

## Documento de consenso sobre las dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable (SII)

Francesc Casellas<sup>1</sup>, Rosa Burgos<sup>2</sup>, Ascensión Marcos<sup>3</sup>, Javier Santos<sup>4</sup>, Constanza Ciriza-de-los-Ríos<sup>5</sup>, Álvaro García-Manzanares<sup>6</sup>, Isabel Polanco<sup>7</sup>, María Puy-Portillo<sup>8</sup>, Antonio Villarino<sup>9</sup>, Beatriz Lema-Marqués<sup>10</sup> y M.<sup>a</sup> del Carmen Vázquez-Alfárez<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Comité de Nutrición. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD). Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona. <sup>2</sup>Comité de Nutrición. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD) y Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE). <sup>3</sup>Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) y Sociedad Española de Nutrición (SEÑ). <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>6</sup>Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Servicio Endocrinología y Nutrición. GAI La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. <sup>7</sup>Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN). <sup>8</sup>Sociedad Española de Nutrición (SEÑ). CIBEROBN. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>9</sup>Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA). <sup>10</sup>Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE). <sup>11</sup>Asociación de Enfermeras en Nutrición y Dietética (ADENYD)

Recibido: 01/10/2018 · Aceptado: 04/10/2018

**Correspondencia:** Francesc Casellas. Comité de Nutrición. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD). Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. e-mail: fcasellas@vhebron.net

### RESUMEN

Este documento resume el contenido del documento de consenso sobre las dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable elaborado por el grupo de trabajo de la SEPD, FEAD, SENPE, FESNAD, SEÑ, SEEN, SEGHN, SEDCA y ADENYD. El documento completo está disponible en la web de la SEPD.

El síndrome del intestino irritable es un trastorno funcional digestivo muy prevalente en el que, aparte del farmacológico, el tratamiento dietético y la adquisición de hábitos saludables son básicos para su control. Para facilitar el consejo dietético a estos pacientes en la práctica diaria se ha elaborado el presente documento de consenso sobre el papel de las dietas de evitación en el síndrome del intestino irritable. Para ello se ha recogido la opinión consensuada de diferentes expertos que representan a las principales sociedades científicas nacionales para establecer unas recomendaciones aplicables en la práctica asistencial en los pacientes con síndrome del intestino irritable.

**Palabras clave:** Documento de consenso. Síndrome del intestino irritable. FODMAP. Gluten. Lactosa. Educación para la salud. Dietas exclusión.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad que ha adquirido una gran relevancia en nuestro entor-

no sanitario. Ello es debido a su elevada prevalencia en la población, su carácter crónico, su pronunciado impacto en la vida de los pacientes y la falta de un tratamiento curativo. Precisamente, este último hecho justifica que los pacientes con SII reciban diversos tratamientos de forma continuada. Por dicho motivo, los pacientes y sus facultativos buscan estrategias para controlar los síntomas del SII, que muchas veces pasan por modificar los hábitos dietéticos de los pacientes. En general y de forma cada vez más extendida se están aplicando dietas que excluyen diversos alimentos, algunas de ellas muy drásticas puesto que afectan a alimentos básicos de nuestra alimentación. Ello no siempre se hace con rigor o con criterios científicos o con una monitorización adecuada. Las dietas de exclusión deben utilizarse con prudencia y únicamente cuando estén indicadas, puesto que podrían tener efectos perjudiciales sobre el estado nutricional y la salud en general.

Por dichos motivos, la Fundación Española de Enfermedades Digestivas (FEAD) ha propiciado, junto a la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD), la elaboración de un documento conjunto y consensado sobre las dietas de exclusión en el SII. El presente documento de consenso ha sido elaborado con la participación conjunta de diversas sociedades científicas

Casellas F, Burgos R, Marcos A, Santos J, Ciriza-de-los-Ríos C, García-Manzanares A, Polanco I, Puy-Portillo M, Villarino A, Lema-Marqués B, Vázquez-Alfárez MC. Documento de consenso sobre las dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable (SII). *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(12):806-824.

DOI: 10.17235/reed.2018.5941/2018

*Este documento de consenso se publica simultáneamente en la Revista Española de Enfermedades Digestivas (en español e inglés) y en la revista de Nutrición Hospitalaria (en inglés) debido a su especial interés.*

(Sociedad Española de Patología Digestiva [SEPD], FEAD, Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo [SENPE], FESNAD, Sociedad Española de Nutrición [SEÑ], Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN], Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica [SEGHNP], Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación [SEDCA] y Asociación de Enfermeras en Nutrición y Dietética [ADENYD]), que han aportado su óptica y conocimiento específico. El presente documento va dirigido a todo el espectro de facultativos implicados en la atención a los pacientes con SII, incluidos médicos de Atención Primaria, nutricionistas, gastroenterólogos, pediatras, etc. Además, se ha buscado un formato que sea de fácil lectura y que resulte útil para su aplicación en la práctica asistencial, de forma que se establezca con claridad un consenso sobre para quién, cómo, cuándo y de qué manera hay que utilizar dietas de exclusión en el SII. Las recomendaciones expresadas en el presente documento de consenso están basadas en el conocimiento actual y los consensos de expertos, que están identificados en la bibliografía. Confiamos en que la lectura del presente documento permitirá aclarar conceptos y mejorar la atención a los pacientes con SII aplicando criterios objetivos para la exclusión de la lactosa, gluten o FODMAP (fermentable, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles) en su alimentación.

## BASES BIOLÓGICAS DE LA EXCLUSIÓN ALIMENTARIA EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El tracto gastrointestinal procesa de ocho a nueve litros de fluido/día con una eficiencia de la reabsorción del 98%, de forma que solo entre 100 y 200 ml son eliminados con las heces. El intestino también extrae nutrientes, vitaminas y minerales de materiales ingeridos, excluye antígenos y microbios y excreta desechos gracias a una arquitectura molecular especial en combinación con mecanismos reguladores que incluyen los sistemas autocrino, luminal, paracrina, inmunológico, neuronal y endocrino.

La barrera mucosa intestinal integra la superficie luminal con la microbiota comensal y una capa de moco de más de 100  $\mu\text{m}$  de grosor, el epitelio columnar y la matriz extracelular que se encuentra debajo de ellos, y la lámina *propria*, que contiene el sistema inmune innato y adaptativo y vasos sanguíneos y linfáticos. En el intestino delgado (ID) se logra una amplificación de 600 veces su capacidad de absorción gracias a los pliegues circulares de Kerckring, la arquitectura de vellosidades y criptas y las microvellosidades, que aumentan el área superficial del intestino delgado de 3.300  $\text{cm}^2$  hasta los dos millones de  $\text{cm}^2$  (1).

Las intolerancias alimentarias son muy frecuentes en los trastornos funcionales digestivos (TFD), tanto en la dispepsia funcional como en el SII. Muchos pacientes con SII asocian la ingestión de una amplia gama de alimentos con la aparición de hinchazón y dolor abdominal (2,3) y el 62% hace ajustes dietéticos (4), incluido un consumo reducido de productos lácteos, picantes, trigo, alcohol y ciertas frutas o verduras que tienen un alto contenido en hidratos de carbono y alcoholes de azúcar de cadena corta poco absorbidos y una mayor ingesta de otras frutas ricas en oli-

gosacáridos fermentables, monosacáridos y polioles (FODMAP) (5,6). Hasta un 4,7% de los pacientes pueden tener una enfermedad celiaca latente, y aunque la malabsorción de lactosa y otros azúcares no parece más frecuente en el SII que en la población general, los pacientes a menudo atribuyen sus síntomas al consumo de trigo y lácteos, por lo que deben existir otros mecanismos.

Esto puede ocurrir a través de interacciones directas entre los componentes de la dieta y los receptores de la mucosa intestinal que pueden haber sido sensibilizados, y estar mediados por alteraciones en la capacidad metabólica de la flora intestinal, la secreción de ácidos biliares y enzimas digestivas, la liberación de hormonas intestinales, cambios en la morfología y funcionamiento epitelial (7), alteración de la motilidad colónica y distensión intraluminal, generación de respuestas inmunes o una señalización alterada entre el intestino y el cerebro y factores cognitivos. Por ejemplo, los FODMAP son osmóticamente activos y aumentan el contenido de agua en la luz intestinal. Se fermentan produciendo hidrógeno, dióxido de carbono, metano, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y lactato. Muchos pacientes con SII reportan síntomas en respuesta a productos que contienen gluten o trigo, a pesar de la serología celiaca negativa y la morfología normal del ID, un fenómeno que se ha denominado "sensibilidad al gluten/trigo no celiaca." El gluten puede causar una respuesta inmune leve en pacientes con SII, asociada con respuestas exageradas en nervios entéricos y sensoriales y una función de barrera intestinal comprometida (8,9). Un aumento en la densidad intestinal de fibras sensoriales que expresan el canal de catión potencial del receptor transitorio, los receptores de la subfamilia V (TRPV) -1 en pacientes con SII (10), parece estar implicado en las respuestas a alimentos picantes. Aunque hasta el 20% de pacientes con SII están convencidos de que son alérgicos a ciertos alimentos, la alergia alimentaria mediada por IgE no se ha relacionado de forma convincente con la patogénesis del SII y el papel de las pruebas basadas en la determinación de IgGs contra componentes alimentarios sigue sin estar claro.

### Microbiota bacteriana y capacidad metabólica

La luz del intestino alberga una comunidad de microbios muy diversa y rica, la microbiota intestinal, que se compone principalmente de bacterias, pero también arqueas, hongos, virus y fagos. Aunque se han identificado más de 1.000 especies bacterianas y grandes diferencias interindividuales, la microbiota intestinal consiste en un número limitado de phyla, dominado por Bacteroidetes y Firmicutes, y miembros de Proteobacteria y Actinobacteria (11). Este ecosistema es indispensable para el equilibrio de las respuestas inmunitarias, el funcionamiento del epitelio intestinal, la función de barrera y la capacidad metabólica.

El número de bacterias y la diversidad varían a lo largo del tracto gastrointestinal, con  $(0-10)^3$  bacterias por ml en el estómago ácido, que aumentan hasta alrededor de  $10^5$  por ml en el ID y hasta  $10^{12}$  por ml en el colon (12). Esta composición se ve afectada por el pH intestinal, el oxígeno y la disponibilidad de nutrientes (13). El ID se caracteriza por altos niveles de oxígeno, enzimas digestivas, péptidos antimicrobianos y aumento de la motilidad intestinal. El colon es un ambiente anaeróbico con motilidad reducida y

niveles altos de nutrientes no digeridos. El estilo de vida y la dieta son determinantes de la composición y función de la microbiota (14,15), y los patrones de composición de la microbiota son altamente predictivos del estado de salud (16). La microbiota intestinal exhibe una gran capacidad metabólica, contribuyendo a la síntesis de vitaminas (B y K) y a la conversión de residuos dietéticos, compuestos endógenos (por ejemplo, mucinas), ácidos biliares y xenobióticos (17).

### Metabolismo de los carbohidratos

La fermentación de carbohidratos complejos, tales como fibras y almidones resistentes, resulta, en general, en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente acetato, propionato y butirato. Dado que estos ácidos grasos son combustibles para nuestras células intestinales y sirven como moléculas de señalización a las que respondemos, se consideran beneficiosos. Los pacientes con SII tienen concentraciones significativamente mayores de acetato y propionato en sus heces en comparación con los controles (18), lo que podría asociarse con los síntomas del SII. Una gran variedad de bacterias pueden producir butirato como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* y *Roseburia intestinalis* (19). La fermentación del propionato puede ser realizada por *Bacteroides sp* y *Veillonella sp*, aunque el propionato se transporta a través de la vena porta al hígado, donde se puede utilizar. La fermentación de propionato a menudo resulta en la producción simultánea de acetato por una gran variedad de microbios en el intestino, aunque para algunas bacterias, como *Ruminococcus obeum*, el acetato es su principal producto de fermentación (20). La fermentación de carbohidratos también resulta en la producción de hidrógeno y dióxido de carbono. Por lo tanto, la alteración en el manejo de los gases intestinales descrita consistentemente en el SII podría estar relacionada con la aparición de disbiosis.

El hidrógeno puede servir como fuente de energía para una variedad de microbios, incluidos arqueas metanogénicas, acetógenos reductivos y reductores de sulfato. *Methanobrevibacter smithii* es el metanógeno más común en el intestino humano. Los reductores de sulfato también pueden usar hidrógeno como fuente de energía, lo que resulta en la formación de sulfuro, un componente tóxico que se considera nocivo para nuestra salud.

Aunque los volúmenes relativos de gases derivados del intestino excretados en la respiración se han utilizado para relacionar los síntomas de los TFG con la fermentación microbiana *in situ* en el intestino, se debe apreciar que la alimentación cruzada entre diferentes poblaciones microbianas puede alterar las concentraciones relativas de hidrógeno, metano y sulfuro en la respiración; por ejemplo, la metanogénesis del hidrógeno dará como resultado una caída del volumen de gas.

### Metabolismo de las proteínas

Aunque la mayoría de las proteínas son digeridas y absorbidas por el ID, una dieta alta en proteínas podría conducir a la aparición de importantes cargas de proteínas en el colon. Aunque menos estudiada que la fermentación de

carbohidratos, la fermentación microbiana de proteínas es considerada como potencialmente dañina para la salud ya que puede generar productos tóxicos como aminas y amoniaco, N-nitroso, azufre y compuestos fenólicos (21). La exposición epitelial prolongada a estas moléculas puede provocar cambios patológicos, incluida la carcinogénesis. Las fuentes potenciales de proteínas para la fermentación incluyen la dieta y compuestos derivados del huésped. Dado que las bacterias favorecen la fermentación de carbohidratos sobre la proteica, se ha especulado que las dietas ricas en proteínas y pobres en carbohidratos, como las dietas occidentales típicas, pueden promover la fermentación proteica en el intestino. Un estudio reciente mostró que las concentraciones de proteasas fecales eran más altas en los pacientes con SII y diarrea en comparación con los controles sanos, lo que sugiere un metabolismo proteico aumentado en el colon (22).

### Metabolismo de los lípidos

A diferencia de los carbohidratos y las proteínas, no se cree que la grasa llegue a la microbiota del colon. Un efecto indirecto de la asimilación de grasas en la dieta es su facilitación de la difusión de componentes bacterianos, como los lipopolisacáridos, a través del epitelio, lo que podría conducir a una inflamación de bajo grado (23).

Son muchos los estudios que evidencian que la microbiota se altera en los pacientes que sufren SII (24). *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila* parecen reducidos en el SII mientras que grupos potencialmente patógenos como Proteobacteria están elevados en el SII. Sin embargo, no hay consenso sobre la naturaleza de las especies microbianas que se correlacionan de forma consistente (positiva o negativamente) con las manifestaciones clínicas del SII. Por lo tanto, es evidente que los estudios longitudinales, que implican un muestreo repetido de la microbiota, serán cruciales para diferenciar causa de consecuencia o coincidencia. Dichos estudios podrían incluir intervenciones con dietas específicas o suplementos dietéticos, intervenciones farmacológicas específicas o terapias novedosas como el trasplante de microbiota fecal.

### Ácidos biliares (AB)

Los AB principales, ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, se sintetizan a partir del colesterol en los hepatocitos, conjugados con taurina y glicina, y se excretan en la bilis. En el ID, los AB juegan un papel central y crítico en la digestión y absorción de las vitaminas liposolubles y grasas. Una circulación enterohepática altamente eficiente asegura la conservación de AB secretados, con menos del 10% de pérdida en las heces. Aunque una fracción de los AB se absorbe pasivamente, el medio principal de conservación es la absorción activa a través del transportador dependiente de sodio ubicado en la superficie apical de los enterocitos en el íleon terminal. La absorción ileal de AB y la secreción en el hígado están estrechamente relacionadas a través de un bucle de retroalimentación mediado, en parte, por el factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF 19) secretado por el enterocito ileal en respuesta a altas concentraciones intracelulares de AB. La secreción de FGF 19 está, a su vez, mediada por el receptor nuclear farnesoide X (25). El FGF 19, a su vez,

se une al receptor FGF 4 y su correceptor, Klotho-b (KLB), en los hepatocitos para inhibir el citocromo P450 7A1, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de AB (26).

Como AB primarios, atraviesan el intestino delgado y aproximadamente el 15% se desconjuga por la microbiota; la pequeña fracción de AB primarios que entra en el colon se desconjuga por bacterias colónicas y son transformados por la 7-hidroxilasa bacteriana en AB secundarios, ácido desoxicólico y ácido litocólico, respectivamente. Mientras que el ácido litocólico se absorbe mínimamente, hasta el 50% del ácido desoxicólico se reabsorbe y reconjuga en el hígado para entrar en la bilis.

Los AB tienen una variedad de efectos fisiológicos de relevancia para los TFG, incluidos los efectos sobre la motilidad, la secreción intestinal, la permeabilidad de la mucosa y la sensación visceral (27,28). El primer paso en el metabolismo bacteriano de los AB se lleva a cabo mediante la hidrolasa de sal biliar, que desconjuga los AB primarios conjugados para liberar AB primarios y aminoácidos libres; los primeros pueden experimentar una serie de transformaciones enzimáticas adicionales, tales como deshidroxilación, deshidrogenación y sulfatación, para producir AB secundarios o terciarios (29).

El consumo de dietas ricas en grasas estimula la secreción de AB y puede aumentar la secreción colónica de agua y la actividad motora y alterar la microbiota en el SII. Así, los niveles fecales de AB se han asociado con la forma y frecuencia de las heces, con una deficiencia relativa de AB en pacientes con SII y estreñimiento (30) y con un exceso en pacientes con SII y diarrea (31). Se ha demostrado que la malabsorción primaria de AB afecta al 32% de las personas con diarrea inexplicada y puede ser aún más prevalente entre las personas con SII y diarrea (32).

## UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA EXCLUSIÓN ALIMENTARIA EN EL SII

El SII es un trastorno funcional gastrointestinal muy frecuente, con una alta prevalencia que se estima entre el 10 y el 20% (33,34). Esta entidad supone, además, un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes (34,35).

El diagnóstico de SII se establece mediante una cuidadosa historia clínica que incluye el cumplimiento de los criterios de Roma IV (Tabla 1), la exclusión de signos y síntomas de alarma (Tabla 2) y la realización de los exámenes complementarios que se requieran de forma individualizada para cada paciente (36). A su vez, este síndrome se clasifica en cuatro subtipos según el patrón defecatorio predominante (escala de Bristol): SII predominio estreñimiento (SII-E), predominio diarrea (SII-D), mixto (SII-M) y no clasificado (SII-NC) (37).

El dolor y la distensión abdominal son los síntomas predominantes en el SII, asociados con alteración del ritmo intestinal (estreñimiento o diarrea). Los síntomas pueden variar en intensidad a lo largo del tiempo. Por ello, y para establecer un diagnóstico correcto, es preciso excluir otras enfermedades intestinales y extraintestinales y/o derivadas de la toma de fármacos que originen síntomas similares al SII. Todo esto requiere de la realización de una anamnesis y exploración física exhaustiva (36).

Numerosos estudios señalan el papel potencial de la dieta como desencadenante de los síntomas de SII (38,39). Se estima que el 84% de los pacientes diagnosticados de SII relacionan la aparición o el agravamiento de sus síntomas con la ingesta de al menos un tipo de alimento (40).

**Tabla 1.** Criterios de Roma IV para el diagnóstico de síndrome del intestino irritable (SII)

Dolor abdominal recurrente, como media, al menos un día a la semana en los últimos tres meses relacionado con dos o más de los siguientes criterios:

- Se relaciona con la defecación
- Se asocia a un cambio en la frecuencia de las deposiciones
- Se asocia a un cambio en la forma (aparición) de las deposiciones

Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo seis meses antes del diagnóstico

En el SII-E:	En el SII-D:	En el SII-M:	En el SII-no clasificado:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25% de las deposiciones duras (Bristol 1-2) y &lt; 25% con heces líquidas (Bristol 6-7)</li> <li>• El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en los días con al menos una deposición alterada</li> <li>• El predominio de estreñimiento solo puede ser establecido cuando el paciente es evaluado sin tomar medicación para tratar alteraciones del hábito intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y &lt; 25% de deposiciones duras (Bristol 1-2)</li> <li>• El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en los días con al menos una deposición alterada</li> <li>• El predominio de diarrea solo puede ser establecido cuando el paciente es evaluado sin tomar medicación para tratar alteraciones del hábito intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 25% deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y &gt; 25% deposiciones duras (Bristol 1-2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Líquidas (Bristol 6-7) y &lt; 25% deposiciones duras (Bristol 1-2)</li> </ul>

**Tabla 2. Criterios de alarma**

- Antecedentes familiares o personales de cáncer colorrectal, poliposis intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celiaca
- Inicio de los síntomas a partir de los 50 años
- Cambios recientes del ritmo defecatorio habitual
- Presencia de signos y síntomas que pueden indicar organicidad:
  - Síntomas nocturnos
  - Fiebre
  - Anemia, leucocitosis
  - Pérdida de peso no intencionada y no explicable por otras causas
  - Sangre en heces
  - Dolor abdominal importante
  - Exploración física con datos patológicos como: masa abdominal palpable, visceromegalias, adenopatías, bocio, tacto rectal patológico, etc.

En consecuencia, las modificaciones o restricciones dietéticas son el mecanismo más frecuentemente empleado por los pacientes para tratar de controlar los síntomas, de forma que en el 62% de los casos, los pacientes restringen su dieta sin el consejo del gastroenterólogo o el nutricionista (40,41), encontrándose entre las restricciones más frecuentes la exclusión de alimentos con lactosa, trigo, ciertas frutas y verduras. Ello obliga a incluir en la historia clínica una detallada historia dietética sobre el papel de determinados alimentos o sus componentes como factores causales de los síntomas (Tabla 3).

Podría pensarse, por lo expuesto anteriormente, que la realización de una prueba de provocación o de exclusión de posibles sustancias de la dieta desencadenantes de los síntomas durante un periodo de tiempo podría ser un criterio diagnóstico más a considerar en el SII.

Los pacientes con SII no presentan mayor incidencia de malabsorción de lactosa que la población control, pero sí manifiestan con más frecuencia síntomas de intolerancia. Esto conlleva que actualmente se considere de utilidad intentar una dieta restrictiva en lactosa para evaluar la evolución de los síntomas.

En este sentido, se ha señalado recientemente que la prevalencia del SII se ha incrementado de forma paralela al consumo de fructosa, de alimentos procesados y de aditivos. Berg LK y cols. (42) han propuesto un instrumento diagnóstico para evaluar la intolerancia a la fructosa. Se basa

en una escala analógica visual para registrar los síntomas después de una dieta pobre en fructosa y después de una prueba de provocación con la misma sustancia. Los autores señalan que esta herramienta diagnóstica, comparada con el test de hidrógeno espirado, presenta una sensibilidad de 0,84, especificidad de 0,76, VPP de 0,83 y VPN de 0,79. Por ello, la dieta de exclusión de fructosa y test de provocación posterior podría ser una nueva herramienta para el diagnóstico de estos pacientes.

También podría plantearse una dieta restrictiva en FODMAP (43) como prueba diagnóstica para la evaluación de los síntomas, aunque este aspecto no ha sido evaluado.

Por otra parte, habría que considerar en qué subtipo de SII es útil este tipo de herramienta basada en la exclusión/provocación dietética. Además, esta estrategia podría mejorar también los síntomas en otras enfermedades (enfermedad celiaca [EC], sensibilidad no celiaca al gluten y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras) (44,45), por lo que su precisión diagnóstica estaría por determinar.

En conclusión, el diagnóstico del SII y sus subtipos se basa en la identificación de los criterios diagnósticos (actualmente Roma IV) y la exclusión de datos de alarma. Una adecuada historia dietética es fundamental para completar el diagnóstico y dirigir el tratamiento. A pesar de que las dietas de exclusión y posterior provocación con ciertos alimentos relacionados con los síntomas en el SII pueden ser prometedoras como herramienta diagnóstica, no están

**Tabla 3. Historia clínica en SII**

- Criterios Roma IV (Tabla 1)
- Exclusión de síntomas y signos de alarma (Tabla 2)
- Diagnóstico diferencial con otras enfermedades y fármacos que provoquen síntomas similares al SII
- Exploración física detallada
- Valoración de síntomas que apoyan el diagnóstico:
  - Cronicidad de los síntomas
  - Asociación con otros trastornos funcionales digestivos y no digestivos
  - Determinantes psicológicos
  - Historia dietética: posibles alimentos o componentes de los mismos que desencadenen los síntomas

estandarizados el tiempo de exclusión y posterior provocación, con qué sustancias debe realizarse, ni su precisión diagnóstica.

## EXCLUSIÓN DE FODMAP EN EL SII

### Evidencia científica

En el tratamiento dietético del SII existe lo que se llama la primera y la segunda línea de intervención. La primera línea de intervención consiste en seguir un patrón regular de alimentación realizando cinco o seis comidas, limitar el alcohol, la cafeína, los alimentos especiados, la grasa y los alimentos que producen gases, y distribuir la fibra a lo

largo del día. La segunda línea consiste en seguir una dieta reducida en FODMAP (46,47).

Este tipo de tratamiento dietético consta de dos fases: una primera fase, en la que se practica una restricción severa de FODMAP durante 4-8 semanas, seguida de una segunda fase en la que van reintroduciendo los alimentos inicialmente retirados, de acuerdo con la tolerancia de cada persona, con el fin de ir comprobando la tolerancia individual, de manera que la dieta sea lo menos restrictiva posible (metodología "top-down") (48). Aunque este es el tratamiento más frecuente, el manejo de la cantidad de FODMAP en la dieta también puede hacerse en sentido inverso (metodología "bottom-up"), es decir, en primer lugar se restringen solo aquellos alimentos con cantidades bastante elevadas de FODMAP y después se continúa restringiendo

**Tabla 4.** Alimentos desaconsejados con alto contenido en FODMAP

Alimentos desaconsejados con alto contenido en FODMAP	
Fructosa	Fruta: manzana, plátano maduro, mango, pera, fruta en conserva, sandía Edulcorantes: fructosa, jarabe de maíz alto en fructosa Concentrados de frutas. Zumos de frutas, fruta deshidratada Miel Sirope de maíz
Lactosa	Leche (de vaca, oveja y cabra). Yogur Quesos: quesos blandos no curados. Natillas Helados
Fructanos	Verduras: ajo, alcachofa, berenjena, brócoli, col, coles de Bruselas, cebolla, escarola, espárragos, puerro, remolacha Cereales: trigo y centeno consumidos en grandes cantidades (ej. pan, galletas, cuscús, pasta) Fruta: chirimoya, caqui, sandía
Galactanos	Legumbres: alubias, garbanzos, lentejas
Polioles	Fruta: aguacate, albaricoque, cereza, ciruela, ciruela pasa, lichi, manzana, melocotón, nectarina, pera, sandía Verduras: coliflor, champiñón, maíz dulce, pimiento verde Edulcorantes: sorbitol, manitol, xilitol
Alimentos permitidos	
Frutas	Plátano, arándano azul, arándano rojo, uvas, pomelo, melón, kiwi, limón, lima, mandarina, naranja, fruta de la pasión, papaya, piña, frambuesa, fresa, ruibarbo Con consumo moderado: aguacate, cereza, coco, mora
Verduras	Aceitunas, acelga, achicoria, apio, brotes de bambú, brotes de soja, calabacín, calabaza, cardo, cebollinos, endibias, judías verdes, lechuga, maíz, patata, pepino, pimentón, rábanos, tomate, zanahoria
Especias	Albahaca, chile, cilantro, jengibre, hierba de limón, menta, orégano, tomillo, romero, perejil
Lácteos	Leche Leche sin lactosa*, bebida de arroz*, bebida de soja* bebida de avena* Quesos: quesos curados, Brie y Camembert Yogur sin lactosa Sustitutos de helado: sorbetes, gelatinas
Edulcorantes	Azúcar (sacarosa) en pequeñas cantidades, glucosa, edulcorantes artificiales que no terminen en "ol" Sirope de arce Melaza
Cereales	Arroz, avena, mijo, polenta, quinoa, trigo sarraceno

\*Comprobar aditivos.

**Tabla 5. Criterios diagnósticos de enfermedad celiaca**

Regla 4 de 5
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síntomas típicos de enfermedad celiaca               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejemplos: diarrea crónica, retraso crecimiento en niños, anemia ferropénica</li> </ul> </li> <li>2. Anticuerpos séricos de celiacía de clase IgA positivos a títulos altos               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 x valor superior de la normalidad (clase IgG en sujetos con déficit de IgA)</li> </ul> </li> <li>3. Haplotipos HLA-DQ2 o DQ8c               <ul style="list-style-type: none"> <li>• También con solo la mitad del heterodímero (HLA-DQB1*02positivo)</li> </ul> </li> <li>4. Enteropatía tipo celiaco en la biopsia de intestino delgado               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluidas lesiones Marsh 3, lesiones Marsh 1-2 asociadas a serología celiaca positiva a títulos bajos/altos, o lesiones Marsh1 a 3 asociadas a depósitos subepiteliales de IgA</li> </ul> </li> <li>5. Respuesta a la dieta sin gluten               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta clínica e histológica en pacientes con serología negativa</li> </ul> </li> </ol>

alimentos con contenidos algo menores de FODMAP, hasta llegar al nivel de tolerancia (48).

Se entiende como dieta pobre en FODMAP aquella con un bajo contenido en oligosacáridos fermentables (fructooligosacáridos, galactooligosacáridos), disacáridos (lactosa), monosacáridos (fructosa) y polialcoholes (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol) (49). Los fructanos y los fructooligosacáridos se encuentran presentes de manera natural en alimentos como el ajo y el trigo, los galactooligosacáridos en las legumbres, la lactosa en productos lácteos, la fructosa en algunas frutas como manzana y pera y los polialcoholes en frutas con huesos. En la tabla 6 se recogen los alimentos que deben ser eliminados en una dieta pobre en FODMAP y los alimentos permitidos.

Estos compuestos pueden pasar sin ser absorbidos al colon, donde incrementan el contenido de agua en la luz intestinal debido al incremento de la carga osmótica que producen. Además, inducen la producción de gas debido a la fermentación. Todo ello produce la distensión abdominal y hace que se manifiesten los síntomas del SII (50-52).

Recientemente, la British Dietetic Association ha publicado una revisión sistemática en la que se analizan ensayos controlados aleatorizados publicados desde enero de 1985 hasta octubre de 2015 (53). Tras el análisis de siete ensayos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos por los autores, se observó que el seguimiento de una dieta baja en FODMAP durante tres, cuatro o seis semanas (54-57) mejoraba los síntomas del SII asociado a diarrea y mixto, pero no el asociado a estreñimiento, con un nivel de

evidencia B. Por otro lado, una dieta reducida en fructosa mejoraba el dolor abdominal, la hinchazón y la frecuencia de la defecación al cabo de cuatro semanas (58). La evidencia de este estudio es menor, de tipo C. En lo que respecta a la comparación de la eficacia de una dieta pobre en FODMAP y de las pautas dietéticas del National Institute for Health Care, se ha visto con un nivel de evidencia C que los efectos son similares (56). También se ha demostrado con un nivel de evidencia C que la eficacia de una dieta baja en FODMAP es similar a la administración de probióticos (*L. rhamnosus GG*) en el caso del SII diarreico y mixto con predominio de diarrea (55).

Debido a la dificultad para diseñar de manera correcta un estudio ciego, randomizado con un largo periodo de intervención, la evidencia científica disponible hasta el momento es limitada (59). Las principales limitaciones de los estudios publicados son: a) falta de un grupo control adecuado; b) falta de estudios ciegos; c) periodos de tratamiento demasiado cortos; y d) número reducido de individuos en los estudios (60). No obstante, y pese a ello, algunos países como Japón y Reino Unido han incluido este tipo de dieta en las pautas para el tratamiento del SII.

Es importante señalar que las dietas bajas en FODMAP son muy restrictivas. Por ello pueden producir una reducción de la ingesta de ciertos componentes dietéticos como calcio y fibra. Así, con el fin de conseguir que pese a las restricciones la dieta no sea deficitaria, es necesario que el tratamiento con este tipo de dietas esté controlado por dietistas experimentados. Estos proporcionarán al paciente una adecuada información, tanto verbal como escrita, acer-

**Tabla 6. Criterios diagnósticos de la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)**

1. La ingesta de gluten condiciona la aparición de síntomas intestinales y extraintestinales de manera rápida
2. Los síntomas desaparecen rápidamente al retirar el gluten de la dieta
3. Resultados negativos de IgE y test cutáneos frente al trigo
4. Serología negativa para enfermedad celiaca (ac IgA antiEmA, antiTG2)
5. Anticuerpos IgG antigliadina positivos en el 50% de los pacientes
6. Biopsias duodenales normales o con incremento moderado de linfocitos intraepiteliales
7. Haplotipo HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 positivo en el 40% de los pacientes

ca de los alimentos ricos en FODMAP y de las alternativas posibles para conseguir una dieta equilibrada (61).

Un aspecto importante a tener en cuenta respecto al seguimiento de dietas pobres en FODMAP es la microbiota intestinal. Una dieta pobre en FODMAP puede modificar la composición de la microbiota. La reducción de fructanos y galactooligosacáridos puede conducir a la reducción de la cantidad de bacterias beneficiosas para el organismo en la microbiota intestinal. En este sentido, dos estudios han demostrado que la dieta baja en FODMAP seguida durante 3-4 semanas produce una disminución de Bifidobacterias (55,62). Este es un dato de interés, ya que se ha demostrado que los pacientes que sufren SII presentan un contenido reducido de Bifidobacterias en las heces (55,62,63) y que hay una relación negativa entre la abundancia fecal de estas bacterias y el dolor abdominal (64-66). Por tanto, en el caso de que la disbiosis sea una causa del SII, aunque todavía no existe una evidencia clara que apoye esta hipótesis, el efecto de una dieta baja en FODMAP sería contraproducente. Estas dietas también producen una reducción de las bacterias que producen butirato y un incremento de las bacterias que degradan mucus. No obstante, la trascendencia clínica de estos cambios es todavía desconocida. Tampoco se dispone de datos suficientes para saber si estas alteraciones negativas en la microbiota intestinal podrían evitarse con la utilización conjunta de estas dos estrategias, una dieta baja en FODMAP y administración de probióticos.

Como se ha indicado anteriormente, tras la remisión de los síntomas por la restricción de FODMAP se inicia una fase de reintroducción de alimentos que contienen estos compuestos. Existen datos que indican que el 75% de los pacientes pueden reintroducir FODMAP manteniendo un buen control de los síntomas del SII y continuar así con tan solo una restricción moderada. No obstante, la evidencia a este respecto es todavía limitada. Finalmente, cabe hacer mención al hecho de que, si bien una dieta baja en FODMAP puede mejorar los síntomas del intestino irritable y, por tanto, cabe esperar que mejoren la calidad de vida del paciente, hay que tener en cuenta que también puede contar con aspectos negativos como el coste económico, la carga de su implementación y el impacto sobre la vida cotidiana de los pacientes, como, por ejemplo, sobre la costumbre de comer fuera de casa. Esto finalmente puede suponer una reducción de la calidad de vida.

### ¿A quién recomendar?

A pacientes con SII tipo diarreico y mixto que no hayan respondido al tratamiento con la dieta estándar recomendada para el SII en las guías NICE (seguir un patrón de comida regular, evitar comidas copiosas y reducir la ingesta de grasa, fibra insoluble, cafeína y alimentos que producen gases como las legumbres, las coles y la cebolla). Nivel de evidencia B. Grado de recomendación B.

### ¿Restricción completa o parcial?

Si se sigue la aproximación "top-down", durante las primeras 4-8 semanas y hasta remisión de los síntomas, la exclusión de los FODMAP ha de ser completa. Después se realiza la reintroducción controlada de los alimentos ricos

en FODMAP hasta el grado de tolerancia del paciente. Suele aplicarse en el caso de pacientes que habitualmente no consuman grandes cantidades de FODMAP, sean muy sintomáticos o prefieran esta aproximación. Nivel de evidencia B. Grado de recomendación B.

Si se sigue la aproximación "bottom-up", la exclusión de los FODMAP es parcial, empezando por los alimentos más ricos en FODMAP, durante 4-8 semanas, y hasta llegar al nivel de tolerancia del paciente. Suele aplicarse en el caso de pacientes que consuman gran cantidad de FODMAP, que tengan síntomas moderados o que prefieran esta aproximación.

### ¿Durante cuánto tiempo?

La fase de exclusión estricta de FODMAP de la dieta durará alrededor de 4-8 semanas. Tras este periodo, se procederá a la exposición gradual y controlada de cada grupo de FODMAP durante tres días para identificar la tolerancia individual. Grado de evidencia B. Grado de recomendación B.

### ¿Reintroducción dieta normal?

Tras identificar el nivel de tolerancia del paciente a los distintos FODMAP, se adaptará el contenido de FODMAP de la dieta a dicho nivel para poder realizar las mínimas restricciones dietéticas posibles y minimizar los posibles efectos deletéreos sobre la microbiota, el metabolismo de los colonocitos y el estado nutricional del paciente a largo plazo.

### ¿Con qué control?

La implementación de la dieta baja en FODMAP deberá hacerse bajo la supervisión de un dietista experimentado y especializado en gastroenterología. Grado de evidencia B. Grado de recomendación B.

Se recomienda identificar cualquier déficit nutricional previo a la realización de la dieta baja en FODMAP, suplementando en caso de déficit, y hacer el seguimiento durante todo el periodo de intervención. Además, se debe monitorizar la ingesta de fibra, calcio, hierro, zinc, ácido fólico y vitamina D durante la realización de la dieta baja en FODMAP, especialmente en aquellos pacientes que por motivos económicos no puedan tener acceso a alimentos alternativos bajos en FODMAP.

## EXCLUSIÓN DE LA LACTOSA EN EL SII

### Evidencia científica

La intolerancia a la lactosa es un trastorno que aparece después de la ingestión de la lactosa si existe una deficiencia de lactasa. Esta deficiencia puede provocar una malabsorción de lactosa cuando el azúcar no absorbido que llega al colon es fermentado por las bacterias colónicas generando gases (hidrógeno, metano, etc.). Como consecuencia, pueden aparecer diversos síntomas de intolerancia, tales como dolor abdominal, distensión, borborrigmos, diarrea e incluso vómitos (69).



La intolerancia a la lactosa puede ser por deficiencia primaria o secundaria de lactasa:

- *Deficiencia primaria de lactasa*: causada por un descenso fisiológico de la secreción de lactasa que sucede con la edad en todos los mamíferos, aunque en los seres humanos se han desarrollado mutaciones genéticas que permiten la secreción durante la vida adulta, en particular en algunas razas como la caucásica.
- *Deficiencia secundaria de lactasa*: se debe a una deficiencia de lactasa en las personas que mantienen la secreción de lactasa en la vida adulta como consecuencia de enfermedades que provocan lesión de la pared del ID. Entre estas, cabe destacar la EC, la sensibilidad al gluten no celiaca, la enfermedad de Crohn, la infección gastrointestinal, las enteropatías sensibles a proteínas de leche de vaca, algunos medicamentos como AINE, antibióticos, etc. y otras causas como gastropatía, giardiasis, malnutrición, síndrome carcinoide, etc. (68,69).

La malabsorción e intolerancia a la lactosa afecta a un gran porcentaje de la población. En España se calcula que la padece un 15% en las poblaciones del norte y sobre un 40% en las regiones del sur, y es aún más frecuente en inmigrantes de Suramérica o África (70,71).

Cabe citar aquí la posible incidencia de la intolerancia a la lactosa en las personas que presentan SII. Un reciente estudio muestra que la malabsorción de lactosa es tan frecuente en las personas sanas como en los que presentan SII, sin embargo, la intolerancia asociada a esta malabsorción es más intensa en el segundo grupo de pacientes.

En dicho estudio se seleccionó un grupo de pacientes con SII y otro de voluntarios sanos. A ambos grupos les hicieron un test de hidrógeno espirado tras sobrecarga de lactosa, con lo que midieron el nivel de malabsorción, y también les hicieron una medición del perímetro abdominal antes y después de la prueba para valorar de otra forma objetiva la formación de gas intestinal. Los resultados han mostrado que, a iguales niveles de malabsorción medidos con hidrógeno espirado, los pacientes con SII comparados con los sanos tuvieron más síntomas y estos, además, fueron más intensos. El estudio concluye que los pacientes con SII no tienen más grado de malabsorción de lactosa que la población general, pero sí mayor grado de intolerancia, ya que son especialmente hipersensibles y, por lo tanto, en ellos los síntomas son más intensos y sobre todo "peor vividos" que en la población general (72).

Con ello podemos considerar que existe evidencia científica de que la exclusión de la lactosa puede ser eficaz en la mejoría del SII.

### ¿A quién recomendar?

Recomendar la exclusión de lactosa en caso de detección de síntomas relacionados con el consumo de lácteos o en caso de evidencia de malabsorción de la misma.

### ¿Completa o parcial?

En el caso de la lactosa, la exclusión puede ser parcial, para posteriormente ir observando cómo reacciona el pacien-

te a la misma y poder incrementar dicha ingesta, pero lo aconsejable es que empecemos por una retirada completa y después ir siguiendo con la vigilancia nutricional correspondiente a su evolución (73).

### ¿Durante cuánto tiempo?

El tiempo de exclusión no puede ser fijado de antemano; se puede evaluar la respuesta a la exclusión temporal al cabo de 4-8 semanas.

Los alimentos con lactosa que debemos evitar son:

- La leche humana, que contiene alrededor del 9% de lactosa.
- La leche de vaca que ha sido procesada contiene al menos un 4,7% de lactosa.
- La leche cruda de otros mamíferos contiene porcentajes similares.
- Según cuál sea el proceso de preparación de la mantequilla, se puede considerar alimento con lactosa o no, ya que algunos procesos separan los componentes acuosos presentes en la leche de los componentes grasos.
- Las personas intolerantes pueden tolerar el yogur que ha sido preparado de manera tradicional debido a que las bacterias utilizadas para su producción contienen lactasa.
- Los quesos duros que se preparan de forma tradicional y los quesos añejos suaves, ya que el proceso de fermentación y la grasa contenida en el queso disminuyen la cantidad de lactosa que posee.
- Además, los métodos tradicionales que se utilizan para envejecer el queso (más de dos años) disminuyen su contenido en lactosa hasta casi hacerla desaparecer.

Esto puede cambiar en aquellos quesos que son fabricados de manera moderna. Otros alimentos que debemos evitar son la crema pastelera, la nata líquida, los purés comerciales, las salsas bechamel, el pan de molde y los batidos de frutas.

### Reintroducción dieta normal

Esta debe ser introducida poco a poco y cuando se vea que la ingestión de productos con lactosa es paulatinamente bien tolerada y con unos síntomas que no indiquen que el SII empeore por esta ingestión de lactosa. De todas formas, aunque la causa del SII no sea la malabsorción de lactosa, los pacientes con SII e intolerancia a la lactosa sí que se benefician sintomáticamente de la exclusión de la lactosa.

La vigilancia nutricional nos hará llegar a conseguir un equilibrio entre la posible intolerancia a la lactosa y el SII.

## EXCLUSIÓN DEL GLUTEN EN EL SII

### Evidencia científica

El SII es una enfermedad con una prevalencia del 7-25% (74,75). Se manifiesta por síntomas abdominales sin causa

orgánica clásicamente relacionada con la comida, el 90% de los pacientes lo relacionan con algún alimento y 2/3 hacen restricciones (76). Uno de los alimentos es el gluten (parte proteica de ciertos cereales como el trigo, la cebada y el centeno), que provoca síntomas similares en la EC.

En pacientes con SII que mejoran con una dieta sin gluten (DSG) debemos descartar trastornos relacionados con el gluten (77). Un 30% de celíacos fueron antes categorizados como SII (78,79), y se describen tasas elevadas de diagnóstico final de EC (2-42%) y sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) (52-93%) (80). La prevalencia de EC en biopsia duodenal en individuos con sospecha de SII puede ser cuatro veces superior a la esperada (81).

Los trastornos relacionados por el gluten se dividen en tres:

1. **Alergia al trigo:** reacción alérgica al gluten mediada por eosinófilos a nivel intestinal. No existe predisposición genética, su diagnóstico es claro y la exclusión del gluten puede salvar la vida evitando una anafilaxia (82).
2. **EC:** enfermedad autoinmune sistémica mediada por autoinmunidad adquirida (linfocitos-T), de afectación primariamente digestiva, en individuos genéticamente susceptibles (HLA DQ2/8) (83). Su prevalencia del 1-3% ha aumentado en los últimos años al mejorar el diagnóstico (Tabla 7). En adultos puede generar tanto diarrea como estreñimiento, por lo que puede afectar a pacientes categorizados como SII de los tres grupos (84). La exclusión del gluten corrige sintomatología, evita complicaciones y mejora calidad de vida (85).
3. **Sensibilidad al gluten no celíaca:** mediada por inmunidad innata con fallo de respuesta adaptativa, puede existir infiltrado linfocítico duodenal y no conlleva complicaciones (Tabla 6). Su prevalencia en España ha llegado a estimarse del 10% (86). Existe discrepancia en su definición y hasta un 30% de los pacientes con SGNC en las primeras series podrían ser EC con criterios actuales (80,87,88).

En una revisión de adultos diagnosticados como SGNC (89) se observó gran heterogeneidad de los estudios: dosis de gluten variables (2-52 gramos/día), periodo (1-6 semanas) y diferentes placebo empleados. Concluyen que más del 80% de los diagnosticados como SGNC no lo serían tras un estudio doble ciego controlado con placebo.

Además los síntomas de la SGNC pueden ser desencadenados por otras proteínas del trigo distintas al gluten, por carbohidratos de cadena corta (FODMAP) o por ATI (inhibidores de amilasas y proteasas que contiene el trigo). De ahí que Guandalini y Polanco (90) hayan propuesto utilizar el término de "síndrome de intolerancia al trigo".

La mayoría de estudios en SGNC encuentran mejoría del grupo placebo, pero solo el 16% mostró síntomas relacionados con el gluten y un 40% mejoró con placebo (94), conocido como "efecto nocebo". Estadísticamente, este efecto puede evitarse pero en ninguno se realizó este ajuste. En estudios en SII sobre intolerancias alimentarias, 2/3 podrían haber tenido un efecto nocebo (90). En el estudio de Barmeyer (91), más del 50% de los pacientes que no mejoraron con DSG mantenían la dieta al año a pesar de ello.

Varios estudios con DSG en pacientes con SII-diarrea han observado disminución del número de deposiciones hasta en el 60% (92,93) con mejoría de permeabilidad intestinal (92,94) y cambios epiteliales mediante endomicroscopia (95).

En un estudio en pacientes con SII (88), con una primera fase de DSG durante cuatro semanas, después se aleatorizaron a recibir cápsulas de trigo/placebo. Se diagnosticó un 30% como SGNC, sin embargo, un 10-40% de ellos cumplirían criterios para EC. Existe además un grupo de pacientes con enfermedades atópicas, hipersensibilidad a alimentos e infiltración eosinofílica que, según algunos autores (88), deberían clasificarse como alergia al trigo.

Existen seis ensayos clínicos que han estudiado la relación del gluten en el SII (Tabla 7.) Todos tienen problemas metodológicos: no haber descartado EC, efecto nocebo y no diferenciar el gluten de otros componentes de la dieta (el único que lo hace no observa diferencias frente a FODMAP) (96).

Por tanto, SII y SGNC no son sinónimos, pero habrá un grupo de pacientes diagnosticados inicialmente como SII que mejoraría por una alimentación sin gluten, mientras que solo un reducido grupo será por el propio gluten, diagnosticándose como una SGNC. No hay unos marcadores para identificar en qué subgrupo de pacientes habrá una mejoría. La respuesta a la DSG puede ser más tardía que en los estudios (91).

Inicialmente se observó una relación en SGNC con el haplotipo HLA DQ2/8 de riesgo para EC (97), sin embargo, posteriormente se ha demostrado la inconsistencia de la relación. La sensibilidad es del 25% y la especificidad, del 52% para el diagnóstico de SGNC (91).

La SGNC únicamente se puede diagnosticar tras excluir otras entidades y mejoría/empeoramiento tras retirada/reintroducción del gluten. Por lo que en pacientes con SII que han retirado el gluten deberían reintroducirlo enmascaradamente, ya que empeoran solo un 14-30% cuando se reintroduce (98-100).

En conclusión, no se puede recomendar excluir universalmente el gluten en SII, ya que la evidencia es limitada por la pobre calidad de los estudios. Existe un 0,5% de población general (101) que hace DSG sin trastorno relacionado con el gluten, por ello las guías británicas (76) recomiendan que aquellos pacientes con SII que siguen una DSG deben ser informados de la baja evidencia del beneficio y los riesgos de una dieta que puede ser baja en calorías y en nutrientes: fibra, ácido fólico, niacina, vitamina B12, vitamina E, vitamina A, fósforo, calcio, cinc y selenio, además de tener un elevado contenido en grasa saturada (102,103) y resultar cara e incómoda.

Se desconoce si la SGNC es transitoria o permanente, por lo que debería reevaluarse periódicamente la respuesta a su reintroducción (104,105).

### ¿A quién recomendar?

La SGNC es un trastorno relacionado con el gluten que puede justificar parte del SII. Sin embargo, la evidencia para

**Tabla 7.** Ensayos clínicos publicados en relación al gluten y el SII

Autor	Población estudio	Diseño	Objetivo	Resultado
Biesiekierski y cols. (107)	34 pacientes con SII tras un periodo de DSG 56% con haplotipo de riesgo para EC	Estudio doble ciego randomizado y controlado Aleatorización a recibir 16 g de gluten frente a 0, durante 6 semanas	Efecto en síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales Permeabilidad intestinal con medición de lactoferrina fecal	Mejoría tras DSG en el 68% del grupo con gluten frente al 40% del grupo placebo Mejoría en dolor abdominal y en síntomas no gastrointestinales, como cansancio, sin embargo, no en flatulencia o náuseas
Biesiekierski y cols. (96)	37 pacientes con SII y SGNC asintomáticos, que seguían una dieta sin gluten 56% tenían haplotipo de riesgo	Ensayo doble ciego randomizado Dos semanas de dieta baja en FODMAP Posteriormente, aleatorización a recibir placebo (16 g de proteína de soja), dosis bajas de gluten (2 g) o dosis altas de gluten (16 g), durante 1 semana 22 de ellos se cruzaron de nuevo a gluten, proteínas de suero o control durante 2 semanas	Efecto del gluten en pacientes con dieta baja en FODMAP, en sintomatología y marcadores de inflamación sérica e intestinal	Los tres grupos mejoraron con la dieta baja en FODMAP y empeoraron de manera similar tras la intervención Solo el 8% mejoró con la exclusión del gluten frente al resto
Shahbazhani y cols. (108)	72 pacientes con SII	Estudio doble ciego controlado con placebo Incluye 148 pacientes y concluyen las primeras 6 semanas de DSG: 72 que se aleatorizan a recibir 52 gr de gluten frente a 0 durante seis semanas	Efecto del gluten tras reintroducción en pacientes con SII que seguían una DSG	El 83% de los que toman gluten empeoran síntomas frente al 25% del grupo placebo
Vázquez Roque y cols. (97)	45 pacientes con SII tipo diarrea 50% de pacientes con haplotipo de riesgo para EC, distribución homogénea en ambos grupos	Ensayo randomizado controlado Se aleatorizan durante cuatro semanas a recibir DSG frente a placebo	Efecto del gluten sobre marcadores de permeabilidad (excreción de lactulosa y manitol) y producción de citocinas, además de datos clínicos En 28 se hace una rectosigmoidoscopia	Se observó un mayor número de deposiciones en el grupo con gluten, así como mayor permeabilidad Sin cambios en histología Estas diferencias se dan en aquellos con haplotipo de riesgo de EC
Zanwar y cols. (104)	60 pacientes con SII que habían respondido a la DSG Se excluyen pacientes con EC y alergia al trigo	Durante 4 semanas se introduce gluten frente a placebo, doble ciego randomizado y controlado con placebo	Valoración antes y después de síntomas gastrointestinales	Se observa un empeoramiento de síntomas (dolor abdominal, hinchazón y cansancio) a la semana de reintroducción
Elli y cols. (98)	98 pacientes con SII que habían respondido a la DSG	Ensayo doble ciego randomizado y cruzado Reintroducción de gluten frente a placebo mediante cápsulas con 5,6 g de gluten	Valoración de síntomas de calidad de vida (VAS y SF 36) Se miden transaminasas, PCR y estado férrico	28% de los pacientes responde a DSG frente a un 14% que responde frente a placebo

recomendar excluir el gluten de manera universal a todos los pacientes con SII es baja (ECA pero con limitaciones en la calidad de los estudios). Aquellos pacientes con SII que estén siguiendo una DSG deben ser informados de la baja evidencia del beneficio en el SII y de los riesgos (nivel de recomendación C: opinión expertos) de una dieta excluyente.

### **¿Completa o parcial?**

Se debe realizar de forma completa, ya que los estudios han sido llevado a cabo frente a ausencia total de gluten (grado de recomendación A) (106-108). En pacientes con SII sin evidencia de enfermedad relacionada con el gluten, su exclusión solo se consideraría en el contexto de una dieta baja en FODMAP, ya que hay dudas de que una respuesta favorable en enfermos con SGNC sea debida al descenso de consumo de FODMAP y no al gluten.

### **¿Durante cuánto tiempo?**

Al menos ocho semanas para evaluar su eficacia, aunque la mayoría de los estudios observan mejoría a la semana. Si no hay mejoría debe dudarse del diagnóstico de SGNC (grado de recomendación A).

### **Reintroducción de dieta normal**

Debería reevaluarse periódicamente la respuesta a su reintroducción, de un modo doble ciego y enmascarado para evitar el efecto nocebo (grado de recomendación A).

### **¿Con qué control?**

Debe ser supervisada por un profesional experto para asegurar su correcto cumplimiento y evitar déficits nutricionales (grado de recomendación C).

## **CONSECUENCIAS O REPERCUSIONES NUTRICIONALES DE LA EXCLUSIÓN DE LACTOSA, GLUTEN Y OTROS FODMAP EN EL PACIENTE ADULTO**

La realización de una dieta baja en FODMAP supone la eliminación de alimentos básicos de la dieta como son algunos cereales y derivados (principalmente trigo, cebada y centeno), los productos lácteos con lactosa, las legumbres y una gran variedad de frutas y verduras (109).

En la revisión publicada en marzo de 2017 por Catassi G. y cols. (110), la mayoría de estudios publicados hasta la fecha sobre el efecto de una dieta baja en FODMAP en pacientes adultos con SII (111-125) tenían un periodo de intervención dietética de entre tres y cuatro semanas (115). Solo en dos de los 17 estudios revisados, el tratamiento dietético fue superior, de nueve y 16 meses (111,113), de los cuales únicamente uno evaluó la ingesta dietética y aseguró la adecuada ingesta de calcio y fibra de los participantes (113).

Ante la falta de estudios a largo plazo sobre las consecuencias nutricionales de una dieta baja en FODMAP, y dado el tipo de exclusión alimentaria que se lleva a cabo en esta dieta (sin trigo, cebada, centeno y lácteos ricos en lactosa entre otros alimentos), los autores habían hipotetizado que los posibles riesgos de este tratamiento a largo plazo podrían inferirse de los datos disponibles para otras dietas de exclusión bien conocidas, como la dieta sin gluten (DSG) y la dieta sin lactosa (110).

Desde hace años, se conoce que los pacientes que realizan DSG tienen un mayor riesgo de reducir su ingesta de fibra, calcio, hierro, zinc, magnesio, ácido fólico y vitamina B12 (126,127), y ahora también sabemos que muchos de los productos sin gluten pueden ser poco equilibrados al contener mayores cantidades de grasa y azúcar, y contener entre dos y tres veces menos cantidad de proteína que la versión con gluten (128). Además, recientemente, en un estudio de cohortes prospectivo a largo plazo realizado en Estados Unidos sobre 110.017 individuos no celíacos que realizaban una DSG, se ha relacionado dicha dieta con un aumento de eventos cardíacos (129) a diferencia de la mejora que el tratamiento y la adhesión a una DSG parece tener sobre la enfermedad cardiovascular de pacientes celíacos (130). Los autores refieren que el aumento de las enfermedades cardiovasculares en estos pacientes no celíacos que siguen una dieta sin gluten podría ser debido a un consumo reducido de granos integrales beneficiosos (129).

Por lo que respecta a la ingesta de fibra, se cree que en la dieta baja en FODMAP, el déficit podría ser mayor al restringir otras fuentes de fibra dietética, como las legumbres, y muchas frutas y verduras, y podría ser especialmente perjudicial en pacientes con SII que sufran estreñimiento (110).

Por último, la DSG también se ha asociado recientemente a un mayor riesgo de contaminación con arsénico, mercurio y otros metales (131) procedentes del suelo, el agua y los fertilizantes, cuyos efectos en la salud son inciertos pero podrían incrementar el riesgo de cáncer y otras enfermedades crónicas (132,133). Se cree que la mayor exposición a estos contaminantes en la DSG podría deberse a un mayor consumo de arroz (134) y productos sin gluten a base de arroz (135), pero se necesitan más estudios para determinar el riesgo real de dicha exposición.

Respecto a la restricción de lácteos con lactosa de la dieta, se conoce que dicha restricción puede favorecer la disminución de la ingesta de calcio, al ser estos alimentos una de las principales fuentes, cuya absorción también puede verse reducida al perder el efecto potenciador de la lactosa sobre la absorción intestinal del calcio (136,137), y que podría favorecer la deficiencia de vitamina D (138), altamente prevalente en los pacientes con SII (139). En caso de intolerancia severa a la lactosa, dichos déficits podrían prevenirse con el consumo de lácteos sin lactosa (leche, yogures y queso "sin lactosa"), o de bebidas vegetales enriquecidas en calcio y vitamina D (bebida de arroz, almendras, avena, etc.). No obstante, recordamos que la mayoría de las personas con déficit de lactasa pueden incluso tolerar pequeñas cantidades de lactosa (menos de 12 g, equivalente a una taza), especialmente cuando se combina con otros alimentos o se ingiere de forma fraccionada a lo largo del día (140-142), por lo que podrían tolerar pequeñas cantidades de leche o productos lácteos fermentados naturalmente bajos en lactosa como el yogur, el kéfir o el queso.

Catassi y cols. (110) también sugieren que la dieta baja en FODMAP podría ser pobre en antioxidantes como los flavonoides, los carotenoides y la vitamina C, naturalmente presentes en algunas de las verduras no permitidas (por ejemplo, coliflor, cebolla o ajo) y en ácidos fenólicos y antocianinas presentes en el trigo y las frutas (110,143).

Pese a estas razonables hipótesis, basadas en estudios realizados con la dieta baja en FODMAP a corto plazo o en otras dietas de exclusión, un estudio recientemente publicado parece no confirmar estas posibles consecuencias nutricionales (144).

O’Keeffe y cols. (144), además de estudiar el efecto a largo plazo de la dieta baja en FODMAP en la respuesta clínica, también estudiaron su adecuación nutricional, aceptabilidad dietética y la calidad de vida de los pacientes en relación a su alimentación. Este estudio incluyó a 375 pacientes que realizaron una dieta baja en FODMAP estricta durante al menos seis semanas. Después de este corto periodo de tiempo, los pacientes fueron entrenados para reintroducir alimentos ricos en FODMAP hasta su nivel de tolerancia. El estudio a largo plazo se llevó a cabo sobre 103 pacientes durante un periodo de entre seis y 18 meses. De los 103 pacientes, 84 siguieron una dieta “adaptada en FODMAP” (que incluía a los que seguían una dieta estricta baja en FODMAP, los que consumían alimentos ricos en FODMAP hasta su nivel de tolerancia y los que hacían dieta baja en FODMAP el 50% del tiempo) y 19 volvieron a su dieta “habitual”. A largo plazo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la ingesta de energía y nutrientes, salvo para el ácido fólico y la vitamina A, que fue mayor en el grupo de la dieta “adaptada en FODMAP”. Y el 95% de los pacientes en ambos grupos alcanzaron los valores dietéticos de referencia para la energía diaria y la mayoría de nutrientes, incluidos los carbohidratos, la fibra y el calcio, que se habían visto reducidos en anteriores estudios a corto plazo (112,117,145).

A pesar de los buenos resultados, los autores reconocen múltiples limitaciones del estudio, entre las cuales están la baja participación de la muestra inicial del estudio, de solo el 27%, comparado con estudios similares; el propio diseño del estudio, sin grupo control y no ciego; o el uso de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos como herramienta para valorar la ingesta dietética, que tienden a subestimar o sobreestimar la ingesta de ciertos alimentos (146). En la misma línea, otro estudio también reciente randomizado simple-cego realizado por Vincenzi M y cols. (147) y publicado en junio de 2017 determinó que la dieta baja en FODMAP no parece causar deficiencias de ácido fólico y vitamina D después de tres meses. Dicho estudio está pendiente de publicar los resultados a los seis meses de seguimiento.

Con la evidencia actual, sería razonable pensar que cuando está correctamente supervisada por un dietista experimentado, la dieta baja en FODMAP puede ser nutricionalmente adecuada a largo plazo (148). Sin embargo, la restricción prolongada de FODMAP puede implicar consecuencias fisiológicas en el microbioma intestinal, en el metabolismo de los colonocitos y en el estado nutricional, que no deben subestimarse y necesitan mayor investigación (112,114,148).

## EDUCACIÓN PARA ADQUISICIÓN DE HÁBITOS ALIMENTARIOS SALUDABLES. COMUNICACIÓN CON EL PACIENTE CON SII

La dieta y los hábitos alimentarios han adquirido gran relevancia en el manejo dietético del SII. La intervención educativa de los profesionales de la salud sobre estos componentes puede promover el control de la morbilidad, disminuir la carga asistencial y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

### Antecedentes

Gran parte de las enfermedades crónicas se asocian a una dieta poco saludable (149), consecuentemente, los hábitos alimentarios no saludables *per se* pueden considerarse comportamientos determinantes de riesgo, tanto de su incidencia y morbilidad como de la carga asistencial que ello conlleva. En pro de disminuir esta problemática, se ha enfatizado la pertinencia de un abordaje íntegro y un enfoque holístico de las necesidades de las personas que las padecen (150). La educación se prioriza actualmente como recurso para mejorar una gestión autosuficiente de estos pacientes y su calidad de vida (151).

### Importancia de los hábitos alimentarios en el enfoque dietético del SII

Se ha demostrado que restringir el consumo de ciertos alimentos puede acarrear deficiencias nutricionales; obviamente, el uso de terapias restrictivas debe considerar la necesidad de promover un patrón regular de alimentación basado en las ingestas recomendadas para una dieta equilibrada, como se ha propuesto en el reciente documento “La pirámide de los alimentos” (152). Pese a la limitada evidencia sobre la asociación de hábitos alimentarios saludables y síntomas del SII, dicho recurso expone la relevancia de asesorar a los pacientes, haciendo especial hincapié en el estilo de vida relacionado con los hábitos alimentarios.

### Importancia del modelo de intervención del equipo de salud en el manejo dietético del SII. Educación del paciente con SII

#### Modelo de intervención

Las primeras directrices para el manejo dietético del SII carecían de una evaluación crítica integral, especialmente en los enfoques de primera línea (153). Este desarrollo convencional ha ocasionado problemas en el ámbito de los pacientes, como insatisfacción en la interacción con el profesional de salud (154) y/o déficit de conocimientos (155,156). Por su trascendencia, cabe resaltar que las dificultades referidas por los afectados (dificultad de accesibilidad para resolver dudas, preocupación derivada de las incertidumbres, etc.) pueden relacionarse con el incumplimiento del tratamiento (155,157), los ajustes dietéticos por iniciativa propia (156) o la presencia de hábitos irregulares en las comidas (158,159), que se han documentado en esta población.

En base a que el cumplimiento dietético en el SII es fundamental para alcanzar la eficacia del plan terapéutico prescrito (160), y dado que los déficits hallados en su atención son discordantes con la práctica de las directrices de los profesionales de la salud, es recomendable centrar la educación en las necesidades detectadas en los pacientes con SII (161).

### **La educación en la atención a las enfermedades crónicas**

La intervención educativa es competencia de los profesionales de la salud y una de las medidas más recomendadas en las áreas claves de los modelos desarrollados para la gestión de las enfermedades crónicas (162-169). Todos ellos justifican que la educación mejora la calidad asistencial de los pacientes crónicos. En este contexto, es oportuno entender el significado de la educación terapéutica al igual que sus metas (OMS, 1988). Esto es, proporcionar ayuda al paciente para aprender y desarrollar numerosas competencias y obtener una mejora de los diferentes parámetros para la salud, aumentar la satisfacción personal y disminuir la ansiedad con un menor número de complicaciones y costes.

### **La educación en la atención al SII**

En líneas generales, la modificación de los hábitos alimentarios requiere un gran esfuerzo del equipo de salud y genera dificultades a los pacientes. La gravedad de los trastornos funcionales como el SII no depende solo de la intensidad de los síntomas, sino también de otros factores biopsicosociales como la asociación de síntomas gastrointestinales y extraintestinales, el grado de afectación y las formas de percepción y comportamiento (170). La intervención sobre la dieta y el estilo de vida debe abarcar aspectos cognitivos y conductuales, especialmente cuando es manifiesto que los pacientes están particularmente interesados en conocer las modificaciones dietéticas, las estrategias de supervivencia y las causas de la enfermedad (171).

Algunos estudios concluyen sobre posibles beneficios de la educación en el contexto del SII. Un enfoque holístico que trate tanto el cuerpo como la mente en los pacientes con SII se asocia a un beneficio terapéutico (160,161) y puede ser adecuado para facilitar los cambios del comportamiento en el manejo dietético (171,172). Las pautas de práctica para el SII deben enfatizar una mejor comprensión de las expectativas del paciente con SII y el valor terapéutico de la comunicación paciente-profesional (173), y es importante desarrollar un modelo de atención que promueva el aprendizaje e intercambio de experiencias, conectando las percepciones de los pacientes de su problema de salud, sus necesidades y situaciones de vida, con la transferencia de conocimientos y habilidades de los profesionales de salud (174). El enfoque de primera línea de intervención para el SII recomienda que el profesional de la salud promueva el modelo de autogestión, desarrollando los conocimientos del paciente con SII. Este enfoque debe prevalecer sobre cualquier otra consideración (175). El asesoramiento dietético desarrollado por profesionales entrenados promueve la adopción y adherencia a una dieta más saludable, mejora la calidad de vida y disminuye la morbilidad del SII (176-179). El registro diario del consumo de alimentos y aparición de los síntomas ayuda a identificar qué alimentos empeoran

la clínica (180). Proporcionar orientación dietética mediante sesiones de consulta da seguridad y confianza a los pacientes con SII (177) y asegura unas ingestas adecuadas evitando múltiples deficiencias nutricionales. Se ha destacado la importancia de un enfoque centrado en la autogestión y el desarrollo de los conocimientos del paciente en la primera línea de intervención (153).

### **Recomendaciones**

- El manejo dietético del SII precisa un abordaje íntegro, con un enfoque holístico en el que se contemplen el grado de afectación y las formas de percepción y comportamiento de los pacientes.
- Dada la complejidad del manejo dietético del SII, no es suficiente indicar las pautas oportunas; también es preciso que el paciente las comprenda, se adhiera a ellas y quiera llevarlas a la práctica.
- Es importante implicar al paciente como sujeto activo del proceso de cambio, utilizando la educación como pilar fundamental para facilitar la comunicación con este y lograr un automanejo eficiente.

## **CONCLUSIONES**

En el presente documento se ha buscado plasmar un consenso sobre el papel de las dietas de evitación en el SII. Para ello se ha recogido la opinión consensuada de diferentes expertos que representan a las principales sociedades científicas nacionales para establecer unas recomendaciones aplicables en la práctica asistencial en los pacientes con SII. De esta manera, hemos intentado recoger las evidencias científicas de las exclusiones alimentarias y evitar la realización de dietas muy restrictivas poco fundamentadas o no bien controladas.

El SII es un trastorno funcional digestivo muy prevalente y en el que, aparte del tratamiento farmacológico, el tratamiento dietético y la adquisición de hábitos saludables son básicos para su control. Además, la exclusión de ciertos componentes de la dieta como la lactosa o los FODMAP tiene un valor diagnóstico añadido. En los casos de SII con diarrea que no responden a la dieta recomendada convencional, es eficaz la exclusión de los FODMAP de la dieta de forma controlada por un profesional y durante 4-8 semanas. En caso de éxito, se reintroducirán de forma progresiva los FODMAP tolerados. En caso de SII con diarrea asociada al consumo de lactosa, se recomendará su exclusión de la dieta durante 4-8 semanas y su posterior reintroducción hasta los niveles que no produzcan síntomas. En caso de SII con diarrea, se puede valorar la exclusión controlada por un profesional del gluten de forma completa y temporal, para su posterior reintroducción, a ser posible de forma ciega, con el fin de poder descartar una posible sensibilidad al gluten no celiaca.

En definitiva, el abordaje terapéutico de los pacientes con SII debe ser integral, utilizando todos los instrumentos, incluyendo la educación para la salud y, de forma coordinada, a los distintos profesionales sanitarios, tanto médicos, como nutricionistas y enfermeros para conseguir optimizar el control sintomático del SII y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rao MC, Sarathy J, Sellin JH. Intestinal electrolyte absorption and secretion. In: Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Elsevier; 2016. Chapter 101, pp. 1713-34.
2. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108:634-41.
3. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108-15.
4. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome - Etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:667-72.
5. El-Salhy M, Ostgaard H, Gundersen D, et al. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome. *Int J Mol Med* 2012;29:723-31.
6. Dapoigny M, Stockbrügger RW, Azpiroz F, et al. Role of alimentation in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2003;67:225-33.
7. Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:595-607.
8. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. 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;145:320-8.
9. Eswaran S, Goel A, Chey WD. What role does wheat play in the symptoms of irritable bowel syndrome? *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2013;9:85-91.
10. Cenac N, Bautzova T, Le Faouder P, et al. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:433-44.
11. Wu GD, Bushman FD, Lewis JD. Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe* 2013;24:117-20.
12. Ahmed S, Macfarlane GT, Fite A, et al. Mucosa-associated bacterial diversity in relation to human terminal ileum and colonic biopsy samples. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:7435-42.
13. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:667-85.
14. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
15. Zimmer J, Lange B, Frick JS, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:53-60.
16. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
17. Krishnan S, Alden N, Lee K. Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. *Curr Opin Biotechnol* 2015;36:137-45.
18. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:512-9.
19. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio* 2014;5:e00889.
20. Miller TL, Wolin MJ. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Appl Environ Microbiol* 1996;62:1589-92.
21. Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res* 2012;11:5573-85.
22. Tooth D, Garsed K, Singh G, et al. Characterisation of faecal protease activity in irritable bowel syndrome with diarrhoea: origin and effect of gut transit. *Gut* 2014;63:753-60.
23. Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB, et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr* 2012;108:801-9.
24. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-76.
25. Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res* 2011;63:259-65.
26. Porez G, Prawitt J, Gross B, et al. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J Lipid Res* 2012;53:1723-37.
27. Odunsi-Shiyabade ST, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colestesvelam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:159-65.
28. Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2154-64.
29. Jones BV, Begley M, Hill C, et al. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13580-5.
30. Abrahamsson H, Ostlund-Lindqvist AM, Nilsson R, et al. Altered bile acid metabolism in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1483-8.
31. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:513-20.
32. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1270-5.
33. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2566-78.
34. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
35. Cozma-Petrut A, Loghin F, Miere D, et al. Diet in irritable bowel syndrome: what to recommend, not what to forbid to patients. *World J Gastroenterol* 2017;23:3771-83.
36. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Clinical practice guideline: irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:332-63.
37. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
38. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108:634-41.
39. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-75.
40. Portincasa P, Bonfrate L, De Bari O, et al. Irritable bowel syndrome and diet. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017;5:11-9.
41. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:667-72.
42. Berg LK, Fagerli E, Myhre AO, et al. Self-reported dietary fructose intolerance in irritable bowel syndrome: proposed diagnostic criteria. *World J Gastroenterol* 2015;21:5677-84.

43. Vincenzi M, Del Ciondolo I, Pasquini E, et al. Effects of a low FODMAP diet and specific carbohydrate diet on symptoms and nutritional adequacy of patients with irritable bowel syndrome: preliminary results of a single-blinded randomized trial. *J Transl Int Med* 2017;5:120-6.
44. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: a clinical dilemma. *Nutrients* 2015;7:10417-26.
45. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases- es: the established and the new. *World J Gastroenterol* 2016;22:2179-94.
46. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-75.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical Guideline (CG61). February 2008. Last update: February 2015. Cited on January 3rd, 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/irritablebowelsyndrome-in-adults-diagnosis-and-management-975562917829>
48. Halmos EP. When the low FODMAP diet does not work. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;1:69-72.
49. Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2017;23:4632-43.
50. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014;109:110-9.
51. Barrett JS, Garry RB, Muir JG, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:874-82.
52. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, 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;25:1366-73.
53. McKenzie YA, Alder A, Anderson W, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:260-74.
54. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:e5.
55. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-8.
56. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-407.
57. Pedersen N, Andersen NN, Vegh Z, et al. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:16215-26.
58. Berg LK, Fagerli E, Martinussen M, et al. Effect of fructose-reduced diet in patients with irritable bowel syndrome, and its correlation to a standard fructose breath test. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:936-43.
59. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1256-70.
60. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet. *Gastroenterol Hepatol* 2017;13:36-45.
61. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252-8.
62. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015;64:93-100.
63. Staudacher HM. Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(Suppl. 1):16-9.
64. Parkes GC, Rayment NB, Hudpith BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:31-9.
65. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One* 2011;6:e23035.
66. Rajilic-Sotjanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in faecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1737-801.
67. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020-35.
68. Pal S, Woodford K, Kukuljan S, et al. Milk intolerance. Beta casein and lactose. *Nutrients* 2015;7:7285-97.
69. Crittenden RGI, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr* 2005;24(Suppl 6):582S-91S.
70. Arroyo Villarino M, Alcedo González J. Intolerancia a la lactosa: diagnóstico y tratamiento. *JANO* 2004;66:956-60.
71. Hargrove JL, Berdanier CD. Nutrition and gene expression. Boca Raton: CRC Press; 1993.
72. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020-35.
73. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1516-25.
74. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:e4.
75. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, et al. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.
76. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach P, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-75.
77. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: a clinical dilemma. *Nutrients* 2015;10:10417-26.
78. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Álvarez-Mieres N, et al. Enfermedad celíaca en el 2009. *RAPD Online* 2009;32:339-57.
79. Lucendo AJ, García-Manzanares A, Arias A, et al. Coeliac disease in the 21st century: no longer "kids' stuff". *Gastroenterol Res* 2011;4:268-76.
80. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, et al. Systematic review: non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:807-20.
81. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: an update systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:65-76.
82. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, et al. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-13.
83. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. *BMJ* 2014;348:1561.
84. García-Manzanares Á, Lucendo AJ, González-Castillo S, et al. Resolution of metabolic syndrome after following a gluten free diet in an adult wo-



- man diagnosed with celiac disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011;15:35-60.
85. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: a critical review of current evidence. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:362-71.
  86. Burger JP, De Brouwer B, Int'Hout J, et al. Systematic review with meta-analysis: dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr* 2017;36:399-406.
  87. Carroccio A, Mansueto P. Response to Molina-Infante et al. *Am J Gastroenterol* 2013;108:451-2.
  88. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898-906.
  89. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected nonceliac sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:339-48.
  90. Guandolini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166:805-11.
  91. Barmeyer C, Schumann M, Meyer T, et al. Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:29-39.
  92. Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903-11.
  93. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitl M, et al. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:844-50.
  94. Mujagic Z, Ludidi S, Keszthelyi D, et al. Small intestinal permeability is increased in diarrhoea predominant IBS, while alterations in gastroduodenal permeability in all IBS subtypes are largely attributable to confounders. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:288-97.
  95. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1012-20.
  96. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. 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;145:320-8.
  97. Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903-11.
  98. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016;8:84.
  99. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, 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;42:968-76.
  100. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1604-12.
  101. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, et al. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:921-5.
  102. García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2011;26:163-73.
  103. Volta U, Pinto-Sánchez MI, Boschetti E, et al. Dietary triggers in irritable bowel syndrome: is there a role for gluten? *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:547-57.
  104. Zanwar VG, Pawar SV, Gambhire PA, et al. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: a prospective, randomized, double blinded placebo controlled trial. *Intest Res* 2016;14:343-50.
  105. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010;123:691-3.
  106. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensibility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;28:295-9.
  107. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
  108. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015;7:4542-54.
  109. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastro-intestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252-8.
  110. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, et al. The low FODMAP diet: many question marks for a catchy acronym. *Nutrients* 2017;9:292.
  111. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011;24:487-95.
  112. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-8.
  113. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013;67:895-903.
  114. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colon lumenal microenvironment. *Gut* 2015;64:93-100.
  115. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, et al. Low FODMAP diet vs. *Lactobacillus-ramnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World Gastroenterol* 2014;20:16215-26.
  116. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, 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;42:418-27.
  117. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-407.
  118. Whigham L, Joyce T, Harper G, et al. Clinical effectiveness and economic costs of group versus one-to-one education for short-chain fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in the management of irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2015;28:687-96.
  119. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut* 2017;66:1241-51.
  120. Peters SL, Yao CK, Philpott H, et al. 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;44:447-59.
  121. Laatikainen R, Koskenpato J, Hongisto SM, et al. Randomised clinical trial: low FODMAP rye bread vs. regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:460-70.
  122. Valeur J, Røseth AG, Knudsen T, et al. Fecal fermentation in irritable bowel syndrome: influence of dietary restriction of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols. *Digestion* 2016;94:50-6.

123. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE Guidelines in US adults with IBS-D. *Am Gastroenterol* 2016;111:1824-32.
124. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:124-33.
125. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, 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* 2016;29:e12969.
126. Vici G, Belli L, Biondi M, et al. Gluten free diet and nutrient deficiencies: a review. *Clin Nutr* 2016;35:1236-41.
127. Wild D, Robins GG, Burley VJ, et al. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:573-81.
128. Martínez-Barona S, Lerma JC, Fomes V, et al. Comprehensive analysis of the nutritional profile of gluten-free products compared to their gluten-free counter parts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(Suppl 1):741.
129. Lebowitz B, Cao Y, Zong G, et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j1892.
130. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol* 2017;9:652-66.
131. Bulka CM, Davis MA, Karagas MR, et al. The unintended consequences of a gluten-free diet. *Epidemiology* 2017;28:e24-5.
132. Davis MA, Mackenzie TA, Cottingham KL, et al. Rice consumption and urinary arsenic concentrations in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2012;120:1418-24.
133. Karagas MR, Choi AL, Oken E, et al. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environ Health Perspect* 2012;120:799-806.
134. European Food Safety Authority, 2014. Dietary exposure to inorganic arsenic in the European population. *EFSA J* 2014;12(3597):68. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3597
135. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr* 2016;56:4449-59.
136. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:310-3.
137. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am Clin Nutr* 2002;76:442-6.
138. Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients* 2015;7:1871-80.
139. Khayyat Y, Attar S. Vitamin D deficiency in patients with irritable bowel syndrome: does it exist? *Oman Med J* 2015;30:115-8.
140. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020-35.
141. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010;152:797-803.
142. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Reviewarticle: lactose intolerance in clinical practice. Myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93-103.
143. Brewer MS. Natural antioxidants: sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2011;10:221-47.
144. O'Keefe M, Jansen C, Martin L, et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and health care utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13154.
145. Martin J, Geisel T, Maresch C, et al. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion* 2013;87:240-6.
146. Bingham SA, Welch AA, McTaggart A, et al. Nutritional methods in the European prospective investigation of cancer in Norfolk. *Public Health Nutr* 2001;4:847-58.
147. Vincenzi M, Del Ciondolo I, Pasquini E, et al. Effects of a low FODMAP diet and specific carbohydrate diet on symptoms and nutritional adequacy of patients with irritable bowel syndrome: preliminary results of a single-blinded randomized trial. *J Transl Int Med* 2017;5:120-6.
148. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, et al. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: a meta-analysis. *Nutrients* 2017;9:940-59.
149. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resolución WHA51.12. Promoción de la salud. In: 51ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 11-16 de mayo de 1998. Vol. 1. Resoluciones y Decisiones. Anexos. Ginebra: OMS; 1998. pp. 11-3. Documento WHA51/1998/REC/1.
150. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resolución WHA55.23. Régimen alimentario, actividad física y salud. In: 55ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 13-18 de mayo de 2002. Vol 1. Resoluciones y Decisiones. Anexos. Ginebra: OMS; 2002. pp. 30-2. Documento WHA55/2002/REC/1.
151. FAO. Conferencia internacional sobre nutrición: elementos principales de estrategias nutricionales. Roma: FAO/OMS; 1992.
152. Cozma-Petru A, Loghin F, Miere D, et al. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! *World J Gastroenterol* 2017;23:3771-83.
153. National Institute for Health and Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical Guideline (CG61). February 2008. Last update: February 2015. Cited on January 3rd, 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/irritable-bowel-syndrome-in-adults-diagnosis-and-management-975562917829>
154. Dhaliwal S, Hunt R. Doctor-patient for irritable bowel syndrome in primary care: a systematic perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1161-6.
155. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome - Etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:667-72.
156. Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, et al. Association between diet and lifestyle habits and irritable bowel syndrome: a case-control study. *Gut Liver* 2015;9:649-56.
157. Mira JJ, Guilabert M, Sempere L, et al. Opiniones sobre el proceso asistencial de los pacientes con SII. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:202-10.
158. Miwa H. Life style in persons with functional gastrointestinal disorders - Large-scale internet survey of lifestyle in Japan. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:464-71.
159. Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, et al. Association between diet and lifestyle habits and irritable bowel syndrome: a case-control study. *Gut Liver* 2015;9:649-56.
160. Mearin F, Peña E, Balboa A. Importancia de la dieta en el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:302-10.
161. Lacy BE, Weiser K, Noddin L, et al. Irritable bowel syndrome: patients attitudes, concerns and level of knowledge. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1329-41.
162. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;74:511-44.

163. Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998;1:2-4.
164. Wagner EH, Davis C, Schaefer J, et al. A survey of leading chronic disease management programs: are they consistent with the literature? *Manag Care Q* 1999;7:56-66.
165. Coleman K, Austin BT, Brach C, et al. Evidence on the chronic care model in the new millennium. *Health Aff* 2009;28:75-85.
166. Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, et al. The expanded Chronic Care Model: an integration of concepts and strategies from population health promotion and the chronic care model. *Hosp Q* 2003;7:73-82.
167. World Health Organization (WHO). Innovative care for chronic conditions: building blocks for action. Global report WHO/NMC/CCH. Geneva: WHO; 2002.
168. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, et al. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care* 2004;13:299-305.
169. Nuño R. Atención innovadora a las condiciones crónicas: más necesaria que nunca. *RISAI* 2009;1:1-8.
170. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:332-63.
171. Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. National survey on patient educational needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ): what patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1972-82.
172. Flik CE, Van Rood YR, De Wit NJ. Systematic review: knowledge and educational needs of patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:367-71.
173. Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. Irritable bowel syndrome patients' ideal expectations and recent experiences with healthcare providers: a national survey. *Dig Dis Sci* 2010;55:375-83.
174. Håkanson C. Everyday life, healthcare, and self-care management among people with irritable bowel syndrome: an integrative review of qualitative research. *Gastroenterol Nurs* 2014;37:217-25.
175. Delgado-Quiñones EG, Cervantes-Sánchez P, Hernández-Calderón J, et al. Irritable bowel syndrome, a condition with an integrated approach. *Rev Med* 2015;4:300-6.
176. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2013;8:845-52.
177. Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D, et al. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2012;5:1382-90.
178. Saito YA, Prather CM, Van Dyke CT, et al. Effects of multidisciplinary education on outcomes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:576-84.
179. Ringström G, Störsrud S, Posserud I, et al. Structured patient education is superior to written information in the management of patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:420-8.
180. El-Salhy M, Lillebø E, Reinemo A, et al. Effects of a health program comprising reassurance, diet management, probiotics administration and regular exercise on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Insights* 2010;2:1-6.