respondedores y los no respondedores a la dieta, se analizaron y compararon las características de ambos grupos.

2.3.1. Características generales basales de los pacientes respondedores y de los no respondedores a la dieta baja en FODMAP

Comparando género y edad de los pacientes respondedores y no respondedores en el momento de inicio del estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**Tabla 31, Tabla 32**).

Tabla 31. Comparación entre respondedores y no respondedores según género

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Varón	11 pacientes (55%)	10 pacientes (35,7%)	0,184
Mujer	9 pacientes (45%)	18 pacientes (64,3%)	

Tabla 32. Comparación entre respondedores y no respondedores según edad

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Edad (años)	10 (8,25-11)	10 (8-11)	0,611

RIC: Rango intercuartílico

Se analizó también la presencia de antecedentes familiares de patología digestiva en ambos grupos (**Tabla 33**). En el grupo de pacientes respondedores, 8 pacientes referían antecedentes familiares de SII, frente a 3 de los no respondedores, hallando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$). Además, de los 11 pacientes con antecedentes familiares de SII, solo 2 cumplían criterios de diagnóstico de SII, y ambos fueron respondedores. Por otro lado, en el grupo de no respondedores 20 pacientes referían no presentar antecedentes familiares digestivos, frente a 5 de los respondedores, hallando también diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,002$). De los 25 pacientes sin antecedentes familiares, 16 cumplían criterios de dolor abdominal funcional, 6 de dispepsia funcional y 3 de SII. En el resto de antecedentes familiares digestivos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 33. Comparación entre respondedores y no respondedores según antecedentes familiares de patología digestiva.

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
AF EII	3 pacientes (15%)	0 pacientes	0,066
AF SII	8 pacientes (40%)	3 pacientes (10,7%)	0,034
AF Estreñimiento	1 paciente (5%)	0 pacientes	0,417
AF celiaquía	0 pacientes	3 pacientes (10,7%)	0,255
AF Helicobacter pylori	1 paciente (5%)	2 pacientes (7,1%)	1,000
AF Dolor abdominal	2 pacientes (10%)	0 pacientes	0,168
AF No antecedentes	5 pacientes (25%)	20 pacientes (71,4%)	0,002

AF: Antecedentes familiares; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; SII: Síndrome de intestino irritable

Además, se analizó la presencia de antecedentes familiares de cefalea, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 34**).

Tabla 34. Comparación entre respondedores y no respondedores según antecedentes familiares de cefalea

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
AF Cefalea	5 pacientes (25%)	4 pacientes (14,3%)	0,460

AF: Antecedentes familiares

Se compararon también los antecedentes patológicos de los pacientes respondedores y no respondedores, sin hallar diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 35**).

Tabla 35. Comparación entre respondedores y no respondedores según antecedentes patológicos

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
AP Neuropsiquiátricos	0 pacientes	5 pacientes (17,9%)	0,066
AP Asma	1 paciente (5%)	1 paciente (3,6%)	1,000
AP Alergia	1 paciente (5%)	2 pacientes (7,1%)	1,000
AP quirúrgicos	2 pacientes (10%)	0 pacientes	0,168

AP: Antecedentes patológicos

Por otro lado, se compararon las características generales del dolor abdominal al inicio del estudio, incluyendo edad en la primera consulta en gastroenterología pediátrica por dolor abdominal, tiempo de evolución del dolor abdominal, visitas a urgencias e ingresos por dolor abdominal previos al inicio del estudio, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre respondedores y no respondedores (**Tabla 36**).

Tabla 36. Comparación entre respondedores y no respondedores según características generales del dolor abdominal al inicio

	RESPONDEDORES (N=20) Mediana (RIC)	NO RESPONDEDORES (N=28) Mediana (RIC)	p
Edad en la 1ª consulta (años)	9 (6,25-10)	9 (7,25-10)	0,477
Tiempo de evolución (meses)	30 (9,75-66)	13 (10,5-48)	0,643
Visitas a urgencias por DA	0 (0-2)	0 (0-1,75)	0,91
Ingresos previos por DA	0 (0-0)	0 (0-0)	0,227

RIC: Rango intercuartílico; DA: Dolor abdominal

2.3.2. Características del dolor abdominal en respondedores y no respondedores

Se analizaron también las diferencias en cuanto a localización del dolor abdominal, y destaca que 11 pacientes del grupo de no respondedores refieren dolor abdominal difuso y solo 1 del de respondedores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No se observan diferencias significativas en el resto de localizaciones (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación entre respondedores y no respondedores según localización del dolor abdominal

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Difuso	1 paciente (5%)	11 pacientes (39,3%)	0,007
Periumbilical	12 pacientes (60%)	14 pacientes (50%)	0,493
Epigástrico	6 pacientes (30%)	3 pacientes (10,7%)	0,137
FII	1 paciente (5%)	0 pacientes	0,232

FII: Fosa ilíaca izquierda

Con respecto al tipo de dolor abdominal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dolor abdominal cólico y continuo ($p=0,098$) (Tabla 38).

Tabla 38. Comparación entre respondedores y no respondedores según tipo de dolor abdominal

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Cólico	16 pacientes (80%)	16 pacientes (57,1%)	0,098
Continuo	4 pacientes (20%)	12 pacientes (42,9%)	

Se analizó la clasificación de respondedores y no respondedores en función del tipo de TDAF, utilizando los criterios de Roma III (**Tabla 39**). De los pacientes no respondedores, 23 habían sido diagnosticados de dolor abdominal funcional, y solo 9 de los respondedores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,007$). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a los pacientes diagnosticados de dispepsia funcional o síndrome de intestino irritable. Sin embargo, agrupando a los pacientes con dispepsia funcional o SII y analizándolos conjuntamente, sí que se hallan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,007$) (**Tabla 40**).

Tabla 39. Comparación entre respondedores y no respondedores según criterios de Roma III

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Dispepsia funcional	6 pacientes (30%)	3 pacientes (10,7%)	0,091
SII	5 pacientes (25%)	2 pacientes (7,1%)	0,111
Dolor abdominal funcional	9 pacientes (45%)	23 pacientes (82,1%)	0,007

Tabla 40. Comparación entre respondedores y no respondedores en el conjunto de pacientes con dispepsia funcional o SII

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	p
Dispepsia funcional o SII	11 pacientes (68,8%)	5 pacientes (31,2%)	0,007

Por otro lado, se analizaron las exploraciones complementarias realizadas antes de comenzar el estudio en los pacientes respondedores y no respondedores, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. (**Tabla 41**).

Tabla 41. Exploraciones complementarias realizadas antes del estudio en pacientes respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Analítica de sangre	20 pacientes (100%)	28 pacientes (100%)	-
Ecografía abdominal	20 pacientes (100%)	28 pacientes (100%)	-
Analítica de orina	4 pacientes (20%)	7 pacientes (25%)	0,741
Coprocultivo	17 pacientes (85%)	19 pacientes (67,9%)	0,176
Test de ureasa	3 pacientes (15%)	8 pacientes (28,6%)	0,319
Endoscopia	5 pacientes (25%)	8 pacientes (28,6%)	0,784

A su vez, se compararon los tratamientos recibidos previamente, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de si habían recibido o no tratamientos previos (**Tabla 42**), ni entre los diferentes tratamientos (**Tabla 43**).

Tabla 42. Comparación entre los pacientes respondedores y no respondedores en cuanto a tratamiento recibido previamente

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Con tratamiento previo	14 pacientes (70%)	20 pacientes (71,4%)	0,915
Sin tratamiento previo	6 pacientes (30%)	8 pacientes (28,6%)	

Tabla 43. Tratamientos recibidos antes de iniciar el estudio en pacientes respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Analgesia	10 pacientes (50%)	8 pacientes (28,6%)	0,131
IBP o antiácidos	4 pacientes (20%)	9 pacientes (32,1%)	0,351
Laxantes	2 pacientes (10%)	5 pacientes (17,9%)	0,683
Dieta sin lactosa	5 pacientes (25%)	7 pacientes (25%)	1,000
Tratamiento H. pylori	3 pacientes (15%)	5 pacientes (17,9%)	1,000

2.3.3. Datos recogidos en el “Diario de síntomas y deposiciones” inicial en pacientes respondedores y no respondedores

Al comparar intensidad del dolor y episodios diarios de dolor abdominal antes de realizar la dieta en los pacientes respondedores y no respondedores, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (**Tabla 44**).

Tabla 44. Intensidad y frecuencia del dolor abdominal ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20) Mediana (RIC)	NO RESPONDEDORES (N=28) Mediana (RIC)	p
Intensidad del DA inicial (cm)	4,23 (2,48-7,16)	4,76 (3,88-6,63)	0,544
Frecuencia de episodios inicial	3 (1,66-4,33)	2,83 (1,33-6,41)	0,698

RIC: Rango intercuartílico; DA: Dolor abdominal

Se evaluó también la interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria antes de la dieta en el grupo de pacientes respondedores y no respondedores (**Tabla 45**). Además, se analizó la interferencia con la actividad agrupando los datos en dos categorías, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de respondedores y no respondedores ($p=1,000$) (**Tabla 46**).

Tabla 45. Interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)
No interfiere	4 pacientes (20%)	8 pacientes (28,6%)
Interfiere poco	12 pacientes (60%)	15 pacientes (53,6%)
Interfiere mucho	3 pacientes (15%)	4 pacientes (14,3%)
Imposibilita la actividad	1 paciente (5%)	1 paciente (3,6%)

Tabla 46. Comparación interferencia del dolor abdominal con la actividad ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Interfiere poco	16 pacientes (80%)	23 pacientes (82,1%)	1,000
Interfiere mucho	4 pacientes (20%)	5 pacientes (17,9%)	

En relación con las características de las deposiciones según la Escala de heces de Bristol, no se observan diferencias entre respondedores y no respondedores antes de la dieta (**Tabla 47**).

Tabla 47. Características de las deposiciones según Escala de Bristol ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Bristol 1-2	2 pacientes (10%)	4 pacientes (14,3%)	0,221
Bristol 3-5	16 pacientes (80%)	24 pacientes (85,7%)	
Bristol 6-7	2 pacientes (10%)	0 pacientes	

Por otro lado, comparando los síntomas asociados al dolor abdominal en ambos grupos antes de la dieta, encontramos que referían gases 22 pacientes no respondedores, y solo 9 de los respondedores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$). De igual modo, manifestaban cefalea 6 pacientes no respondedores, y ninguno de los respondedores, siendo también estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$). Además, 10 pacientes respondedores indicaban no experimentar otros síntomas aparte del dolor abdominal, y solo 6 pacientes no respondedores referían lo mismo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,038$). Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a presencia de distensión abdominal o náuseas (**Tabla 48**).

Tabla 48. Síntomas asociados al dolor abdominal ANTES de la dieta en respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=28)	p
Gases	9 pacientes (45%)	22 pacientes (78,6%)	0,017
Distensión abdominal	5 pacientes (25%)	6 pacientes (21,4%)	0,772
Náuseas	1 paciente (5%)	7 pacientes (25%)	0,116
Cefalea	0 pacientes	6 pacientes (21,4%)	0,034
No otros síntomas	10 pacientes (50%)	6 paciente (21,4%)	0,038

2.3.4. Test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores

En relación con los resultados del test de hidrógeno inicial, se comparó la presencia de SIBO en pacientes respondedores y no respondedores, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 49**).

Tabla 49. Resultados del test de hidrógeno espirado INICIAL en respondedores y no respondedores

	RESPONDEDORES (N=20)	NO RESPONDEDORES (N=27)	p
Resultados compatibles con SIBO	11 pacientes (55%)	16 pacientes (59,3%)	0,770
Resultados normales	9 pacientes (45%)	11 pacientes (40,7%)	

SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano

Por otro lado, se compararon los niveles basales de H₂ (**Tabla 50**), los niveles máximos de elevación de H₂ sobre el basal (**Tabla 51**), niveles máximos de producción de H₂ (**Tabla 52**), así como los niveles máximos de CH₄ en el test inicial en ambos grupos (**Tabla 53**), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 50. Niveles basales de H₂ en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Nivel basal de H₂ (ppm) en respondedores (N=20)	1,5	0-9,75	0	84	0,520
Nivel basal de H₂ (ppm) en no respondedores (N=27)	2	0- 6	0	75	

Tabla 51. Elevación máxima de H₂ sobre el basal en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores.

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Elevación máxima de H₂ (ppm) sobre basal en respondedores (N=20)	19	6,75-39	0	125	0,575
Elevación máxima de H₂ (ppm) sobre basal en no respondedores (N=27)	19	5- 30	0	75	

RIC: Rango intercuartílico

Tabla 52. Nivel máximo de H₂ en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Nivel máximo de H₂ (ppm) en respondedores (N=20)	26	10,25-51,25	0	150	0,253
Nivel máximo de H₂ (ppm) en no respondedores (N=27)	20	9-33	0	84	

RIC: Rango intercuartílico

Tabla 53. Niveles máximos de producción de CH₄ en el test de hidrógeno espirado inicial en pacientes respondedores y no respondedores.

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	p
Nivel máximo de CH₄ (ppm) en respondedores (N=14)	9,5	4-15,25	0	31	0,297
Nivel máximo de CH₄ (ppm) en no respondedores (N=25)	9	4-11	0	22	

RIC: Rango intercuartílico

2.4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA DIETA BAJA EN FODMAP

Tras valorar las diferencias entre los pacientes que respondieron a la dieta y los que no lo hicieron, y con el objetivo de identificar los posibles factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP, se elaboró un modelo de regresión logística univariante para analizar la asociación de las variables estudiadas con la mejoría tras la dieta, y posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística multivariante para controlar el efecto de terceras variables. Se recogen todos los datos del análisis univariante y multivariante en la siguiente tabla (**Tabla 54**), utilizando media y mediana para describir las variables cuantitativas, y número absoluto y proporción para las variables cualitativas.

En el análisis univariante se observó que el diagnóstico de dolor abdominal funcional, la localización difusa del dolor abdominal, la ausencia de antecedentes familiares digestivos, la presencia de gases y la existencia de cefalea podrían ser factores de riesgo de no respuesta a la dieta. Por otro lado, podrían ser factores protectores, es decir, de respuesta a la dieta, la presencia de antecedentes familiares de SII, el diagnóstico de SII o dispepsia funcional, y la ausencia de otros síntomas aparte del dolor abdominal (**Tabla 54**).

Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, controlando así el efecto de terceras variables, identificamos que los factores de riesgo para no mejorar, es decir, los factores predictivos de mala respuesta a la dieta, son únicamente el diagnóstico de dolor abdominal funcional, la localización difusa del dolor abdominal y la ausencia de antecedentes familiares digestivos, sin poder identificar ningún factor predictivo de buena respuesta (**Tabla 55**). Cabe reseñar que se descartó la existencia de colinealidad entre las variables incluidas en el análisis multivariante (**Tabla 56**).

Tabla 54. Asociación de las variables analizadas con la mejoría del dolor abdominal tras la realización de la dieta

		Muestra total	Responde dores	No responde dores	Regresión logística univariante		Regresión logística multivariante	
		N=48	N=20	N=28	OR (IC 95%)	p	OR	p
Características generales	Género							
	Varón	21 (43,7%)	11 (55%)	10 (35,7%)	Ref.	Ref.	-	-
	Mujer	27 (56,3%)	9 (45%)	18 (64,3%)	2,2 (0,68; 7,10)	0,184	-	-
	Edad (años)	10 (8-11)	10 (8,3-11)	10 (8-11)	1,05 (0,84; 1,3)	0,68	-	-
	Edad 1ª consulta	9 (7-10)	9 (6,25-10)	9 (7,25-10)	0,96 (0,78; 1,18)	0,678	-	-
	Tiempo de evolución (meses)	15,5 (10,5-48)	30 (9,75-66)	13 (10,5-48)	1,004 (0,99; 1,02)	0,621	-	-
Antecedentes familiares de patología digestiva y de cefalea	AF SII							
	No	37 (77,1%)	12 (60%)	25 (89,3%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	11 (22,9%)	8 (40%)	3 (10,7%)	0,18 (0,04; 0,8)	0,034	-	-
	AF H. pylori							
	No	45 (93,7%)	19 (95%)	26 (92,9%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	3 (6,3%)	1 (5%)	2 (7,1%)	1,46(0,12; 17,3)	1,000	-	-
	AF EII							
	No	45 (93,7%)	17 (85%)	28 (100%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	3 (6,3%)	3 (15%)	0	2,65 (1,82; 3,85)	0,066	-	-
	AF DA							
	No	46 (95,8%)	18 (90%)	28 (100%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	2 (4,2%)	2 (10%)	0	2,56 (1,78; 3,66)	0,168	-	-
	AF EC							
	No	45 (93,7%)	20 (100%)	25 (89,3%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	3 (6,3%)	0	3 (10,7%)	1,8 (1,39; 2,34)	0,255	-	-
	AF estreñimiento							
	No	47 (98%)	19 (95%)	28 (100%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	1 (2%)	1 (5%)	0	2,47 (1,74; 3,5)	0,417	-	-

	No AF							
	No	23 (47,9%)	15 (75%)	8 (28,6%)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Sí	25 (52,1%)	5 (25%)	20 (71,4%)	7,5 (2,04; 27,59)	0,002	17,69 (2,72; 114,95)	0,003
	AF Cefalea							
	No	39 (81,2%)	15 (75%)	24 (85,7%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	9 (18,8%)	5 (25%)	4 (14,3%)	0,5 (0,12; 2,16)	0,46	-	-
Exploraciones complementarias previas	Análisis sangre							
	No	0	0	0	-	-	-	-
	Sí	48 (100%)	20 (100%)	28 (100%)	-	-	-	-
	Ecografía							
	No	0	0	0	-	-	-	-
	Sí	48 (100%)	20 (100%)	28 (100%)	-	-	-	-
	Coprocultivo							
	No	12 (25%)	3 (15%)	9 (32,1%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	36 (75%)	17 (85%)	19 (67,9%)	0,37 (0,08; 1,6)	0,176	-	-
	Análisis orina							
	No	37 (77,1%)	16 (80%)	21 (75%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	11 (22,9%)	4 (20%)	7(25%)	1,33 (0,33; 5,35)	0,741	-	-
	Test ureasa							
	No	37 (77,1%)	17 (85%)	20 (71,4%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	11 (22,9%)	3 (15%)	8 (28,6%)	2,27 (0,52; 9,9)	0,319	-	-
	Endoscopia							
	No	35 (72,9%)	15 (75%)	20 (71,4%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	13 (27,1%)	5 (25%)	8 (28,6%)	1,2 (0,32; 4,41)	0,78	-	-
Tratamientos recibidos	Tratamiento							
	No	14 (29,1%)	6 (30%)	8 (28,6%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	34 (70,1%)	14 (70%)	20 (71,4%)	1,07 (0,3; 3,78)	0,915	-	-
	Analgesia							
	No	30 (62,5%)	10 (50%)	20 (71,4%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	18 (37,5%)	10 (50%)	8 (28,6%)	0,4 (0,12; 1,33)	0,131	-	-
	IBP, antiácido							
	No	35 (72,9%)	16 (80%)	19 (67,9%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	13 (27,1%)	4 (20%)	9 (32,1%)	1,89 (0,49;7,33)	0,351	-	-

	Laxante							
	No	41 (85,4%)	18 (90%)	23 (82,1%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	7 (14,6%)	2 (10%)	5 (17,9%)	1,96(0,34;11,28)	0,683	-	-
	Sin lactosa							
	No	36 (75%)	15 (75%)	21 (75%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	12 (25%)	5 (25%)	7 (25%)	1,0 (0,27;3,76)	1,000	-	-
	Tto. H. Pylori							
	No	40 (83,3%)	17 (85%)	23 (82,1%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	8 (16,7%)	3 (15%)	5 (17,9%)	1,23 (0,26; 5,88)	1,000	-	-
Antecedentes patológicos	AP Neuro							
	No	43 (89,6%)	20 (100%)	23 (82,1%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	5 (10,4%)	0	5 (17,9%)	1,87 (1,41; 2,47)	0,066	-	-
	AP Asma							
	No	46 (95,8%)	19 (95%)	27 (96,4%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	2 (4,2%)	1 (5%)	1 (3,6%)	0,7 (0,04; 11,96)	1,000	-	-
	AP Alergia							
	No	45 (93,7%)	19 (95%)	26 (92,9%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	3 (6,3%)	1 (5%)	2 (7,1%)	1,46(0,12;17,31)	1,000	-	-
	AP quirúrgicos							
	No	46 (95,8%)	18 (90%)	28 (100%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	2 (4,2%)	2 (10%)	0	2,56(1,78;3,67)	0,168	-	-
Localización y tipo de dolor abdominal	Difuso							
	No	36 (75%)	19 (95%)	17 (60,7%)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Sí	12 (25%)	1 (5%)	11 (39,3%)	12,29 (1,43; 105,45)	0,007	19,16 (1,4; 262,02)	0,027
	Epigástrico							
	No	39 (81,2%)	14 (70%)	25 (89,3%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	9 (18,8%)	6 (30%)	3 (10,7%)	2,8 (0,06; 1,29)	0,137	-	-
	Periumbilical							
	No	22 (45,8%)	8 (40%)	14 (50%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	26 (54,2%)	12 (60%)	14 (50%)	0,67 (0,21; 2,13)	0,493	-	-
	FII							
	No	47 (97,9%)	19 (95%)	28 (100%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	1 (2,1%)	1 (5%)	0	2,47 (1,75; 3,5)	0,232	-	-

	Tipo de DA							
	Continuo	16 (33,3%)	4 (20%)	12 (42,9%)	Ref.	Ref.	-	-
	Cólico	32 (66,7%)	16 (80%)	16 (57,1%)	0,33 (0,09; 1,26)	0,098	-	-
Clasificación del DA según Roma III	DAF							
	No	16 (33,3%)	11 (55%)	5 (17,9%)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Sí	32 (66,7%)	9 (45%)	23 (82,1%)	5,62 (1,52; 20,79)	0,007	9,87 (1,52; 63,97)	0,016
	SII							
	No	41 (85,4%)	15 (75%)	26 (92,8%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	7 (14,6%)	5 (25%)	2 (7,1%)	0,231 (0,04; 1,34)	0,111	-	-
	DF							
	No	39 (81,3%)	14 (70%)	25 (89,3%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	9 (18,7%)	6 (30%)	3 (10,7%)	0,28 (0,06; 1,29)	0,091	-	-
Datos recogidos en el Diario de síntomas y deposiciones inicial	Intensidad del DA	4,67 (3,57-6,63)	4,23 (2,48-7,16)	4,76 (3,88-6,63)	0,96 (0,76; 1,21)	0,731	-	-
	Frecuencia del DA	2,84 (1,33-5,33)	3 (1,66-4,33)	2,83 (1,33-6,41)	0,91 (0,74; 1,12)	0,393	-	-
	Interferencia actividad							
	Mucho	9 (18,8%)	4 (20%)	5 (17,9%)	Ref.	Ref.	-	-
	Poco	39 (81,2%)	16 (80%)	23 (82,1%)	1,15 (0,27; 4,96)	1,000	-	-
	Gases							
	No	17 (35,4%)	11 (55%)	6 (21,4%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	31 (64,6%)	9 (45%)	22 (78,6%)	4,48 (1,27; 15,8)	0,017	-	-
	Distensión							
	No	37 (77,1%)	15 (75%)	22 (78,6%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	11 (22,9%)	5 (25%)	6 (21,4%)	0,82 (0,21; 3,18)	0,772	-	-
	Náuseas							
	No	40 (83,3%)	19 (95%)	21 (75%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	8 (16,7%)	1 (5%)	7 (25%)	6,33 (0,71; 56,3)	0,116	-	-
	Cefalea							
	No	42 (87,5%)	20 (100%)	22 (78,6%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	6 (12,5%)	0	6 (21,4%)	1,91 (1,43; 2,55)	0,034	-	-

	No síntomas							
	No	32 (66,7%)	10 (50%)	22 (78,6%)	Ref.	Ref.	-	-
	Sí	16 (33,3%)	10 (50%)	6(21,4%)	0,27 (0,08; 0,96)	0,038	-	-
		N=47	N=20	N=27	OR (IC 95%)	p	OR	p
Test de Hidrógeno inicial	Test H₂							
	Negativo	20 (42,6%)	9 (45%)	11 (40,7%)	Ref.	Ref.	-	-
	Positivo	27 (57,4%)	11 (55%)	16 (59,3%)	1,09 (0,34; 3,46)	0,770	-	-
	H₂ basal	2 ppm (0-6)	1,5 ppm (0-9,75)	2 ppm (0-6)	1,03 (0,98; 1,08)	0,308	-	-
	H₂ máximo	24ppm (10-39)	26ppm (10,25-51,25)	20ppm (9-33)	1,01 (0,99; 1,04)	0,145	-	-
		N=39	N=14	N=25	OR (IC 95%)	p	OR	p
	CH₄ máximo	9ppm (4-13)	9,5ppm (4-15,25)	9ppm (4-11)	1,08 (0,97; 1,2)	0,172	-	-

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; AF: Antecedentes familiares; SII: Síndrome de intestino irritable; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; DA: Dolor abdominal; EC: Enfermedad celiaca; FII: Fosa ilíaca izquierda; DAF: Dolor abdominal funcional

Tabla 55. Factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP

	OR	IC	p	FACTOR PREDICTIVO
Ausencia de AF digestivos	17,69	2,72; 114,95	0,003	FP de mala respuesta
Localización difusa del DA	19,16	1,4; 262,02	0,027	FP de mala respuesta
Dolor abdominal funcional	9,87	1,52; 63,97	0,016	FP de mala respuesta

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; AF: Antecedentes familiares; DA: Dolor abdominal, FP: Factor predictivo

Tabla 56. Análisis de colinealidad de las variables consideradas factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP

	FIV	Tolerancia
Ausencia de AF digestivos	1,40	0,713
Localización difusa del DA	1,09	0,914
Dolor abdominal funcional	1,33	0,754

FIV: Factor de inflación de la varianza; AF: Antecedentes familiares; DA: Dolor abdominal

DISCUSIÓN

Los trastornos de dolor abdominal funcional (TDAF) son una patología prevalente en la población pediátrica, y a menudo suponen una importante repercusión negativa en la calidad de vida del niño y su familia, además de un elevado coste socioeconómico (3,199).

En los últimos años se ha profundizado en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de estos trastornos, para tratar de comprender mejor las causas de esta patología. Actualmente, se explican mediante el modelo bio-psico-social, según el cual, el origen de estos trastornos se encuentra en la interacción de diversos factores genéticos, ambientales y psicosociales, que sumado a ciertas experiencias vitales tempranas, favorecen la alteración del eje cerebro-intestino y la aparición de hiperalgesia visceral, activación inmune de la mucosa intestinal, o alteraciones en la microbiota, entre otros (3,16,18,20).

La ampliación de los conocimientos sobre la fisiopatología y el origen de los TDAF ha permitido aumentar también la investigación de nuevas líneas terapéuticas para dar respuesta a estos pacientes, pues, a pesar de que hasta ahora se han propuesto multitud de tratamientos, no existe consenso acerca de un tratamiento específico para estos trastornos que sea eficaz para todos los pacientes. Aun así, en general se recomienda utilizar en primer lugar tratamientos no farmacológicos, y dejar los farmacológicos para cuando los primeros no hayan funcionado (71).

Actualmente, gracias a esta mejor comprensión de la fisiopatología de estos trastornos, han cobrado especial importancia los tratamientos basados en modificaciones dietéticas, y entre ellos destaca la dieta baja en FODMAP, que ya está siendo utilizada en población adulta con SII (110,111).

La dieta baja en FODMAP (acrónimo en inglés de Monosacáridos, Disacáridos, Oligosacáridos y Polioles Fermentables) se basa en la reducción de la ingesta de estos hidratos de carbono de cadena corta, que por un lado ejercen un efecto osmótico, con salida de agua hacia la luz intestinal, y por otro son escasamente absorbidos en el intestino delgado y llegan al colon, donde son fermentados por las bacterias allí presentes, con la consiguiente producción de gases y ácidos grasos de cadena corta. Todo ello favorece la distensión luminal intestinal y la estimulación de los

mecanorreceptores intestinales, y esto es interpretado como dolor abdominal o distensión por los pacientes con hiperalgesia visceral (119,120,185).

Esta dieta ha sido ampliamente estudiada en población adulta con SII, mostrando buenos resultados en el control de los síntomas. En cuatro recientes metaanálisis se ha observado una disminución de los síntomas de dolor abdominal y distensión en los pacientes con SII tras seguir una dieta baja en FODMAP, así como mejoría en la calidad de vida de estos pacientes (99,110,181,182).

Ante los buenos resultados obtenidos en adultos con SII, y en países con dietas diferentes a la dieta mediterránea, en este estudio hemos planteado la implantación de la dieta baja en FODMAP en nuestro medio en niños con TDAF, y, además, hemos tratado de averiguar si existen factores predictivos de respuesta a la dieta en nuestros pacientes.

En la literatura, apenas existen publicaciones con series de niños con SII (113–115,190) y aún menos con niños con dolor abdominal funcional (191,192). Puesto que los estudios sobre esta dieta en población pediátrica son escasos, y los disponibles se centran mayoritariamente en niños con SII, nos parece interesante llevar a cabo este trabajo, que aporta una visión más amplia de la aplicación de la dieta baja en FODMAP, pues plantea la posibilidad de extender el uso de esta dieta a niños con otros TDAF, incluyendo pacientes con dispepsia funcional, SII y dolor abdominal funcional. Dado que comparten algunos mecanismos fisiopatológicos, estos pacientes podrían beneficiarse también de los efectos terapéuticos de la dieta baja en FODMAP.

Por ello, en el presente estudio se propone implantar una dieta baja en FODMAP en niños con TDAF, adaptándola a la dieta mediterránea, pues, además de no existir recomendaciones específicas para población pediátrica (115), los estudios realizados previamente con niños se han desarrollado en su mayoría en Estados Unidos y Nueva Zelanda, con hábitos alimentarios muy diferentes a los nuestros.

1. ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio se desarrolló entre diciembre de 2015 y octubre de 2017, e incluyó a 48 pacientes con diagnóstico de dispepsia funcional, SII, y dolor abdominal funcional, según los criterios de Roma III, que acudieron de manera consecutiva a las consultas de gastroenterología pediátrica de los centros participantes en el estudio. Este es el primer trabajo en el que se evalúa la dieta baja en FODMAP en niños con dispepsia funcional, y el único que incluye niños con distintos tipos de TDAF. Además, es de los que mayor número de pacientes incluye de todos los publicados con población pediátrica.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban edades comprendidas entre 5 y 16 años, y una edad media de casi 10 años, datos similares a los de otros estudios pediátricos (113–115,190,191). En nuestro trabajo optamos por seleccionar pacientes en este rango de edad dado que los criterios de Roma III (7) para estos trastornos incluyen niños a partir de 4 años, y, por otro lado, la edad máxima de los niños que atendemos en nuestras consultas de gastroenterología pediátrica es 16 años.

En nuestra muestra hay mayor proporción de mujeres que de varones, al igual que en otros estudios (114,115). En un reciente metaanálisis sobre TDAF en población pediátrica (10), así como en el estudio de prevalencia de TGIF en el área mediterránea llevado a cabo por el grupo del proyecto del área mediterránea europea (MEAP) para TGIF (11), reportaron que existía una mayor prevalencia de estos trastornos en niñas. Estos datos coinciden con la información disponible sobre adultos, en los que la prevalencia de SII en mujeres es 1,5 veces mayor que en hombres (200).

Casi la mitad de nuestros pacientes presentaban antecedentes familiares de patología digestiva, y de éstos, cerca de la mitad referían antecedentes de SII. Se ha señalado que existe agrupación familiar de estos trastornos, en lo que estarían implicados tanto factores genéticos, como factores ambientales, sociales, y conductas aprendidas, como por ejemplo, la hipervigilancia de los síntomas (3,36,201,202). En un estudio estadounidense en el que realizaron una encuesta online a casi mil madres de niños y adolescentes, reportaron que los hijos de madres con SII tenían más probabilidades de padecerlo, y también que existía solapamiento en cuanto a los síntomas de dolor abdominal entre madres e hijos (35).

Al interrogar a los pacientes de nuestra muestra sobre sus antecedentes patológicos, algunos pacientes referían alergias alimentarias, varios habían sido sometidos a cirugías previamente, y otros habían estado ingresados en el hospital, uno de ellos por una gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*. Estos datos, aunque no permiten establecer conclusiones, irían en la línea del planteamiento actual de la fisiopatología de los TDAF, que propone que experiencias traumáticas o vivencias tempranas, como cirugías o infecciones (sobre todo gastrointestinales), ingresos hospitalarios, alergias, etc., podrían jugar un papel importante en el desarrollo de estos trastornos, y concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios (2,3,8,10).

Al analizar las características del dolor abdominal, nuestros pacientes referían experimentar dolor abdominal unos cinco días a la semana de media, y todas las semanas desde el inicio de los síntomas. Además, indicaban un tiempo medio de evolución del dolor abdominal de tres años, y una edad media en la primera consulta de gastroenterología de ocho años. La larga evolución de los síntomas de nuestros pacientes en el momento de inicio del estudio se justifica por ser pacientes que han sido derivados a consultas de gastroenterología, lo que implica un tiempo previo de seguimiento de los síntomas por parte de sus pediatras de atención primaria, y un tiempo variable de seguimiento posterior en consultas de gastroenterología antes de plantear el tratamiento con la dieta baja en FODMAP. Esta larga evolución de la clínica es habitual en los niños con TDAF, pues se trata de una patología crónica, e incluso se ha descrito en una reciente revisión que, en un tercio de los pacientes con dolor abdominal crónico, el dolor persistía tras una mediana de 5 años de seguimiento (203).

Otra de las características evaluadas fue la localización del dolor. Más de la mitad de los pacientes indicaban que era periumbilical, mientras que era difuso en una cuarta parte de los pacientes, y epigástrico en el resto. Es habitual en los pacientes con TDAF, sobre todo en los niños más pequeños, que señalen la región periumbilical o indiquen todo el abdomen al ser preguntados por la localización del dolor abdominal. Los más mayores saben localizar mejor el dolor, aunque a menudo indican también que es difuso, o que va cambiando de localización (204). Por otro lado, la localización epigástrica es común entre los niños con dispepsia funcional, siendo además esta localización uno de los criterios diagnósticos de dispepsia funcional según los criterios de Roma III (7).

Atendiendo al uso de los sistemas sanitarios, más de la mitad de nuestros pacientes no habían acudido nunca a urgencias por dolor abdominal, y del resto, casi tres cuartas partes lo habían hecho solo una o dos veces. Además, tan solo una minoría había precisado ingreso hospitalario por dolor abdominal. Estos datos difieren de los encontrados en otras series, en las que se refleja la existencia de una gran cantidad de consultas en urgencias e ingresos hospitalarios por dolor abdominal crónico (2,199,205). Esta relativamente baja frecuentación de la urgencia hospitalaria y de ingresos de nuestra muestra, comparada con otros estudios, puede ser debida a la organización sanitaria de nuestro medio, con pediatras de atención primaria con alta disponibilidad asistencial para las familias, a diferencia de lo que ocurre en otros países.

También se evaluó el número de pruebas complementarias a las que habían sido sometidos los pacientes, y constatamos que a todos los pacientes se les había realizado una ecografía abdominal, y una analítica de sangre que incluía hemograma, PCR, función hepática y marcadores de enfermedad celiaca. A tres cuartas partes de ellos se les había realizado coprocultivo, y a menos de una cuarta parte endoscopia digestiva, test de ureasa o analítica de orina. No es infrecuente que a los niños con TDAF, aunque el diagnóstico sea clínico, se les realicen un número variable de pruebas complementarias con el objetivo de descartar razonablemente otras patologías. Además, para el diagnóstico de los TDAF según los criterios de Roma III (7), uno de los requisitos que deben cumplirse es la “No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del paciente”, lo que justifica la realización de pruebas poco invasivas como una analítica de sangre y una ecografía abdominal, y el resto de exploraciones según la clínica del paciente.

Aparte de haberse sometido a varias pruebas, casi tres cuartas partes de nuestros pacientes habían recibido algún tratamiento para el dolor abdominal antes de iniciar el estudio, y de ellos, la mitad habían probado varios tratamientos. Los tratamientos más frecuentemente recibidos fueron analgésicos, en casi la mitad de los niños, seguido de modificaciones dietéticas en una cuarta parte de los casos, e inhibidores de la bomba de protones. Puesto que se trata de una patología crónica, y sin un tratamiento específico efectivo hasta el momento, es habitual que estos niños hayan probado diversos tratamientos, en muchos casos sin obtener la mejoría deseable.

Tras analizar los datos obtenidos mediante la anamnesis, se clasificó a los pacientes según el tipo de TDAF que presentaban. Cabe mencionar que, a pesar de que en la actualidad los criterios que se utilizan para la clasificación de los TDAF son los criterios de Roma IV (8), publicados en 2016, el presente estudio se inició antes de su publicación, siendo éste el motivo por el cual se utiliza la clasificación de estos trastornos según los criterios de Roma III (7).

Siguiendo estos criterios, dos tercios de los niños de nuestra muestra fueron diagnosticados de dolor abdominal funcional. El resto fueron diagnosticados de dispepsia funcional y de síndrome de intestino irritable, siendo algo más frecuente lo primero, y ninguno de nuestros pacientes fue diagnosticado de migraña abdominal.

Estos datos difieren de los obtenidos en otros trabajos. En un metaanálisis publicado en 2015 (10) indicaron que los TDAF más frecuentes eran, en este orden, SII y dispepsia funcional, mientras que, en el estudio de prevalencia de TGIF en niños del área mediterránea de Europa, llevado a cabo por el grupo MEAP (11), describieron que los trastornos más frecuentes eran SII y migraña abdominal, siendo ésta última el trastorno más frecuente entre los niños de 11 a 18 años. Datos similares encontraron en los trabajos con niños escolares de Lewis et al. en Estados Unidos (35) y de Saps et al. en Colombia (206), aunque estos últimos obtuvieron una prevalencia similar de migraña abdominal y dolor abdominal funcional. En ambos estudios el diagnóstico se realizaba mediante un cuestionario de síntomas que rellenaban los pacientes o sus padres.

Los factores que pueden ocasionar estas diferencias con respecto a nuestro trabajo son variados y se exponen a continuación. La baja concordancia entre profesionales en el diagnóstico de los TGIF (207), sin duda puede influir en la práctica clínica. Igualmente, podría influir el área geográfica estudiada, que va a condicionar la presencia de diferentes factores genéticos, dieta y microbiota, aunque en nuestro caso uno de los estudios fue realizado en nuestra área geográfica (11), por lo que éste no parece un factor determinante.

El factor fundamental que puede dar lugar a estas diferencias con respecto a los resultados de nuestro estudio es el tipo de niños de los que se obtienen los datos. Así, en los estudios citados (11,35,206) se había analizado la prevalencia de estos trastornos

entre una muestra de escolares, mientras que, en nuestro registro, se analizaron niños que habían sido derivados a una consulta hospitalaria de gastroenterología pediátrica por dolor abdominal. Es evidente que las características de unos y otros van a ser diferentes, pues los niños controlados en consultas especializadas probablemente presenten cuadros más persistentes, vean más afectada su actividad por el dolor, o puede que estos cuadros causen más angustia en ellos y en sus familias. En un estudio realizado con escolares en Estados Unidos detectaron que solo un tercio de los niños que fueron diagnosticados de algún TGIF mediante el cuestionario de síntomas del estudio había consultado a su médico por ese motivo (208), lo cual da una idea de las diferencias que pueden existir según la población estudiada.

Otro de los factores que pueden modificar los resultados son los criterios diagnósticos empleados y su interpretación (207). Así, en los estudios citados anteriormente (11,35,206), el diagnóstico se llevó a cabo mediante cuestionarios de síntomas que debían rellenar los padres y/o los niños, mientras que en nuestro estudio el diagnóstico lo llevaba a cabo el gastroenterólogo pediátrico mediante la anamnesis, siguiendo los criterios publicados por el Consenso de Roma III. Estas discrepancias en función de si se utilizan cuestionarios completados por los pacientes, o si un médico realiza el diagnóstico mediante anamnesis, fueron valoradas por Van Tilburg et al. (209), y evidenciaron una baja concordancia entre niños-padres y médicos. Los diagnósticos más frecuentes según niños y padres fueron SII y migraña abdominal, mientras que entre los médicos fueron estreñimiento funcional y dolor abdominal funcional. Por lo tanto, es probable que en nuestro estudio la interpretación de los criterios diagnósticos fuera estricta, y por ello muchos niños fuesen diagnosticados de dolor abdominal funcional, dado que se consideró que no cumplían totalmente los criterios diagnósticos de los otros trastornos.

La relativa elevada prevalencia de migraña abdominal en la literatura (11,35), contrasta con la ausencia de este diagnóstico en nuestro trabajo. Esto posiblemente se deba a las diferencias en la selección de pacientes, pues para el diagnóstico de migraña abdominal según los criterios de Roma III se requiere solo haber presentado episodios 2 veces en el último año, por lo que es probable que muchos de esos pacientes no sean derivados a las consultas hospitalarias de gastroenterología. Dado que estos episodios pueden

aparecer muy espaciados en el tiempo, es posible que se manejen en atención primaria o en urgencias, y quizás incluso diagnosticados erróneamente como cuadros víricos, habituales en la infancia.

En cuanto al diagnóstico de SII, en nuestra muestra se han seguido estrictamente los criterios diagnósticos. Así, había pacientes que cumplían algunos de los criterios diagnósticos, como mejoría de los síntomas con la defecación, pero no cumplían ninguno de los otros dos (inicio del dolor asociado a cambios en la forma o en la frecuencia de las deposiciones), por lo que no podían diagnosticarse de SII, aunque refiriesen también otros síntomas como distensión abdominal o urgencia defecatoria, que apoyarían el diagnóstico de SII.

Entre nuestros pacientes había una mayor proporción de niños con diagnóstico de dispepsia funcional que de SII, al igual que en otro trabajo realizado también sobre una población de una consulta de gastroenterología pediátrica (210). Esto reforzaría la hipótesis planteada sobre las diferencias en el diagnóstico en función de la forma de establecer los criterios y de la población de referencia (207).

Además, puesto que existe un elevado grado de solapamiento entre los TGIF, y especialmente entre dispepsia funcional y SII (210–214), es posible que algunos de nuestros pacientes con dispepsia funcional pudieran haber sido diagnosticados de SII en otros estudios y viceversa.

Aparte de estas características clínicas basales de los pacientes, se recogieron también los datos obtenidos mediante el test de hidrógeno espirado con lactulosa que los pacientes realizaron antes de comenzar la dieta, con el objetivo de valorar el patrón de fermentación de azúcares y la presencia de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO), que algunos autores han relacionado con los TDAF (48,50,57,215–217).

En nuestro trabajo, el sustrato utilizado para la realización del test de hidrógeno fue la lactulosa. Existe controversia acerca de cuál es el mejor sustrato, lactulosa o glucosa, para el diagnóstico de SIBO. La lactulosa no se absorbe en el intestino delgado, por lo que llega intacta al colon, donde es fermentada por las bacterias colónicas. Si existe SIBO, esta fermentación, y la consiguiente generación de hidrógeno y/o metano, se producirá más precozmente. Por su parte, la glucosa se absorbe completamente en el

intestino delgado proximal, por lo que, en condiciones normales, no entra en contacto con las bacterias colónicas, pero si existe SIBO entra en contacto con las bacterias presentes en el intestino delgado, y se produce su fermentación. Al utilizar glucosa pueden existir falsos negativos en casos de SIBO en zonas distales del intestino delgado, o si existe tránsito orocecal lento. Además, con ambos sustratos pueden detectarse falsos positivos debidos únicamente a un tránsito orocecal rápido (56,218–220).

Los datos sobre la sensibilidad y la especificidad de esta prueba son muy variables en la literatura, y no existe un claro consenso sobre cuál es el sustrato óptimo a utilizar para el diagnóstico de SIBO, pues ambos presentan ventajas e inconvenientes (195). Algunos autores sugieren que el uso de glucosa aumenta la especificidad, mientras que el uso de lactulosa incrementaría la sensibilidad, pues detectaría los casos de sobrecrecimiento distal que, en el caso de utilizar glucosa, no serían diagnosticados (56,219). En nuestro trabajo optamos por utilizar lactulosa porque consideramos más útil priorizar la detección del máximo número de casos de SIBO al inicio, y poder valorar los posibles cambios en los resultados tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP.

Tampoco existe un claro consenso sobre los criterios para la interpretación de los resultados de estos test, ni se dispone de guías específicas para población pediátrica. En nuestro trabajo, se han seleccionado las recomendaciones realizadas por el Consenso de Norteamérica de 2017 (195), que considera compatibles con SIBO los test de hidrógeno espirado con lactulosa de aquellos pacientes en los que se obtengan valores iguales o superiores a 20 ppm de H₂ espirado sobre el basal durante los primeros 90 minutos del test, o bien una cifra de CH₄ espirado igual o superior a 10ppm.

Otros autores han propuesto otros criterios diagnósticos, como la presencia de doble pico de elevación de H₂ (56,221), aunque la evidencia disponible actualmente muestra que no es necesario prolongar la duración de la prueba para esperar la aparición del doble pico de H₂ (195,222,223). También se ha sugerido como diagnóstico un nivel basal de H₂ superior a 10 o a 20 ppm (56,221,224) pero no está claro si podría ser debido a una falta de cumplimiento de la dieta recomendada, de las horas de ayuno, o a una mala higiene oral previa a la prueba, en lugar de ser debido a la presencia de SIBO (58,195).

Respecto a la producción de metano, se ha detectado que entre un 15% y un 30% de la población presenta una microbiota que produce CH₄ como principal producto de la fermentación de los carbohidratos. El resto de la población también cuenta con bacterias productoras de CH₄ en su microbiota, en mayor o menor proporción, pero sólo es posible detectar los niveles de CH₄ mediante el test de hidrógeno espirado cuando estas bacterias se encuentran en una cantidad elevada (56,216).

La producción de CH₄ sigue un patrón distinto al del H₂, mostrando una elevación basal y un aumento posterior menos pronunciado que en el caso del H₂. Se han planteado diferentes valores de corte (≥ 5 ppm o ≥ 10 ppm) (224,225), pero el Consenso de Norteamérica de 2017 (195), que fue el que utilizamos, propone utilizar la cifra de ≥ 10 ppm de CH₄ como criterio diagnóstico de SIBO, pues supone una mayor especificidad.

Siguiendo estos criterios, algo más de la mitad de nuestros pacientes mostraron resultados compatibles con SIBO en el test de hidrógeno. Este dato es muy similar al reportado en el metaanálisis realizado por Ford et al. (52) en adultos con SII, y en los escasos trabajos publicados en niños también pueden encontrarse resultados comparables. Por ejemplo, Scarpellini et al. (48) observaron una prevalencia de SIBO en niños con SII algo mayor que en nuestra serie, y un muy bajo porcentaje de SIBO en los controles sanos, y Collins et al. (57) aún obtuvieron porcentajes superiores, pues en su trabajo reportaron que prácticamente todos los niños estudiados con dolor abdominal funcional presentaban SIBO, y solo un tercio de los controles. Sin embargo, en otros estudios que utilizan distintos métodos diagnósticos, los resultados difieren, como en el de Korterink et al. (58), en el que usando el test de hidrógeno espirado con glucosa, solo un 14% de los niños con TDAF presentaban SIBO. Estas diferencias en los resultados según el método o los criterios diagnósticos empleados, ponen en cuestión la fiabilidad de estas pruebas para el diagnóstico de SIBO (56).

2. IMPLANTACIÓN DE LA DIETA BAJA EN FODMAP

Con el objetivo de implantar una dieta baja en FODMAP en población pediátrica del área mediterránea, en primer lugar, llevamos a cabo una revisión de las tablas de alimentos según su contenido en FODMAP disponibles en estudios previos. Éstos habían sido realizados con población adulta y en otros países con dietas y costumbres muy distintas a las nuestras (Australia y Estados Unidos) (197,198), pero no se disponía de estudios realizados en población mediterránea, ni de guías sobre esta dieta para población pediátrica (115). Por ello, para el presente estudio elaboramos una tabla de alimentos permitidos y no permitidos según su contenido en FODMAP, adaptándola a las costumbres alimenticias de nuestro entorno, lo cual nos parece interesante para poder utilizar la dieta baja en FODMAP en niños del área mediterránea.

En otros trabajos se suministran los alimentos a ingerir durante el estudio, como en los de Chumpitazi et al. (114) o Boradyn et al. (191), en los que todos los alimentos consumidos, tanto la dieta baja en FODMAP como la dieta típica infantil americana o basada en las guías NICE respectivamente, eran suministrados por el equipo investigador, en un intento de asegurar el adecuado seguimiento de la dieta. En el estudio realizado por Brown et al. (115), no se suministraban los alimentos pero sí que se establecía un esquema de comidas que debían seguir durante la fase restrictiva de la dieta.

Esta metodología permite, sin duda, asegurar la ingesta o restricción de FODMAP durante los periodos del estudio, para valorar mejor la eficacia de la dieta, que era el objetivo de dichos estudios. Sin embargo, esta estrategia no es útil para valorar la implantación de la dieta en la práctica clínica, por lo que en nuestro estudio se optó por instruir a los pacientes acerca de los alimentos con alto y bajo contenido en FODMAP, y entregarles la tabla informativa, pero dejando que ellos decidiesen qué alimentos consumían, adaptando la dieta a sus gustos y necesidades. Esto supone una aproximación más realista al uso de esta dieta en la vida diaria, en línea con el enfoque práctico de nuestro estudio, aunque puede suponer una limitación a la hora de valorar con exactitud el grado de cumplimiento de la dieta.

Como se ha observado que una mejor comprensión de las bases de esta dieta favorece la adherencia a la misma (196), en nuestro estudio, aparte de indicarles los alimentos con alto o bajo contenido en FODMAP, explicamos a los pacientes y sus familias de forma sencilla los mecanismos fisiopatológicos de los TDAF que padecían, así como los efectos que ejercen los FODMAP sobre su organismo. Esta enseñanza fue llevada a cabo por el equipo investigador, formado por gastroenterólogos pediátricos, junto con la enfermera responsable de nutrición de cada centro.

La duración óptima de la dieta baja en FODMAP es un aspecto controvertido. Así, en los estudios realizados en adultos, habitualmente se ha mantenido entre 4 y 8 semanas (121,132,137,226), y en niños se han empleado intervalos aún más variables, que van desde 48 horas (114), pasando por una semana (113), 4 semanas (115,191) y hasta 2 meses (190). Sin embargo, puesto que se ha visto que tras 3-4 semanas de restricción en la ingesta de FODMAP podrían producirse cambios en la microbiota intestinal, debido a la pérdida del efecto prebiótico de ciertos FODMAP tras su restricción, actualmente se recomienda mantener la dieta durante 4-6 semanas en adultos, y 2-3 semanas en niños (127,147,153). En nuestro estudio decidimos mantener la fase restrictiva de la dieta durante 2 semanas, que debería ser suficiente para detectar cambios en los síntomas, mientras que evitaría los posibles efectos adversos derivados de una eliminación más prolongada de ciertos FODMAP.

Otro de los aspectos a tener en cuenta a la hora de implantar la dieta baja en FODMAP es la estrategia a seguir para la retirada de los FODMAP. En nuestro trabajo, realizamos una restricción total de FODMAP durante dos semanas, lo que se conoce como estrategia “top-down” (de arriba abajo), para posteriormente, en la fase de reintroducción, ir probando y aumentando progresivamente la ingesta de FODMAP. Esta es la estrategia más frecuentemente empleada, y optamos por utilizarla en nuestro estudio por ser la que logra un mayor y más rápido control de los síntomas, ya que se ha visto que el efecto de los FODMAP es aditivo, por lo que al restringirlos todos se lograrían mejores resultados. Una alternativa sería la estrategia “bottom-up” (de abajo arriba), que consiste en la restricción de unos pocos alimentos muy altos en FODMAP e ir eliminando otros progresivamente hasta lograr el control de los síntomas, planteando así una aproximación menos restrictiva a esta dieta. Aunque de este modo los resultados

podrían tardar más tiempo en apreciarse, esta estrategia estaría especialmente indicada en personas para las que una restricción más estricta pudiera suponer un problema, como pacientes con otras restricciones alimentarias por otras causas, pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, personas que encuentren la dieta muy difícil de seguir, y también en aquellos cuya ingesta habitual de FODMAP sea muy elevada (116,121,137,150,188,226,227).

Cabe mencionar que en este estudio solo se incluyó la fase restrictiva de la dieta, sin analizar las fases de reintroducción y personalización posteriores, puesto que el propósito del estudio se centraba en la implantación de la dieta en nuestra población pediátrica con TDAF, por lo que el proceso de reintroducción de FODMAP no era objeto de esta investigación. No obstante, el seguimiento y asesoramiento nutricional de los pacientes continuó más allá del presente trabajo.

Aparte del modo de implantación de la dieta, otro asunto importante es determinar la forma de evaluar los efectos de la dieta sobre síntomas tan subjetivos como el dolor abdominal. Esto es uno de los problemas comunes a todos los tratamientos para los TDAF, y la forma más recomendada para hacerlo es utilizar diarios en los que los pacientes recojan sus síntomas (228,229). Por ello, en nuestro estudio diseñamos un cuaderno que denominamos “Diario de síntomas y deposiciones” donde los pacientes debían recoger diariamente durante 3 días consecutivos los datos sobre sus síntomas.

En otros trabajos han utilizado igualmente diarios de síntomas para recoger los datos sobre el dolor abdominal, aunque la mayoría lo hicieron durante más tiempo, llegando incluso a solicitar el uso de estos diarios hasta 6 semanas (114,115,191). En cambio, en nuestro estudio optamos por recoger la información en el diario únicamente durante 3 días antes de iniciar la dieta, y durante los 3 últimos días de seguimiento de la misma, pues consideramos que la media de 3 días puede ser suficientemente representativa, y facilita el procedimiento al paciente y a su familia, mejorando así el cumplimiento. Asimismo, elegimos los últimos 3 días de los 14 que dura la intervención dietética porque consideramos que serían los que mejor representarían los efectos de la dieta, y, además, serían los mismos días de la semana que en el diario inicial, evitando así posibles sesgos.

Para cuantificar la intensidad del dolor abdominal empleamos una Escala Visual Analógica (EVA) basada en la utilizada por Halmos et al. (193). Estas escalas han sido ampliamente utilizadas, demostrando ser válidas y fiables para la valoración del dolor en niños, fáciles de usar, y con menos sesgos que la Escala de dolor de las caras (230,231). Por otro lado, para valorar la frecuencia de episodios de dolor abdominal se indicó a los niños que marcasen el número de episodios diarios, y para reflejar la interferencia del dolor con su actividad, se diseñó una escala de 4 puntos. En cuanto a las características de las deposiciones, se utilizó la Escala de Bristol modificada para niños (194), en la que los pacientes debían señalar cómo habían sido sus deposiciones, y por último, para evaluar los síntomas acompañantes, simplemente se solicitó que señalaran cuáles habían presentado de los que allí se recogían, o bien que lo escribiesen a mano si no aparecía en el diario. De esta forma, consideramos que el diario propuesto es rápido y sencillo de rellenar, lo cual facilita el cumplimiento.

Al margen de los diarios de síntomas, en otros estudios también se ha solicitado a los pacientes que completen un diario de alimentación donde registrar todos los alimentos consumidos durante el periodo basal y el periodo de intervención (114,115,193). En nuestro estudio no se recogieron esos datos, pues la realización de este tipo de diarios es poco viable en la práctica clínica habitual, siendo el enfoque práctico de la implantación de la dieta un aspecto prioritario en este trabajo. No obstante, antes de comenzar el estudio, y en base al manejo diagnóstico-terapéutico habitual de los pacientes con TDAF, se había evaluado en la consulta la dieta de los pacientes, y se habían recomendado hábitos dietéticos y de estilo de vida saludables.

3. RESPUESTA A LA DIETA BAJA EN FODMAP EN NUESTROS PACIENTES

Con el objetivo de valorar la respuesta a la dieta, y puesto que no existe uniformidad acerca de cuál es el criterio óptimo para clasificar a los pacientes como respondedores o no respondedores en los estudios sobre TDAF, en nuestro trabajo definimos como respondedores a los pacientes que experimentaron una disminución de al menos un 50% en la frecuencia de episodios de dolor abdominal diario tras el seguimiento de la dieta, al igual que se ha hecho en otros estudios (114). En la literatura se han usado

también otros criterios más o menos restrictivos, como una disminución del 20% en una escala EVA de síntomas (193), o una reducción del 50% en la puntuación del Cuestionario de gravedad del Síndrome de intestino irritable (IBS-SSS) (156,159,179). Independientemente del criterio escogido, el Comité de Roma en sus recomendaciones para el diseño de ensayos clínicos en TGIF recalca que el criterio escogido debe basarse en una variable, o a lo sumo dos, debe ser clínicamente significativo, y quedar bien definido antes de comenzar el ensayo (228), tal y como hicimos en nuestro estudio.

Siguiendo dicho criterio, el 40% de nuestros pacientes fueron considerados respondedores a la dieta. Estos resultados se encuentran en sintonía con los obtenidos por Chumpitazi et al. (114), pues en su estudio más de la mitad de los pacientes respondieron a la dieta, atribuyendo la mejoría al efecto placebo en algo más de la mitad de ellos, y al efecto de la dieta en el resto.

Aparte de considerar la respuesta a la dieta según el criterio escogido, analizamos, mediante los datos recogidos en el diario, los cambios que experimentaron nuestros pacientes tras el seguimiento de una dieta baja en FODMAP durante 2 semanas, y objetivamos una disminución considerable de los episodios de dolor abdominal, tanto en intensidad como en frecuencia, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados son comparables a los obtenidos en otros estudios con niños, que también reflejaron una disminución significativa en la frecuencia e intensidad del dolor abdominal tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP (114,115), o una mejoría global del dolor abdominal tras la dieta (190,191).

En nuestra muestra, también puede apreciarse una disminución en la interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria. Al inicio, más de la mitad de los pacientes refería que el dolor interfería poco con la actividad, pero tras la dieta casi dos terceras partes de los pacientes indicaban ausencia de interferencia con la actividad. Esta menor interferencia del dolor con las actividades tras la dieta baja en FODMAP se ha evidenciado también en otros estudios en adultos con SII, mostrando un menor absentismo laboral y una mejoría de la calidad de vida tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP (99,181,232,233). En los niños con TDAF, el dolor abdominal interfiere considerablemente con sus actividades diarias, provocando peores resultados académicos, absentismo escolar, peores relaciones sociales, menor participación en

deportes, y en definitiva, un empeoramiento de su calidad de vida, por lo que lograr disminuir la interferencia del dolor con la actividad es fundamental (2,10,15,71,234).

Otro aspecto que se valoró fue el tipo de deposiciones según la Escala de Bristol (194), y no se apreciaron prácticamente modificaciones tras la dieta, pues la gran mayoría de los pacientes indicaba que sus deposiciones eran de características normales, tanto al inicio del estudio como tras la dieta. En otros estudios observaron mejoría tanto de la diarrea como del estreñimiento en los niños con trastornos funcionales intestinales (115), y de igual modo, en estudios con adultos con SII se ha reportado una mejoría de la consistencia de las deposiciones, especialmente en los que referían diarrea (108,158,181,235). En nuestra muestra, la gran mayoría de los pacientes tenían dolor abdominal funcional, no SII, y referían realizar deposiciones de características normales, lo cual puede explicar que no se aprecien apenas cambios en las deposiciones tras la dieta.

También se analizaron los cambios en los síntomas acompañantes del dolor abdominal, observando una disminución de todos ellos (gases, distensión abdominal, náuseas, vómitos, o cefalea), sin embargo, las diferencias son significativas únicamente en cuanto a la presencia de gases, resultados semejantes a los reportados en otros estudios con niños (114,115,191). Por otro lado, en nuestro trabajo se encuentran diferencias significativas en la proporción de niños que no refieren ningún síntoma acompañante al dolor abdominal, que tras la dieta son la mitad de los pacientes.

Resultados comparables a los nuestros pueden encontrarse en los estudios realizados en adultos con SII. En el metaanálisis realizado por Marsh et al. en 2015 (181) mostraron que, tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP, los adultos con SII experimentaban una disminución del dolor abdominal, la distensión abdominal, los gases y las náuseas, obteniendo también una significativa mejoría global de los síntomas. En metaanálisis posteriores obtuvieron resultados similares (99,110,182).

A pesar de que, en nuestra muestra, al igual que en la literatura, obtuvimos buenos resultados tras el seguimiento de la dieta, con una disminución significativa en la intensidad y frecuencia del dolor abdominal, así como una reducción en otros síntomas como distensión abdominal o gases, en nuestro estudio no podemos evaluar la eficacia

de la dieta por no disponer de grupo control. Esto debe tenerse en cuenta, pues los efectos observados sobre los síntomas de los pacientes tras el seguimiento de la dieta podrían ser debidos, en parte, al efecto placebo, y al no disponer de grupo control, no es posible valorar la influencia de este posible efecto placebo sobre los resultados obtenidos. El problema del efecto placebo es habitual en los estudios sobre TDAF, y en un reciente metaanálisis (79) demostraron que en torno al 40% de los pacientes con TDAF responden a placebo. No obstante, en más del 70% de los pacientes de nuestro estudio se objetivó una disminución en la intensidad y la frecuencia de los episodios de dolor abdominal tras la dieta, por lo que esta mejoría sería superior a la esperada simplemente por el efecto placebo. En el trabajo de Chumpitazi et al. (114) tuvieron en cuenta el papel del efecto placebo en los niños con SII, y atribuyeron la mejoría tras la dieta a éste en algo más de la mitad de los pacientes que fueron considerados respondedores, siendo el resto considerados respondedores a la dieta baja en FODMAP. Aparte del efecto placebo, otro aspecto a tener en cuenta en los estudios sobre TDAF es la posible influencia en los resultados de la historia natural de estos trastornos, de carácter fluctuante (71,79).

A los problemas comunes a los estudios sobre TDAF, se suman los que habitualmente surgen cuando se analizan intervenciones dietéticas, pues incluso cuando el diseño es controlado y aleatorizado, en ocasiones los pacientes pueden identificar el tipo de dieta que se les ha asignado, ya que actualmente existe mucha información en los medios sobre dietas terapéuticas. Además, en muchos estudios la dieta asignada al grupo control puede interferir en los resultados, pues si se utiliza una dieta con demasiado o demasiado poco contenido en FODMAP, los resultados obtenidos al comparar con el grupo de la intervención no serán válidos (109,116,137,146,150,172).

Al margen de estos aspectos comunes a los estudios sobre tratamientos dietéticos en niños con TDAF, y centrándonos en la dieta baja en FODMAP, existe también controversia sobre el posible papel de la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) en la mejoría de los pacientes, pues al seguir una dieta baja en FODMAP se retira el trigo, y como consecuencia, también el gluten. Algunos autores plantean que ciertos pacientes diagnosticados de SII podrían tener SGNC, y mejoran con la dieta baja en FODMAP debido a la exclusión del gluten, pero también se plantea que pacientes con SGNC sean

realmente pacientes con SII sensibles a los FODMAP, y al seguir una dieta sin gluten mejoren sus síntomas debido a la consiguiente reducción en su ingesta de FODMAP (171,172,176,177). Esta cuestión es difícil de aclarar, pues la retirada de gluten va ligada a la retirada del trigo, y viceversa, no obstante, varios estudios han demostrado que, al menos parte de los pacientes con SGNC, mejoran gracias a la retirada de los oligosacáridos presentes en el trigo, independientemente de la ingesta de gluten (173–175,236).

En relación con este tema, cabe recordar que a todos los pacientes de nuestro estudio se les había realizado previamente una analítica de sangre con marcadores de enfermedad celiaca, con resultados negativos, y además ningún paciente relacionaba sus síntomas con la ingesta de gluten.

Otro de los aspectos cuestionados en la literatura acerca de la dieta baja en FODMAP es la posible repercusión a nivel nutricional que podría acarrear el seguimiento de esta dieta restrictiva. Esta preocupación se ha centrado especialmente en la ingesta de fibra, calcio y hierro, y aunque en algunos trabajos han observado una disminución en su ingesta (156,162), la gran mayoría de estudios no evidencian estos cambios (157–161,163), y recalcan la importancia de un adecuado consejo nutricional para evitar que ocurran. Tampoco se ha demostrado que el seguimiento de esta dieta afecte al peso de los pacientes (115,139,162).

Para tratar de minimizar posibles déficits nutricionales, en nuestro estudio se asesoró a todos los pacientes antes del inicio de la dieta para que pudieran sustituir adecuadamente los alimentos con alto contenido en FODMAP por otros con bajo contenido. Asimismo, al reducir la duración de la fase restrictiva de la dieta a dos semanas, y posteriormente iniciar ya la reintroducción progresiva de alimentos, se reduce el riesgo de complicaciones nutricionales.

Otra de las cuestiones que más dudas plantean es la posible modificación de la microbiota intestinal tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP, especialmente la reducción del número de Bifidobacterias debida a la disminución de la ingesta de ciertos FODMAP con efectos prebióticos (152,163,178,179). Sin embargo, se desconoce el significado clínico de estos cambios, y además, teniendo en cuenta la inestabilidad

temporal y ante cambios dietéticos de la microbiota, es probable que tras la reintroducción de los FODMAP estas alteraciones se reviertan, aunque es necesario ampliar la investigación en este campo (120,127). De nuevo, la duración de solo dos semanas de la fase restrictiva en nuestro estudio, con la posterior reintroducción de los FODMAP, limitaría este problema.

Una vez analizados todos los cambios de la muestra tras la dieta baja en FODMAP, consideramos interesante valorar también los cambios en los síntomas de nuestros pacientes según si habían sido diagnosticados de dispepsia funcional, SII o dolor abdominal funcional, puesto que la gran mayoría de estudios disponibles acerca de la dieta baja en FODMAP evalúan su efecto únicamente sobre pacientes con SII.

En las tres categorías se observó una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de episodios de dolor abdominal tras la dieta, así como una disminución en la intensidad del dolor abdominal, aunque en este caso las diferencias son estadísticamente significativas solo en los pacientes con SII y con dolor abdominal funcional. Aunque los tres grupos presentan una mejoría en la frecuencia y la intensidad del dolor abdominal tras la dieta, puede apreciarse que en los pacientes con dolor abdominal funcional estas modificaciones con respecto al basal son de menor magnitud que en las otras categorías, lo que sugiere que la dieta baja en FODMAP podría ser menos efectiva en este grupo de pacientes.

Con respecto a la interferencia del dolor abdominal con la actividad diaria, aunque se detectaron pocos cambios tras la dieta en los tres grupos, existe una tendencia no significativa hacia la disminución de la interferencia del dolor con la actividad en los pacientes con SII y dispepsia funcional, mientras que en los pacientes con dolor abdominal funcional esta tendencia sería hacia el aumento de la interferencia con la actividad. De igual modo, advertimos pocos cambios en las deposiciones tras la dieta en los tres grupos, no obstante, mientras que en los pacientes con SII el único que presentó cambios lo hizo a mejor, pues pasó de deposiciones blandas a normales, en los pacientes con dolor abdominal funcional el único paciente que cambió lo hizo de deposiciones normales a duras. Estos datos también orientan hacia la idea de que la dieta baja en FODMAP pudiera ser menos efectiva en los niños con dolor abdominal funcional, aunque no permiten en absoluto establecer conclusiones.

Dejando a un lado los efectos de la dieta sobre los síntomas de nuestros pacientes, quisimos valorar también los cambios en los resultados del test de hidrógeno espirado, pues algunos autores han planteado que la dieta baja en FODMAP podría disminuir el sobrecrecimiento bacteriano. Proponen que una llegada elevada de carbohidratos no absorbidos a zonas distales del intestino delgado, especialmente monosacáridos, disacáridos y polioles, serviría de sustrato fácil para las bacterias allí presentes, favoreciendo su proliferación. En cambio, con la dieta baja en FODMAP, esta “comida rápida” para las bacterias se reduce drásticamente, y con ello su proliferación (117,126).

Tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP, un tercio de los pacientes a los que se les repitió el test de hidrógeno obtuvieron resultados negativos, es decir, no compatibles con SIBO, y, además, los pacientes mostraron una disminución estadísticamente significativa de la elevación máxima de H_2 sobre el basal, y del nivel máximo de producción de H_2 , no así en el caso de la producción de CH_4 .

Esta menor producción de H_2 tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP también se ha descrito en otros estudios (142,237), así como una mayor producción de H_2 tras consumir una dieta alta en FODMAP (238). Sin embargo, en otros estudios no se han hallado diferencias significativas en la producción de hidrógeno y de metano en pacientes con SII al seguir una dieta alta o baja en FODMAP (139).

En niños se dispone de pocos estudios al respecto, y los existentes también muestran resultados contradictorios. Chumpitazi et al. (113), en su estudio piloto con niños con SII, no apreciaron cambios significativos entre la producción de H_2 espirado basal y tras el seguimiento de la dieta baja en FODMAP, pero en cambio, en su ensayo clínico realizado posteriormente (114), con una muestra mayor, sí que advirtieron una disminución de la producción de H_2 en los niños con SII que siguieron la dieta baja en FODMAP, comparados con los niños que siguieron una dieta típica americana, sin detectar cambios en la producción de metano, al igual que en nuestro estudio.

Esta disparidad de resultados puede ser debida, en parte, a la baja reproducibilidad de estos test y a los distintos sustratos empleados (221,239). Además, hay que destacar que no existe un claro consenso sobre los criterios diagnósticos de SIBO mediante test de hidrógeno espirado, y a esto se añade que algunos autores plantean que la elevación

de hidrógeno precoz en el test de hidrógeno podrían deberse a un tránsito oro-cecal acelerado, en lugar de a la existencia de SIBO, por lo que la relación entre SIBO o patrón de fermentación alterado, y dieta baja en FODMAP es difícil de evaluar (61,119,220,221).

Dado que el test de hidrógeno espirado presenta también bastante variabilidad intraindividual, en nuestro estudio quizás se podría haber realizado un nuevo test a todos los pacientes tras la dieta, y no solo a los que obtuvieron un test inicial alterado. Sin embargo, dado que uno de los objetivos de nuestro estudio era valorar la relación entre presencia de SIBO y respuesta a la dieta, consideramos que no era preciso repetir el test tras la dieta a los pacientes que no presentaban SIBO.

4. PERCEPCIÓN DE LOS PACIENTES SOBRE LA DIETA BAJA EN FODMAP

Una de las dudas más habituales que pueden surgir a la hora de implantar una dieta baja en FODMAP en población pediátrica es si los niños, o sus familias, van a encontrar esta dieta muy complicada de seguir, incluso algunos autores plantean la dificultad del seguimiento como una limitación para su aplicación clínica (111,172,191).

Para tratar de aclarar esta cuestión, al finalizar la fase restrictiva de la dieta solicitamos a los pacientes y sus familias que realizasen una valoración sobre su percepción de la misma, y más de la mitad de nuestros pacientes referían que seguir la dieta baja en FODMAP les había parecido bastante o muy fácil, y solo una quinta parte indicaba que había sido difícil o muy difícil. En nuestro estudio, además de la consulta en la que explicamos detalladamente la dieta, ofreciendo alternativas a los alimentos restringidos, y ejemplos de cómo adaptar sus hábitos a esta dieta, también entregamos una hoja con la tabla de alimentos permitidos y excluidos, que repasamos junto a los pacientes, lo cual consideramos que facilita mucho el seguimiento posterior de la dieta.

Otros estudios también han demostrado que los pacientes encuentran fácil el seguimiento de la dieta baja en FODMAP, indicando que es sencilla de comprender y que no tuvieron problemas para encontrar los alimentos permitidos en el supermercado

(108,115,235) por lo que no parece que la dificultad sea un obstáculo para el uso de la dieta como tratamiento de los pacientes con TDAF, al menos a corto plazo.

También se les interrogó acerca del cumplimiento de la dieta, y casi todos nuestros pacientes referían mucho o bastante cumplimiento, y ninguno indicó poco o muy poco cumplimiento. En otros estudios en los que se suministran las comidas a los participantes, la adherencia a la dieta suele ser bastante alta (108). Sin embargo, en los estudios como el nuestro, en los que se educa a los pacientes acerca de la dieta pero son ellos los que deciden sus comidas, conseguir una buena adherencia puede ser más difícil (170,181). A pesar de ello, nuestros pacientes refieren una buena adherencia a la dieta, y esto es fundamental, pues se correlaciona con una mayor mejoría de los síntomas (99,108,135). Algunas de las causas que se recogen en la literatura para justificar una posible baja adherencia a la dieta son un mayor coste económico de los productos incluidos (especialmente los alimentos sin gluten), las quejas sobre el sabor de ciertos alimentos, y las pocas opciones para comer fuera de casa con amigos o familiares (111,127,149,157,183). Para este último problema, se ha propuesto limitar el consumo de alimentos con alto contenido en FODMAP en las comidas previas a la que se vaya a realizar fuera de casa, pues los efectos de los FODMAP suelen ser dosis-dependientes (153).

Asimismo, en nuestro trabajo solicitamos a los pacientes que realizasen una valoración global de la dieta, y casi dos terceras partes respondieron estar muy o bastante satisfechos globalmente con la dieta baja en FODMAP, datos similares a los encontrados en otras series. En los estudio de Brown et al. (115) y de Boradyn et al. (191), más de la mitad de los niños con SII estaban satisfechos o muy satisfechos con la mejoría de los síntomas tras las dieta. En adultos con SII, la satisfacción de los pacientes es prácticamente igual a la observada en nuestro estudio (108,235), lo cual apoya el uso de esta dieta.

5. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA DIETA BAJA EN FODMAP

Además de evaluar la implantación de la dieta baja en FODMAP, otro de los objetivos de este estudio fue tratar de averiguar si existen características de los pacientes que puedan ayudar a predecir la respuesta a la dieta, pues, a pesar de que ha demostrado ser eficaz como tratamiento del SII en adultos (110,111,152,181,182), y ha mostrado también buenos resultados en niños (114,115,190,191), tanto en nuestro estudio como en los demás existe un porcentaje variable de pacientes que no responden a la dieta (127).

A la vista de esto, consideramos interesante estudiar la presencia de factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP, pues debe tenerse en cuenta que ésta conlleva una restricción dietética considerable, con posibles riesgos nutricionales si no se hace correctamente, además de una alteración en la vida familiar y social de los pacientes, por lo que disponer de herramientas que ayuden a predecir la respuesta sería útil para, por un lado, reforzar su uso en pacientes con factores de buena respuesta, y, por otro, evitar restricciones dietéticas innecesarias en pacientes con factores de mala respuesta a la dieta.

Con tal objetivo, en el presente estudio se analizaron y compararon los datos basales de los pacientes que se consideraron respondedores y no respondedores a la dieta baja en FODMAP, tanto sus características clínicas, como los resultados obtenidos en el test de hidrógeno espirado, para averiguar qué características podrían considerarse como factores de riesgo para no ser respondedores a la dieta, es decir, factores de mala respuesta, y cuáles podrían considerarse como factores protectores o de buena respuesta a la dieta.

Debe tenerse en cuenta que el hecho de ser considerados como pacientes no respondedores no significa que no hayan mejorado nada tras la dieta, sino que no han alcanzado el criterio empleado en el estudio para clasificarlos como respondedores, pues realmente casi tres cuartas partes de nuestros pacientes presentaron una disminución del dolor abdominal tras la dieta, lo que incluye a gran parte de los pacientes considerados no respondedores.

Otro aspecto a considerar es que el tamaño muestral es una de las limitaciones de nuestro estudio, pues dificulta en algunos casos la posibilidad de obtener resultados estadísticamente significativos, especialmente al dividir la muestra en respondedores y no respondedores, o según el tipo de trastorno de dolor abdominal funcional, si bien es cierto que éste se trata de uno de los estudios pediátricos sobre uso de la dieta baja en FODMAP con mayor número de pacientes.

Al analizar las características clínicas de los pacientes respondedores y no respondedores, no se observaron diferencias significativas en cuanto a edad o género. Tampoco parecen influir en la respuesta a la dieta los antecedentes patológicos, ni la edad en la primera consulta, el tiempo de evolución del dolor abdominal, o el hecho de haber tenido que acudir a urgencias o incluso de precisar ingreso a causa del dolor abdominal. Esto último podría tener más relación con la ausencia de estrategias para afrontar el estrés y la ansiedad ante el dolor abdominal, por parte del niño y/o de sus padres.

En cambio, sí que se observaron diferencias en relación con los antecedentes familiares de patología digestiva. Casi tres cuartas partes de los pacientes que tenían antecedentes familiares de SII fueron respondedores, y la gran mayoría de los que no tenían antecedentes familiares digestivos fueron no respondedores. De los niños con antecedentes de SII, menos de una cuarta parte tenían diagnóstico de SII. Es posible que, aunque en el momento del estudio la mayoría de ellos fuesen catalogados como dolor abdominal funcional, con el tiempo puedan cumplir criterios para ser diagnosticados de SII, pues se ha visto que existe agrupación familiar en esta patología, y ciertos polimorfismos genéticos se han relacionado con el desarrollo de SII, aunque también influirían factores psicosociales, o conductas aprendidas (2,3,38).

Puesto que es en el SII donde mejor se han estudiado los mecanismos de la dieta baja en FODMAP y se ha demostrado su eficacia, esto explicaría razonablemente el alto porcentaje de pacientes respondedores con antecedente familiar de SII. Por otro lado, también es posible que los padres que padezcan SII puedan comprender mejor la naturaleza de esta patología, e incluso ellos mismos hayan relacionado los síntomas con la ingesta de ciertos alimentos. La comprensión de las bases de la dieta baja en FODMAP es clave para asegurar el cumplimiento de la dieta, y la adherencia se correlaciona con

la mejoría de los síntomas (127), por lo que esta explicación también es plausible. A la inversa, el hecho de que la mayoría de pacientes sin antecedentes familiares digestivos no respondan a la dieta, puede deberse a una peor comprensión de los síntomas y de las bases de la dieta por parte de los padres, lo que podría llevar a un peor cumplimiento de la misma, y con ello peores resultados. En nuestro estudio, la ausencia de antecedentes familiares digestivos fue considerada como un factor predictivo de mala respuesta a la dieta. La presencia o ausencia de antecedentes familiares digestivos no se había evaluado en estudios previos (113–115,189).

En línea con lo anterior, también se detectaron diferencias según el tipo de TDAF, pues casi tres cuartas partes de los niños diagnosticados de dolor abdominal funcional no respondieron a la dieta, mientras que dos tercios de los niños con dispepsia funcional, y casi tres cuartas partes de los niños diagnosticados de SII sí que respondieron. Las diferencias entre respondedores y no respondedores únicamente fueron significativas en cuanto al diagnóstico de dolor abdominal funcional, probablemente por la escasa muestra en las otras categorías, y en nuestro estudio, el diagnóstico de dolor abdominal funcional fue considerado factor predictivo de mala respuesta a la dieta.

Esto iría en consonancia con los resultados obtenidos por Boradyn et al. (191) en el único estudio publicado sobre niños con dolor abdominal funcional y dieta baja en FODMAP. En este trabajo, tras administrar a un grupo de niños con dolor abdominal funcional una dieta baja en FODMAP y a otro una dieta basada en las guías NICE, reportaron que ambos grupos experimentaron una mejoría de los síntomas, pero el porcentaje de pacientes que había mejorado era menor en el grupo que recibió la dieta baja en FODMAP. En un análisis posterior del mismo estudio (192), advirtieron que la mejoría de los pacientes tras la dieta NICE era estadísticamente significativa, y no lo era tras la dieta baja en FODMAP, sugiriendo así que la dieta baja en FODMAP no sería efectiva en los pacientes con dolor abdominal funcional.

Esta comparación entre dieta baja en FODMAP y dieta basada en las guías NICE también se ha llevado a cabo en estudios con adultos con SII, pero a diferencia de lo observado en los niños con dolor abdominal funcional, en los pacientes con SII se ha demostrado una mejoría superior en los síntomas gastrointestinales y en la calidad de vida tras el seguimiento de una dieta baja en FODMAP (156,158,233,235,240).

A pesar de que en nuestro estudio las diferencias entre respondedores y no respondedores solo fueron estadísticamente significativas en cuanto al diagnóstico de dolor abdominal funcional, existe una clara tendencia a la mejoría tras la dieta en los pacientes con SII o dispepsia funcional. La eficacia en SII ha sido ampliamente demostrada en otros estudios con adultos (99,110,114,115,152,181), pero en el caso de la dispepsia funcional, aunque algunos autores han propuesto el uso de la dieta baja en FODMAP para estos pacientes (132,241,242), tan solo existe un estudio en adultos que incluya pacientes con SII y dispepsia funcional, en el que se obtuvieron buenos resultados para ambos trastornos (243).

En los efectos de esta dieta sobre los pacientes con dispepsia funcional podrían influir varios factores. Estos pacientes experimentan alteraciones en el vaciado gástrico, mostrando una menor relajación gástrica tras la ingesta (68), y el consumo de FODMAP podría empeorar esta situación. Se ha observado que la infusión gástrica de fructanos aumenta la presión intragástrica postprandial, lo que implica que los fructanos también jugarían un papel en los síntomas del tracto digestivo superior (244). Además, los procesos que ocurren en los tramos inferiores del tracto digestivo también repercuten en el tracto superior, y viceversa, pues existen interacciones entre las distintas partes del tracto digestivo (245). Esto puede apreciarse en los resultados de un estudio con niños con dispepsia funcional y estreñimiento en el que detectaron que al tratar el estreñimiento con laxantes mejoraba el enlentecimiento del vaciado gástrico y los síntomas dispépticos (246). Por tanto, los efectos de los FODMAP, tanto en el tracto digestivo superior como en el inferior, podrían jugar un papel en la aparición de los síntomas en los niños con dispepsia funcional.

Además, según algunos autores el solapamiento entre SII y dispepsia funcional es relativamente frecuente (210–214), incluso se ha planteado que ambos formarían parte de un mismo espectro, en lugar de ser dos entidades separadas (245,247), por lo que probablemente estos dos trastornos compartan gran parte de sus mecanismos fisiopatológicos, y esto apoyaría que, habiéndose demostrado ampliamente la eficacia de la dieta baja en FODMAP en pacientes con SII, estos resultados podrían aplicarse también a los pacientes con dispepsia funcional. En base a esta idea, en nuestro estudio se analizó también de manera conjunta a los pacientes diagnosticados de SII o dispepsia

funcional, y en este caso sí que puede apreciarse que más de dos tercios de los pacientes son respondedores, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

A la vista de estos resultados, podría concluirse que los niños con SII o dispepsia funcional son más habitualmente respondedores a la dieta baja en FODMAP, y los niños con dolor abdominal funcional serían más frecuentemente no respondedores. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en nuestra muestra se observó una disminución en la frecuencia y la intensidad del dolor abdominal tras la dieta en los tres grupos de pacientes, aunque ciertamente esta disminución era de menor magnitud en el caso de los niños con dolor abdominal funcional. Posiblemente el hecho de que el criterio utilizado en nuestro estudio para considerar a un paciente como respondedor fuera exigente comportó que algunos pacientes con dolor abdominal funcional fuesen clasificados como no respondedores, aunque hubieran experimentado cierta mejoría con la dieta. Por lo tanto, estos resultados sugieren que los pacientes con dolor abdominal funcional presentan una peor respuesta a la dieta que los pacientes con SII o dispepsia funcional.

Estos hallazgos concuerdan con lo que proponen algunos autores, que plantean que la dieta baja en FODMAP sería más eficaz en los pacientes en los que el mecanismo fisiopatológico principal sea la hiperalgesia visceral. En los niños con dolor abdominal funcional se ha detectado una hiperalgesia menos localizada y más leve que en los niños con SII (63), lo que podría explicar en parte que los niños con dolor abdominal funcional mejoren menos con la dieta baja en FODMAP. Además, estos autores también sugieren que se obtendrían peores resultados en aquellos pacientes en los que el estrés y la ansiedad jueguen un papel más importante (127,226), como puede comprobarse en el estudio de Brown (115), en el que los niños con ansiedad presentan una peor respuesta a la dieta que los demás.

Otro aspecto que se analizó en nuestra muestra fue la localización del dolor abdominal. La gran mayoría de los pacientes que indicaban localización difusa del dolor abdominal fueron no respondedores a la dieta, y dicha localización fue considerada factor predictivo de mala respuesta a la dieta. También se apreció que dos tercios de los que referían dolor epigástrico fueron respondedores, y entre los que indicaban que el dolor era periumbilical, aproximadamente la mitad fueron respondedores. La

localización del dolor abdominal puede orientar, en ocasiones, al tipo de TDAF ante el que nos encontramos. Así, en los pacientes con dispepsia funcional el dolor suele ubicarse en el área epigástrica (7), por lo que los resultados obtenidos estarían en consonancia con los expresados previamente sobre la buena respuesta a la dieta de los niños con dispepsia funcional. En el caso de la localización periumbilical o difusa, esta información no sería tan útil, pues es común en los TDAF, y no es específica de ninguno de ellos. No obstante, debe reseñarse que la gran mayoría de pacientes de nuestra muestra que refirieron localización difusa eran niños con dolor abdominal funcional, lo cual también concuerda con los resultados expuestos anteriormente sobre la peor respuesta a la dieta en los niños con dolor abdominal funcional.

Atendiendo al uso de pruebas complementarias, no se encontraron diferencias significativas entre respondedores y no respondedores. Podría pensarse que aquellos niños más ampliamente estudiados, con resultados normales en todas las pruebas, deberían estar más tranquilos con respecto al dolor abdominal, así como sus familias. Sin embargo, en muchos casos, esta realización innecesaria de pruebas puede aumentar la angustia de las familias, pues pueden interpretar que su hijo tiene una enfermedad orgánica que aún no ha podido ser diagnosticada, lo cual dificulta la comprensión de la naturaleza funcional de estos trastornos (203).

Tampoco se advirtieron diferencias entre respondedores y no respondedores en cuanto a los tratamientos recibidos previamente. Cabe destacar que cinco de los pacientes respondedores a la dieta habían retirado la lactosa previamente, sin obtener mejoría. Esto apoya el hecho de que los FODMAP tienen un efecto aditivo (121,137,138), por lo que para valorar la eficacia de la dieta baja en FODMAP es mejor retirarlos todos, y si se obtiene buena respuesta, posteriormente ir reintroduciéndolos poco a poco, es decir, seguir una estrategia “top-down” (226), tal y como hicimos en nuestro estudio.

Se analizaron también las diferencias en relación con la intensidad y la frecuencia del dolor abdominal al inicio del estudio, sin observar diferencias significativas entre respondedores y no respondedores, por lo que tampoco parece que estos datos pudieran servir para predecir la respuesta a la dieta. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a interferencia del dolor con la actividad diaria ni según el tipo de deposiciones, aunque puede apreciarse que los dos pacientes que referían deposiciones

blandas al inicio fueron respondedores. En un estudio publicado recientemente con adultos con SII, tampoco encontraron diferencias entre respondedores y no respondedores a la dieta baja en FODMAP en cuanto a intensidad del dolor abdominal, distensión abdominal, deposiciones o interferencia con la actividad (248), por lo que estas características del dolor abdominal no parecen servir para predecir la respuesta a la dieta.

Sobre los síntomas asociados al dolor abdominal, algunos de los resultados de nuestro estudio son desconcertantes. Observamos como la presencia de gases al inicio era más frecuente en los pacientes no respondedores. Parece lógico pensar que debería ser al revés, pues los gases derivados de la fermentación de los hidratos de carbono por la microbiota disminuyen con la dieta baja en FODMAP, siendo éste uno de los principales mecanismos de actuación de esta dieta, y de hecho en nuestra muestra puede apreciarse una menor frecuencia de gases tras seguir la dieta. Sin embargo, la aparición de dolor abdominal no solo depende de la distensión luminal provocada por los gases. La fisiopatología de los TDAF se basa en las alteraciones del eje cerebro-intestino que conducen a la aparición de hiperalgesia visceral, y aunque este eje es bidireccional, en unos pacientes tendrían más importancia las alteraciones a nivel intestinal, como la activación inmune de la mucosa intestinal, que puede producirse entre otras cosas por la distensión luminal, y en otros pacientes serían más relevantes las alteraciones a nivel cerebral, como la ansiedad, el estrés, o los cambios plásticos del SNC (16). Así, es posible que en los pacientes no respondedores influyan más las alteraciones a nivel del SNC en la aparición de hiperalgesia, por lo que la presencia de gases inicialmente, y su posterior disminución tras la dieta, no supongan la mejoría que podría esperarse sobre el dolor abdominal. En la misma línea iría el hecho de que todos los pacientes de nuestro estudio que referían cefalea fuesen clasificados como no respondedores, y a la inversa, observamos que había una mayor proporción de pacientes respondedores que solo referían dolor abdominal, y no otros síntomas.

Además de investigar las características clínicas diferenciales entre los pacientes respondedores y los no respondedores a la dieta, analizamos los resultados en el test de hidrógeno espirado que obtuvieron ambos grupos de pacientes. Puesto que las alteraciones en la microbiota, y concretamente la presencia de SIBO, se han propuesto

como uno de los mecanismos implicados en la fisiopatología de los TDAF, y se ha sugerido que la dieta baja en FODMAP supone una disminución de sustratos o “comida rápida” para estas bacterias (117), parece razonable pensar que los pacientes con SIBO responderían más a la dieta. Sin embargo, no se observaron estos resultados en nuestro estudio, pues no se hallaron diferencias entre respondedores y no respondedores en relación con el resultado compatible con SIBO en el test de hidrógeno.

Debe tenerse en cuenta que los resultados de este test presentan gran variabilidad según el modo de realización o los criterios empleados para el diagnóstico de SIBO (219), y por este motivo, analizamos también los diferentes patrones de fermentación de los pacientes, para evaluar la posibilidad de que otros valores obtenidos en el test de hidrógeno, diferentes a la presencia o ausencia de SIBO, predijeran la respuesta a la dieta. Por ello, se analizaron también los niveles basales de H₂, así como la elevación máxima de H₂ sobre el nivel basal y el nivel máximo de producción de H₂ y CH₄, sin hallar diferencias entre respondedores y no respondedores, siendo estos resultados comparables a los obtenidos en otra serie de niños con SII (113).

Otros autores han tratado igualmente de predecir la respuesta a la dieta baja en FODMAP mediante el uso del test de hidrógeno espirado, hallando únicamente que en los pacientes con TGIF y malabsorción a fructosa diagnosticada mediante test de hidrógeno, la presencia de diarrea crónica y de un pico elevado de metano en el test de hidrógeno podrían ser factores predictivos de buena respuesta a la dieta (243).

Recientemente, otros estudios han tratado también de encontrar factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP, y una posible estrategia que se ha propuesto para identificar a los pacientes que responderán a la dieta baja en FODMAP es el estudio de variaciones genéticas relacionadas con el déficit de sacarosa-isomaltosa, pues se ha observado que los pacientes con polimorfismos en estos genes tendrían una actividad enzimática alterada, y una capacidad subóptima de digerir carbohidratos, por lo que serían más sensibles a la ingesta de FODMAP, aunque esta hipótesis todavía se encuentra en una fase muy preliminar (249).

Asimismo, existen varios trabajos centrándose en el análisis de la microbiota para tratar de predecir la respuesta a la dieta. En uno de ellos identificaron, mediante secuenciación

genética de muestras de heces, que los pacientes con SII que respondían a la dieta baja en FODMAP poseían una proporción superior de ciertas bacterias con mayor capacidad sacarolítica (114), aunque en otro estudio no encontraron diferencias entre la microbiota de respondedores y no respondedores a la dieta baja en FODMAP (178).

En otras publicaciones se ha planteado el empleo de test comerciales de disbiosis con muestras fecales para tratar de predecir la respuesta a la dieta baja en FODMAP en pacientes con SII. Los resultados son heterogéneos, pues es uno detectaron que los no respondedores expresaban mayores índices de disbiosis al inicio, y que esta diferencia se mantenía tras la dieta (180), mientras que en otro no apreciaron diferencias en cuanto a disbiosis entre respondedores y no respondedores, aunque si observaron diferencias en la composición de la microbiota (248).

Por su parte, un reciente trabajo propone el análisis de patrones específicos de compuestos orgánicos volátiles en las heces de los pacientes con SII para predecir la respuesta a la dieta baja en FODMAP, pues sugieren que los pacientes respondedores presentarían inicialmente disbiosis con predominio de bacterias sacarolíticas, que con la ingesta de su dieta habitual, con alto contenido en FODMAP, generarían un perfil de compuestos orgánicos volátiles característicos (250).

En resumen, aunque parece que algunos factores relacionados con la microbiota podrían ayudar a predecir la respuesta a la dieta baja en FODMAP, todavía es necesario ampliar la investigación en este campo para poder confirmar su papel en la predicción de la respuesta a la dieta. De igual modo, es preciso establecer la técnica adecuada para su valoración, pues ni el test de hidrógeno en nuestro trabajo ni en la literatura (243), ni el análisis genético de muestras fecales (114,178), ni los test comerciales de disbiosis (180,248), y tampoco el análisis de compuestos orgánicos volátiles de las heces (250) han demostrado consistentemente ser válidos como factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP en la práctica clínica.

Está claro que la búsqueda de factores predictivos de respuesta a la dieta baja en FODMAP es fundamental para, por un lado, reforzar su uso en aquellos pacientes con factores de buena respuesta, y por otro, evitar restricciones dietéticas innecesarias en los que cuenten con factores de mala respuesta. En este aspecto, aunque las

investigaciones sobre la microbiota de los pacientes son prometedoras, en la actualidad parecen más útiles para la práctica clínica habitual los factores predictivos basados en las características clínicas de los pacientes.

CONCLUSIONES

1. La implantación de una dieta baja en FODMAP es posible en una población pediátrica del área mediterránea con SII, dispepsia funcional y dolor abdominal funcional.
2. El consejo nutricional por parte de expertos, así como el apoyo mediante material gráfico, consistente en una tabla explicativa sobre los alimentos permitidos y no permitidos durante la fase restrictiva de la dieta, y adaptada a los hábitos alimenticios de nuestra población, facilita el seguimiento por parte de los pacientes, y es fundamental para la implantación de la dieta en nuestro medio.
3. Tras el seguimiento de una dieta baja en FODMAP durante 2 semanas, los pacientes con trastornos de dolor abdominal funcional controlados en consultas de gastroenterología pediátrica presentaron una disminución en la intensidad y frecuencia del dolor abdominal, la interferencia del dolor con la actividad diaria, y los síntomas asociados al dolor abdominal, tales como gases, distensión abdominal, náuseas, o cefalea.
4. El diagnóstico de dolor abdominal funcional, la localización difusa del dolor abdominal, y la ausencia de antecedentes familiares digestivos son factores predictivos de mala respuesta a la dieta baja en FODMAP en niños con trastornos de dolor abdominal funcional.
5. El test de hidrógeno espirado con lactulosa no resulta útil para predecir la respuesta a la dieta baja en FODMAP, ni mediante la detección de pacientes con sobrecrecimiento bacteriano, ni a través del análisis de los patrones de fermentación y producción de gases.

ANEXOS

ANEXO I. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI15/0291

25 de noviembre de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 25/11/2015, Acta N° 19/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Papel de la dieta baja en FODMAPs en el tratamiento del dolor abdominal crónico funcional en la población pediátrica.

Investigador Principal: María Baranguan Castro. HU Miguel Servet

Versión protocolo: 11/11/2015

Versión hoja de información a los participantes: 11/11/2015

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y la compensación por los daños que pudieran derivarse de la participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 25 de noviembre de 2015



María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO II. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE EUSKADI



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI **(CEIC-E)**

D^a. Iciar Alfonso Farnós como Vicepresidenta del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

CERTIFICA

Que este Comité, de acuerdo a la ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el proyecto de investigación, titulado **Papel de la dieta baja en FODMAPs en el tratamiento del dolor abdominal crónico funcional en la población pediátrica.**, Código interno: PI2016079

Versión del Protocolo: Versión 2 del 1 de Mayo de 2016
Versión de la HIP: MAYORES DE 12 AÑOS / Versión 2 del 1 de Mayo de 2016
MENORES / Versión 2 del 1 de Mayo de 2016

Y que este Comité reunido el día 21/09/2016 (recogido en acta nº 8/2016) ha decidido emitir **informe favorable** a que dicho proyecto sea realizado por los siguientes investigadores:

- Pablo Oliver Goicolea *Hospital Comarcal del Bajo Deba*
- Lissette Delgado Sanzonetti *Hospital Comarcal del Alto Deba*
- Francisco Javier Eizaguirre Arocena *Hospital Universitario Donostia.*
- Zuriñe García Casales *Hospital Universitario de Araba*
- Iñaki Irastorza Terradillos *Hospital Universitario de Cruces*
- Helena Lorenzo Garrido *Hospital Universitario Basurto*

Lo que firmo en Vitoria, a 17 de octubre de 2016

Fdo:



17 OCT 2016

D^a. Iciar Alfonso Farnós
Vicepresidenta del CEIC Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

Eusko Jaurlaritza (Basque Government)
Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi

ANEXO III. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA LOS PADRES/TUTORES

Título de la investigación:

Papel de la dieta baja en FODMAP en el tratamiento del dolor abdominal crónico funcional en la población pediátrica.

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que le proponemos la participación de su hijo/hija que estamos realizando en el Hospital Universitario Miguel Servet. La participación de su hijo/hija es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se solicita su colaboración porque su hijo/hija es controlado en la consulta de Gastroenterología Pediátrica por padecer dolor abdominal crónico aparentemente funcional. En total en el estudio participarán aproximadamente 30 pacientes de estas características.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta tras la instauración de una dieta baja en ciertos alimentos que pueden fermentar en el intestino (FODMAP) y producir molestias abdominales en ciertos niños y su relación con el sobrecrecimiento bacteriano

Esta dieta ha demostrado un amplio beneficio en pacientes adultos afectos de colon irritable. En niños algunos trabajos sugieren su relación con algunos síntomas intestinales, si bien esta relación no ha sido claramente establecida ni tampoco la relación con el sobrecrecimiento bacteriano. La duración de la dieta será de dos semanas y se realizará en niños diagnosticados de dolor abdominal crónico aparentemente funcional.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que la participación de su hijo/a es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

Si accede a participar en este estudio, se realizará a su hijo/hija un test de hidrógeno espirado con lactulosa. Este test es ampliamente realizado en la práctica habitual de la consulta. Consiste en la ingesta de una determinada cantidad de una suspensión (Duphalac®) que contiene un azúcar no absorbible denominado lactulosa, y que se emplea de manera habitual en niños. Previamente a la ingesta y posteriormente, en cuatro ocasiones a lo largo de los siguientes 90 minutos, se recogerá con una mascarilla el aire exhalado por su hijo/hija para su análisis. Esta prueba permite el diagnóstico del cuadro de sobrecrecimiento bacteriano (un aumento de las bacterias intestinales habituales en el intestino delgado) que puede dar lugar a dolor abdominal. El tratamiento tradicional del sobrecrecimiento bacteriano es la combinación de dos antibióticos (Trimetropin-Sulfametoxazol y metronidazol), si bien se cree que una dieta baja en alimentos fermentables (FODMAP) puede ser suficiente para su tratamiento. En general, el resultado del análisis y su tratamiento si es necesario, se demora unas semanas hasta la cita de consulta para entrega de resultados.

En el caso de participar, durante los 3 días previos a la realización del test de hidrógeno, se le solicitará a su hijo (o a usted según la edad del niño) que en domicilio rellene

durante 3 días consecutivos un dossier con varias preguntas relacionadas con las características y frecuencia del dolor abdominal, los síntomas asociados, y las características de las deposiciones. Esto tomará aproximadamente 5-10 minutos de su tiempo cada día.

Para la realización del test, deberán acudir junto a su hijo/hija al Hospital Miguel Servet, donde se realizará la prueba, de una duración aproximada de 90 minutos. Tras la realización de éste, se les explicará las pautas a seguir para que su hijo/hija lleve a cabo una dieta baja en FODMAP durante dos semanas. Para ello, se les entregará una tabla explicativa sobre los alimentos con alto contenido en FODMAP, que deberán evitar, y los alimentos con bajo contenido en FODMAP, que serán permitidos durante la dieta. Asimismo, junto con un médico y una enfermera experta en nutrición, se darán pautas y ejemplos según los gustos del paciente y los hábitos alimentarios familiares, para que la dieta baja en FODMAP sea lo más similar posible a la dieta habitual, además de valorar que sea equilibrada, evitando déficits nutricionales. En los últimos 3 días del seguimiento de la dieta, deberán rellenar de nuevo un dossier similar al entregado inicialmente, que tomará unos 5-10 minutos de su tiempo cada día.

Al finalizar las dos semanas de seguimiento de esta dieta, su hijo/hija será reevaluado, respondiendo de nuevo a la entrevista clínica personal.

Si su hijo/hija hubiera presentado signos de sobrecrecimiento bacteriano en la primera determinación del Test de hidrógeno, se realizará un nuevo test para comprobar la negativización del mismo. De no ser así, recibirían el tratamiento antibiótico habitual que consiste en la combinación de dos antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol + metronidazol).

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

La dieta baja en FODMAP supone una modificación en la dieta habitual del paciente, mayor o menor según los hábitos que tuviese previamente. Sin embargo, se intentará ajustar la dieta lo máximo posible a los gustos y costumbres de cada paciente.

Si accede a participar, deberá acudir junto a su hijo al hospital para la realización del test de hidrógeno, que tiene una duración de unos 90 minutos, y, tras dos semanas acudir

de nuevo y realizar un nuevo test de hidrógeno en el caso de que el primero hubiera sido positivo.

El test de hidrógeno con lactulosa es una prueba empleada habitualmente en pediatría y que no supone ningún riesgo para su hijo, excepto que presentara una alergia a la lactulosa. Tras el empleo de lactulosa, pueden aparecer deposiciones blandas e incluso diarrea, que se resuelven espontáneamente en las siguientes horas.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Se espera que el tratamiento del estudio le sea beneficioso a su hijo/a, aunque esto no puede garantizarse.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales de su hijo/hija: ni su nombre, ni su número de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que solo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

Solo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

No se van a recoger muestras biológicas para la realización de este estudio.

9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto no tiene financiación.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de los datos específicos de su hijo/hija. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

11. ¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos y las muestras biológicas no utilizadas en ese momento.

12. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con los investigadores, en el teléfono 976768793 (días laborables de 8h a 15 h) o por correo electrónico en la dirección maria.baranguan@gmail.com.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES

Título del PROYECTO: PAPEL DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO FUNCIONAL EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

El Dr. /Dra..... me ha propuesto que participe en el estudio descrito en la hoja adjunta.

Yo, (nombre y apellidos)..... en calidad de padre/madre/tutor de (nombre y apellidos del paciente).....

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con el Dr./Dra.:

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Acepto que mi hijo /tutelado participe en esta investigación en las condiciones precisadas en la nota de información y en este documento.

Los resultados obtenidos del estudio podrán ser publicados y comunicados a la comunidad científica, manteniendo el anonimato del niño.

Firma del padre/madre/tutor.....

Fecha.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del investigador.....

Fecha.....

ANEXO V. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MAYORES DE 12 AÑOS

TÍTULO DEL PROYECTO: PAPEL DE LA DIETA BAJA EN FODMAP EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO FUNCIONAL EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

El Dr. /Dra..... me ha propuesto que participe en el estudio descrito en la hoja adjunta.

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con el Dr./Dra.:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Acepto participar en esta investigación en las condiciones precisadas en la nota de información y en este documento.

Los resultados obtenidos del estudio podrán ser publicados y comunicados a la comunidad científica, manteniendo mi anonimato.

Firma del paciente.....

Fecha.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del investigador.....

Fecha.....

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez Gomis R, Rubio Murillo M, Valverde Fernández J. Trastornos funcionales digestivos en el niño mayor: dispepsia funcional, dolor abdominal funcional, vómitos cíclicos y síndrome de intestino irritable. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2016. p. 143–54.
2. Rajindrajith S, Zeevenhooven J, Devanarayana NM, Perera BJC, Benninga MA. Functional abdominal pain disorders in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(4):369–90.
3. Román Riechmann E. Trastornos funcionales gastrointestinales. *Rev española pediatría clínica e Investig*. 2016;72(3):113–7.
4. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: A field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958;33(168):165–70.
5. Di Lorenzo C, Colletti R, Lehmann H, Boyle J, Gerson W, Hyams JS, et al. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):245–8.
6. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, et al. Chronic abdominal pain in children: A technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):249–61.
7. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–37.
8. Hyams JS, Lorenzo C Di, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M Van, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-1468.e2.
9. Koppen I, Nurko S, Saps M, DI Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):193–201.
10. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric

- functional abdominal pain disorders: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126982.
11. Scarpato E, Kolacek S, Jojkic-Pavkov D, Konij V, Zivkovic N, Román E, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):870–6.
 12. Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr*. 2018;199:212–6.
 13. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134–9.
 14. Baaleman DF, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M, Lorenzo C Di, Benninga MA, et al. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(5):21.
 15. Youssef NN, Atienza K, Langseder AL, Strauss RS. Chronic Abdominal Pain and Depressive Symptoms: Analysis of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):329–32.
 16. Deiteren A, de Wit A, van der Linden L, de Man JG, Pelckmans PA, de Winter BY. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: Risk factors and pathophysiological mechanisms. *Acta Gastroenterol Belgica*. 2016;79(1):29–38.
 17. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61.
 18. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Underlying molecular and cellular mechanisms in childhood irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):11.
 19. Camilleri M, Di Lorenzo C. The Brain-Gut Axis: From Basic Understanding to Treatment of Irritable Bowel Syndrome and Related Disorders. *J pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(4):446–53.

20. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):133–46.
21. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain - Gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: A 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284–90.
22. Vanner SJ, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe GM, Shea-Donohue T, Verdu EF, Wood J, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: Basic science. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1280–91.
23. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203–9.
24. Posserud I, Agerforz P, Ekman R, Bjornsson E, Abrahamsson H, Simrén M. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut*. 2004;538:1102–8.
25. Sebastián Domingo J, Sebastián Sánchez B. Psiconeuroinmunología en el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(7):413–6.
26. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693–702.
27. Barbara G, Cremon C, Giorgio R De, Dothel G, Zecchi L, Bellacosa L, et al. Mechanisms Underlying Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(4):308–15.
28. Hughes PA, Zola H, Penttila IA, Blackshaw LA, Andrews JM, Krumbiegel D. Immune Activation in Irritable Bowel Syndrome : Can Neuroimmune Interactions Explain Symptoms ? *Am J Gastroenterol*. 2013;108(7):1066–74.
29. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome : a systematic review. *J Gastroenterol*. 2011;46(4):421–31.

30. Simreñ M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMRR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–76.
31. Spiller R, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979–88.
32. Iovino P, Tremolattera F, Boccia G, Miele E, Ruju FM, Staiano A. Irritable bowel syndrome in childhood : visceral hypersensitivity and psychosocial aspects. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(9):940-e74.
33. Farzaei M, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):558–74.
34. Shelby GD, Shirkey KC, Sherman A, Beck J, Haman K. Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders. *Pediatrics*. 2013;132(3):475–82.
35. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39-43.e3.
36. Levy RL, Van Tilburg MAL. Functional abdominal pain in childhood: Background studies and recent research trends. *Pain Res Manag*. 2012;17(6):413–7.
37. Henström M, D’Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):3–7.
38. Popa SL, Dumitrascu DL, Vulturar R, Niesler B. Genetic studies in irritable bowel syndrome-status quo. *World J Meta-Analysis*. 2018;6(1):1–8.
39. Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7672–82.
40. Cheung CKY, Lan LL, Chan Y, Yuen K, Cheong PK, Fang F, et al. Functional dyspepsia susceptibility is associated with TGFB1 gene polymorphisms (RS4803455,

- RS1800469) in H pylori-negative Chinese population. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(10):1–16.
41. Simreń M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut.* 2013;62(1):159–76.
 42. Salem AE, Singh R, Ayoub YK, Khairy AM, Mullin GE. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol.* 2018;19(3):136–41.
 43. Bhattarai Y, Pedrogo DAM, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(1):52–62.
 44. Rajilic-Stojanovi M, Biagi E, Heilig H, Kajander K, Kekkonen R, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141:1792–801.
 45. Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(3):306–18.
 46. Saulnier D, Riehle K, Mistretta T, Díaz M, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures in pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1782–91.
 47. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver.* 2017;11(2):196–208.
 48. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Lauritano EC, Pantanella A, Fundarò C, et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children with Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *J Pediatr.* 2009;155(3):416–20.
 49. Román Riechmann E, Cilleruelo Pascual M. Síndrome de sobredesarrollo bacteriano. En: *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición*

pediátrica. 2016. p. 343–53.

50. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, Du L. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome : a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):807–18.
51. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of Small Intestinal Bacterial Overgrowth Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3503–6.
52. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome : Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12):1279–86.
53. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(6):802–8.
54. Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H₂ breath test: Comparison with ¹⁴C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1566–70.
55. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: The Rome consensus conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):1–49.
56. Saad RJ, Chey WD. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Maximizing Test Accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):1964–72.
57. Collins BS, Lin HC. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation. *Dig Dis Sci*. 2010;55(1):124–30.
58. Korterink JJ, Benninga MA, Van Wering HM, Deckers-Kocken JM. Glucose hydrogen breath test for small intestinal bacterial overgrowth in children with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):498–502.
59. Aziz I, Törnblom H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for

- irritable bowel syndrome : guilty or not guilty ? *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):196–202.
60. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Research*. 2018;7:F1000R Faculty Rev-1029.
 61. Spiegel BMR. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome : An epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):461–9.
 62. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia : a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592–600.
 63. Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. *J Pediatr*. 2001;139(6):838–43.
 64. Camilleri M. Functional Dyspepsia and Gastroparesis. *Dig Dis*. 2016;34(5):491–9.
 65. Ludidi S, Conchillo JM, Keszthelyi D, Van Avesaat M, Kruimel JW, Jonkers DM, et al. Rectal hypersensitivity as hallmark for irritable bowel syndrome: Defining the optimal cutoff. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):729–33.
 66. Kanazawa M, Palsson O, Thiwan S, Turner M, van Tilburg M, Gangarosa L. Symptom Severity and Predominant Bowel Habits. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2550–61.
 67. Shulman RJ, Devaraj S, Heitkemper M. Gut permeability is affected by sex and increased in children with irritable bowel syndrome but not in functional abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(3):e13765.
 68. Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister A, Burton D, El-Youssef M, Freese D, et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr*. 2005;146(4):500–5.
 69. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–63.

70. Mani J, Madani S. Pediatric abdominal migraine : current perspectives on a lesser known entity. *Pediatr Heal Med Ther*. 2018;9:47–58.
71. Brusaferrro A, Farinelli E, Zenzeri L, Cozzali R, Esposito S. The Management of Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Latest Evidence. *Paediatr Drugs*. 2018;20(3):235–47.
72. Paul SP, Basude D. Non-pharmacological management of abdominal pain- related functional gastrointestinal disorders in children. *World J Pediatr*. 2016;12(4):389–98.
73. Martin A, Newlove-delgado T, Abbot R, Bethel A, Thompson-Coon J, Logan S. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD010973.
74. Bahar R, Collins BS, Steinmetz B, Ament M. Double-blind Placebo-Controlled Trial of Amitriptyline for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome in Adolescents. *J Pediatr*. 2008;152(5):685–9.
75. Saps M, Youssef N, Miranda A, Nurko S, Hyman P, Lorenzo C Di. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1261–9.
76. Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1642–50.
77. Krasaelap A, Madani S. Cyproheptadine : A Potentially Effective Treatment for Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatr Ann*. 2017;46(3):120–5.
78. Kothare S. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol*. 2005;9(1):23–6.
79. Hoekman D, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin F, Dekker L, Benninga MA, Tabbers MM, et al. The Placebo Response in Pediatric Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2017;182:155–63.

80. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, Schwille-kiuntke J, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo effects in children : a review. *Pediatr Res*. 2013;74(1):96–102.
81. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1302–10.
82. Saneian H, Pourmoghaddas Z, Roohafza H, Gholamrezaei A. Synbiotic containing *Bacillus coagulans* and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(1):56–65.
83. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2016;174:160-164.e1.
84. Ding FCL, Karkhaneh M, Zorzela L, Jou H, Vohra S. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2019;24(6):383–94.
85. Newlove-Delgado T, Martin A, Abbot R, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD010972.
86. Rutten JMTM, Reitsma JB, Vlieger AM, Benninga MA. Gut-directed hypnotherapy for functional abdominal pain or irritable bowel syndrome in children: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):252–7.
87. Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SCS, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1430–6.
88. Gulewitsch MD, Müller J, Hautzinger M, Schlarb AA. Brief hypnotherapeutic-behavioral intervention for functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in childhood: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2013;172(8):1043–51.

89. Rutten JMTM, Vlieger AM, Frankenhuis C, George EK, Groeneweg M, Norbruis OF, et al. Home-based hypnotherapy self-exercises vs individual hypnotherapy with a therapist for treatment of pediatric irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, or functional abdominal pain syndrome a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(5):470–7.
90. Levy RL, Langer SL, Walker LS, Romano JM, Christie DL, Youssef N, et al. Cognitive-behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):946–56.
91. Lalouni M, Olén O, Bonnert M, Hedman E, Serlachius E, Ljótsson B. Exposure-based cognitive behavior therapy for children with abdominal pain: A pilot trial. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164647.
92. Palermo TM, Wilson AC, Peters M, Lewandowski A, Somhegyi H. Randomized controlled trial of an Internet-delivered family cognitive-behavioral therapy intervention for children and adolescents with chronic pain. *Pain.* 2009;146(1–2):205–13.
93. Korterink JJ, Ockeloen L, Hilbink M, Benninga MA, Deckers-Kocken JM. Yoga therapy for Abdominal Pain related-Functional Gastrointestinal Disorders in children. A randomized controlled trial. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):481–7.
94. Brands MM, Purperhart H, Deckers-kocken JM. A pilot study of yoga treatment in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Complement Ther Med.* 2011;19(3):109–14.
95. Hong Y-R. The effects of hand-acupuncture therapy on intermittent abdominal pain in children. *J Korean Acad Nurs.* 2005;35(3):487–93.
96. Santucci NR, Saps M, van Tilburg MA. New advances in the treatment of paediatric functional abdominal pain disorders. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):316–28.
97. Chumpitazi BP, Weidler EM, Lu DY, Tsai CM, Shulman RJ. Self-perceived food intolerances are common and associated with clinical severity in childhood

- irritable bowel syndrome. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(9):1458–64.
98. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin NA*. 2011;40(1):141–62.
 99. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:24–31.
 100. Barbara G, Feinle-bisset C, Ghoshal UC, Santos J, Vanner SJ, Vergnolle N, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1305-1318.e8.
 101. Romano C, Comito D, Famiani A, Calamarà S, Loddo I. Partially hydrolyzed guar gum in pediatric functional abdominal pain. *World J Gastroenterol*. 2013;19(2):235–40.
 102. Feldman W, McGrath P, Hodgson M, Ritter H, Shipman RT. The use of dietary fiber in the management of simple, childhood, idiopathic, recurrent, abdominal pain. Results in a prospective, double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Dis Child*. 1985;139(12):1216–8.
 103. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood (Cochrane Database Systematic Review). 2009;(1).
 104. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: fiber supplements for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(2):95–101.
 105. Escobar M, Lustig D, Pflugeisen BM, Amoroso PJ, Sherif D, Saeed ÅR, et al. Fructose intolerance/malabsorption and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):498–501.
 106. Wintermeyer P, Baur M, Pilic D, Schmidt-Choudhury A, Zilbauer M, Wirth S. Fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: Positive

- effects of dietary treatment. *Klin Padiatr.* 2012;224(1):17–21.
107. Wirth S, Klodt C, Wintermeyer P, Berrang J, Hensel K, Langer T, et al. Positive or negative fructose breath test results do not predict response to fructose restricted diet in children with recurrent abdominal pain: results from a prospective randomized trial. *Klin Padiatr.* 2014;226(5):268–73.
 108. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O’Brien LA, Leeper JA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A prospective study. *Int J Clin Pract.* 2013;67(9):895–903.
 109. Gibson PR. The evidence base for efficacy of the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: is it ready for prime time as a first-line therapy? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(Suppl 1):32–5.
 110. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(9):940.
 111. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low FODMAP diet: Evidence, doubts, and hopes. *Nutrients.* 2020;12(1):148.
 112. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O’Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(5):549–75.
 113. Chumpitazi BP, Hollister EB, Oezguen N, Tsai CM, Mcmeans AR, Luna RA, et al. Gut microbiota influences low fermentable substrate diet efficacy in children with irritable bowel syndrome. *Gut Microbes.* 2014;5(2):165–75.
 114. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):418–27.
 115. Brown SC, Whelan K, Gearry RB, Day AS. Low FODMAP diet in children and adolescents with functional bowel disorder: A clinical case note review. *JGH*

Open. 2019;4(2):153–9.

116. Gibson PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):5–7.
117. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: Food for thought - Western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1399–409.
118. Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-Chain Carbohydrates and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):707–17.
119. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(7):819–34.
120. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(1):36–45.
121. Fedewa A, Rao S. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;16(1):370.
122. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. 2004;79(4):537–43.
123. Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, Bostwick HE, Berezin SH, Cukaj L, et al. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(3):303–8.
124. Goran MI, Ulijaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence : A global perspective. *Glob Public Health*. 2013;8(1):55–64.
125. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutr Hosp*. 2014;29(3):491–9.
126. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: Fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(4):349–63.

127. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(2):239–55.
128. Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*. 2016;8(3):157.
129. Chicano Marín F, García Menor E, Sánchez Ruiz F. Trastornos de digestión y absorción de hidratos de carbono. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2016. p. 227–36.
130. Lomer M. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):262–75.
131. Raithel M, Weidenhiller M, Hagel AF-K, Hetterich U, Neurath MF, Konturek PC. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(46):775–82.
132. Canicoba M, Nastasi V. La dieta reducida en FODMAP: ventajas y controversias. *Nutr Clínica en Med*. 2016;10(1):20–39.
133. Muir JG, Varney JE, Ajamian M, Gibson PR. Gluten-free and low-FODMAP sourdoughs for patients with coeliac disease and irritable bowel syndrome: A clinical perspective. *Int J Food Microbiol*. 2019;290(2):237–46.
134. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(2):154–76.
135. Nanayakkara WS, Skidmore PM, O’Brien L, Wilkinson TJ, Gearry RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: The evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:131–42.
136. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, et al. Dietary poorly

- absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(8):874–82.
137. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):256–66.
 138. Chumpitazi BP. Update on Dietary Management of childhood functional abdominal pain. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(4):715–26.
 139. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut.* 2017;66(7):1241–51.
 140. Karaki S, Mitsui R, Hayashi H, Kato I, Sugiya H, Iwanaga T. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res.* 2006;324(3):353–60.
 141. Fowlkes V, Wilson CG, Carver W, Goldsmith EC. Mechanical loading promotes mast cell degranulation via RGD-integrin dependent pathways. *J Biomech.* 2013;46(4):788–95.
 142. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(8):1366–73.
 143. Zannini E, Arendt EK. Low FODMAPs and gluten-free foods for irritable bowel syndrome treatment: Lights and shadows. *Food Res Int.* 2018;110:33–41.
 144. Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad C, Marciani L, et al. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-related Symptoms in Individuals with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152(1):124–33.
 145. Madsen J, Linnet J, Rumessen J. Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.*

2006;51(1):147–53.

146. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: Recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut*. 2017;66(8):1517–27.
147. Slomski A. The Low-FODMAP Diet Helps IBS Symptoms, but Questions Remain. *JAMA Pediatr*. 2020;10:1001.
148. O’Keeffe M, Lomer MCE. Who should deliver the low FODMAP diet and what educational methods are optimal: a review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):23–6.
149. Mitchell H, Porter J, Gibson PR, Barrett J, Garg M. Review article: implementation of a diet low in FODMAPs for patients with irritable bowel syndrome—directions for future research. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(2):124–39.
150. Halmos EP, Gibson PR. Controversies and reality of the FODMAP diet for patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(7):1134–42.
151. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–8.
152. Liu J, Chey WD, Haller E, Eswaran S. Low-FODMAP diet for Irritable bowel syndrome : What we know and what we have yet to learn. *Annu Rev Med*. 2020;71:303–14.
153. Tuck C, Barrett J. Re-challenging FODMAPs: the low FODMAP diet phase two. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):11–5.
154. Grabitske H, Slavin J. Low-digestible carbohydrates in practice. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(10):1677–81.
155. Varney J, Barrett J, Scarlata K, Catsos P, Gibson PR, Muir JG. FODMAPs: food composition, defining cutoff values and international application. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):53–61.
156. Bohn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional

- Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1399–407.
157. O’Keeffe M, Jansen C, Martin L, Williams M, Seamark L, Staudacher HM, et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1):1–13.
 158. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1824–32.
 159. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2017;153(4):936–47.
 160. Bellini M, Gambaccini D, Bazzichi L, Bassotti G, Mumolo MG, Fani B, et al. Bioelectrical impedance vector analysis in patients with irritable bowel syndrome on a low FODMAP diet: a pilot study. *Tech Coloproctol*. 2017;21(6):451–9.
 161. Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, Burton JP, Herbison P, Schultz K, et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4632–43.
 162. Staudacher HM. Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):16–9.
 163. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2012;142(8):1510–8.
 164. Eswaran S, Dolan RD, Ball SC, Jackson K, Chey W. The Impact of a 4-Week Low-FODMAP and mNICE Diet on Nutrient Intake in a Sample of US Adults with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(4):641–9.

165. Staudacher H, Ross F, Briscoe Z, Irving P, Whelan K, Lomer M. Advice from a dietitian regarding the low fodmap diet broadly maintains nutrient intake and does not alter fibre intake. *Gut*. 2015;64(1):A1–584.
166. Bellini M, Tonarelli S, Barracca F, Morganti R, Pancetti A, Bertani L, et al. A low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Some answers to the doubts from a long-term follow-up. *Nutrients*. 2020;12(8):1–16.
167. Werlang ME, Palmer WC, Lacy BE. Irritable bowel syndrome and dietary interventions. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15(1):16–26.
168. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966–77.
169. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: Noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):807–20.
170. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut*. 2016;65(1):169–78.
171. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: Una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(6):362–71.
172. Molina-Infante J, Serra J, Fernandez-Bañares F, Mearin F. The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Lights and shadows. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(2):55–65.
173. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*. 2018;154(3):529-539.e2.
174. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates.

Gastroenterology. 2013;145(2):320-328.e3.

175. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, et al. Randomised clinical study: Gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(8):968–76.
176. Dieterich W, Zopf Y. Gluten and FODMAPS-sense of a restriction/When is restriction necessary? *Nutrients.* 2019;11(8):1957.
177. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): An update. *Nutrients.* 2017;9(11):1268.
178. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut.* 2015;64(1):93–100.
179. Hustoft T, Hausken T, Ystad S, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk J, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short- chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):1–9.
180. Bennet SMP, Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut.* 2018;67(5):872–81.
181. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016;55(3):897–906.
182. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1290–300.
183. Maagaard L, Ankersen D V., Vegh Z, Burisch J, Jensen L, Pedersen N, et al. Follow-

- up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J Gastroenterol*. 2016;22(15):4009–19.
184. Schumann D, Langhorst J, Dobos G, Cramer H. Randomised clinical trial: yoga vs a low-FODMAP diet in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):203–11.
 185. Fodor I, Man S, Dumitrascu D. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet in children. *World J Clin Cases*. 2019;7(18):2666–74.
 186. Iacovou M. Adapting the low FODMAP diet to special populations: infants and children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):43–5.
 187. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Dietary carbohydrates and childhood functional abdominal pain. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(1):8–17.
 188. Boradyn KM, Przybyłowicz KE. Low FODMAP diet: A potential treatment of functional abdominal pain in children. *Perspect Public Health*. 2017;137(6):314–5.
 189. Chumpitazi BP, Mcmeans AR, Vaughan A, Ali A, Orlando S, Elsaadi A, et al. Fructans exacerbate symptoms in a subset of children with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):219–25.
 190. Dogan G, Yavuz S, Aslantas H, Ozyurt BC, Kasirga E. Is low FODMAP diet effective in children with irritable bowel syndrome? *North Clin Istanbul*. 2020;7(5):433–7.
 191. Boradyn KM, Jarocka-cyrta E, Przybyłowicz KE, Obara-Golebiowska M. Parental Opinion about the Low FODMAP Diet in Dietary Treatment of Children with Functional Abdominal Pain. *Int J Env Res Public Heal*. 2020;17(15):5554.
 192. Boradyn KM, Przybyłowicz KE, Jarocka-Cyrta E. Low FODMAP Diet Is Not Effective in Children with Functional Abdominal Pain: A Randomized Controlled Trial. *Ann Nutr Metab*. 2020;19:1–11.
 193. Halmos EP, Power V a, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*.

2014;146(1):67–75.

194. Espin Jaime B (Coord), Bautista Casasnovas A, Castillejo de Villasante G, Cenarro Guerrero MT, Coronel Rodríguez C, Elías Pollina J, et al. Guía de estreñimiento en el niño. 2015. 1–74 p.
195. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775–84.
196. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):252–8.
197. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):261–8.
198. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8(11):739–45.
199. Park R, Mikami S, LeClair J, Bollom A, Lembo C, Jones M, et al. Inpatient burden of childhood functional GI disorders in the USA: an analysis of national trends in the USA from 1997 to 2009. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):684–92.
200. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2008;104(1):1–35.
201. Barad A V., Saps M. Factors influencing functional abdominal pain in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(3):294–301.
202. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6013–23.
203. Gieteling MJ, Bierma-Zeinstra SM, Passchier J, Berger MY. Prognosis of chronic or recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(3):316–26.

204. McClellan N, Ahlawat R. Functional abdominal pain in children. In: StatPearls Treasure Island (FL). 2020.
205. Lee WH, Brien SO, Skarin D, Cheek JA, Deitch J, Nataraja R, et al. Pediatric Abdominal Pain in Children Presenting to the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2019;12:1–6.
206. Saps M, Moreno-Gomez JE, Ramírez-Hernández CR, Rosen JM, Velasco-benitez CA, Colsanitas CP. A nationwide study on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(6):407–12.
207. Chogle A, Dhroove G, Sztainberg M, Lorenzo C Di, Saps M, Di Lorenzo C, et al. How reliable are the Rome III criteria for the assessment of functional gastrointestinal disorders in children. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2697–701.
208. Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes*. 2014;38(10):1324–7.
209. Van Tilburg M, Squires M, Blois-Martin N, Leiby A, Langseder A. Test of the child/adolescent Rome III criteria: Agreement with physician diagnosis and daily symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(4):302–8.
210. Edwards T, Friesen C, Schurman J V. Classification of pediatric functional gastrointestinal disorders related to abdominal pain using Rome III vs. Rome IV criteria. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):41.
211. Talley NJ, Holtmann G, Walker MM. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol*. 2015;50(6):601–13.
212. Wang A, Liao X, Xiong L, Peng S, Xiao Y, Liu S, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:43.
213. Choi YJ, Kim N, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim J, et al. Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses. *J*

- Gastroenterol Hepatol. 2017;32(9):1553–61.
214. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Haastrup PF, Larsen PIAV, Søndergaard J, et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease , dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. Scand J Gastroenterol. 2015;50:162–9.
 215. Avelar Rodriguez D, Ryan PMD, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. Front Pediatr. 2019;7:363.
 216. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2482–91.
 217. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley EMM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: Friend or foe? Int J Inflam. 2012;2012:151085.
 218. Sieczkowska A, Landowski P, Kamińska B, Lifschitz C. Small bowel bacterial overgrowth in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(2):196–207.
 219. Pimentel M. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: Should we bother? Am J Gastroenterol. 2016;111(3):307–8.
 220. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit , not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. Gut. 2011;60(3):334–40.
 221. Yao CK, Tuck CJ. The clinical value of breath hydrogen testing. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(1):20–2.
 222. George NS, Sankineni A, Parkman HP. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Gastroparesis. Dig Dis Sci. 2014;59(3):645–52.
 223. Burgell RE, Gibson PR. The Lactulose Breath Test in Irritable Bowel Syndrome: Is It All Hot Air? Dig Dis Sci. 2016;61(3):655–7.

224. Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):289–99.
225. Rezaie A, Chang B, Chua KS, Lin EA, Pimentel M, Angeles L, et al. Accurate identification of excessive methane gas producers by a single fasting measurement of exhaled methane: a large-scale database analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):S759.
226. Halmos EP. When the low FODMAP diet does not work. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):69–72.
227. Pensabene L, Salvatore S, Turco R, Tarsitano F, Concolino D, Baldassarre ME, et al. Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(6):642–56.
228. Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1538–51.
229. Irvine EJ, Tack J, Crowell MD, Gwee KA, Ke M, Schmulson MJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1469-1480.e1.
230. Shulman RJ, Eakin MN, Jarrett M, Czyzewski DI, Zeltzer LK. Characteristics of Pain and Stooling in children with Recurrent Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(2):203–8.
231. Anderson KO. Assessment tools for the evaluation of pain in the oncology patient. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11(4):259–64.
232. Peters SL, Yao CK, Philpott H, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(5):447–59.
233. Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of

- Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1890-1899.e3.
234. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Benninga MA. Quality of life and health care consultation in 13 to 18 year olds with abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(150).
 235. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MCE. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(5):487–95.
 236. Zanini B, Ferraresi A, Lanzarotto F, Marullo M, Ricci C, Lanzini A. Non celiac gluten sensitivity (NCGS) is uncommon in patients spontaneously adhering to gluten free diet (GFD), and is outnumbered by “FODMAP sensitivity.” *Gut*. 2014;63(Suppl 1):A:260.
 237. Patcharatraku T, Juntrapirat A, Lakananurak N, Gonlachanvit S. Effect of Structural Individual Low-FODMAP Dietary Advice vs. Brief Advice on a Commonly Recommended Diet on IBS Symptoms and Intestinal Gas Production. *Nutrients*. 2019;11(12):2856.
 238. Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, Krishnasamy S, Pritchard S, Abdelrazig S, et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201410.
 239. Yao CK, Tuck CJ, Barrett JS, Canale KEK, Philpott HL, Gibson PR. Poor reproducibility of breath hydrogen testing : Implications for its application in functional bowel disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(2):284–92.
 240. Zahedi MJ, Behrouz V, Azimi M. Low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols diet versus general dietary advice in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(6):1192–9.
 241. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia:

- a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(3):390–407.
242. Duboc H, Latrache S, Nebunu N, Coffin B. The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:23.
 243. Wilder-Smith C, Olesen S, Materna A, Drewes A. Predictors of response to a low-FODMAP diet in patients with functional gastrointestinal disorders and lactose or fructose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1094–106.
 244. Masuy I, van Oudenhove L, Tack J, Biesiekierski JR. Effect of intragastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility , gastrointestinal , and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1):10:1111.
 245. Tan VP. The low-FODMAP diet in the management of functional dyspepsia in East and Southeast Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):46–52.
 246. Boccia G, Buonavolontà R, Coccorullo P, Manguso F, Fuiano L, Staiano A. Dyspeptic Symptoms in Children: The Result of a Constipation-Induced Cologastric Brake? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):556–60.
 247. Yarandi SS, Christie J. Functional Dyspepsia in Review : Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:1–19.
 248. Valeur J, Cvancarova M, Torunn S, Gülen K, Lied A, Røseth AG. Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2018;63(2):429–36.
 249. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, Von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263–70.
 250. Rossi M, Aggio R, Staudacher HM, Lomer MC, James O, Irving P, et al. Volatile organic compounds in feces associate with response to dietary intervention in

patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol.
2018;16(3):385–91.