NeuroGastroLatam Reviews EDITORIAL

Sexo vs. género y pruebas de aliento en síndrome de intestino irritable, dolor abdominal funcional en pediatría y el eje intestino-hígado-cerebro

Sex vs. gender, and breath tests in irritable bowel syndrome, functional abdominal pain in pediatrics, and the gut-liver-brain axis

Max J. Schmulson[1]* y Miguel Saps[2]

[1]Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Departamento de Investigación en Medicina Experimental, Dr. Ruy Pérez Tamayo, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México; [2]División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Miller School of Medicine, Universidad de Miami, Miami, Florida, Estados Unidos de América

En este número de *NeurogastroLATAM Reviews* se publican cuatro artículos diversos, incluyendo una revisión sobre las hormonas sexuales en el síndrome de intestino irritable (SII), la utilidad de las pruebas de aliento o aire espirado en el SII, y los trastornos del eje intestino-cerebro asociados con dolor abdominal funcional en pediatría. Por último, un tema quizá no propiamente reconocido como parte de los que consideramos en neurogastroenterología, pero que en realidad sí lo es: el eje microbiota-intestino-cerebro.

EL PAPEL DE LAS HORMONAS SEXUALES A LO LARGO DE LA VIDA Y EL GÉNERO EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Es bien conocido que el SII es un trastorno más frecuente en las mujeres que en los hombres. De hecho, el estudio epidemiológico global de la Fundación de Roma (RFGES) determinó una prevalencia global de SII en los países encuestados por Internet del 4.1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 3.9-4.2), con una frecuencia de más del doble en las mujeres que en los hombres: 5.2% (5.0-5.5) vs. 2.9% (2.7-3.1)[1]. En los países cuya encuesta se llevó a cabo cara a cara, o encuesta de hogares, si bien la frecuencia de SII fue menor, del 1.5% (1.3-1.7), también se encontró mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres: 2.0% (1.7-2.3) vs. 1.0% (0.8-1.2)[2]. Estas características igualmente estuvieron presentes en los cuatro países de Latinoamérica encuestados (Argentina, Brasil, Colombia y México), demostrando además mayores rasgos de ansiedad y depresión entre los sujetos de la población abierta con criterios de Roma IV para algún trastorno de la

***Correspondencia:**
Max J. Schmulson
E-mail: maxjulio@prodigy.net.mx

NeuroGastroLatam Rev. 2024;8:71-78
Recibido: 25-06-2024
Aceptado: 25-06-2024
DOI: 10.24875/NGL.24000016

2462-7011/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología, A.C. Published by Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

interacción intestino-cerebro (TIIC) que en aquellos que no llenaron estos criterios[2].

Ahora, estos estudios epidemiológicos se refieren a las diferencias por sexo, pero debemos determinar que existen, además del sexo, la identidad de género y la orientación sexual. En la práctica, los dos primeros tienden a utilizarse de manera intercambiable, pero no son lo mismo. Con base en lo anterior, los National Institutes of Health de los Estados Unidos de Norteamérica convocaron a las National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine para abordar la metodología para evaluar el sexo como un constructo no binario, la identidad sexual y la orientación sexual en estudios de investigación, en aspectos administrativos y en la clínica[3]. Así, se definieron estos constructos de la siguiente manera:

- Sexo: constructo multidimensional basado en un grupo de características anatómicas y fisiológicas que incluyen los genitales externos, las características sexuales secundarias, las gónadas, los cromosomas y las hormonas.
- Género: constructo multidimensional ligado a la identidad de género, la cual es el elemento central de la identidad individual de una persona; la expresión de género, o la forma como una persona señala a otras su género según su comportamiento y apariencia (tales como el estilo de su cabello o peinado, y la ropa que viste); y la expectativa cultural del estatus social, características y conductas que están asociadas con las características sexuales.
- Orientación sexual: constructo multidimensional que comprende atracción emocional, romántica y sexual, identidad y conducta[3].

En su artículo, Yang et al.[4] revisan el impacto del sexo y del género sobre el SII a lo largo de la vida. Señalan que las hormonas sexuales no solo actúan sobre el sistema reproductivo, sino que también tienen un impacto sobre el tracto gastrointestinal. Si bien se ha evaluado el papel de las hormonas sexuales en el SII, los estudios no han analizado el potencial de las fluctuaciones hormonales en el ciclo menstrual ni el uso de anticonceptivos, y sobre las características demográficas, solo se han limitado a estudios transversales. Por ejemplo, el SII aparece alrededor de la pubertad, se exacerba durante el embarazo, lo que sugiere un efecto hormonal sobre el tracto gastrointestinal, y el efecto de los anticonceptivos orales parece disminuir síntomas como el dolor abdominal, pero esto no está bien estudiado[6]. Otro aspecto importante, es el hallazgo de que el uso de contraceptivos reduce los niveles de las citocinas IL-1β y TNF-α en mujeres con SII. Lo anterior pudiera estar en relación a una disminución de la activación inmune, inflamación de bajo grado, y por ende, mejoría de los síntomas del SII, lo cual requiere mayores estudios.[5] Tampoco se conoce bien el efecto del reemplazo estrogénico sobre la función gastrointestinal en individuos que buscan una transformación sexual, es decir, mujeres transgénero (hombres de nacimiento), lo cual debe ser advertido. Finalmente, en la menopausia, aunado a los síntomas vasomotores, otros como la distensión subjetiva parecen incrementarse. Por otra parte, la microbiota intestinal, si bien parece estabilizarse a los 3 años de edad, continúa madurando durante y luego de la pubertad de manera dependiente del sexo, probablemente con relación a los esteroides sexuales, los ácidos biliares y el sistema inmunitario[6]. Pero también hay que

recordar el estroboloma, o la función de la microbiota intestinal de regular los niveles de estrógenos a través de la enzima beta-glucuronidasa, que metaboliza y activa a los estrógenos y posteriormente regresan a la circulación sanguínea[7]. En la menopausia no solo hay una alteración de la microbiota, sino que además este cambio disminuye el estroboloma e incrementa los síntomas de esta etapa hormonal.

En cuanto al género, señalan un estudio de Ali et al. que mostró cómo el rol de género femenino, y no el sexo biológico, afecta las creencias relacionadas con el SII[8]. Otro estudio de Miller et al.[9] mostró que los hombres con SII presentan menos características masculinas, como independencia, individualismo y deseo de tomar una posición, en comparación con controles sanos. Mas aún, y en relación con Latinoamérica, los individuos de culturas asiáticas e hispanas tienden a buscar explicaciones biológicas para el SII y en cambio sienten un estigma alrededor de los problemas de salud mental[10].

Si bien se requieren más estudios, sobre todo longitudinales a lo largo de la vida, para determinar la influencia de las hormonas sexuales y los cambios del ciclo menstrual sobre los síntomas del SII, por ahora es importante que en las investigaciones del SII se establezca un análisis del efecto del sexo y del género.

PRUEBAS DE ALIENTO O DE AIRE ESPIRADO EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El segundo artículo de este número, por Brigstocke y Brenner[11], revisa la utilidad de las pruebas de aliento en el SII. Estas pruebas se han utilizado para detectar la presencia de crecimiento excesivo intestinal o sobrecrecimiento intestinal, que se encuentra presente en un subgrupo de pacientes con SII, en especial para determinar la presencia de hidrógeno y de metano como mecanismos desencadenantes de los síntomas del SII, y por tanto el potencial terapéutico. Los autores separan dos conceptos dentro del sobrecrecimiento intestinal, que hoy día son aceptados: el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) y el sobrecrecimiento intestinal de metanógenos (IMO, *intestinal methanogen overgrowth*), cada uno con implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas diferentes.

Uno de los más recientes metaanálisis que incluyó 25 estudios con 3192 pacientes con SII vs. 3320 controles reportó una mayor prevalencia de SIBO en los pacientes con SII en comparación con los controles, con una razón de momios de 3.7 (IC95%: 2.3-6.0)[12]. El problema es cómo diagnosticar el SIBO en la clínica utilizando una técnica no invasiva diferente del aspirado y cultivo del intestino delgado. Por ello, se han propuesto las pruebas de aliento utilizando lactulosa o glucosa como sustratos para la fermentación bacteriana[13]. De hecho, con pruebas de aliento el mismo metaanálisis[12] determinó una prevalencia de SIBO en pacientes con SII del 35.5% (IC95%: 33.6-37.4) vs. el 29.7% (IC95%: 27.6-31.8) en los controles, con frecuencias mucho menores en cultivos de aspirado intestinal utilizando un punto de corte de 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro en SII vs. controles: 13.9% (IC95%: 11.5-16.4) vs. 5.0% (IC95%: 3.9-6.2), respectivamente; y con un punto de corte de 10^3 UFC/ml del 33.5% (IC95%:

30.1-36.9) vs. 8.2% (IC95%: 6.8-9.6). Además, las pruebas con lactulosa mostraron una frecuencia 3.6 veces mayor en SII y 7.6 veces mayor en controles, en comparación con las pruebas con lactulosa, que es absorbida en la parte proximal del intestino delgado[12]. Estas diferencias también demuestran que la falta de estandarización de las pruebas de aliento representa un problema diagnóstico en el SII, pero es claro que un subgrupo de pacientes con SII tiene SIBO como mecanismo subyacente o concomitante. De hecho, las más recientes guías de la American Gastroenterological Association (AGA), publicadas en 2022, se declararon en contra del uso de las pruebas de aliento para el diagnóstico de SIBO en el SII[14], y las guías de la Asociación Mexicana de Gastroenterología de 2016 declararon que no existía evidencia suficiente en la literatura para recomendar el uso de pruebas de aliento para diagnosticar SIBO en el SII[15].

Sin embargo, las pruebas de aliento se siguen utilizando para el diagnóstico de SIBO en el SII, con diferencias según los centros en el ámbito internacional y en Latinoamérica; por ejemplo, son muy utilizadas en Chile y Argentina, y también en Ecuador, pero prácticamente nulas en México[16,17].

Por otra parte, el SIBO es más frecuente en el SII con diarrea (SII-D) en comparación con el SII con estreñimiento (SII-E), y la presencia de metano es más frecuente en el SII-E que en el SII-D. Lo anterior puede estar en relación con el retraso del tránsito intestinal y colónico[18,19], producido por las arqueas especies de *Metanobrevibacter,* especialmente *Methanobrevibacter smithii*[20], como refieren Brigstocke y Brenner[11].

Así pues, el uso de pruebas de aliento para diagnosticar SIBO o IMO en el SII permanece controversial. Brigstocke y Brenner[11] concluyen con una serie de preguntas que deberán ser contestadas en el futuro: ¿estamos utilizando las pruebas adecuadas, los sustratos y los puntos de corte correctos?, ¿el sobrecrecimiento intestinal en individuos con SII es causa de los síntomas o corresponde a un epifenómeno?, ¿son la glucosa o la lactulosa los sustratos más adecuados? Y finalmente, pero no menos importante, ¿puede utilizarse la prueba de aliento para evaluar la respuesta al tratamiento? La realidad es que quizá en muchos lugares donde no estén disponibles las pruebas de aliento puede ser de utilidad el uso de la prueba terapéutica con rifaximina alfa, aunque en muchos casos los pacientes responden temporalmente y requieren retratamiento.

DOLOR ABDOMINAL ASOCIADO CON TRASTORNO DE LA INTERACCIÓN INTESTINO-CEREBRO EN PEDIATRÍA

El dolor abdominal es común en la infancia. Un estudio en escolares sanos de Chicago mostró que el 32% reportaban dolor abdominal cada semana. Otros estudios con diseño similar han sido replicados en diversos países, mostrando consistentemente que el dolor abdominal es reportado con frecuencia por los niños. Varios de esos estudios fueron realizados en Latinoamérica. Por ejemplo, un estudio en Colombia mostró que, en promedio, el 39% de los estudiantes reportaba dolor abdominal cada semana[21]. Algunos de estos niños cumplían criterios para el diagnóstico de TIIC de acuerdo con los criterios de Roma. En otro estudio previo, también en

Colombia, realizado en diez ciudades, se encontró que mas del 10% de todos los niños tenían un TIIC asociado a dolor abdominal[22]. En El Salvador, el 9.2% de los escolares calificaban para TIIC[23], mientras que en México la prevalencia era del 14% y el 6.2% de ellos tenían SII[24].

En este número de la revista, Sánchez-Ramírez et al.[25] publican una revisión narrativa sobre los TIIC asociados con dolor abdominal en los niños. Estos autores tiene amplia experiencia en el tema, y uno de ellos (Velasco-Benítez) es miembro fundador de FINDERS, el grupo que ha publicado la mayor cantidad de estudios epidemiológicos en dolor abdominal en niños con TIIC. Este artículo revisa la epidemiología y la evidencia sobre el tratamiento de estos trastornos en pediatría. La revisión demuestra que hay pocos estudios aleatorizados, y la mayoría son pequeños o de calidad limitada, como se ha descrito previamente[26]. En cuanto a los probióticos, uno de los tratamientos más ampliamente utilizados, la mayor evidencia en niños es con *Lactobacillus rhamnosus* GG[27]. Sin embargo, hay que recordar que no hay regulación sobre el uso y el contenido de probióticos, con lo cual es difícil saber a ciencia cierta la calidad y la cantidad del producto que se vende en las farmacias[28]. Existe cierta evidencia para recomendar fibra en los pacientes con SII y poca evidencia para el uso de antiespasmódicos, que también son ampliamente usados. Asimismo, pocos estudios pediátricos y con bajo número de participantes han encontrado beneficiosa la dieta baja en FODMAP *(Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols),* pero esta no es recomendada por la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Hay mayor evidencia para la psicoterapia y la hipnosis, y poca evidencia para el uso de antidepresivos tricíclicos. Uno de los estudios mencionados en esta revisión[29] estudió el uso de amitriptilina y su efecto en el sueño usando la escala de calidad de sueño de Pittsburgh. Esto es interesante, ya que la relación de los trastornos de dolor abdominal con el sueño está recibiendo mayor consideración en los últimos años[30]. Incluso, un trabajo oral que se presentó en la Digestive Disease Week en 2023, y que actualmente se encuentra en revisión para publicación en extenso, demostró que en niños escolares hay mayores problemas de sueño en aquellos que reportan TIIC[31].

EL EJE MICROBIOTA-HÍGADO-CEREBRO[4]

Para los puristas de la neurogastroenterología, este artículo puede estar fuera de lugar, pero no podemos desconectar el efecto bidireccional que existe entre la microbiota intestinal con el hígado y el cerebro. Velarde-Ruiz Velasco y Tapia-Calderón[32] revisan de manera extraordinaria este aspecto. En las alteraciones de este eje en las enfermedades hepáticas se encuentra un incremento de la permeabilidad intestinal y disbiosis que se asocian con encefalopatía hepática (el uso de rifaximina en este campo es muy anterior a su uso para el manejo del SIBO en el TIIC y en el SII), por un incremento en el flujo portal de patrones moleculares asociados a patógenos, tales como los lipopolisacáridos bacterianos[33].

Un aspecto que vale la pena resaltar de este artículo[32] es la relación de la microbiota intestinal con la malabsorción de ácidos biliares y la producción de diarrea secundaria a

alteraciones de la motilidad colónica y los síntomas centrales, como neblina mental, lo cual ha sido revisado en otro número de esta revista[34].

Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y aproximadamente el 95% se reabsorben en el íleon terminal para ser transportados al hígado; el 5% restante es desconjugado, deshidrogenado y deshidroxilado por la microbiota intestinal para formar ácidos biliares secundarios, que llegan al hígado por la circulación portal. El hígado recicla los ácidos biliares y los secreta de nuevo al tracto biliar, completando así la circulación enterohepática[35]. Sin embargo, hay una relación bidireccional entre la composición microbiana y la composición de ácidos biliares. En hepatopatías crónicas, como la cirrosis hepática, existe una disbiosis que es consecuencia de la alteración del metabolismo de los ácidos biliares por una disminución de la activación del receptor farsenoide X (FXR) y del receptor 5 unido a proteína G Takeda (TGR-5). Esto es importante porque el FXR en el hígado es el principal regulador de la síntesis de ácidos biliares y de la circulación enterohepática. Los ácidos biliares, al unirse al FXR en los enterocitos, inducen la transcripción del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), inhibiendo la síntesis de nuevos ácidos biliares. Lo anterior es necesario para la producción de antimicrobianos y por lo tanto la disminución del SIBO, proceso que está alterado en las hepatopatías[35-36]. La disminución del FGF19 en las hepatopatías crónicas, como el hígado graso no alcohólico, disminuye de la supresión de la síntesis de ácidos biliares, los cuales son excretados al colon y producen aumento de la motilidad intestinal y diarrea. De hecho, un estudio en pacientes con hígado graso no alcohólico encontró una anormalidad en el eje FXR-FGF19, con aumento de 7αC4 (precursor de la síntesis de ácidos biliares y biomarcador de malabsorción de ácidos biliares) y niveles normales de FGF19, pero con resistencia a su función, en pacientes con hígado graso no alcohólico y fibrosis. Lo anterior se asoció con un incremento de diarrea por ácidos biliares.[37] Por otra parte, en el mismo estudio, el uso de metformina fue un factor importante en la aparición de diarrea por ácidos biliares, este sí por efecto de la inhibición del FGF19[37].

Otro aspecto importante es la relación de la disbiosis intestinal con la encefalopatía hepáticahepática lo cual puede ser modulado no solo con antibióticos luminales sino ahora, potencialmente con trasplante de microbiota fecal (TMF)[38]. A este respecto, un reciente estudio doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo, presentado en resumen en la sesión inaugural del congreso de la European Association for the Study of the Liver (EASL) en 2024, incluyó 60 pacientes con cirrosis que habían tenido encefalopatía hepática y fueron asignados a TMF o placebo. Los pacientes con edades comprendidas entre 61 y 65 años presentaban un puntaje MELD *(Model for End-Stage Liver Disease)* de 12 a 13, y todos se encontraban en tratamiento con lactulosa y rifaximina, y habían experimentado su último episodio de encefalopatía hepática 8 a 13 meses antes. Los que recibieron TMF mostraron una reducción significativa en la recurrencia de encefalopatía hepática, comparados con los que recibieron placebo. Este efecto fue independiente de la vía de administración del TMF (oral o enema) y de la dieta de los donadores (omnívora vs. vegana). Incluso hubo mejoría en el estado físico y psicológico.

Los autores ahora planean realizar estudios de fase 3[39].

Así, el reconocimiento de las alteraciones del eje microbiota/intestino-hígado-cerebro es importante en el manejo de los pacientes con hepatopatías crónicas. Estas alteraciones son comunes a las que ocurren en los TIIC.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021;160:99-114.e3.
2. Schmulson MJ, Puentes-Leal GA, Bustos-Fernández L, Francisconi C, Hani A, López-Colombo A, et al. Comparison of the epidemiology of disorders of gut-brain interaction in four Latin American countries: results of The Rome Foundation Global Epidemiology Study. Neurogastroenterol Motil. 2023;35:e14569.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; Committee on National Statistics; Committee on Measuring Sex, Gender Identity, and Sexual Orientation. Becker T, Chin M, Bates N, editores. Measuring sex, gender identity, and sexual orientation. Washington D.C.: National Academies Press; 2022.
4. Yang P-L, Kamp KJ, Heitkemper MM. Irritable bowel syndrome across the lifespan: roles of female sex hormones and gender. NeuroGastroLatam Rev. 2024;8:….
5. Kamp KJ, Han C, Shulman RJ, Cain KC, Barney P, Opp MK, et al. Cytokine levels and symptoms among women with irritable bowel syndrome: considering the role of hormonal contraceptive use. Biol Res Nurs. 2021;23:171-9.
6. Sisk-Hackworth L, Kelley ST, Thackray VG. Sex, puberty, and the gut microbiome. Reproduction. 2023;165:R61-R74.
7. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. Maturitas. 2017;103:45-53.
8. Ali A, Toner BB, Stuckless N, Gallop R, Diamant NE, Gould MI, et al. Emotional abuse, self-blame, and self-silencing in women with irritable bowel syndrome. Psychosom Med. 2000;62:76-82.
9. Miller V, Whitaker K, Morris JA, Whorwell PJ. Gender and irritable bowel syndrome: the male connection. J Clin Gastroenterol. 2004;38:558-60.
10. Ballou SK, Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:1127-33.
11. Brigstocke S, Brenner DM. Clinical utility of breath testing in irritable bowel syndrome. NeuroGastroLatam Rev. 2024;8(2):XX
12. Shah A, Talley NJ, Jones M, Kendall BJ, Koloski N, Walker MM, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Am J Gastroenterol. 2020;115:190-201.
13. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017;112:775-784.
14. Chang L, Lembo A, Sultan S, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology. 2022;163:118-36.
15. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, Gómez-Escudero O, Bosques-Padilla F, Coss-Adame E, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81:149-67.
16. Man F, Bollino C, Bustos Fernández LM. Prevalence of abnormal hydrogen excretion in non-constipated irritable bowel syndrome patients. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:124.
17. Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C, Slimming J, Quera R. Sobrecrecimiento bacteriano en trastornos funcionales del intestino. Rev Med Chile. 2007;135:1245-52.
18. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290:G1089-95.
19. Jahng J, Jung IS, Choi EJ, Conklin JL, Park H. The effects of methane and hydrogen gases produced by enteric bacteria on ileal motility and colonic transit time. Neurogastroenterol Motil. 2012;24:185-90, e92.
20. Villanueva-Millan MJ, Leite G, Wang J, Morales W, Parodi G, Pimentel ML, et al. Methanogens and hydrogen sulfide producing bacteria guide distinct gut microbe profiles and irritable bowel syndrome subtypes. Am J Gastroenterol. 2022;117:2055-66.
21. Saps M, Velasco-Benítez CA, Blom PJJ, Benninga MA, Nichols-Vinueza DX. Prospective study of gastrointestinal symptoms in school children of South America. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:391-4.

22. Saps M, Moreno-Gómez JE, Ramírez-Hernández CR, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. A nationwide study on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-children. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74:407-12.
23. Zablah R, Velasco-Benítez CA, Merlos I, Bonilla S, Saps M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-aged children in El Salvador. Rev Gastroenterol Mex. 2015;80:186-91.
24. Dhroove G, Saps M, García-Bueno C, Leyva-Jiménez A, Rodríguez-Reynosa LL, Velasco-Benítez CA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Mexican schoolchildren. Rev Gastroenterol Mex. 2017;82:13-8.
25. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Velasco-Benítez CA. Trastornos del eje-intestino-cerebro asociados a dolor abdominal en pediatría: revisión narrativa. NeuroGastroLatam Rev. 2024;8:1-18…….
26. Saps M, Gupta SR. Functional abdominal pain disorders in children: An update on treatment. NeuroGastroLatam Rev. 2017;1:206-214.
27. Maruy-Saito A, Herrera-Rodríguez JC, Rojas-Galarza R. Probiotics in the treatment of infant diarrhea. 2017;1:12-20.
28. Schmulson M. Probiotics: To Use or Not to Use? That Is the Question. Am J Gastroenterol. 2021;116:1396-1397.
29. Liu J, Jiang S, Zhou W, Liu Y, Xu J. Effects of low-dose amitriptyline on epigastric pain syndrome in functional dyspepsia patients. Dig Dis Sci. 2021;66:521-5.
30. Santucci NR, King C, El-Chammas KI, Wongteerasut A, Damrongmanee A, Graham K, et al. Effect of percutaneous electrical nerve field stimulation on mechanosensitivity, sleep, and psychological comorbidities in adolescents with functional abdominal pain disorders. Neurogastroenterol Motil. 2022;34:e14358.
31. Santucci N, Velasco C, King C, Byars K, Dye T, Saps M. Children with abdominal pain predominant disorders of gut-brain interaction have more sleep disturbances. First of a Kind School Study. Gastroenterology. 2023;64:S148.
32. Velarde-Ruiz Velasco JA, Tapia-Calderón DK. El eje microbiota-hígado-cerebro, otro componente importante de la neurogastroenterología. NeuroGastroLatam Rev. 2024;8:…….
23. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. PLoS One. 2013;8:e60042.
34. Tawil J, Vaca F, Schmulson-Wasserman M. Rol de los ácidos biliares en la diarrea crónica funcional y en el síndrome de intestino irritable con diarrea. Una revisión de la literatura. NeuroGastroLatam Rev. 2021;5:27-46.
35. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology. Gene Expr. 2018;18:71-87.
36. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15:397-411.
37. Appleby RN, Moghul I, Khan S, Yee M, Manousou P, Neal TD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with dysregulated bile acid synthesis and diarrhea: A prospective observational study. PLoS One. 2019;14:e0211348.
38. Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota cross-talk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15:111-28.
39. Bajaj J, Fagan A, Gavis E, Sterling R, Lee H, Davis B, et al. Thematic trial: phase 2 dose-ranging randomized clinical trial of capsular or enema fecal microbiota transplant to prevent hepatic encephalopathy in cirrhosis already on rifaximin and lactulose. J Hepatol. 2024;80(Suppl 1):52.