

Los nuevos criterios de Roma (IV) de los Trastornos Funcionales Digestivos en la práctica clínica

The new Rome criteria (IV) of Functional Digestive Disorders in clinical practice

Dr. Juan J. Sebastián Domingo
Consulta de Trastornos Funcionales Digestivos
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Royo Villanova
Zaragoza

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan J. Sebastián Domingo
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Royo Villanova
Avda. San Gregorio, s.n.
50015 – Zaragoza
España
E-mail: jjsebastian@salud.aragon.es

Para un digestólogo, Roma, además de ser la Ciudad Eterna y la capital del Imperio Romano en la antigüedad, es la ciudad donde se han ido reuniendo periódicamente, desde el año 1992, un grupo de expertos en Trastornos Funcionales Digestivos (TFD), la última vez en el mes de mayo de este año, para discutir y revisar los criterios diagnósticos de los mismos, que son muchos más de los más conocidos por todos, la Dispepsia Funcional (DF) y el Síndrome del Intestino Irritable (SII).

En otro orden de cosas, escribía, Baltasar Gracián, mi paisano, en su *Oráculo manual*, 232, “¿De qué sirve el saber si no es práctico?” Y, yo, añadido “... y se utiliza”, a la vez que me pregunto, ¿De qué sirve disponer de los nuevos criterios Roma IV de los TFD, que tanto trabajo y tiempo ha llevado desarrollarlos, si no es para utilizarlos en la práctica clínica del día a día, en las consultas de Digestología, Medicina Interna o Medicina Familiar y Comunitaria?

Hay que ser pragmáticos, y empezar a utilizarlos cuanto antes, aprovechar los avances y novedades científicos desarrollados por los expertos, aplicándolos en nuestros pacientes para intentar mejorar, en la medida de lo posible, el diagnóstico y tratamiento de los mismos.

Aunque ya han pasado algunos meses, desde que en el mes de mayo salieran a la luz, publicados en la revista *Gastroenterology* (1), como un número especial, es muy probable que, al margen de los digestólogos, otros facultativos que atienden en sus consultas pacientes con TFD, como internistas y médicos de Atención Primaria, no se hayan enterado de la aparición de estos nuevos criterios. En este *Artículo Especial*, me propongo darlos a conocer, ponerlos al día y facilitarles su uso y aplicación en la consulta clínica diaria.

Lo primero que llama la atención, en la portada y en la Introducción del *Special Issue* al que me he referido -editado por Douglas Drossman, Profesor emérito de

Medicina y Psiquiatría, de la Universidad de Carolina del Norte (EE.UU.)-, es la expresión *Disorders of Gut-Brain Interaction*, es decir, Trastornos de Interacción Intestino-Cerebro, que, escriben, define mejor que el término TFD. Conviene recordar que el intestino, el Sistema Nervioso Entérico (SNE) se considera el *Segundo cerebro*, como ya lo señalara el Profesor Gershon hace más de 20 años (2).

En la nueva clasificación de los TFD de Roma IV se incluyen 8 categorías, a saber: A) *Trastornos esofágicos*; B) *Trastornos gastroduodenales*; C) *Trastornos intestinales*; D) *Dolor gastrointestinal de los trastornos medianos centralmente*; E) *Trastornos del esfínter de Oddi y de la vesícula biliar*; F) *Trastornos anorrectales*, G) *Trastornos funcionales gastrointestinales de la infancia* y G) *Trastornos funcionales gastrointestinales de la adolescencia*. La nueva clasificación y los nuevos criterios diagnósticos son el resultado del esfuerzo de 120 investigadores que han trabajado en ellos durante los últimos 10 años, desde el año 2006 en que se editaron los criterios Roma III, hasta ahora vigentes.

Por motivos de interés práctico, frecuencia, y de espacio, nos referiremos a los cuatro primeros y, dentro de éstos, a los (subcategorías) más frecuentes. En cada uno de estos grupos de trastornos, el esquema va a consistir en definir el trastorno propiamente dicho, comentar los criterios diagnósticos actuales de los mismos y, sucintamente, el tratamiento de cada uno de ellos.

Trastornos esofágicos

Los Trastornos Funcionales Esofágicos (TFE) (3) consisten en una categoría de trastornos que se presenta con síntomas esofágicos (pirosis, dolor torácico, disfagia) que no se explican por obstrucción mecánica (estenosis, tumores, esofagitis eosinofílica – EE-), ni por los principales trastornos esofágicos motores primarios (PTEMP: acalasia,

espasmo esofágico difuso, espasmo esofágico distal o esófago en martillo neumático) o por una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Los actuales criterios de Roma IV hacen especial hincapié en descartar una obstrucción esofágica mecánica como mecanismo de la aparición de los síntomas.

Los TFE se clasifican en *dolor torácico funcional*, *pirosis funcional*, *hipersensibilidad por reflujo*, *globo* y *disfagia funcional*. Nos referiremos los tres primeros.

Dolor torácico funcional (DTF)

Se define como dolor torácico retroesternal, de probable origen esofágico, recurrente, que no se explica sobre la base de una ERGE, ni por otro proceso mucoso o motor, y que supone un dolor diferente al de la pirosis.

Criterios diagnósticos: Los criterios deben incluir todos los siguientes:

1. Dolor torácico retroesternal, habiéndose descartado causas cardiacas.
2. Ausencia de síntomas esofágicos asociados, tales como pirosis y disfagia.
3. Ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico o la EE sean la causa de los síntomas.
4. Ausencia de los PTEMP

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico y con una frecuencia de, por lo menos, una vez a la semana.

En cuanto al tratamiento, se centra, predominantemente, en los medicamentos que se dirigen a la neuromodulación de dolor (antinociceptivos centrales). Se han utilizado diferentes categorías de antidepresivos, incluyendo antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de

la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), con una efectividad en torno al 50%, superior al placebo en ensayos aleatorios (4).

Pirosis funcional (PF)

Se define como molestias de tipo ardor o dolor retroesternal refractarios a una terapia antisecretora óptima, en ausencia de ERGE, de lesiones mucosas y de PTEMP, o de cualquier otra anomalía estructural del esófago.

Criterios diagnósticos: Deben incluir todos los siguientes:

1. Molestias o dolor retroesternal en forma de quemazón
2. No se produce alivio de los síntomas a pesar de un tratamiento antisecretor óptimo
3. No hay evidencia de RGE o de que la EE sea la causa de los síntomas
4. Ausencia de los PTEMP.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico y con una frecuencia de, por lo menos, dos veces a la semana.

En cuanto al tratamiento, debe evitarse el tratamiento (escalonado) de la ERGE, en particular la cirugía antirreflujo, por la falta de respuesta de los síntomas a los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Dado que la sensibilización periférica y el procesamiento central esofágicos parecen anormales, y se consideran relevantes en la patogenia de la misma, es razonable considerar el uso de moduladores centrales del dolor esofágico, tales como los ADT en dosis bajas y los ISRS, de forma similar al DTF.

Hipersensibilidad por reflujo (HR)

La HR identifica a pacientes con síntomas esofágicos (ardor de estómago o dolor torácico) sin evidencia de reflujo en la endoscopia o tras una carga de ácido en esófago, pero en los que se demuestra la activación de los síntomas por un RGE fisiológico.

Criterios diagnósticos: Deben incluir todos los siguientes:

1. Síntomas retroesternales, incluyendo ardor de estómago y dolor torácico
2. Endoscopia normal y ausencia de evidencia de que la EE sea la causa de los síntomas.
3. Ausencia de los PTEMP.
4. Evidencia de que el RGE fisiológico activa los síntomas, a pesar de que la exposición al ácido, en la pH-metría o impedanciometría esofágicas, es normal.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con la aparición de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico y con una frecuencia de, por lo menos, dos veces a la semana.

El tratamiento sigue siendo empírico, pero la respuesta a los antisecretores puede ser mejor que en los TFE anteriores. No obstante, la base del tratamiento de la hipersensibilidad esofágica es con moduladores del dolor, incluyendo los ADT, ISRS, IRSN, y con los gabapentinoides, como se ha descrito previamente.

Trastornos Funcionales Gastroduodenales (TFGD)

Dentro de los TFGD (5) se han propuesto 4 categorías: (1) *Dispepsia funcional*, que incluye, a su vez, dos subcategorías: Síndrome de distrés (o dificultad) postprandial y síndrome del dolor epigástrico; (2) *Trastornos de eructación*, definidos como escapes audibles de aire, procedente de esófago (eructos supragástricos) o estómago (eructos gástricos); (3) *Trastornos de náuseas y vómitos*, que incluyen tres subcategorías: Síndrome de náuseas y vómitos crónicos, síndrome de vómitos cíclicos y síndrome de hiperemesis por cannabinoides; y (4) *Síndrome de rumiación*. Por su frecuencia e importancia, nos referiremos solamente al primero:

Dispepsia funcional (DF)

La DF se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: plenitud postprandial, saciedad temprana y dolor o quemazón epigástricos, sin evidencia de

ninguna enfermedad estructural que pudiera justificar los síntomas, tras una evaluación clínica rutinaria.

Criterios diagnósticos: Uno o más de los siguientes:

1. a) Plenitud postprandial molesta; b) Saciedad temprana molesta; c) Dolor epigástrico molesto; d) Ardor epigástrico molesto, y
2. No hay evidencia de enfermedad estructural (habitualmente se realiza una endoscopia oral) que podría explicar los síntomas.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Síndrome de distrés postprandial (SDP):

Se presentan uno o ambos de los siguientes síntomas, al menos 3 días por semana: Plenitud postprandial molesta y/o saciedad precoz molesta.

Síndrome de dolor epigástrico (SDE):

Incluye, al menos, uno de los siguientes síntomas, por lo menos un día a la semana: Dolor epigástrico molesto y/o ardor epigástrico molesto. (Se habla de “*molesto*”, cuando el síntoma no es suficientemente intenso como para tener un impacto significativo en las actividades cotidianas).

En ambos subtipos, no hay evidencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que podría explicar los síntomas. Los criterios se debe cumplir durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Respecto al tratamiento de la DF, no es intención de este Artículo especial abordarlo. En todo caso, recomendar la lectura de alguna revisión del mismo (6, 7). Puntualizar que, en dependencia del subtipo de DF, puede ensayarse un tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* y los IBP en el SDE, o un agente procinético (levosulpirida, acotiamida, preparado herbal STW-5; eritromicina o azitromicina) en caso de SDP (5).

En casos refractarios, como fármacos de segunda línea, se pueden utilizar psicotrópicos, especialmente antidepresivos, en particular dosis bajas de amitriptilina (ADT) en casos de SDE, cuyo uso parece asociarse con una mejoría significativa de los síntomas dispépticos (8,9) por su efecto antinociceptivo.

Trastornos Funcionales Intestinales (TFI)

Los TFI (10) se caracterizan por el predominio de signos o síntomas de dolor abdominal, hinchazón, distensión y/o alteración de los hábitos intestinales (estreñimiento, diarrea o alternancia de ambos).

Se distinguen de otros trastornos gastrointestinales basándose en su cronicidad (los síntomas llevan más de 6 meses de evolución antes del diagnóstico), en su actividad actual (los síntomas están presentes en los últimos 3 meses), en la frecuencia (síntomas presentes, de media, al menos 1 día a la semana) y por la ausencia de otras anomalías anatómicas, metabólicas o fisiológicas evidentes.

Se clasifican en 5 categorías distintas: *Síndrome del intestino irritable (SII)*, *estreñimiento funcional (EF)*, *diarrea funcional (DF)*, *hinchazón / distensión abdominal funcional (DAF)* y *TFI no especificado*. Nos referiremos a los 4 primeros.

Síndrome del Intestino Irritable (SII)

Definición: Trastorno intestinal caracterizado por dolor abdominal recurrente asociado con la defecación o con un cambio del hábito intestinal, ya sea diarrea, estreñimiento o alternancia de ambos, así como hinchazón o distensión abdominal. Los síntomas deben ocurrir al menos 6 meses antes del diagnóstico y estar presentes durante los últimos 3 meses.

Criterios diagnósticos: Dolor abdominal recurrente (que es el síntoma predominante), al menos 1 día por semana, en promedio, en los últimos 3 meses, asociado con 2 o más de los siguientes criterios:

1. Relacionado con la defecación
2. Asociado a un cambio en la frecuencia de las heces
3. Asociado a un cambio en la forma (aspecto) de las heces

Para definir los diferentes *subtipos* de SII hay que conocer, y tener a mano, la *escala de Bristol* de la forma de las heces (11), que aparece en la Figura 1. Los subtipos son:

-*SII con predominio de estreñimiento (SII-E)*: más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces con forma tipo 1 o 2 de Bristol, y menos de una cuarta parte, heces con forma 6 o 7.

-*SII con predominio de diarrea (SII-D)*: más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces con forma tipo 6 o 7 de Bristol, y menos de una cuarta parte, heces con forma 1 o 2.

-*SII con hábito intestinal mixto (SII-M)*: más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces con forma tipo 1 o 2 de Bristol y más de una cuarta parte, heces con forma 6 o 7.

-*SII sin clasificar (SII-NC)*: pacientes con SII cuyos hábitos intestinales no pueden ser clasificados en ninguna de las tres categorías anteriores.

El tratamiento del SII debe basarse en el tipo de síntomas y su gravedad. Sin entrar en detalles, podría esquematizarse en:

- En el SII-D: Se recomienda una dieta baja en gluten y en FODMAP (carbohidratos fermentables); agonistas opioides (loperamida); quelantes o secuestradores de sales biliares (colestiramina); antibióticos (rifaximina); antagonistas 5-HT₃ (alosetron, ondansetron; no aprobados en nuestro país para esta indicación); agonistas/antagonistas opioides mixtos (eluxadolina; no comercializada en nuestro país).

- En el SII-E: Se recomienda aumentar el consumo de fibra en la dieta, que puede ser de tipo comercial (psyllium); laxantes tipo polietilenglicol (PEG); agonistas de la guanilato-ciclasa (linaclotida); activadores de los canales del cloro (lubiprostona; no comercializada en nuestro país)

Cuando el síntoma predominante es el dolor, que suele ser de difícil manejo, pueden utilizarse espasmolíticos del músculo liso (otilonio, mebeverina, en casos leves); aceite esencial de menta; ADT (amitriptilina y desipramina); ISRS (citalopram, paroxetina, sertralina) y la linaclotida.

Para más información y detalles, se recomienda la lectura de la Revisión técnica de la AGA al respecto (12).

Estreñimiento funcional (EF)

Definición: se trata de un TFI en el que predominan síntomas de defecación dificultosa, infrecuente o incompleta. Estos pacientes no deben cumplir criterios de SII, aunque el dolor y/o la hinchazón abdominal pueden estar presentes, pero sin ser los síntomas predominantes.

Criterios diagnósticos:

A. Presencia de dos o más de los siguientes criterios:

1. Esfuerzo excesivo al menos en el 25% de las deposiciones
2. Heces duras al menos en el 25% de las deposiciones (tipo 1-2 de Bristol)
3. Sensación de evacuación incompleta al menos en el 25% de las deposiciones
4. Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal al menos en el 25% de las deposiciones
5. Se realizan maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en el 25% de las deposiciones
6. Menos de 3 deposiciones espontáneas completas a la semana

B. La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes

C. No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de SII.

Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.

El tratamiento del EF se puede resumir en suplementos de fibra (syllium) y laxantes cuando no es suficiente con la fibra: osmóticos (lactulosa, lactitol, PEG); salinos (citrato de magnesio, sulfato de magnesio, fosfato monosódico y disódico); estimulantes (bisacodilo, picosulfato sódico; derivados de antraquinona, tipo cáscara sagrada, aloe y senósidos).

En un tercer escalón terapéutico están los agentes secretagogos, como la lubiprostona y linaclotida. Finalmente, la prucaloprida, un agonista de los receptores 5-HT₄, mejora la frecuencia y consistencia de las heces en casos de EF grave refractario a otros tratamientos.

Diarrea funcional (DiF)

Definición: La DiF es un TFI caracterizado por la emisión recurrente de heces sueltas o acuosas, cuyo comienzo debe haber ocurrido al menos 6 meses antes del

diagnóstico, y los síntomas deben de estar presentes durante los últimos 3 meses. Estos pacientes no deben de cumplir criterios de SII, aunque el dolor y/o la hinchazón abdominal pueden estar presentes, pero sin ser los síntomas predominantes.

Criterios diagnósticos:

1. Presencia de heces sueltas o acuosas, en más del 25% de las deposiciones, sin que el dolor o la hinchazón abdominal molesta sean los síntomas predominantes.

Los criterios se deben cumplir durante los últimos 3 meses con la aparición de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico. Se excluyen los pacientes que reúnen criterios de SII-D.

En cuanto al tratamiento, pueden ensayarse la loperamida y la colestiramina. Los probióticos, antibióticos (tipo rifaximina) y los antagonistas tipo 5-HT₃ pueden mejorar la diarrea, empíricamente, pero no han sido probados específicamente en estos pacientes.

Hinchazón/distensión abdominal funcional (DAF)

Definición: La DAF se caracteriza por presión/plenitud abdominal recurrentes o sensación de gas atrapado, y/o aumento mensurable de la circunferencia abdominal.

Los pacientes no deben cumplir criterios de otros TFI, aunque pueden coexistir un dolor abdominal leve y / pequeños cambios del hábito intestinal.

Los síntomas deben de haberse iniciado por lo menos 6 meses antes del diagnóstico y la hinchazón o la distensión deben estar presentes durante los últimos 3 meses, como siempre en estos casos.

Criterios diagnósticos: Deben incluir los siguientes (ambos):

1. Se produce hinchazón y / o distensión abdominal recurrente, que predominan sobre otros posibles síntomas, al menos 1 día a la semana, de promedio.
2. No existen criterios diagnósticos suficientes para SII, EF, DiF ni SDP.

Un leve dolor relacionado con la hinchazón abdominal, así como pequeños cambios del hábito intestinal, pueden estar presentes.

En lo referente al tratamiento de este trastorno, siempre difícil, se han utilizado simeticona, aceite de menta, lubiprostona y linaclotida, con resultados variables. La desipramina, junto con la terapia cognitivo-conductual, o el citalopran solo, han dado resultados aceptables.

Dolor gastrointestinal de los trastornos mediados centralmente

El cuadro más frecuente, y el que vamos a revisar, es el síndrome de dolor abdominal mediado centralmente (SDAMC) (13), antes conocido como síndrome de dolor abdominal funcional, que es el resultado de una (hiper)sensibilización a nivel central, con desinhibición de las señales del dolor, más que un aumento de la sensibilidad aferente a nivel periférico. El otro trastorno (D2), la *hiperalgesia gastrointestinal inducida por opiáceos / síndrome del intestino narcótico* no lo vamos a abordar.

Síndrome de dolor abdominal mediado centralmente (SDAMC)

Definición: El SDAMC se caracteriza por dolor abdominal, a menudo grave, frecuentemente recurrente, continuo o casi continuo, que raramente se relaciona con la función intestinal.

Es un cuadro que ocasiona un importante deterioro de la calidad de vida y se asocia con la pérdida de función y actividad en distintos aspectos de la vida diaria, como el trabajo, la intimidad, la vida familiar, el ocio y el autocuidado. Todo ello debe de estar presente al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Debe excluirse que el origen del dolor abdominal se localice en el sistema genitourinario antes de establecer el diagnóstico.

Este tipo de dolor suele distinguirse del ocasionado por otros TFD, como la DF o el SII, por su escasa o nula relación con la ingesta y la defecación.

El SDAMC puede asociarse con otros síntomas somáticos desagradables y con otros síndromes como la fibromialgia y el de fatiga crónica.

Criterios diagnósticos: Debe incluir todo lo siguiente:

1. Dolor abdominal continuo o casi continuo
2. El dolor no está relacionado con eventos fisiológicos, como comer, defecar o la menstruación, o es solo ocasional.
3. El dolor limita (mucho) algunos aspectos de la vida diaria
4. El dolor no es fingido
5. El dolor no se explica por otros TFD, por una lesión estructural ni por ninguna otra condición médica.

El SDAMC se asocia, típicamente, con comorbilidad psiquiátrica, aunque sin un perfil específico.

En lo que respecta al tratamiento farmacológico, se han empleado los ADT (amitriptilina, imipramina, desipramina), que suelen controlar bastante bien el dolor; los ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram) que tienen un efecto analgésico más leve que los anteriores, y los IRSN (duloxetina, venlafaxina), que también pueden tener un efecto beneficioso, al menos teórico.

La combinación de alguno de estos fármacos antidepresivos/antinociceptivos con algún tratamiento psicológico (terapias cognitivo-conductual, psicodinámica, terapia de aceptación y compromiso e hipnoterapia) puede llegar a aumentar la respuesta al tratamiento hasta en un 50%.

La mayor parte de los analgésicos habituales, periféricos (AAS, AINE) producen solo un pequeño beneficio.

Es de esperar que este artículo acerque a los lectores de Medicina Clínica un poco más a los TFD, tan desconocidos y mal entendidos como frecuentes.

REFERENCIAS

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-61
2. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Pract* (1995). 1999;34:31-2, 35-8, 41-2
3. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368–1379
4. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:603-10.
5. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92.
6. Sebastián-Domingo JJ. Integrative medicine in the management of functional dyspepsia. Role of the herbal preparation STW5. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:256-61.
7. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2015;50:125-39
8. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Investigating the directionality of the brain_gut mechanism in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2012;61:1776–1777
9. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazan AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015;149:340–349.
10. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407
11. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4.
12. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014 ;147:1149-72
13. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterology* 2016;150:1408–1419