



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LOS SÍNTOMAS
DIGESTIVOS FUNCIONALES**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
ROGGER ÁLVARO BENDEZÚ GARCÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

BARCELONA, SEPTIEMBRE DEL 2016

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

TESIS DIRIGIDA POR
DOCTOR FERNANDO AZPIROZ VIDAUR



Universitat Autònoma de Barcelona

FERNANDO AZPIROZ VIDAUR

HACE CONSTAR

Que la TESIS DOCTORAL titulada “Mecanismo de producción de los Síntomas Digestivos Funcionales” presentada por ROGGER ÁLVARO BENDEZÚ GARCÍA para optar al grado de Doctor, se ha realizado bajo su dirección y al considerarla concluida, autoriza su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos firma la presente.

Barcelona, septiembre del 2016

Dr. Fernando Azpiroz Vidaur
Director de la tesis

A mis padres Roger y María,
por su amor, emoción, interés, confianza, alegría.

Este trabajo es para ellos.

A mis hermanos Violeta, Carolina y Omar,
por su apoyo, compañía, motivación, cariño.

Los quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS

Un sincero agradecimiento al doctor Fernando Azpiroz, el trabajar a su lado ha sido una de las experiencias más gratificantes y provechosas que he tenido en mi vida y cuyas enseñanzas forjarán mi desarrollo profesional y personal.

Al doctor Xavier Merino, por sus conocimientos, trabajo e interés. Su ayuda y asesoría han sido de inestimable valor. Ha sido un excelente compañero de trabajo y es un ejemplo a seguir.

A las doctoras Anna Accarino, Marianela Mego y Elizabeth Barba porque gracias a su trabajo en equipo y dedicación me han permitido concluir con este trabajo.

A Isabel Navazo y Eva Monclús porque su profesionalidad y cooperación fueron fundamentales en este proyecto.

ÍNDICE

1. Introducción	
1.1 Gas Intestinal	2
1.1.1 Volumen	2
1.1.2 Composición	4
1.1.3 Origen	5
1.1.3.1 Convección desde la atmósfera	5
1.1.3.2 Liberación por reacciones enzimáticas	6
1.1.3.3 Producción bacteriana	6
1.1.3.4 Difusión desde la sangre hacia la luz intestinal	10
1.1.4 Eliminación	10
1.1.4.1 Convección hacia la atmósfera	10
1.1.4.2 Consumo bacteriano	11
1.1.4.3 Difusión desde la luz intestinal hacia la sangre	11
1.1.5 Tránsito del gas	11
1.2 Colon	14
1.2.1 Consideraciones anatómicas	14
1.2.1.1 Ciego	15
1.2.1.2 Colon ascendente	15
1.2.1.3 Colon transverso	16
1.2.1.4 Colon descendente	16
1.2.1.5 Colon sigmoide	17
1.2.1.6 Recto	17
1.2.2 Función colónica	18
1.2.2.1 Metabolismo y almacenamiento	18
1.2.2.2 Absorción de agua y electrolitos	22

1.2.3 Microbiota colónica	24
1.2.4 Materia fecal	29
1.2.4.1 Composición	29
1.2.4.1.1 Agua	30
1.2.4.1.2 Fracción orgánica	30
1.2.4.1.2.1 Bacterias	30
1.2.4.1.2.2 Nitrógeno y proteínas	31
1.2.4.1.2.3 Lípidos	32
1.2.4.1.2.4 Carbohidratos y Fibras	33
1.2.4.1.3 Fracción inorgánica	33
1.2.4.2 Características físicas	34
1.2.4.2.1 Peso y factores que modifican la masa fecal	34
1.2.4.2.2 Aspecto y ph fecal	36
1.2.4.2.3 Escala de Bristol	36
1.2.4.3 Frecuencia deposicional	38
1.3 Patología funcional digestiva	39
1.3.1 Distensión abdominal funcional	40
1.3.1.1 Epidemiología	40
1.3.1.2 Características clínicas	41
1.3.1.3 Criterios diagnósticos	42
1.3.1.4 Medición de la distensión abdominal	42
1.3.1.5 Fisiopatología de la distensión abdominal	44
1.3.1.6 Distensión abdominal en otros trastornos funcionales digestivos	46
1.3.1.6.1 Estreñimiento y distensión abdominal	47

1.3.1.6.2	Diarrea y distensión abdominal	48
1.3.1.6.3	Dispepsia Funcional y distensión abdominal	48
1.4	Técnicas de imágenes	50
1.4.1	Tomografía Computarizada	50
1.4.1.1	Principios generales	50
1.4.1.2	Formación y reconstrucción de la imagen	50
1.4.2	Resonancia Magnética Nuclear	53
1.4.2.1	Principios generales	53
1.4.2.2	Ventajas y desventajas de la RMN	54
1.4.2.3	Mecanismo de la Resonancia Magnética	55
1.4.2.4	Secuencias de pulsos	57
1.5	Hipótesis	59
2.	Objetivos	60
3.	Publicaciones	62
	Publicación 1. Intestinal Gas Content and Distribution in Health and in patients with Functional Gut Symptoms	63
	Publicación 2. Colonic Content in Health and its Relation to Functional Gut Symptoms	74
	Publicación 3. Colonic Content: Effect of Diet, Meals and Defecation	82
4.	Discusión	92
5.	Conclusiones	100
6.	Bibliografía	102

1. INTRODUCCIÓN

1.1 GAS INTESTINAL

En la práctica clínica es habitual que se relacionen muchos síntomas digestivos con alteraciones en el gas intestinal, esto es especialmente frecuente en pacientes con patología funcional digestiva. Sin embargo, existen pocos estudios enfocados en conocer el gas intestinal y su relación con los distintos síntomas digestivos. Importante información sobre éste nos llega de los estudios experimentales de Levitt en los años setentas y que han servido de base para ampliar el conocimiento sobre esta área cada vez más estudiada.

1.1.1 Volumen

El volumen de gas intestinal está determinado por el balance de gas que entra y sale del intestino, lo cual depende de una serie de complejos procesos de formación y su posterior disposición en diferentes compartimentos del tubo digestivo. Una de las dificultades en su medición es que se encuentra mezclado con otros componentes y su composición varía ampliamente según su localización. Las primeras mediciones del gas intestinal se obtenían por estudios indirectos como la pletismografía, técnica que habitualmente se utiliza para medir el volumen pulmonar. Con este método la cantidad de gas intrabdominal se calcula en base a los cambios del volumen del contenido abdominal obtenidos por un pletismógrafo corporal. Una desventaja de esta técnica es la necesidad de asegurar una presión intrapulmonar constante durante los episodios de incremento de la presión intrabdominal, ya que el volumen de gas pulmonar es muchas veces mayor al abdominal, y por lo tanto ligeros cambios en la presión pulmonar afectan los mediciones del volumen de gas intestinal. Los volúmenes obtenidos con esta técnica han mostrado

importantes diferencias, así tenemos que en los estudios de Blair et al el gas intrabdominal estaba en un rango de 550 a 2600 mL, con una media de 1000 mL,¹ mientras que Bedell et al reportaron volúmenes en el rango de 30 a 300 mL con una media de 115 mL.²

Estudios hechos con distintas técnicas coinciden en señalar que el volumen de gas intestinal es aproximadamente 100 mL. Así tenemos, que los estudios con sujetos sumergidos en agua hechos por Greenwald obtuvieron volúmenes medios de 100 mL.³ También en radiografías abdominales realizadas después de la infusión de cantidades conocidas de gas a nivel intestinal sugieren que el volumen de gas es cercano a los 100 mL.²

Sin embargo, no fueron hasta los estudios de Levitt, con la técnica del washout usando argón, que se pudo conocer que el gas intestinal en sujetos sanos existían en un rango de 30 a 199 mL.³ La técnica del washout consiste en la infusión rápida de argón a nivel de intestino delgado y su posterior recolección a nivel rectal. El gas expelido es recolectado y analizado. Cuando se hace la representación gráfica del volumen de gas obtenido en relación al tiempo, se observa inicialmente una curva que rápidamente desciende para formar un plateau posteriormente. La cantidad de aire al inicio de la curva se asume que equivale al total de gas que existe en el intestino antes de la infusión, mientras que el volumen del plateau es el gas que está continuamente produciéndose a nivel intestinal.³

Estudios más recientes usando softwares especializados para la interpretación de imágenes por tomografía computarizada han obtenido volúmenes de gas intestinal en el

rango de 50 a 150 mL, y además han permitido determinar que la mayor concentración se encuentra en el colon (63%) y que tras la ingesta, el gas en el tubo digestivo se incrementa en un $65\pm 24\%$.⁴

Existe menos información sobre los volúmenes de gas en pacientes con síntomas funcionales tales como la distensión abdominal y el bloating. Las mediciones hechas por Levitt encontraron valores similares al compararlos con sujetos sanos, tanto en ayunas como después de haber ingerido una comida. Curiosamente observó mayor sensibilidad de los enfermos con enfermedades funcionales a la infusión de gas así como la presencia de paso retrógrado de gas hacia el estómago.⁵

1.1.2 Composición

Según la técnica del washout se conoce que los componentes del gas intestinal pueden mostrar variaciones en distintos individuos. Sin embargo, existe una clara predominancia de cinco de ellos que en conjunto constituyen el 99% del gas evacuado a nivel rectal, que son el nitrógeno (23-80 %) hidrógeno (0-47 %), seguidos del CO₂ (5-29 %), CH₄ (0-26 %) y O₂ (0-2 %).⁴ Existen también trazas de otros gases como indoles, escatoles, mercaptanos y ácido sulfhídrico que serían los elementos con capacidad odorífera.

La concentración de los distintos componentes del gas intestinal muestran variaciones según su ubicación en el tubo digestivo, así tenemos que en el estómago predomina el N₂ en una proporción similar al aire ambiental, seguido del oxígeno y el CO₂ en concentraciones variables del 3 al 17%.⁶ Los estudios hechos para cuantificar los gases a nivel del intestino delgado son más limitados en número y tienen el inconveniente de

haber sido recogidos en condiciones patológicas tales como el íleo intestinal, obstrucción intestinal mecánica o en pacientes con úlcera duodenal. El gas predominante es el N₂ (80%) seguido del CO₂ (5-15%).⁷ En gas colónico se tiene más información sobre su composición y los factores que influyen en su variación tales como la dieta.^{8,9} La composición del gas colónico en un sujetos sanos con una dieta regular tiene al nitrógeno como gas predominante (61-83%), seguido del H₂ (6-21%), CO₂ (8-10%), CH₄ (1-7%) y O₂ (1-4%). Una dieta alta en residuos como son las compuestas por judías, se observa un incremento en los niveles de CO₂ (49%) y CH₄ (22%), así como un descenso del N₂ (19%), los demás gases no muestran importantes cambios.

1.1.3 Origen

El gas intestinal tiene cuatro orígenes: a) convección desde la atmósfera como el proveniente de la deglución; b) liberación de CO₂ producto de la reacción entre el HCO₃⁻ y el H⁺; c) producción de metabolitos volátiles por la microbiota intestinal; y d) difusión desde la sangre.

1.1.3.1 Convección desde la atmósfera.

Sería la mayor fuente del gas intestinal y empieza desde la vida extrauterina. En los neonatos, el tracto gastrointestinal no contiene gas visible, sin embargo en estudios de imágenes obtenidos al minuto de vida, ya se observa gas en el intestino.¹⁰ Este gas proviene claramente del aire ambiente, dado que no se ve en el intestino de neonatos con estenosis esofágica congénita.¹¹ Cuando hay una obstrucción congénita en cualquier localización del tracto intestinal, el gas se acumula proximal al punto de obstrucción.

El aire ambiental ingresa al tubo digestivo durante la deglución, especialmente de alimentos líquidos.¹² Por cada 1500 mL de líquido se degluten 2600 mL de aire.¹³ A este volumen habría que sumarle el aire ingerido con las comidas y al deglutir saliva. También existe un porcentaje importante de alimentos que consumimos que tienen aire dentro de su composición.⁶

1.1.3.2 Liberación por reacciones enzimáticas.

A nivel duodenal se produce CO₂, producto de la interacción entre H⁺ del jugo gástrico y el HCO₃⁻ de las secreciones pancreáticas, biliares e intestinales.¹⁴ Gran parte del CO₂ producido se absorbe durante su paso a través del intestino y no llega al recto.¹⁵ Sin embargo, cuando la velocidad de flujo del gas a través del intestino se incrementa por la infusión de O₂ en el estómago, el CO₂ producido en duodeno puede llegar al recto. Concentraciones altas de CO₂ en el gas rectal están asociadas usualmente con concentraciones altas de H₂, dado que la fermentación bacteriana es la única fuente de H₂, una concentración alta de CO₂ en el gas rectal probablemente deriva de reacciones similares.⁴

1.1.3.3 Producción bacteriana

Tres gases son producidos de forma considerable en la luz intestinal; CO₂, H₂ y CH₄ además trazas de otros gases volátiles. Todo el H₂ y CH₄ producido en el intestino deriva de procesos metabólicos de la microbiota.

Hidrógeno

En ratas libres de bacterias no hay gas intestinal, los gases son producidos tras la contaminación con organismos fecales.¹⁶ De forma similar, los recién nacidos tampoco producen H₂ ni CH₄ durante las 12 primeras horas de vida.¹⁷ Los neonatos inician la excreción de H₂ en grandes cantidades poco después de su primera ingesta.¹⁷ Es posible que la *Echerichia coli*, un microorganismo frecuente en los recién nacidos, sea responsable de esta producción de H₂.¹⁸ La capacidad de la *E.coli* para producir H₂ se ha demostrado en ratas libres de bacterias, quienes recién comienzan a excretar este gas después de ser contaminadas por este organismo.¹⁶ Levitt, mediante intubación a distintos niveles del tubo digestivo, identificó que la producción de H₂ a nivel de intestino delgado era despreciable tanto en ayunas, como tras la infusión de lactosa. Sin embargo en el colon la producción de H₂ se elevó de tan solo 0.23 mL/min en ayunas hasta 1.6 mL/min tras la infusión de lactosa en el colon.¹⁹ Tan solo en situaciones patológicas como el sobrecrecimiento bacteriano o tras la colonización bacteriana de una ileostomía se puede producir Hidrógeno en el intestino delgado.¹⁹

Gran parte del H₂ liberado en el intestino es consumido por otros microorganismos, las diferencias interindividuales en la producción neta de gas, probablemente reflejan la diferencia en el consumo de gas mas que la diferencia en la producción. Existen 3 tipos de microorganismos que consumen H₂: acetógenos, reductores de sulfato y metanógenos. Los acetógenos consumen H₂ y CO₂ para producir ácidos grasos de cadena corta, los microorganismos reductores de sulfato, usan el H₂ para producir sulfuro. Los metanógenos usan H₂ para reducir CO₂ a CH₄.

Una parte del H₂ producido a nivel intestinal será absorbido por la mucosa colónica para posteriormente pasar al torrente sanguíneo y ser eliminado por los pulmones. Existe una buena correlación entre la cantidad de hidrógeno producido en el colon y el excretado con la respiración.

La producción de H₂ en el colon depende de la llegada de sustratos fermentables no absorbibles. Distintos carbohidratos son absorbidos de forma incompleta por personas sanas. La mayoría de la población adulta mundial presenta cierto grado de malabsorción de la lactosa secundaria a una reducción programada genéticamente de la síntesis de lactasa. Las frutas y verduras (sobre todo legumbres) contienen oligosacáridos no digeribles como la estaquiosa y raquinosa, que no pueden absorberse debido a la falta de la enzima α -D-galactopiranosidasa.²⁰ Sin embargo esta enzima está presente en algunas bacterias entéricas así que estos azúcares son rápidamente utilizados para la producción de H₂ en el colon.²¹

Dióxido de carbono

El CO₂ es el gas predominante en los flatos y su incremento junto al del H₂ suponen un origen común de ambos gases.¹⁴ Esta correlación positiva entre el H₂ del gas intestinal y el CO₂ indica que ambos proceden de reacciones de fermentación bacteriana. Este CO₂ provendría del metabolismo bacteriano o bien derivado de la reacción del bicarbonato y los ácidos durante la fermentación. Además, la concentración de CO₂ en el gas intestinal se ve incrementado tras la ingesta de carbohidratos fermentables no absorbibles.

Metano

Las únicas fuentes de metano, así como de hidrógeno, en el organismo humano son las bacterias. La principal bacteria productora de este gas es la *Methanobrevibacter smithii*, la cual transforma el H₂ y CO₂ en metano más agua.²² Las bacterias metanógenas normalmente están presentes en el colon izquierdo.^{23,24}

El metano (CH₄) ingresa también al torrente sanguíneo para ser posteriormente eliminado por los pulmones. Los estudios en sujetos sanos, demostraron que un tercio de éstos eliminaban CH₄ en niveles muy por encima del nivel atmosférico. Además se ha demostrado que los sujetos que eliminan CH₄, lo siguen haciendo de forma constante en periodos de meses o años, y que sus niveles, a diferencia del hidrógeno, no solo se elevan con la ingesta de algún sustrato.²⁵

Nitrógeno

El porcentaje de N₂ presente en el gas evacuado varía inversamente con la velocidad de producción de gas. En estudios de la composición del gas intestinal realizados por Steggerda, se mostró que a una velocidad de eliminación de gas de 15 mL/h, la concentración de N₂ fue del 61%, y a una velocidad de eliminación de gas de 176 mL/h (tras la ingesta de alimentos flatulogénicos), la concentración de N₂ cayó al 19%.²¹

Se asume que todo el N₂ presente en el intestino representa aire ingerido, la producción de este gas por bacterias y su difusión desde la sangre, podrían ser fuentes de N₂ en la luz intestinal.

Otros gases producidos por las bacterias son trazas de gases como el amonio, indoles, escatoles, ácido sulfhídrico y el metanetiol. Los gases odoríferos como el ácido sulfhídrico y metanetiol, representan menos del 1% del gas intestinal, sin embargo estos gases se perciben rápidamente por el olfato, el cual puede detectar gases nocivos en concentraciones tan bajas como 1/100 millones. Además de su olor desagradable, el sulfuro de hidrógeno y el metanotiol tienen toxicidades similares a las del cianuro. La mucosa colónica se protege así misma del efecto dañino de estas sustancias mediante un sistema muy desarrollado que metaboliza estos gases a tiosulfato.²⁶

1.1.3.4 Difusión desde la sangre al lumen

Depende de la presión parcial de los gases, de los cuales el nitrógeno es el más importante (80%). Como promedio difunden hacia el intestino 1.6 mL/min de N₂.⁴

1.1.4 **Eliminación**

1.1.4.1 Convección hacia la atmósfera

Se da mediante dos mecanismos, los eructos y los flatos. El volumen de aire deglutido que pasa hacia el intestino delgado no se conoce pero un porcentaje importante es eliminado en forma de eructos antes de llegar al estómago. El volumen de gas en los flatos tiene un rango de 200 – 3000 mL/día modificándose en función de la dieta o alteraciones en la digestión de componentes alimenticios.^{8-9,27-28.}

1.1.4.2 Consumo bacteriano

La flora colónica tiene la capacidad de consumir el H₂ tal como se ha comprobado en estudios animales donde tan sólo se recupera el 8% del H₂ inyectado en el colon,²⁹ y además este consumo es directamente proporcional a la mayor presión de H₂ que exista a nivel colónico.²⁹

1.1.4.3 Difusión desde el lumen hacia la sangre

Depende de la presión parcial de los gases, pero también existen otros factores como la capacidad de difusión del gas, su solubilidad en los tejidos y en la sangre entre otros factores que no dependen solo del gas como es el flujo sanguíneo, la permeabilidad de la membrana de los tejidos, etc.¹⁴

1.1.5 **Tránsito del gas intestinal**

La velocidad de propulsión del gas por el intestino hacia el ano es un determinante crucial del volumen de gas presente en el intestino en un momento determinado. Así tenemos que la velocidad de expulsión de gas por el ano en personas sanas con una dieta normal oscila entre 476 y 1491 mL/día, con una media de 705 mL/día,³⁰ con una frecuencia media de paso de gas por el recto de 10 veces al día y un límite superior de normalidad de 20 veces al día.³¹

Grandes cantidades de gas intestinal pueden discurrir por la luz intestinal con mínima resistencia gracias a los cambios en el tono y capacidad del intestino, así como por contracciones proximales y relajaciones distales.³² Estos mecanismos procinéticos que

también influyen en el tránsito de los componentes líquidos y sólidos, dependen de la presencia de nutrientes intraluminales, lípidos, o la distensión rectal entre otros.³³⁻³⁵

El conocimiento de la propulsión de gas proviene de experimentos basados en la infusión continua de gas a nivel yeyunal (por lo general a una velocidad de 12 mL/min). En estos estudios se midieron una serie de parámetros clínicos como la distensión abdominal o el dolor abdominal y se calculó la retención de gas que equivalía a la diferencia entre la velocidad de infusión y la velocidad de expulsión del gas por el ano.³⁶ La velocidad de expulsión de gas por el ano fue muy similar a la velocidad de infusión yeyunal para distintas velocidades de infusión, lo que indica que una propulsión eficiente reduce la acumulación de gas en el intestino.

En los pacientes con síndrome de intestino irritable, la infusión de gas se asoció con una mayor retención de gas y de síntomas con respecto a los sujetos sanos.³⁷ Además, cuando el volumen de gas retenido era mayor de 400 mL, los síntomas abdominales eran más intensos. El perímetro abdominal tan solo se incrementó en 2 cm, en pacientes en los que había retención de gas de hasta 1400 mL de gas.

Al estudiar el efecto de los lípidos sobre la velocidad de propulsión del gas en sujetos sanos, se demostró que la infusión de lípidos en el intestino ralentizaba el paso del gas. Además este enlentecimiento del tránsito era mayor cuando la infusión de lípidos se realizaba a nivel ileal que cuando se realizaba en el yeyuno. La acumulación de gas y la percepción de síntomas relacionada con la infusión de lípidos fueron significativamente mayores en pacientes con síndrome de intestino irritable que en las personas sanas.³⁸

El efecto farmacológico sobre la propulsión de gas fue estudiado con la perfusión endovenosa continua de glucagon. A nivel intestinal, el gas se retuvo de forma considerable, sin embargo, este aumento de gas no se asoció a síntomas, lo que hace pensar que la reducción del tono intestinal disminuye la percepción del aumento del gas intestinal.³⁹

Cuando la expulsión de gas fue inhibida de forma voluntaria, la acumulación de gas se asociaba a síntomas más acusados que con la inhibición por glucagón, aunque el volumen de gas retenido y el aumento del perímetro abdominal eran similares.⁴⁰

El tránsito de gas es normalmente efectivo, pero cuando una cantidad importante de gas es retenida a nivel intestinal, las personas pueden presentar molestias y distensión abdominal. Los diferentes modelos experimentales explicados previamente muestran que aunque la distensión abdominal está en relación con el volumen de gas del tracto intestinal, la percepción de síntomas depende tanto de la actividad motora intestinal como de la distribución del gas en el tracto intestinal.³⁹⁻⁴⁰

La retención de gas en el tracto intestinal estimula un reflejo de acomodación abdominal que induce una relajación y ascenso del diafragma, que permite la expansión cefálica de la cavidad abdominal con una protrusión mínima de la pared anterior.⁴¹⁻⁴²

1.2 COLON

1.2.1 Consideraciones anatómicas

El colon es una estructura tubular de longitud variable con un promedio aproximado de 150 cm, lo que corresponde a una cuarta parte de la longitud del intestino delgado. Su diámetro disminuye gradualmente de 7,5 cm en el ciego a 2,5 cm en el sigmoide y puede ser sustancialmente aumentado por la distensión.

Tres características que distinguen al colon son la presencia de la tenia coli, las haustras, y los apéndices epiploicos. Las tres tenias coli, anterior (taenia libera), posteromedial (mesocolica tenia), y posterolateral (omentalis taenia), representan las bandas de la capa muscular longitudinal externa que atraviesan el colon desde la base del apéndice hasta la unión rectosigmoidea en el que se fusionan. La capa longitudinal muscular es en realidad una capa completa alrededor del colon, aunque es considerablemente más gruesa en las tenias.⁴³ Las haustras son saculaciones de la pared del intestino producto del acortamiento relativo de las tenias.⁴⁴ Las haustras se encuentran separadas entre ellas por los pliegues semilunares, quienes dan el aspecto radiográfico característico cuando están llenas de aire o bario. Los apéndices epiploicos son pequeños apéndices constituidos de grasa que sobresalen de la serosa del colon. El colon está dividido en seis segmentos, el ciego, colon ascendente, transverso, descendente, sigma y recto.

1.2.1.1 Ciego

El ciego es el segmento saculado del intestino grueso proyectado hacia abajo y localizado por debajo de la desembocadura del íleon. Tiene una longitud de 6 a 8 cm y está situado en la fosa ilíaca derecha. El ciego está casi en su totalidad revestido de peritoneo y su movilidad está generalmente limitada por un pequeño mesociego. El íleon termina en la cara posteromedial del ciego; la angulación entre estas dos estructuras se mantiene por los ligamentos ileocecal superior e inferior. Visto desde el lumen del ciego, la unión íleo-cecal está representada por una hendidura estrecha conocida como la válvula ileocecal o la válvula de Bauhin. Un esfínter circular, el esfínter ileocecal, se origina a partir de un ligero engrosamiento de la capa muscular del íleon terminal. En vez de prevenir el reflujó del contenido del colon hacia el íleon, la válvula ileocecal regula el vaciado ileal, al parecer en respuesta a la entrada de alimentos al estómago.⁴⁵ De la cara posteromedial del ciego, aproximadamente 3 cm por debajo de la unión ileocecal, surge el apéndice cecal cuya longitud varía de 2 a 20 cm con una media de 9 cm y 5 mm de diámetro. El apéndice, debido a su gran movilidad, puede ocupar una variedad de posiciones incluso en el mismo individuo en diferentes momentos. Se ha estimado que en el 85% a 95% de los casos, el apéndice se orienta en dirección posteromedial hacia el íleon; otras posiciones incluyen la retrocecal, pélvica, subcecal, pre-ileal y retroileal.⁴⁶⁻⁴⁸

1.2.1.2 Colon ascendente

El colon ascendente es de aproximadamente 15-20 cm de largo. Ascende desde la unión ileocecal hacia el ángulo hepático del colon, ubicándose lateral al músculo psoas y anterior

al ilíaco, el cuadrado lumbar y el polo inferior del riñón derecho. El colon ascendente está cubierto por peritoneo en su cara anterior y a ambos lados, y al igual que el colon descendente en su cara posterior, está desprovisto de peritoneo. En la superficie visceral del lóbulo derecho del hígado y lateral a la vesícula biliar, el colon ascendente gira bruscamente caudalmente en sentido medial y ligeramente ventralmente para formar la flexura cólica derecha o hepática.⁴⁷

1.2.1.3 Colon transverso

El colon transverso es de aproximadamente 45 cm de largo, siendo el segmento más largo del intestino grueso. Cruza el abdomen con una curva inferior inmediatamente caudal a la curvatura mayor del estómago. El colon transversal es relativamente fijo en cada flexura, y en su parte medial está suspendido 10–15 cm proporcionándole una movilidad variable que puede llegar hasta el hipogastrio. El colon transverso está completamente revestido de peritoneo y en su cara anterior la serosa se continua con el ligamento gastrocólico. La flexura cólica izquierda o esplénica se encuentra por debajo del bazo y está firmemente sujeta al diafragma por el ligamento frenocólico. Esta flexión, cuando se compara con el ángulo hepático, es más aguda, más alta y de localización más profunda.⁴⁷

1.2.1.4 Colon descendente

El curso descendente del colon hacia abajo desde la flexura esplénica hasta el borde de la pelvis verdadera tiene una distancia aproximada de 10-15 cm.⁴⁹ Se apoya directamente con el riñón izquierdo y los músculos cuadrado lumbar y transversos del abdomen. El colon descendente es más estrecho y de ubicación más dorsal que el colon ascendente.

1.2.1.5 Colon sigmoide

El colon sigmoide es comúnmente de 35 a 40 cm de largo, móvil, como un bucle en forma de omega recubierto por el peritoneo; sin embargo, existen muchas variaciones en su longitud y configuración. Su extremo distal, la unión rectosigmoidea, ha sido con frecuencia considerada como una zona indistinta, una región que comprende los últimos 5-8 cm del sigma y las 5 cm superiores del recto.⁴⁹⁻⁵⁰ Macroscópicamente, la unión rectosigmoidea es identificada como el punto en el que las tenias anterior y posterolateral se unen para formar una única tenia anterior. Además a este nivel tanto las haustras como el mesocolon terminan.⁵¹

1.2.1.6 Recto

Los límites proximal y distal del recto son controvertidos: se considera que la unión rectosigmoidea está a nivel de la tercera vértebra sacra por los anatomistas, o a nivel del promontorio sacro por los cirujanos, y del mismo modo, el límite distal se considera que es el anillo muscular anorrectal por los cirujanos y la línea dentada por los anatomistas. El recto tiene 12-15 cm de longitud y tiene tres curvas laterales: la parte superior e inferior son convexas hacia la derecha y el centro es convexa a la izquierda. Estas curvas se corresponden intraluminalmente con los pliegues o válvulas de Houston. Los dos pliegues izquierdos suelen situarse a 7-8 cm y 12-13 cm, mientras que el derecho está generalmente a los 9-11 cm. El recto se caracteriza por su amplio y fácilmente distensible lumen, y por la ausencia de tenias, apéndices epiploicos, haustras o un mesenterio bien definido.⁴⁹

1.2.2 Funcion colónica

1.2.2.1 Metabolismo y almacenamiento

Aunque la digestión y la absorción se llevan a cabo principalmente en el estómago y el intestino delgado, el colon todavía juega un importante papel en estas operaciones. En el colon son procesados varios carbohidratos complejos, y en menor medida, proteínas resistentes a la digestión y absorción en el intestino más proximal.⁵²⁻⁵³ A diferencia del intestino delgado, el colon recupera nutrientes de estos productos a través de la fermentación. La fermentación se produce por medio de la microbiota sacarolítica y proteolítica de las más de 400 especies de bacterias, la mayoría de los cuales son anaerobios obligados, presentes en el colon.⁵⁴

Aproximadamente el 10% de los carbohidratos ingeridos ingresan en el ciego como material sin digerir.⁵⁵ Los productos finales de la fermentación bacteriana de los carbohidratos complejos son diversos, destacando principalmente los ácidos grasos de cadena corta, representados por el acetato (60%), propionato (25%) y butirato (15%).⁵⁶ La composición de la microbiota intestinal también influye en la cantidad de ácidos grasos de cadena corta sintetizados.^{55,57} La fermentación bacteriana de los carbohidratos complejos ocurre principalmente en el colon ascendente y el colon transversal proximal. Sin embargo, una dieta que incluye prebióticos tales como la inulina producen un mayor grado de fermentación sacarolítica en el colon distal, debido a la mayor disponibilidad de estos carbohidratos que son lentamente fermentables y altamente polimerizados.

Las proteínas no digeridas de la dieta que alcanzan el colon, así como proteínas de las células epiteliales desprendidas o del moco intestinal, se fermentan en el colon distal, debido principalmente a que los hidratos de carbono se agotan en el colon proximal. La concentración de los ácidos grasos de cadena corta producidos en el colon distal es 30% menos que en el colon proximal.⁵⁷⁻⁵⁹ Las proteínas fermentadas se convierten en ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos de cadena ramificada, y aminas. Además, la fermentación bacteriana de proteínas no digeridas genera amoníaco, fenoles, indoles, y sulfuros; estas sustancias posiblemente tóxicas son considerados agentes etiológicos potenciales para enfermedades tales como cáncer de colon y colitis ulcerosa.⁵⁷ Algunos de estos metabolitos proteolíticos se convierten en una fuente de nitrógeno para el crecimiento bacteriano.^{58,60}

Los productos residuales de la fermentación bacteriana de los carbohidratos complejos y las proteínas se absorben o así como el dióxido de carbono, hidrógeno y metano, son eliminados con las heces.⁶¹

Las grasas de la dieta que alcanzan el colon probablemente no se recuperan, y terminan siendo expulsadas en las heces.⁵⁴

Los ácidos grasos de cadena corta ocupan una posición integral en la salud del colon. Más del 95% de los ácidos grasos de cadena corta son producidos y aprovechados de inmediato por el colon, excretándose pocas cantidades en la heces.^{54,57,62} En el colon se producen un promedio de 400 mmol/día, con un rango de 150 a 600 mmol/día, de los ácidos grasos de cadena corta.⁶³⁻⁶⁴ La recuperación por parte del colon de este material no

digerido proporciona el 5-15% de las necesidades calóricas totales de un individuo.⁵⁷ Estos ácidos débiles permanecen disociados en la luz del colon hasta que se absorben ya sea por un intercambio con el bicarbonato a través de un canal de transporte SCFA/HCO₃; por un mecanismo de transporte activo tales como el transportador de monocarboxilato acoplado al sodio (SMCT1) o el transportador monocarboxilato isoforma 1(MCT1); o por difusión en su forma lipídica soluble.⁵⁷ Además, los ácidos grasos de cadena corta se incorporan como elementos básicos para la síntesis de mucina, lipogénesis, gluconeogénesis y la producción de proteínas. En particular, el propionato se combina con otros compuestos de tres carbonos en el hígado para participar en la gluconeogénesis. El acetato es utilizado por el hígado como un componente para moldear ácidos grasos de cadena más larga y por el músculo como mecanismo de sostén.⁵²⁻⁵³

Sin embargo, el menos abundante de los ácidos grasos de cadena corta, el butirato, es el más importante en la homeostasis del colon. Este ácido graso de cadena corta actúa como la fuente primaria de energía para el colonocito, suministrando 70-90% de sus necesidades energéticas; ya que estas células epiteliales se nutren exclusivamente a partir de sustratos intraluminales, y no del flujo sanguíneo.^{52-53,65} El butirato es también quien mejor favorece la absorción de agua, sodio y cloruro en el colon, actuando como un agente antidiarreico.⁵⁷ Este ácido graso de cadena corta también favorece la proliferación y diferenciación de las células colónicas, así como su reparación y función inmunológica.^{55,57,66} El butirato ha demostrado influir en la carcinogénesis de colon: estudios han revelado que un menor número de transportadores de butirato estaban presentes en el adenocarcinoma de colon, resultando en una disminución en la utilización

del butirato trófico por parte de las células neoplásicas.⁵⁷ Además, estudios in vitro de líneas celulares de cáncer identificaron fenómenos de apoptosis, proliferación y diferenciación después de la administración de butirato.⁵⁷

En el colon, muchos procesos metabólicos están influenciados por componentes funcionales de los alimentos. Estos alimentos - los pre y probióticos - alteran el microambiente del colon.⁶³ Los prebióticos, principalmente oligosacáridos no digeribles, son alimentos poco fermentables que de forma selectiva propagan la proliferación y/o actividad microbiana.⁶⁷ Estos productos son completamente metabolizados en el colon produciendo ácidos grasos de cadena corta y ácido láctico.⁶³ Por el contrario, los probióticos representan cultivos de bacterias activas con efectos beneficiosos para el huésped mediante la reposición del microambiente del colon.⁶⁸ Los simbióticos combinan la acción de pre y probióticos.⁶³

Las investigaciones de estos alimentos funcionales se han centrado en los lactobacilos y las bifidobacterias, el crecimiento de los cuales transforma el medio del colon, aumentando la función inmune del tejido linfoide asociado al intestino (GALT).^{60,62} Los efectos de estos suplementos se piensan que son atribuibles a un aumento de la producción de butirato, los cambios en la producción de mucina, o interferencia en la unión de bacterias patógenas a la mucosa del colon.^{57,64} Los prebióticos se asocian particularmente con una elevación de la concentración de ácidos grasos de cadena corta.⁶³

El colon es un órgano que demuestra diferencias regionales ya que el colon proximal y distal tienen diferentes orígenes embriológicos. En apariencia, el colon proximal es más sacular y el colon distal, más tubular.⁶⁹ Los ácidos grasos de cadena corta se sintetizan principalmente en el ambiente más ácido del colon proximal. El colon proximal sirve como un depósito, en contraste con el colon distal, que realiza principalmente la función de conducto.⁷⁰ Sin embargo, los estudios con marcadores radiopacos determinaron que los tiempos de permanencia, de aproximadamente 11 h, son los mismos para los segmentos proximal, distal, y medio del colon, lo que sugiere que el colon proximal no funciona preferentemente como receptáculo para las heces.⁷¹

1.2.1.2 Absorción de agua y electrolitos

Al intestino grueso diariamente llegan 1500 mL de quimo, constituido en su mayor parte por agua además de otros elementos, quienes presentarán una serie de transformaciones antes de ser excretados en las heces. En el colon se absorbe el 95% del agua que viene desde el intestino delgado, eliminándose menos de 100mL de ésta, asimismo, se absorbe casi la totalidad de electrolitos excretándose tan solo 1 a 5 mEq de iones sodio y cloro. Los segmentos ascendente y transversal del colon son responsables de esta actividad absorbente, siendo los segmentos más distales los encargados del depósito y excreción de las heces,⁷²⁻⁷³ sin embargo tanto en el colon distal como el recto se puede realizar la absorción del agua y electrolitos, aunque en menor medida.

Esta adaptabilidad del colon se observa en determinadas circunstancias como tras una hemicolectomía derecha donde el colon transversal adopta características del colon

ascendente, ya que 6 meses después de la cirugía, el progreso de un isótopo ingerido a través del colon acortado vuelve a los valores basales previos a la cirugía.⁷⁴

Los fenómenos de absorción activa y pasiva de electrolitos a través de la mucosa del tubo digestivo, también existen en el intestino grueso, quien posee una gran capacidad para la absorción activa de sodio, lo cual crea un gradiente de potencial eléctrico que a su vez permite la absorción del cloruro. Las características histológicas de las células de la mucosa colónica, quienes poseen uniones estrechas más impermeables que las del intestino delgado, evitan de forma más eficiente la difusión retrógrada de importantes cantidades de electrolitos a través de su pared, siendo la absorción del sodio mucho más completa a nivel del colon, en comparación de otros segmentos del tubo digestivo pese a existir un gradiente de concentración mucho mayor. Esta capacidad absorbente depende no solo de transportadores activos sino que está también influenciada por mecanismos hormonales, tales como la presencia de niveles elevados de aldosterona, que favorecen un mayor transporte de sodio desde el lumen intestinal, disminuyendo así las pérdidas de este ion.⁴⁵

Otros electrolitos son absorbidos por mecanismos de intercambio de iones, tal es el caso de la absorción del cloro que se acompaña de la eliminación del ión bicarbonato. Este fenómeno, que ocurre además del colon en las porciones más distales del intestino delgado, permite que el cloro absorbido, se acompañe del sodio lo que crea un ambiente hiperosmolar, cuyo gradiente osmótico favorece la absorción de grandes cantidades de agua. El bicarbonato intercambiado ayuda a neutralizar los productos terminales ácidos de la acción de las bacterias en el intestino grueso.⁴⁵

1.2.3 Microbiota colónica

La microbiota intestinal tiene un papel importante tanto en la salud como en la enfermedad, pero a pesar de eso no está completamente caracterizada y su diversidad está pobremente definida.⁷⁵

Casi ninguna bacteria intestinal del ser humano puede cultivarse, debido a la falta de un medio de crecimiento realmente selectivo. No obstante, el perfil molecular ha mostrado que aunque la flora parece distinta en personas diferentes, su composición permanece relativamente estable después del lactante y durante toda la edad adulta. Las pruebas procedentes de estudios realizados en gemelos indican que la individualidad de la flora del ser humano puede deberse al control genético,⁷⁶ pero otras variables individuales como la dieta y la higiene, parecen tener efectos más profundos en la colonización intestinal temprana por las bacterias.⁷⁷⁻⁷⁸ En la edad adulta, las variaciones en la alimentación parecen inducir cambios en las enzimas y la actividad metabólica de las bacterias, en lugar de cambios en las poblaciones relativas de bacterias.^{77,79-80}

La composición de la microbiota intestinal varía cuantitativa y cualitativamente a lo largo de los ejes longitudinal y transversal del tracto digestivo. Más allá de la cavidad oral, que esconde aproximadamente 200 especies diferentes de bacterias, el tamaño y la diversidad de la flora aumentan en sentido distal. El gradiente de bacterias es mayor al otro lado de la válvula ileocecal, con aproximadamente 10^8 bacterias por gramo de contenido de colon, y con más de 400 especies diferentes de bacterias.^{77,79-80}

Más del 99% de las bacterias cultivables en el colon son anaerobios obligados, pero la composición de la flora en la superficie de la mucosa se diferencia de la que está dentro de la luz; el cociente entre anaerobios y aerobios es inferior en las superficies mucosas. Es más, los métodos independientes del cultivo indican que las bacterias asociadas a la mucosa son distintas a las que se recuperan en las heces, lo que apoya la idea de que los factores relacionados con el huésped intervienen en la determinación de la flora intestinal.⁸¹ Las bacterias en su conjunto representan el 97.6% de la microbioma intestinal. Los phylum bacterianos más importantes a nivel colónico son Firmicutes (63.7%), Actinobacterias (12.3-22.3%) y Bacteroidetes (8.1%).^{77,82-83} Sin embargo la microbiota intestinal también está compuesta también por otros organismos distintos a las bacterias, representados por los hongos, Archaea, virus y algunos parásitos.^{82,84-85}

De las 11 divisiones bacterianas identificadas a nivel intestinal, ocho son raras.⁸⁶⁻⁸⁸ Usando las técnicas de 16S rRNA, los organismos numéricamente predominantes pertenecen a dos divisiones de eubacterias, la Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides (CFB) y los Firmicutes (figura 1). Un reciente estudio encontró que de 11 831 secuencias bacterianas de 16S rRNA, 35 filotipos estaban presentes. De estos, 93% eran Firmicutes o CFB. Interesantemente, de 1524 secuencias de Archaea del mismo estudio, todas pertenecían a un filotipo, *Methanobrevibacter smithii*.⁸⁸ Esta Archaea es el metanógeno numéricamente dominante aislado en humanos y que abarca a toda la flora metanógena.⁸⁹ En otro estudio otra Archaea fue identificada, la Crenarchaeota.⁹⁰

La mayoría de los Firmicutes detectados a nivel intestinal pertenecen a dos principales grupos. El grupo *Clostridium coccoides*, también conocidos como *Clostridium* rRNA

subcluster XIVa, al que pertenecen los géneros *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Lachnospira*, *Roseburia* y *Butyrivibrio*. El grupo *C. coccoides* es generalmente el más predominante en el intestino, ocupando del 11 al 43% del contenido bacteriano.⁹¹ Las bacterias pertenecientes a este grupo constituyen el 80% de los anaerobios productores de butirato aislados en heces.⁹² El segundo grupo predominante de los Firmicutes es el grupo *Clostridium leptum* o también llamado *Clostridium* rRNA subcluster IV, constituido por las especies pertenecientes al género *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus* y *Anaerofilum*. Este grupo está constituido por anaerobios altamente sensibles al oxígeno y contiene un alto número de bacterias fibrolíticas productoras de butirato.⁹³

La división Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides (CFB) está conformada principalmente por los Bacteroidetes, *Prevotella* y *Porphyromona*. Los Bacteroidetes son Gram negativos, anaerobios obligados constituidos por varias especies predominando el *B. fragilis* y *vulgatus*.⁸⁸

Otros componentes de la microbiota intestinal están presentes en menor cantidad. Usando estudios basados en cultivos, inicialmente se estimaba que el *Bifidobacterium* constituía aproximadamente el 10 % de la flora intestinal, sin embargo desde la introducción de métodos independientes de los cultivos, este número se estima mucho menor. Es así que en los estudios con tinción de DNA con DAPI, el *Bifidobacterium* constituye el $0.8 \pm 0.4\%$ del total de la población bacteriana. Basados en estos hallazgos se ha sugerido que la abundancia de *Bifidobacterium* habría sido sobreestimada 10 veces sobre su valor real.⁹⁴⁻⁹⁵

Otro pequeño grupo bacteriano son las bacterias ácido láctico (LAB), las cuales producen ácido láctico como producto final de la fermentación. Este grupo bacteriano está compuesto por los phylum Lactobacillus, Lactococcus, Enterococcus, Streptococcus y Leuconostoc. Los Lactobacillus se estimaban que componían el 2% de las bacterias fecales, sin embargo con los estudios moleculares se ha determinado que equivalen al 0.01% del total de la microbiota.⁹⁶ Esta sobreestimación, como también se ha visto con los Bifidobacterium, se debería a la mayor facilidad que tienen estos microorganismos de crecer en los métodos de cultivos a diferencia de los otros grupos bacterianos.⁹⁴

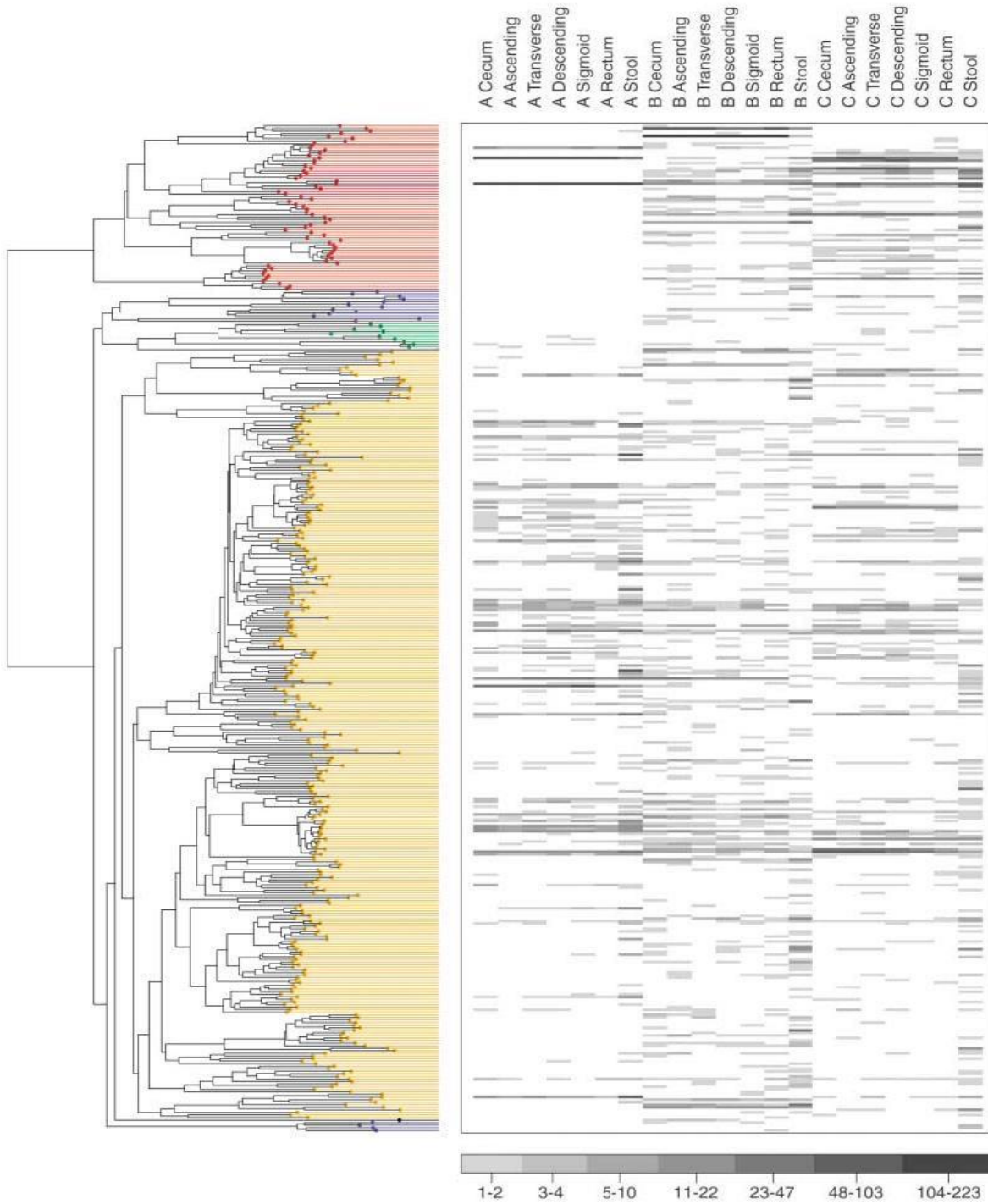


Figura 1. Representación de las secuencias de los phylotipos en los distintos segmentos colónicos y en las heces de 3 sujetos identificados con las letras A, B y C. Los colores de las columnas representan los distintos phylos: Bacteroidetes (rojo), Cyanobacterias (lila), Actinobacterias (verde), Firmicutes (amarillo), Fusobacterias (negro) y Alfaproteobacterias (azul). Para cada phylotipo, la abundancia de repeticiones clonales se expresan en una escala de grises.

1.2.4 Materia fecal

1.2.4.1 Composición

Las heces están compuestas principalmente por agua, además de restos no digeridos de las comidas, material secretado por la pared intestinal y la biomasa bacteriana.⁹⁷ El agua representa el 75% del contenido de las heces. El otro 25%, que pertenece a la porción sólida, está compuesta entre un 84-93% por una fracción orgánica y el restante por material inorgánico (Tabla 1).⁹⁸⁻⁹⁹

Componente	% del peso total
Agua	75
Sólidos	25

Componente	% del peso total de sólidos
a) Fracción orgánica	84-93
- Celulosa y otras fibras no digeribles	25
-Bacterias	25 -54
-Grasas y derivados	2-15
-Masa nitrogenada (proteínas)	2-25
b) Fracción inorgánica (calcio, fosfatos)	15

Tabla 1. Composición aproximada de las heces con una dieta promedio

1.2.4.1.1 Agua

Las heces están compuestas principalmente por agua en un rango de 63 al 86% pudiendo este porcentaje modificarse en función de la ingesta de fibras. Así tenemos que en las dietas vegetarianas existe un mayor porcentaje de agua con respecto a dietas con menos fibras.¹⁰⁰ La cantidad de agua también varía con la edad, siendo mayor en las personas de más edad.¹⁰¹

1.2.4.1.2 Fracción orgánica

La fracción orgánica a su vez está compuesta por la biomasa bacteriana (25-54%), proteínas o materia nitrogenada, donde se incluyen las proteínas bacterianas (2-25%), carbohidratos o restos de fibras (25%) y lípidos (2-15%).

1.2.4.1.2.1 Bacterias

Una porción significativa de la masa fecal está compuesta por bacterias, las cuales tanto muertas como vivas, representan el 25-54% de la fracción orgánica.¹⁰²⁻¹⁰³

La amplia variación observada es debido a las distintas metodologías usadas. Los estudios inicialmente empleados se basaban en métodos de cuantificación directa y posterior extrapolación, dando valores del 30% en relación al peso seco fecal,¹⁰⁴ sin embargo los estudios de Stephen y Cummings, haciendo uso de técnicas de fraccionamiento, determinaron que el 54% del peso seco de las heces corresponden a las bacterias.¹⁰² La alta densidad de bacterias en las heces ha sido estimada en 1×10^{12} /gramo de peso seco fecal.⁸⁴ Los géneros identificados mediante técnicas basadas en cultivos y microscopía son

Bacteroidetes, Clostridium, Fusobacterium, Eubacterium, Bifidobacterium, Lactobacillus, Peptostreptococcus, Escherichia y Veillonella.¹⁰⁵ Sin embargo, técnicas más recientes de observación microscópica usando tinciones de DNA con DAPI revelaron que el 60 a 80% de las bacterias presentes en las heces no son identificadas con los cultivos bacterianos.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Comparando cultivos bacterianos versus observación bacteriana microscópica en muestras fecales, Suau y col encontraron 10.6×10^{11} células/gramo (peso seco fecal) presentes en muestras teñidas con DAPI comparado con 2.2×10^{11} CFU/gramo (21%) detectables en medios de cultivos anaerobios no selectivos. Esta diferencia posiblemente sea secundaria a que muchos organismos podrían ser anaerobios obligados que no crecían en medios de aislamiento.¹⁰⁶ La aplicación de técnicas basadas en la identificación de secuencias de 16S rRNA ha aportado mayor información sobre la diversidad de la microbiota residente, es así que una fracción importante de bacterias (60-80%) no han sido descritas previamente.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Independientemente de la técnica de estudio molecular empleada -ya sea rRNA, FISH, citometría de flujo, PCR- hay una concordancia en que el Clostridium coccoides, Clostridium leptum y los subgrupos CFB dominan la flora fecal humana.¹⁰⁸

1.2.4.1.2.2 Nitrógeno y proteínas

El contenido proteico de las heces puede estimarse al multiplicar el contenido de nitrógeno por un factor de conversión proteína-nitrógeno. El factor de Jones es un factor de conversión estándar que permite calcular el contenido promedio de nitrógeno y la composición de las proteínas.¹⁰⁹

La mediana de las proteínas en heces es de 6.3 g/día, rango de 3.2 a 16.2, mientras que la mediana de contenido de nitrógeno es de 1.8 g/día, con un rango de 0.9 a 4.9.¹¹⁰ El nitrógeno fecal está presente en forma de proteínas no digeridas de la dieta, ácidos nucleicos, proteínas provenientes de las bacterias y células de la mucosa intestinal, así como del moco intestinal.¹¹¹⁻¹¹² Basándonos en la recomendación general sobre la cantidad de proteínas que se deben ingerir diariamente para mantener un correcto balance de nitrógeno (0.75 g de proteína/kg peso/día) ¹¹³ Bender y Bender llegaron a la conclusión de que cuando una persona sana está en equilibrio de nitrógeno, la excreción de nitrógeno será igual a $\pm 5\%$ de la ingesta. ¹¹² La variación en el contenido de proteínas en las heces depende en gran medida del consumo de proteínas en la dieta; sin embargo, la tasa de digestión de las proteínas pueden variar del 69% al 93%, como resultado de diferentes tipos de proteínas en la dieta.¹¹⁴⁻¹¹⁵

1.2.4.1.2.3 Lípidos

Las grasas representan el 2.4 al 8% del peso húmedo de las heces ^{103,111,116-117} ó el 8.7 a 16% de su peso seco,^{115,118-119} lo cual equivale a una mediana 4.1 g/día, en un rango de 1.9 a 6.4 g/día.¹¹⁰ Como era de esperar grasa fecal se correlaciona positivamente ($p < 0.001$) con la masa fecal húmeda y también se ha correlacionado positivamente con la ingesta de fibra.¹²⁰

La excreción de grasa fecal depende de la ingesta alimentaria. Sin embargo, en dietas exentas en grasas la excreción también se produce y en contraparte, en dietas con altos niveles de grasas no existe una correlación positiva con una mayor excreción de grasa

fecal.¹²¹ Una correlación positiva significativa ($r = 0,56$, $p = 0,007$) entre la ingesta de calcio y la excreción de grasa fecal fue reportada por Jacobsen et al.¹²² Una dieta alta en calcio aumenta del 7% al 18% la excreción de grasa, es así que el aumento de 100 mg de calcio en la dieta resulta en un aumento en la excreción de 5,4 g de grasa. Este aumento se piensa que es debido a una interacción entre los ácidos grasos y el calcio, formando compuestos insolubles que reducen la absorción de la grasa.¹²² La grasa fecal tiene su origen también en la grasa de las bacterias y de las células epiteliales.¹⁰³ En términos generales el contenido de grasa incluye sustancias tales como ácidos grasos, ceras, y fosfoglicéridos.

1.2.4.1.2.4 Carbohidratos y Fibras

No todos los carbohidratos potencialmente digeribles se absorben en el intestino delgado, hasta el 20% del almidón de la dieta puede llegar al colon.¹²³ Los carbohidratos que conforman las heces provienen de la celulosa no digerida, fibras vegetales y las pentosas, siendo el resto de carbohidratos completamente absorbidos o fermentados en su paso por el tubo digestivo.¹¹¹ Aproximadamente un 25% del volumen fecal es contenido vegetal no digerido,¹²⁴ pudiendo estar en un rango de 0.5 a 25 g/día, con una mediana de 6 g/día.¹¹⁰ En personas con dieta baja en fibras, menos de 15 g/día, el porcentaje de fibras en heces puede ser 4%, mientras que si se eleva el consumo de fibras a 60g/día, el porcentaje de fibras en las heces se eleva al 32%.¹²⁵ El consumo de fibra también ha demostrado que tiene efectos significativos sobre otras variables. Es así que una dieta alta en fibra, en comparación con una dieta baja en fibra, incrementa en más del doble las cantidades de grasa, proteínas, carbohidratos y calorías en las heces.¹²⁶

1.2.4.1.3 *Fracción inorgánica*

La fracción inorgánica de las heces está compuesta principalmente por fosfato de calcio y de hierro.¹⁰³ Representa el 2% del peso fecal húmedo y el 9% del peso seco, eliminándose por las heces un promedio de 3.13 g/día,¹²⁷ constituidas principalmente por fósforo 3-5%, potasio 1-3% y calcio 5%.^{98,128} En adultos sanos la cantidad de elementos inorgánicos en el cuerpo se encuentra en equilibrio,¹²⁹ por lo que sería esperable que los aportes de estos elementos deberían de ser similares a lo excretado en orina y en heces. Por lo tanto, variaciones de los elementos que componen la fracción inorgánica se deberían a una mayor o menor ingesta de éstos en la dieta. También existen otros factores que podrían modificar sus niveles, es así que en una dieta alta en fibras se incrementan los componentes inorgánicos, especialmente el sodio y potasio.¹³⁰ Los niveles de fósforo en las heces se incrementan en dietas altas en proteínas, sin embargo no sucede lo mismo con los niveles de magnesio, potasio o calcio.¹³¹

1.2.4.2 Características físicas

1.2.4.2.1 *Peso y factores que modifican la masa fecal*

En diversos estudios se ha cuantificado la masa fecal húmeda diaria en 103 g con un rango de 30 a 282 g/día.¹³² Sin embargo, estos datos no demuestran la amplia variabilidad que puede existir en sujetos sanos de distintas zonas geográficas del mundo. En una recopilación de 116 estudios realizados en diferentes países, el rango máximo del peso

fecal alcanza los 796 g/día, con valores individuales que se extienden desde 15 g/día, hasta 1 505 g/día. Existe una diferencia estadísticamente significativa en relación al peso húmedo de las heces entre los países con alta renta (126 g/día) y baja renta (250g/día), lo cual podría estar en relación al tipo de dieta ingerida. El peso seco de las heces oscila en un un rango de 12 a 81 g/día, con una media de 29 g/día.¹¹⁰ El peso medio fecal en niños de 3 a 18 años oscila entre los 75-374 g/día.^{101,133-137} Niños de 1 a 4 años tienen un peso fecal de 85 g/día sin existir diferencias estadísticas con respecto a su edad. En personas mayores de 65 años se han reportado medias de 70 y 158 g/día.¹³⁸

Los principales factores que influyen en el peso fecal son el tipo de dieta, la ingesta total de comida y el peso corporal. Otros factores como sexo y raza también influyen en la masa fecal.

La ingesta de fibra generalmente incrementa el volumen de las heces así como el número de las deposiciones.¹³⁹ En 25 estudios donde la ingesta de fibra fue analizada, los resultados mostraron una correlación positiva con respecto al peso húmedo de las heces.¹¹⁰ Aunque el peso es altamente dependiente del tipo de fibra consumida (degradable o no degradable). La fibra no degradable presenta mínimos cambios en el tracto digestivo, así como una mayor capacidad de atraer agua aumentando el volumen intestinal, incrementando la frecuencia de las deposiciones¹⁴⁰ y acortando el tiempo de tránsito colónico.¹⁴¹ La dieta con fibras degradables también puede incrementar la masa fecal ya que favorece el metabolismo bacteriano colónico con la consiguiente proliferación bacteriana, que es la que permite el incremento del peso fecal.¹⁴² Polisacáridos constituidos por almidón resistente tienen propiedades similares a la fibra y

se han relacionado con aumento del peso fecal. Cada gramo de este tipo de polisacáridos en la dieta, incrementa 1.8 g el peso húmedo fecal así como un 42% del volumen fecal.¹²⁷

El peso medio fecal se eleva con una ingesta alta de calorías, sin embargo esto solo explica el 28% de la variación vista en la producción de heces.¹⁴³

El peso corporal también está en relación a mayores requerimientos de energía, por ejemplo las guías recomiendan un consumo de 20-25 Kcal/por Kg de peso. Por lo que tanto la ingesta de comidas así como peso corporal tendrán una influencia sobre el peso fecal.^{119,144}

1.2.4.2.2 *Aspecto y ph fecal*

El color pardo de las heces se debe a la estercobilina y a la urobilina, sustancias derivadas de la bilirrubina,¹⁰³ mientras que su olor es consecuencia, sobre todo, de los productos de la acción bacteriana los cuales varían de unas personas a otras dependiendo de la microbiota residente y del tipo de alimentación. Los productos odoríferos están conformados por el indol, escatol, mercaptanos y ácido sulfhídrico.¹⁰³

El pH fecal es neutro 6.6 (rango 5.3-7.5), variando no solo entre distintas poblaciones, sino hasta en distintas personas que consumen la misma dieta.¹⁴⁵

1.2.4.2.3 *Escala de Bristol*

Se han realizado escalas visuales para caracterizar la apariencia de las deposiciones. La escala más usada es la de Bristol que en función de la forma las clasifica en 7 tipos (figura 2).¹⁴⁶

El valor medio de la población sana es de 3.6 ¹⁴⁶ y se considera que los tipos 1, 6 y 7 como anormales, aunque un 15% de la población sana puede presentarlas.¹⁴⁷ Esta escala es de amplio uso tanto en estudios poblacionales como en la práctica clínica.

El aspecto fecal según la escala de Bristol ha demostrado ser un buen predictor del tiempo de tránsito intestinal ($r = 0.7$), por encima de la frecuencia deposicional. Sin embargo, en algunas circunstancias la forma puede modificarse en un tránsito intestinal normal. Una estancia prolongada de las heces en un segmento particular del colon, como por ejemplo el sigma, podrían moldear las heces en su aspecto final resultado de las contracciones a ese nivel. Además, existe la posibilidad de un error de observador, ya que muchas veces es el paciente quien categoriza el aspecto de las deposiciones.¹⁴⁶

ESCALA DE BRISTOL		
Tipo 1		Separate hard lumps, like nuts <i>Heces en bolas duras y separadas. Cómo frutos secos</i>
Tipo 2		Sausage shaped but lumpy <i>Heces con forma alargada cómo una salchicha, pero con relieves como formada por bolas unidas</i>
Tipo 3		Like a sausage or snake but with crack on its surface <i>Heces con forma alargada cómo una salchicha, con grietas en la superficie</i>
Tipo 4		Like a sausage or snake, smooth and soft <i>Heces con forma alargada cómo una salchicha, lisa y blanda</i>
Tipo 5		Soft blobs with clear cut edges <i>Heces blandas y a trozos separadas o con bordes definidos</i>
Tipo 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool <i>Heces blandas y a trozos con bordes pegados cómo mermelada o puré</i>
Tipo 7		Watery, no solid pieces <i>Heces líquidas son trozos sólidos</i>

Figura 2. Representación gráfica de la Escala de Bristol

1.2.4.3 Frecuencia deposicional

La mediana de la defecación por día recogida de 39 estudios es de 1.1 movimientos/día (rango 0.74-1.97).¹¹⁰ En un estudio en la población inglesa, la mayoría de las deposiciones ocurrieron durante las mañanas en la franja horaria de 6:00-10:00 en el 61% de hombres y 59% de mujeres. Otro pequeño incremento en la frecuencia de las deposiciones fue de las 17:00 a 18:00 horas, que coincide con la hora de la cena.¹⁴⁷ Esta periodicidad horaria de la defecación estaría en relación a un incremento de la actividad motora colónica posterior a la ingesta y al despertar.

La frecuencia deposicional también se correlaciona de forma positiva con la ingesta de fibras.¹⁴⁸ Entre adultos no se han observado diferencias en cuanto grupos de edad,¹⁴⁹ pero sí existen diferencias en cuanto sexo, siendo más prolongado el tiempo de tránsito intestinal en mujeres.¹⁵⁰

1.3 PATOLOGÍA FUNCIONAL DIGESTIVA

La patología funcional digestiva incluye un conjunto de alteraciones crónicas del tubo digestivo caracterizados principalmente por dolor adominal, distension abdominal, bloating y/o alteraciones del tránsito intestinal tales como el estreñimiento, diarrea o un patrón alternante entre éstas. La patología funcional digestiva se diferencia de otras enfermedades por la cronicidad de los síntomas, habitualmente más de 6 meses desde el inicio de los primeros síntomas, otras características son que los síntomas están presentes en los últimos 3 meses, su frecuencia es de al menos una vez a la semana y están ausentes evidentes alteraciones anatómicas o fisiológicas que se identificarían en exámenes rutinarios o con una valoración clínica adecuada. Por su naturaleza benigna estas enfermedades han recibido tradicionalmente poca atención. Sin embargo, son muy frecuentes y suponen la mitad de las consultas médicas en gastroenterología. Al no existir ningún marcador biológico que permita realizar un diagnóstico, es habitual que muchos pacientes hayan sido sometidos a múltiples exámenes para descartar otro tipo de enfermedades. En los últimos años se han organizado una serie de consensos, para clasificar estas patologías, en la reunión más reciente se han determinado cinco categorías: síndrome de intestino irritable (SII), estreñimiento funcional, diarrea funcional, distensión/bloating abdominal funcional y alteraciones funcionales no especificadas.¹⁵¹

1.3.1 Distensión abdominal funcional

Esta situación clínica está caracterizada por la presencia de síntomas recurrentes de hinchazón abdominal acompañados de sensación de opresión o de atrapamiento de gas con o sin un incremento objetivable de la circunferencia abdominal. Los pacientes no deberían de cumplir los criterios de otras enfermedades funcionales digestivas, aunque podrían coexistir un dolor abdominal leve acompañado o no de alteraciones en el hábito intestinal. El inicio de los síntomas deberían de ser de al menos 6 meses antes del diagnóstico y el síntoma predominante (bloating o distensión) debería de estar presente en los últimos 3 meses. Aunque tanto el bloating como la distensión podrían existir de forma independiente, frecuentemente un mismo individuo presenta ambas situaciones clínicas.^{37,152-153}

En los estudios de investigación se ha visto que un 50-60% de los pacientes con bloating presentan un aumento real del perímetro abdominal y la correlación entre bloating abdominal e incremento del perímetro abdominal no es consistente. Estudios posteriores podrán ayudarnos a distinguir con más claridad ambas situaciones y poder considerarlas como entidades distintas.

1.3.1.1 Epidemiología

La incidencia de la distensión abdominal no ha sido evaluada en grandes estudios prospectivos. La prevalencia de bloating mejor descrita es de un survey de EEUU con un total de 2510 participantes, que a través de encuestas telefónicas un 15.9% manifestó haber tenido síntomas de bloating o distensión en el último mes.¹⁵⁴ Las mujeres

reportaron más síntomas de bloating en comparación a los hombres (19.2 % vs 10.5%) y lo catalogaron más frecuentemente como un síntoma grave (23.8 % vs 13%). Otros dos grandes estudios prospectivos en población adulta de EEUU identificó similar prevalencia, 21% y 19%.¹⁵⁵⁻¹⁵⁶ Los pacientes con distintas patologías funcionales digestivas reportan con mayor frecuencia la presencia de síntomas como bloating, especialmente aquellos con estreñimiento funcional y SII con predominio estreñimiento.¹⁵⁷⁻¹⁶²

1.3.1.2 Características clínicas

En una buena proporción de pacientes, alrededor del 82%, la distensión abdominal se desarrolla o empeora en el período post-prandial,¹⁶³ incluso muchos de ellos ven interrumpida sus comidas a causa de la distensión. Este efecto suele ser más relevante tras la ingesta de una comida copiosa, con alto contenido en grasa o en fibras, pero incluso en ocasiones pequeñas cantidades de alimento o agua pueden desencadenar distensión abdominal.¹⁶⁴

La distensión abdominal frecuentemente presenta variaciones circadianas, progresando en el transcurso del día y disminuyendo, o incluso llegando a desaparecer, tras el descanso nocturno.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ La distensión se puede localizar en la parte superior del abdomen (asociada más frecuentemente con síntomas dispépticos) o en la parte baja del abdomen (como parte del SII), aunque existe un gran solapamiento entre ambas localizaciones pudiendo afectar todo el abdomen. Los pacientes además tienden a manifestar un empeoramiento en bipedestación y bajo situaciones de estrés.

Las mujeres sanas durante el período menstrual pueden llegar a manifestar síntomas de distensión abdominal, siendo esta molestia más pronunciada en el caso de las pacientes con SII.^{154,168} Este hecho sugirió la posibilidad de relacionar la distensión abdominal con factores neurohormonales, aunque no se han encontrado diferencias en la frecuencia de distensión entre mujeres pre y post-menopáusicas, ni se han descrito diferencias entre ambas fases del ciclo menstrual.¹⁵⁴

1.3.1.3 Criterios diagnósticos

Todos los criterios deberían de cumplirse en los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.¹⁵¹

1. Bloating recurrente y/o distensión que ocurre por lo general, al menos un día a la semana; el bloating o la distensión abdominal predominan sobre los otros síntomas.
2. Hay criterios insuficientes para el diagnóstico de SII, estreñimiento funcional, diarrea funcional o síndrome de distrés postprandial.

1.3.1.4 Medición de la distensión abdominal

La distensión abdominal es un síntoma que se caracteriza por la percepción de forma episódica del aumento del perímetro abdominal no solo percibida por el paciente, sino también por personas allegadas a éste. Sin embargo es difícil para el médico, corroborar de forma objetiva los síntomas del paciente.

Experimentalmente se ha demostrado que una cinta métrica adherida a un cinturón colocado en el abdomen, tiene capacidad de detectar incluso pequeños cambios del perímetro abdominal tras la infusión de gas intestinal.¹⁶⁹ Sin embargo, la colocación de dicha cinta requiere la inmovilización del paciente durante todo el procedimiento y cada individuo sirve como su propio control. Medidas realizadas en el contexto de estudios clínicos de investigación no han dado lugar a resultados uniformes. En un estudio multicéntrico que evaluó pacientes con trastornos funcionales digestivos (Síndrome de Intestino irritable y dispepsia funcional, no fueron capaces de detectar diferencias de perímetro abdominal entre aquellos pacientes que referían presentar distensión abdominal objetiva y aquellos que no.¹⁷⁰

La pletismografía de inductancia es un mecanismo automático recientemente desarrollado para medir ambulatoriamente cambios del perímetro abdominal durante 24 horas.¹⁶⁸ La inductancia es una propiedad de un circuito eléctrico y se define como la oposición de un elemento conductor (una bobina) a cambios en la corriente que circula a través de ella. Este equipo consiste en un aparato de medida constituido por una banda de tela elástica (de 8.5 cm de ancho) que incorpora un cable formando una espiral que permite su expansión. Al producirse la expansión de la banda, se modifica la geometría de la bobina, lo que comporta un cambio en el valor del área y así, un cambio en el valor de la inductancia. Considerando fijos el resto de parámetros de la inductancia, la variación de ésta, es proporcional a la variación del área. Utilizando esta técnica, se ha demostrado que las variaciones clínicas en el perímetro abdominal son objetivas y significativamente mayores en pacientes con SII y distensión abdominal, que en los sujetos sanos.¹⁷⁰ Sin

embargo la relación entre la distensión abdominal objetiva y la sensación fue variable, reflejando solo una buena correlación de la distensión abdominal en los pacientes con SII de predominio estreñimiento y no en los de predominio de diarrea.

La medición del perímetro abdominal mediante tomografía axial computarizada confirmó que la impresión subjetiva de los pacientes se asociaba a un aumento objetivo del perímetro abdominal de una forma muy precisa. La medición de la distensión abdominal fue hecha en dos situaciones distintas, en un momento en que los pacientes consideraban que no tenían distensión abdominal y en otro momento durante un episodio de distensión abdominal máxima, incrementándose el perímetro abdominal en 21 ± 4 mm.¹⁷¹ Hay que destacar, que en el estudio no se incluyeron pacientes con síndrome intestino irritable predominio de diarrea, con lo cual estos datos se corresponden bien con los estudios realizados mediante pletismografía.

1.3.1.5 Fisiopatología de la distensión abdominal

Los mecanismos fisiopatológicos de la distensión abdominal, a la fecha, no han sido completamente dilucidados. Las potenciales causas incluyen hipersensibilidad visceral, tránsito intestinal anormal de gas, acomodación abdominal alterada, fermentación colónica, sobrecrecimiento bacteriano y alteraciones de la microbiota intestinal.¹⁷²

La hipersensibilidad visceral como origen de la sensación de distensión ha sido extensamente estudiada en los pacientes con trastornos funcionales digestivos, ya sea dispepsia funcional o SII.¹⁷³ En estos pacientes, los estímulos normalmente no percibidos en sujetos sanos, pueden inducir síntomas abdominales y específicamente distensión

abdominal. La inducción experimental de distensión intestinal reproduce distintos síntomas abdominales dependiendo del área del intestino estimulada, y en una proporción de pacientes induce sensación de distensión. El área del intestino afectada por la alteración sensorial está en relación con el subtipo de síndrome clínico.¹⁷³ Así tenemos que la distensión en los pacientes con SII el área con hipersensibilidad corresponde al intestino delgado y el colon mientras que el área gástrica se encuentra más afectada en la dispepsia funcional.¹⁷⁴

Muchos pacientes manifiestan que un exceso de gas intestinal es la causa de la sensación de distensión abdominal. Los estudios experimentales realizados en pacientes con SII y distensión han demostrado la presencia de alteraciones en el transporte intestinal de gas. La infusión continua de gas exógeno a través de un sondaje intestinal se acompaña de una mayor retención de gas en comparación a los sujetos sanos.³⁷⁻³⁸ Además, esta retención reproduce distintos síntomas abdominales. La retención de gas acompañada o no de una mayor percepción en la infusión exógena de gas indican que tanto la alteración en el transporte de gas -por una alteración en la actividad gastrointestinal refleja¹⁷⁵- como la mayor sensibilidad intestinal -desencadenada por determinados nutrientes^{38,176}- son responsables de la distensión abdominal.

Otros estudios con técnicas gammagráficas han observado la presencia de alteraciones en la propulsión de gas¹⁷⁷⁻¹⁷⁸ junto a un enlentecimiento del tránsito intestinal en algunos pacientes con distensión abdominal.¹⁷⁹

Estudios con técnicas tomográficas y de electromiografía de la pared abdominal y el diafragma han demostrado que la acomodación abdominal es un proceso activo en el que participan respuestas musculares abdómino-frénicas.¹⁷² La infusión de gas en pacientes con SII y distensión abdominal produjeron alteraciones reflejas viscerosomáticas así como distonía de la pared abdominal con falla en la contracción tónica de la pared abdominal y relajación paradójica del músculo oblicuo interno. En un estudio posterior, esta técnica también ha permitido identificar que durante un episodio de distensión abdominal máxima la protrusión anterior del abdomen se relacionó con un descenso diafragmático y la redistribución ventrocaudal del contenido abdominal. Al parecer, un reflejo viscerosomático, que podría ser desencadenado por un incremento del gas intestinal, es responsable de la distensión abdominal vista en los pacientes con patología funcional digestiva. Por lo tanto la presencia de respuestas viscerosomáticas anormales, la depresión diafragmática, un exceso de lordosis lumbar, debilidad de la musculatura abdominal y la protrusión voluntaria del abdomen podrían ser factores importantes en la generación de la distensión abdominal.⁴¹

1.3.1.6 Distensión abdominal en otros trastornos funcionales digestivos

Las enfermedades funcionales digestivas se diagnostican y se clasifican en base a los síntomas clínicos, sin embargo en muchos casos existe un solapamiento de síntomas. Es así que una importante proporción de pacientes con diversos síndromes clínicos funcionales (entre 60 y 88% de los casos) manifiestan que es la distensión abdominal el

síntoma predominante.¹⁸⁰ Más del 80% de los pacientes con SII refieren que la distensión abdominal es uno de los síntomas más frecuentes y más molestos.

A pesar de su importancia clínica, la clasificación actual de las enfermedades funcionales digestivas considera a la distensión abdominal como un síntoma que puede estar incluido en diversas categorías como la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable, incluso en pacientes con distensión como síntoma predominante.

1.3.1.6.1 *Estreñimiento y distensión abdominal*

Una importante proporción de pacientes relacionan la distensión abdominal con su hábito intestinal, es así que presentan una creciente sensación de distensión abdominal en relación al tiempo sin defecar. La incidencia de distensión abdominal en pacientes con estreñimiento es muy alta, hasta un 80% en algunos estudios.¹⁸¹

Además, en sujetos sanos con estreñimiento inducido farmacológicamente con loperamida existió un incremento significativo de la sensación de distensión abdominal similar al reportado en pacientes con estreñimiento. De la misma manera, el tratamiento con laxantes en pacientes con estreñimiento disminuyó la prevalencia y mejoró los síntomas de distensión abdominal. En contraste a estos pacientes sintomáticos, en otros casos, como encopresis o neuropatías intestinales, la retención fecal es tolerada incluso por períodos prolongados de tiempo sin ningún tipo de síntomas abdominal. Es posible que aquellos pacientes con estreñimiento y síntomas abdominales significativos, como la distensión presenten un intestino irritable con mala tolerancia a la sobrecarga. La mayoría

de estos SII con predominio de estreñimiento presentan una distensión abdominal visible.^{160,166}

1.3.1.6.2 *Diarrea y distensión abdominal*

En algunos pacientes, la distensión abdominal se encuentra asociada a deposiciones blandas, aumento de la frecuencia deposicional o urgencia. Este subgrupo correspondería al SII con predominio de diarrea y en aproximadamente un tercio de ellos la distensión no está asociada con un verdadero incremento del perímetro abdominal.¹⁶⁰ En pacientes con bloating y diarrea deberían de valorarse posibles intolerancias a carbohidratos como lactosa o fructosa. La distensión abdominal es una característica clínica muy común en otras alteraciones orgánicas como la diarrea infecciosa o la diarrea malabsortiva. Por ello, la pérdida de peso o la presencia de déficits nutricionales deben alertar al médico de la presencia de una posible malabsorción o maldigestión.¹⁸²

Los mecanismos implicados como la inflamación, fermentación de carbohidratos, alteraciones motoras o sensitivas pueden estar presentes en un mismo sujeto en diferentes proporciones. Desafortunadamente las posibles relaciones clínico patológicas de estos eventos no han sido completamente estudiados y solo conclusiones conjeturales pueden ser planteadas.¹⁸²

1.3.1.6.3 *Dispepsia Funcional y distensión abdominal*

La distensión abdominal es uno de los principales síntomas de la dispepsia funcional tipo dismotilidad. Una gran proporción de pacientes con dispepsia (54-57%) describen

fecuentemente sentirse hinchados.¹⁸³ Una distensión abdominal objetiva ha sido referida en un 36% de pacientes dispépticos, en comparación a un 7% de sujetos sanos.¹⁸⁰ A menudo, los pacientes con dispepsia suelen referir la distensión en la parte superior del abdomen, pero debido al frecuente solapamiento de esta entidad con el SII también puede describirse de una forma más difusa.¹⁸²

Es característico que la distensión en la dispepsia se precipite con las comidas y es por ello que en algunas ocasiones los pacientes restringen la ingesta para evitar la distensión.¹⁶³ En cualquier caso, no queda claro si este grupo de pacientes constituye un grupo diferenciado o si solo utilizan el término distensión abdominal para describir una sensación imprecisa de tensión, presión, pesadez abdominal o cualquier término parecido.

1.4 TÉCNICAS DE IMÁGENES

1.4.1 Tomografía Computarizada

1.4.1.1 Principios generales

La tomografía computarizada (TC) es uno de los pilares básicos sobre los que se apoya el estudio de la anatomía y de la patología humana,¹⁸⁴ que inicialmente fue desarrollada para el estudio del cerebro, aunque rápidamente fue expandiéndose a otras regiones del cuerpo como la columna, abdomen, tórax y extremidades.

Esta técnica de imágenes permite obtener secciones transversales del cuerpo humano con la visualización de muchas de las estructuras anatómicas incluidas en una sección, desde la superficie al interior, sin superposición de éstas, con gran detalle y buenas discriminación entre las diferentes densidades físicas.¹⁸⁵

1.4.1.2 Formación y reconstrucción de la imagen

En la técnica de la TC se requiere la medición de la intensidad de los rayos X que atraviesan diferentes secciones del cuerpo humano en un gran número de direcciones angulares. Esto se consigue mediante un conjunto compuesto por un tubo emisor de rayos X y una serie de detectores enfrentados al tubo que rotan alrededor del paciente. En los equipos actuales el haz de rayos X tiene forma de abanico en el plano axial y la identificación del haz que atraviesa el paciente se efectúa mediante hileras que contienen cientos de elementos detectores. En general, pueden haber unos 900 elementos detectores en cada hilera y el número de medidas en ángulos diferentes en una rotación

de 360° puede estar comprendido entre 800 y 1500.¹⁸⁵ La rotación continua del haz de rayos X permite una adquisición más rápida, cada imagen o slice requiere de tan solo pocos segundos para realizarse, por lo que no precisa de apneas para la adquisición de imágenes. El grosor de cada corte puede variar de 1 a 10 mm, dependiendo de las indicaciones del estudio.¹⁸⁶

Para reconstruir las imágenes de las secciones transversales del paciente a partir de las medidas de transmisión del haz se utiliza la técnica de retroproyección filtrada. Los valores del pixel en las imágenes reconstruidas son proporcionales al coeficiente de atenuación lineal del tejido (μ_{tejido}) en la sección transversal correspondiente del cuerpo, debida a los procesos de absorción y dispersión de los fotones en el tejido. La magnitud que se representa en última instancia se denomina número de TC y se define como un coeficiente de atenuación relativo al de agua (μ_{agua}) según la expresión:

$$\text{Número de TC} = \frac{(\mu_{\text{tejido}} - \mu_{\text{agua}})}{\mu_{\text{agua}}} \times 1000$$

$$\mu_{\text{agua}}$$

en la que el valor 1000 es un factor de escala que sirve para potenciar las diferencias de atenuación entre distintos tejidos o materiales. Sus valores se expresan en unidades Hounsfield (UH).¹⁸⁵

Según la expresión, los valores tipo del número de TC o valor del pixel para diferentes materiales o tejidos son:

Aire: del orden de -1000 UH

Agua de 0 UH

Tejidos grasos por debajo de 0 (entre -80 y -100 UH)

Pulmón entre -600 a -950 UH

Tejidos blandos entre 20 y 70 UH

Hueso compacto del orden de 800 a 900 UH

Los valores del número de TC se representan en una escala máxima de 256 niveles de gris (8 bits de profundidad), lo que se consigue mediante una conversión lineal de los valores en UH a valores relativos de gris.

Las imágenes del TC se visualizan en una escala de grises que se fija mediante dos parámetros:¹⁸⁵

1. La anchura de la ventana, fija los valores máximo y mínimo, en UH, que se representan en la escala de grises (blanco para el valor máximo y negro para el mínimo).
2. El nivel de ventana, define el valor central, en UH, de la ventana seleccionada.

El ojo humano sólo puede apreciar un número limitado de tonos de gris. Con un ancho de ventana amplio todas las estructuras son visibles, sin embargo los detalles finos de las densidades no pueden ser apreciados. Con un ancho de ventana estrecho, las variaciones de sólo unas pocas unidades Hounsfield pueden ser perceptibles, pero gran parte de la imágenes son totalmente negras o totalmente blancas.

Finalmente, los datos obtenidos se reconstruyen en una imagen mediante manipulación informática para posteriormente mostrarse en un monitor y almacenarse electrónicamente.

El TC se realiza generalmente en el plano axial, pero debido a los valores de atenuación para cada píxel están presentes en la memoria del ordenador, es posible reconstruir imágenes excelentes en otros planos, por ejemplo, imágenes coronales, sagitales u oblicua, e incluso en tres dimensiones (3D).¹⁸⁷

1.4.2 Resonancia Magnética Nuclear

1.4.2.1 Principios generales

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de imágenes que se basa en la propiedad que tienen los núcleos de hidrógeno de absorber energía electromagnética cuando están sometidos a un campo magnético intenso. Estos núcleos, una vez conducidos a un nivel energético mayor, tienden a relajarse a su condición energética basal, intercambiando gran parte de la energía absorbida con las moléculas y núcleos vecinos, y solo una pequeña fracción de esta energía escapa del sistema, constituyendo la señal de la resonancia magnética.¹⁸⁸

1.4.2.2 Ventajas y desventajas de la RMN

Una de las principales fortalezas de la RMN es su capacidad de detectar pequeños cambios de contraste en tejidos blandos, siendo 500% mayor que el TAC.¹⁹⁰ Además el contraste es regulable no meramente por software, sino creando nuevas imágenes con diferentes escalas de grises que son expresivas de propiedades intrínsecas de los tejidos. Esto se consigue mediante el empleo de diferentes secuencias de pulsos.¹⁸⁶ La RM produce imágenes para el estudio anatómico en los diferentes planos axial, sagital y coronal.^{186,190} Estas imágenes no se tratan solo de reconstrucciones sino de la toma directa de datos originales en esa proyección, con toda la resolución espacial.

La RMN es una técnica de imagen basada en la exposición del paciente a un campo magnético externo y ondas de radiofrecuencia. Los campos magnéticos usados en la RMN se creen que son inócuos.¹⁹⁰ Por debajo de los 2.5 Teslas de campo magnético, con los gradientes magnéticos utilizados y con las intensidades de radiofrecuencia de los aparatos actuales, no se ha podido demostrar por el momento ningún peligro en la utilización de la RMN. Hay sin embargo algunas precauciones imprescindibles.

Sin embargo, la existencia de un campo magnético obliga en la zona del aparato y sus alrededores evitar objetos que puedan ser atraídos con fuerza, y si son grandes, con el consiguiente riesgo. El paciente debe de ser interrogado acerca de la posible presencia de prótesis, clips quirúrgicos y su naturaleza.¹⁸⁹ La RMN puede ser un problema para personas que sufren de claustrofobia debido a que están rodeados por una estructura similar a un túnel durante 30 a 45 minutos.¹⁸⁶

1.4.2.3 Mecanismo de la Resonancia Magnética

El mecanismo físico de la RMN es complicado y a su vez presenta muchos tecnicismos que dificultan su entendimiento. En resumen usan protones para crear las imágenes, por lo general el hidrógeno, ya que es el más abundante en el cuerpo humano y es fácilmente manipulable por los campos magnéticos, sin embargo otros átomos pueden ser también estudiados. Debido a que el hidrógeno tiene una carga positiva y está constantemente girando en una frecuencia fija, llamada frecuencia del spin, un pequeño campo magnético con sus polos norte y sur rodean al protón, esto sucede porque una partícula con carga en movimiento puede crear su propio campo magnético. Además, estos protones de hidrógeno actúan como imanes y se alinean entre ellos ante un campo magnético externo. En el scanner de la RMN, breves descargas de ondas de radiofrecuencia se transmiten al paciente por medio de transmisores de radio. Las ondas de frecuencia transmitidas son las mismas que la frecuencia de spin del protón que se quiere analizar.

El protón de hidrógeno absorbe la energía de la frecuencia de radio transmitida y se energiza o “resona”. Cuando la onda de frecuencia se detiene, el protón revierte y regresa a su estado normal que existía antes de la llegada de la onda de radio. A medida que los protones se relajan y regresan a su estado normal, siguen resonando y transmiten ondas de radio que pueden ser detectadas por un receptor de ondas de radio programado a la misma frecuencia del spin del hidrógeno. La intensidad de la señal de onda de radio detectado por la antena indica el número y ubicación de los protones de hidrógeno que han resonado. Por ejemplo, hay muchos átomos de hidrógeno y protones presentes en la grasa, por lo que la onda de radio recibida será intensa y por lo tanto brillante. Cosa

contraria sucede con la corteza cerebral donde hay mucho menos hidrógeno, y por lo tanto la señal es de menor intensidad o negra. El resultado final será un plot de protones tridimensional que puede ser examinados por cortes. La onda de radio recibida será posteriormente convertida en números (digitalizada) para posteriormente ser representada en una escala de grises por el computador.

La intensidad de la señal de ondas de radiofrecuencia recibidas del paciente no solo es determinada por el número de átomos de hidrógeno, sino también por los tiempos de relajación T1 y T2. Si los receptores de las ondas de radio captan las señales iniciales después de discontinuar la emisión de ondas de radio se llamará secuencia potenciada en T1. En una imagen T1 la grasa es blanca y existe mayor resolución en los tejidos blandos grises. Si los receptores de las ondas de radio captan las señales tardías después de discontinuar la emisión de ondas de radio se llamará secuencia potenciada en T2. En esta secuencia el agua de los tejidos blandos es un gris más claro y la grasa es gris. El T1 es más útil para visualizar información anatómica, mientras que el T2 es útil para visualizar áreas patológicas ya que estas áreas tienden a concentrar mayor cantidad de agua o de hidrógeno, en T1 además las imágenes tendrán buena resolución, y en T2 mejor contraste.¹⁸⁶

La señal RM que emana de los tejidos proviene casi exclusivamente de los núcleos de hidrógeno que forman parte del agua de los tejidos humanos. En los tejidos normales el 80% de la señal proviene del agua en el citosol plasmático y el 20% se origina en el agua intersticial. En condiciones patológicas esta proporción se rompe y aumenta la señal proveniente del intersticio. La densidad de protones de los tejidos blandos es paralela a su

contenido en agua. Cuando se instaura un proceso patológico, los cambios que se producen en la densidad de protones casi nunca son mayores que un 10%, por lo que el contraste entre un tejido sano y enfermo sería pobre. Sin embargo, los cambios que suceden en el tiempo de relajación son mucho mayores, del orden de varios cientos por cien. La interpretación de los cambios de la señal de RM se realiza en términos de diferencias en valores T1 y T2; así, son de menor trascendencia los mínimos cambios de la densidad de protones.¹⁹⁰

1.4.2.4 Secuencias de pulsos

Lamentable no es posible medir la señal de una forma rápida y eficaz los valores reales del T1 y T2 de la muestras y, para conseguir imágenes potenciadas en cada una de las señales de relajaciónm debemos jugar con otro factor que es el ritmo y la intensidad de los pulsos de radiofrecuencia empleados para excitar a los protones.

Se trata de lanzar series de impulsos de radiofrecuencia con amplitud y ritmo prefijados, recogiendo la señal en el momento del ciclo que nos interese para que responda sobre todo a T1, T2 o densidad protómica.

Llamamos tiempo de repetición o TR al intervalo que dejamos entre un impulso y el siguiente, y tiempo de eco o TE al tiempo que dejamos pasar desde que se lanza el pulso hasta que recogemos la señal.

Las secuencias más utilizadas son:

- Saturación-recuperación (SR). Consiste en la emisión sucesiva de pulsos de 90° seguidos de la recogida de señal. El tiempo entre uno y otro pulso es el TR y, si es largo, los protones tendrán tiempo de relajarse antes de recibir el siguiente pulso, por lo que la señal responde a la Dp de la muestra. Si el TR es corto, aumenta la influencia del T1, pues queda señal de resonancia del pulso anterior y conseguiremos imágenes potenciadas en T1.
- Inversión-recuperación (IR). Se creó para potenciar imágenes en T1 con más eficiencia que la secuencia anterior. Consiste en pulsos de 180° (inversión) y, tras dejar pasar un tiempo llamado de inversión (TI), se lanza otro de 90° y se procede a la lectura de la señal. El TR ha de ser largo para que se recuperen los núcleos.
- Spin-eco (SE). Es la secuencia más utilizada, pues permite la potenciación de la imagen en Dp, T1 o T2, según los que nos interese desde el punto de vista del diagnóstico, al cambiar los TR y los TE. Consiste en un pulso de 90° seguido al cabo de un tiempo (TE/2) de otro de 180° y, tras esperar otro tiempo igual, se recoge la señal. Al cabo de un tiempo mayor (TR) se repite la secuencia.

Si el TR es corto (TR= 500mseg) la imagen resulta potenciada en T1. Si el TR es largo (TR= 2000mseg) los núcleos tiene ocasión de relajarse y, usando TE cortos (TE= 20 seg) conseguiremos imágenes en Dp, y con TE largos (TE= 100mseg) imágenes potenciadas en T2.

Se dice que el TR es largo cuando supera los 1500 mseg y corto si está por debajo de los 500 – 600 mseg. Un TE es largo si es mayor de 70 mseg y corto si está por debajo de 30 mseg.

- Gradiente-eco. Esta secuencia se parece mucho a la anterior y consiste en dar pulsos de menos de 90° para ganar tiempo (por ejemplo 15° ó 30°), y además sustituir el de 180° por una inversión del gradiente magnético. Se utiliza sobre todo para conseguir imágenes rápidas.¹⁸⁹

1.5. HIPÓTESIS

Basados en estos antecedentes planteamos como hipótesis general, por una parte, que el contenido del tubo digestivo es un factor determinante en la percepción de sensaciones conscientes, y concretamente de los síntomas en pacientes, y por otra parte, que el contenido viene determinado por la ingesta y de ahí su importancia potencial en la percepción de sensaciones digestivas.

2. OBJETIVOS

1. Determinar el patrón normal de gas en el tubo digestivo.
2. En pacientes con síntomas atribuidos a gas intestinal determinar si presentan alteraciones en el contenido de gas en el tubo digestivo que justifiquen sus síntomas.
3. Determinar el contenido y distribución del contenido no gaseoso del colon en condiciones normales.
4. Determinar si los síntomas abdominales funcionales, es decir sin causa detectable por métodos diagnósticos convencionales, se pueden estar relacionadas con alteraciones del contenido no gaseoso del colon.
5. Desarrollar una técnica no invasiva, es decir sin que conlleve irradiación, para la evaluación del contenido no gaseoso del colon.
6. Determinar el efecto de las comidas y la defecación sobre el contenido del Colón.
7. Determinar el efecto de la dieta, específicamente del contenido en residuos no absorbibles, sobre el contenido del colon.

3. PUBLICACIONES

Publicación 1

Autores: Bendezú RA, Barba E, Burri E, Cisternas D, Malagelada C, Segui S, Accarino A, Quiroga S, Monclus E, Navazo I, Malagelada JR, Azpiroz F.

Título: Contenido y distribución del gas intestinal en sanos y en pacientes con síntomas digestivos funcionales

Revista: Neurogastroenterology and Motility 2015;27:1249-1257.

Factor de Impacto: 3.31.

Introducción. La relación exacta entre el gas intestinal y la presencia de síntomas digestivos, como la distensión o bloating abdominal, no está completamente aclarada. Nos propusimos determinar los valores normales del volumen y distribución del gas intestinal e identificar anomalías en relación a los síntomas digestivos funcionales.

Métodos. Se evaluaron tomografías abdominales en sujetos sanos (n=37) y en pacientes durante 3 situaciones distintas: basal (cuando se encontraban bien; n= 88), en un episodio de distensión abdominal (n=82) y después de una dieta de prueba (n=24). El contenido de gas intestinal y su distribución fueron medidos por un programa de análisis original. La identificación de los pacientes con valores de gas fuera del rango de la normalidad fue realizada con técnicas de aprendizaje automático (one-class classifier). Los resultados son expresados como mediana [RIQ] o media±ES, según sea conveniente.

Resultados. En sujetos sanos el gas intestinal contenía 95 [71, 141] mL de gas distribuidos a lo largo de todo el tubo digestivo. No se encontraron diferencias entre los pacientes

estudiados en situación basal con respecto a los sujetos sanos. Sin embargo, tanto en situación de distensión como tras la dieta flatulogénica de prueba el gas intestinal se incrementó y/o distribuyó de forma anormal en un cuarto de los pacientes. Estos pacientes detectados fuera del rango de la normalidad por el clasificador exhibieron un número significativamente más elevado de características anormales que aquellos que se encontraban dentro del rango de la normalidad (3.7 ± 0.4 vs 0.4 ± 0.1 ; $p < 0.001$).

Conclusiones. El análisis de una larga cohorte de sujetos utilizando técnicas originales aporta una única y hasta ahora no disponible información sobre el volumen y distribución del gas intestinal en condiciones normales y su relación con los síntomas digestivos funcionales.

Intestinal gas content and distribution in health and in patients with functional gut symptoms

R. A. BENDEZÚ*, †, E. BARBA*, †, E. BURRI*, †, ^aD. CISTERNAS*, †, ^bC. MALAGELADA*, †, S. SEGUI, ‡, A. ACCARINO*, †, S. QUIROGA, §, E. MONCLUS, ¶, I. NAVAZO, ¶, J.-R. MALAGELADA*, † & F. AZPIROZ*, †

*Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain

†Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Spain

‡Computer Vision Center, Bellaterra, Spain

§Radiology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

¶Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain

Key Messages

- Our study, including a relatively large cohort of subjects and applying original analysis techniques, provides unique and heretofore unavailable information on the volume and distribution of intestinal gas in normal conditions and in relation to functional gastrointestinal symptoms.
- During asymptomatic intervals, patients who complain of gas-related symptoms did not show differences in intestinal gas content and distribution as compared to healthy subjects.
- During an episode of abdominal bloating, the same patients exhibited relatively minor abnormalities in intestinal gas, but using machine learning techniques a significant proportion of them were found outside the normal range.

Abstract

Background The precise relation of intestinal gas to symptoms, particularly abdominal bloating and distension remains incompletely elucidated. Our aim was to define the normal values of intestinal gas volume and distribution and to identify abnormalities in relation to functional-type symptoms. **Methods** Abdominal computed tomography scans were evaluated in healthy subjects ($n = 37$) and in patients in three conditions: basal (when they were feeling well; $n = 88$), during an episode of abdominal distension

($n = 82$) and after a challenge diet ($n = 24$). Intestinal gas content and distribution were measured by an original analysis program. Identification of patients outside the normal range was performed by machine learning techniques (one-class classifier). Results are expressed as median (IQR) or mean \pm SE, as appropriate. **Key Results** In healthy subjects the gut contained 95 (71, 141) mL gas distributed along the entire lumen. No differences were detected between patients studied under asymptomatic basal conditions and healthy subjects. However, either during a spontaneous bloating episode or once challenged with a flatulogenic diet, luminal gas was found to be increased and/or abnormally distributed in about one-fourth of the patients. These patients detected outside the normal range by the classifier exhibited a significantly greater number of abnormal features than those within the normal range (3.7 ± 0.4 vs 0.4 ± 0.1 ; $p < 0.001$). **Conclusions & Inferences** The analysis of a large cohort of subjects using original techniques provides unique and heretofore unavailable information on the volume and distribution of intestinal gas

Address for Correspondence

Fernando Azpiroz, MD, Digestive System Research Unit, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona 08035, Spain. Tel: [34] 93 274 62 22; fax: [34] 93 489 44 56; e-mail: azpiroz.fernando@gmail.com

^aPresent address: Department of Internal Medicine, Stadspital Triemli, Zürich, Switzerland

^bPresent address: Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Received: 26 January 2015

Accepted for publication: 13 May 2015

in normal conditions and in relation to functional gastrointestinal symptoms.

Keywords abdominal bloating, abdominal distension, functional gut disorders, intestinal gas.

Abbreviations: BMI, body mass index; CT, computed tomography; IBS, irritable bowel syndrome.

INTRODUCTION

The volume and distribution of gas within the gastrointestinal tract is tightly controlled by a complex homeostasis that involves gas production, mucosal absorption, consumption by microbiota, intraluminal propulsion, and anal evacuation.¹ Although patients and physicians frequently attribute symptoms, such as abdominal bloating, distension and flatulence, to accumulation of gas in the gut, the precise role of gas in this context has not been convincingly elucidated.^{2,3}

Experimental human studies have shown that, in response to jejunal gas infusion, patients with abdominal bloating develop gas retention and symptoms, whereas healthy subjects tolerate and rapidly expel the infused gas loads.^{4–9} In apparent conflict with these earlier observations, when such patients complaining of abdominal distension were specifically investigated, only minor abnormalities in intraluminal gas volume and/or distribution were detected either during basal conditions or during symptomatic episodes with abdominal distension.^{10–14} However, due to the limited sample size of healthy subjects and patients included in previous individual studies, undetected abnormalities related to a type II error could not be excluded.

The goal of this study was to define the normal values of intestinal gas volume and distribution, and to identify abnormalities in intestinal gas in relation to functional-type abdominal symptoms. To this aim, we pooled the data from previous studies in healthy subjects and in patients with symptoms commonly ascribed to excess intestinal gas, such as bloating, abdominal distension and flatulence, performed over the past 10 years in our laboratory under a standard protocol for abdominal computed tomography (CT) imaging.^{10–15} In this study, morphovolumetric analysis techniques previously developed in our laboratory have been applied together with new tools specifically developed under the current project. Furthermore, taking advantage of the relatively large pool of subjects, we applied machine learning techniques to identify patients out of the normal range as defined in healthy subjects. Based on the data in healthy subjects, used as a training set, a program (support vector machine)

calculated the function that best defined the normal range: based on the examples of the training set, the program draws the hyperplane that defines the normal range in a multidimensional space. In essence, the program instead of defining cut-offs for each individual feature, finds the combination of features that best characterizes the normal range and constructs the function that defines the boundary plane.¹⁶

MATERIAL AND METHODS

Participants

Groups of patients complaining of bloating, abdominal distension, and flatulence were included in the study and compared with healthy individuals with no gastrointestinal complaints (Table 1). All participants had filled-out a digestive symptoms questionnaire based on Rome criteria; this information was used to establish a diagnosis in patients and to verify the absence of symptoms in healthy subjects. The protocols of the different studies had been approved by the Institutional Review Board of the University Hospital Vall d'Hebron and all subjects gave their written informed consent to participate in the studies.

CT scanning

Abdominal CT scans were obtained with a helical multislice CT scanner, exposure 120 kV and 50 mAs, using the available dose reduction options (tube current modulation). Section thickness and image reconstruction depended on the scanner model (2.5-mm thickness, 1.6-mm interval reconstruction with Mx8000; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands; 2-mm thickness, 1.5-mm interval reconstruction with Somatom Sensation 16 or Somatom Definition AS; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). Images were obtained in the supine position during a single breath-hold. No oral or intravenous contrast medium was administered. At the time of each CT scan, the participant's subjective sensation of abdominal distension was measured on a graphic rating scale graded from 0 (no distension) to 6 (extremely severe distension).

Experimental design

All participants underwent at least one abdominal CT scan (Table 1). A group of patients with episodic abdominal distension,

Table 1 Experimental design and demographic data

Condition (n)	Criteria	Age range	Sex, w/m	Reference
Healthy subjects (n = 37)				
Fast (26)	No symptoms	19–62	19/7	15, 11
Fed (11)	No symptoms	21–50	8/3	15, 10
Patients (n = 118)				
Basal (88)*, †	Episodic distension	19–74	82/6	10, 11, 14
Distension (82)†	Episodic distension	19–74	77/5	10, 11, 14
Test meal (24)	Flatulence + bloating	35–73	14/10	13

*76 patients had both scans. †In-between episodes with mild or no distension.

i.e., severe distension episodes in contrast to mild or no distension in-between episodes, were studied on two different symptoms status (paired studies): at baseline when they felt their abdomen showed minimal or no distension and during a spontaneous episode of severe distension. Another group of patients with not only the primary complain of flatulence but also affected by bloating and other abdominal symptoms, was studied after a challenge diet: patients were put on a high-flatulogenic diet for 3 days; in the morning of the fourth day a test meal was administered and a single scan was taken 6-h after ingestion. The diet included 3 daily portions of the following: (i) bread, cereals and pastries made of whole wheat or corn; (ii) beans, soya bean, corn, broad bean, peas; (iii) Brussels' sprouts, cauliflower, broccoli, cabbage, celery, onion, leek, garlic, artichoke; and (iv) banana, fig, peach, grapes, prunes. The test meal consisted in cooked beans with sausage, whole wheat bread and canned peach. Computed tomography scanning and analyses were performed blindly, with the investigator unaware of the condition (patient or healthy subject) and the symptom status (basal or symptomatic) of the participants.

Data analysis

Morphovolumetric analysis of CT images was performed using an original software program specifically developed in our laboratory and previously described in detail.^{11,15} Gas was automatically identified by applying a user-defined threshold and objective measurements of total gas volume within the abdominal cavity were performed. The program was originally validated *in vivo* by measuring intestinal gas before and after injection of known volumes of air within the gut.¹⁵ Gas volumes measured in different studies were similar and no trend over time was observed.¹⁰⁻¹⁵ Using a three-dimensional reconstruction program with 360° rotation over the three dimensions, gas volumes in selected regions of the gut were also measured. For this study, two new tools were developed for measuring the distribution of gas within the entire small bowel (bubble size and number) and in the region potentially corresponding to the terminal ileum (defined as an antero-posterior cylinder with a diameter equivalent to ¼ the distance between the anterior iliac spines and tangential to the ileocecal valve). The software used in this study was built with two open-source toolkits: the Insight Segmentation and Registration toolkit¹⁷ and the Visualization toolkit, both used for 3D computer graphics, image processing, and visualization.¹⁸

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 18.0 statistical package. Mean ± SE or median values and interquartile range (IQR) of the features measured were calculated in each group of subjects, as appropriate. The normal range for the different features measured was established by the 5–95% of the values in healthy subjects. The Kolmogorov–Smirnov test was used to check the normality of data distribution. Parametric normally distributed data were compared by Student's *t*-test for paired or unpaired data; otherwise, the Wilcoxon signed rank test was used for paired data and the Mann–Whitney *U*-test for unpaired data. Distribution of abnormalities between groups was evaluated by the chi-squared test. The effect of age and body mass index (BMI) was analyzed by dividing the subjects (within subgroups and the whole group) in the two halves based on the values of these features and comparing the data of the upper vs the lower half. Differences were considered significant at a *p*-value <0.05. Data in Results are expressed as mean ± SE or median (IQR).

Algorithm for identification of patients with abnormal intestinal gas distribution

Each subject was defined by eight features (dimensions) related to the volume of gas in the different gut compartments: total gut, stomach, small bowel, and total, right, transverse, left and pelvic colon. We used a one-class support vector machine that defined the normal range in a single group of healthy subjects, used as a training set, allowing 5% outliers.¹⁵ Using this algorithm, the different subgroups of patients were then tested to identify those outside the normal range.

Patients identified as abnormal were then analyzed by the K-means clustering technique (Lloyd's algorithm) to determine the existence of subgroups.¹⁹ This algorithm uses an iterative refinement technique: starting from randomly selected subgroups, each case is assigned to the subgroup with the nearest mean (centroid of the cluster), and the new mean is calculated; the procedure is repeated until convergence is reached.

Cross-validation of the algorithm in the group of healthy subjects, initially used as the training set, was performed by partitioning the data sample into two subsets: one was used for training (training set) and the other was then tested (validation test set). Specifically, using the leave-one-out method,²⁰ one subject from the original data sample was retained as the testing set, and the remainder (all but himself) were used as the training set; the procedure was repeated for all subjects to define the outliers.

RESULTS

Healthy subjects

In 26 healthy subjects during fasting (Table 1), the abdomen contained a median (IQR) of 95 (71, 141) mL gas, which was distributed throughout the digestive tract from the stomach down to the pelvic colon, but overall the largest part (69 [58, 83] %) was located within the colon (Figs 1 and 2). In two healthy subjects the total volume of gas was well above the rest, owing to larger colonic gas content.

In another 11 healthy subjects, imaging was performed during the postprandial period (less than 2 h after ingestion of a meal; Table 1), and in them gas volume and distribution was not different than in the subjects studied during fasting. Hence, the whole set of healthy subjects was included as training set to develop a classifier, that defined the normal range based on the combination of all the features analyzed (total and segmental gas content). Cross-validation by the leave-one-out method identified two outliers that fell out of the normal range (Fig. 3), which were the two subjects with excessive colonic gas content mentioned earlier.

Patients

All patients (*n* = 118) were diagnosed as having functional disorders based on Rome III criteria,²¹ 44 of them as functional bloating (9.8 ± 0.8 bowel movement/

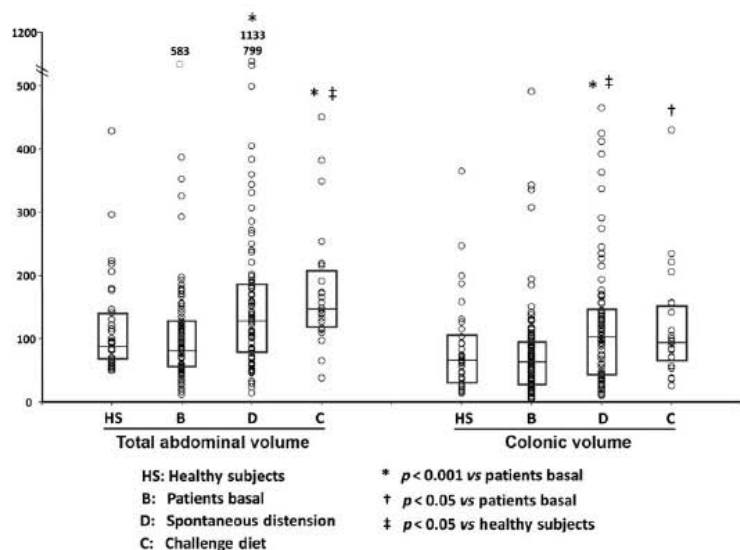


Figure 1 Total abdominal and colonic gas content. Data are individual values, median, and IQR in healthy subjects and in patients with various symptomatic states.

week, 4.1 ± 0.2 score on the Bristol stool form scale), 52 constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS; 1.5 ± 0.2 bowel movements/week, 2.3 ± 0.3 Bristol score); 17 with alternating IBS (9.0 ± 2.6 bowel movements/week, 3.4 ± 0.3 Bristol score), four with functional abdominal pain (7.0 ± 0.0 bowel movements/week, 4.1 ± 0.3 Bristol score) and one diarrhea-predominant IBS.

Basal conditions Patients complaining of episodic abdominal distension studied during basal conditions (Table 1; mean abdominal symptom score 2.0 ± 0.2) exhibited a gas pattern (volume and distribution) similar as in healthy subjects (Figs 1 and 2). Overall, the number of individual features outside the normal range (defined as 5–95 percentile in healthy subjects) was not significantly different than in healthy subjects (0.4 ± 0.1 vs 0.4 ± 0.2 ; $p = 0.955$). The proportion of patients identified by the classifier outside the normal range was also similar to that of outliers identified by cross-validation in healthy subjects (Fig. 3).

Spontaneous bloating episodes A subset of these patients with episodic abdominal distension were re-evaluated during an episode of perceived abdominal distension (Table 1; 4.7 ± 0.1 subjective distension score; $p < 0.001$ vs basal). Paired comparisons vs their basal scans showed a modest, but significant, increase in abdominal gas (132 [83–189] mL vs 88 [56–127] mL basal; $p = 0.001$) and the increment was by-and-large located in the colon (103 [46–145] mL colonic volume vs 63 [34–95] mL basal; $p < 0.005$). By paired analysis, the number of individual features related to gas volume

and distribution outside the normal range (1.1 ± 0.2) was significantly greater than during basal conditions ($p < 0.001$). When patients during an episode of distension were compared to healthy subjects, the number of individual features was also greater ($p = 0.042$; Figs 1 and 2), and using the classifier, a significantly greater proportion of symptomatic patients fell outside the normal range (Fig. 3).

Challenge diet After the challenge diet, patients that complained of excessive flatulence and bloating (Table 1) reported increased sensation of abdominal distension (4.4 ± 0.2 score vs 3.4 ± 0.3 score before challenge; $p = 0.001$). The pattern of intestinal gas on the challenge diet resembled that observed in patients during a spontaneous episode of abdominal distension, except for a slightly larger accumulation of gas in the pelvic colon (Figs 1 and 2). The number of individual features outside the normal range (1.1 ± 0.3), and the proportion of patients detected as abnormal by the classifier on the challenge diet was not significantly different than in patients during spontaneous distension (Fig. 3).

Gas distribution within the small bowel

A further in depth analysis was performed by measuring intraluminal gas distribution in the small bowel. In healthy subjects, the majority of gas within the small bowel was dispersed in small bubbles and 15.1 (4.5, 24.8) % that gas was located in an area approximately corresponding to the terminal ileum. The spectrum of gas distribution, in terms of bubble size and number of

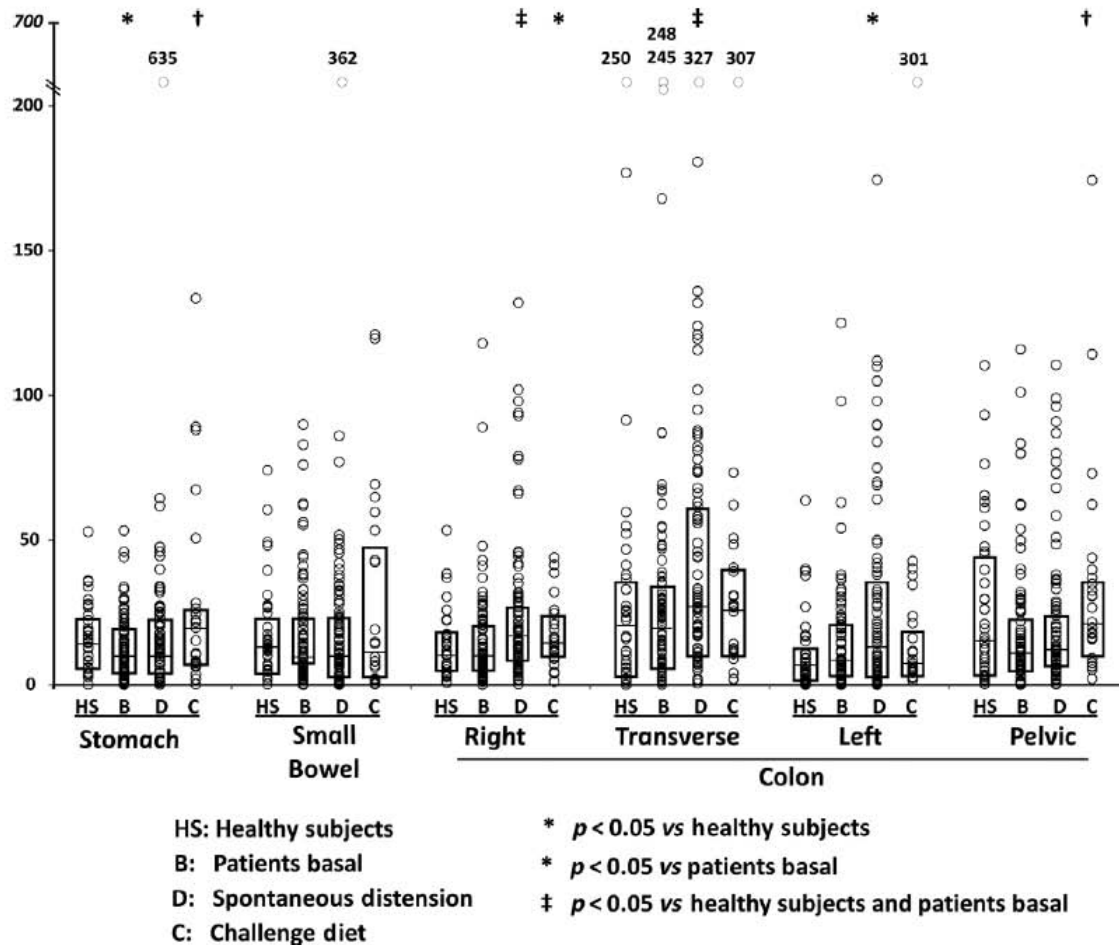


Figure 2 Gas content in different gut compartments. Data are individual values, median, and IQR in healthy subjects and in patients with various symptomatic states.

gas bubbles either in the entire small bowel or in the region of the terminal ileum did not show consistent differences among healthy subjects and the three clinical conditions in patients (baseline, distension episodes, and challenge diet) but the range of values was very wide (Fig. 4).

Characterization of patients identified out of the normal range

Patients identified by the classifier outside the normal range, either during episodes of spontaneous distension or after the challenge diet, exhibited a large number of abnormal features (Fig. 3), but no distinctive features or specific clusters were identified and their reported distension score (4.7 ± 0.2) was similar as in the rest

(4.6 ± 0.1). Total gas volume measured in these patients with an abnormal gas pattern was 331 (251, 384) mL and in 17 of the 21 patients, it was above the normal range (Fig. 5). No consistent differences in intestinal gas volume and distribution were detected in relation to age, sex, or BMI (data not shown).

DISCUSSION

Our study, applying original analysis techniques on a relatively large cohort of subjects, provides unique and heretofore unavailable information on the volume and distribution of intestinal gas in normal conditions and in relation to functional gut symptoms.

We took advantage of the standardized acquisition procedure of CT imaging in our research program, that

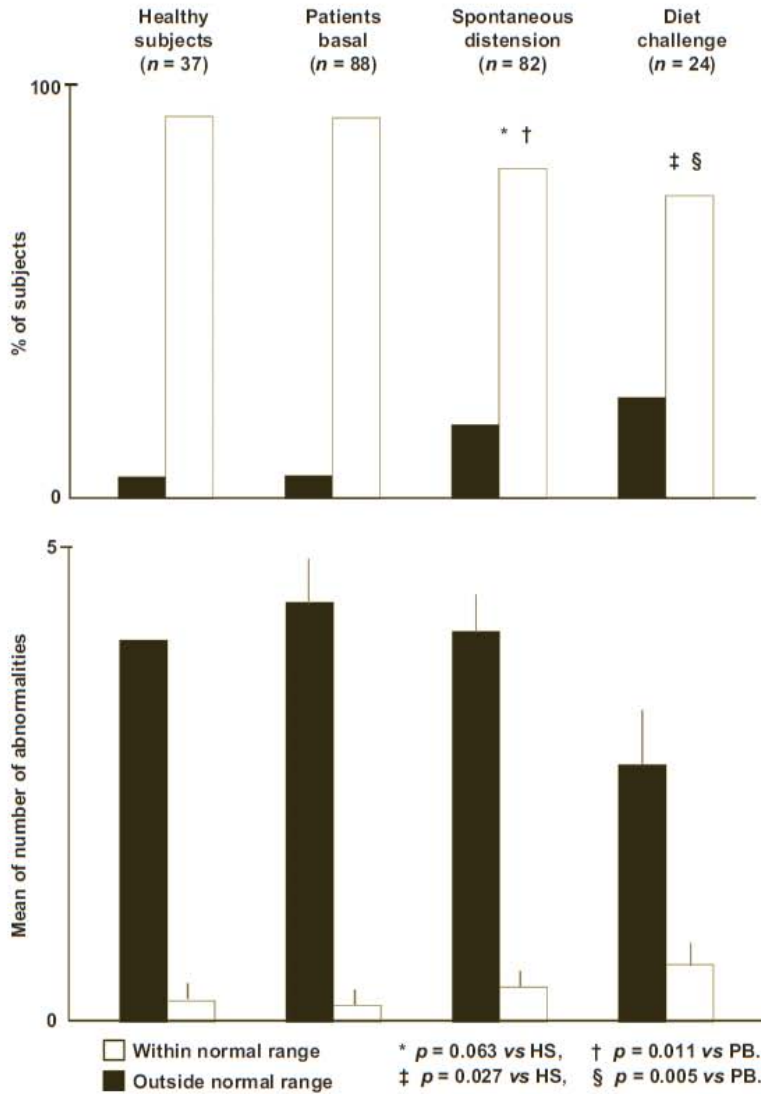


Figure 3 Proportion of subjects identified by the classifier within and without the normal range (upper panel) and their number of abnormal features (lower panel).

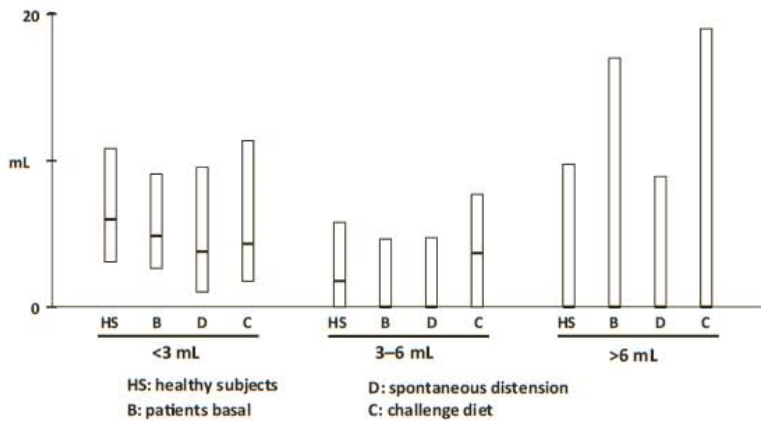


Figure 4 Gas in the small bowel boxplots in healthy subjects and in patients with various symptomatic states. The volume of gas contained in bubbles <3 mL, 3-6 mL and >6 mL is shown. Data are median [IQR].

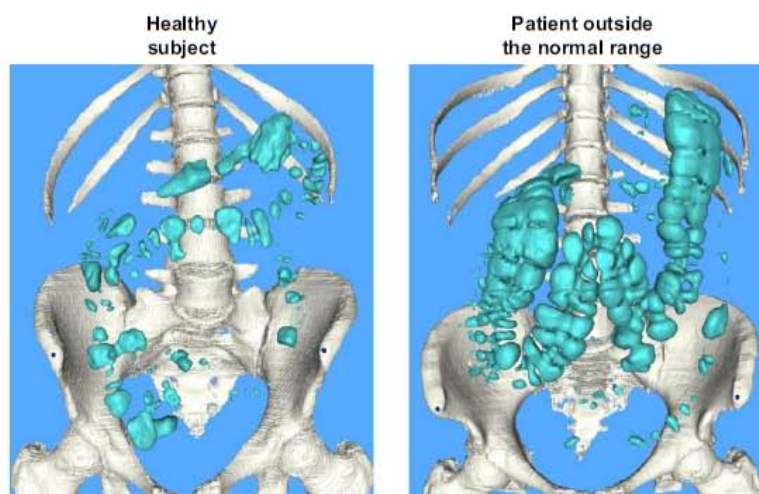


Figure 5 Examples of abdominal gas. Three-dimensional reconstruction from computed tomography (CT) scans in a healthy subject (70 mL total volume, 47 mL in colon) and a patient outside the normal range (383 mL total volume, 363 mL in colon).

has been systematically applied over the past 10 years to pool a relatively large sample of patients with symptoms commonly attributed to excess gas production or accumulation in the gut lumen, such as bloating, abdominal distension, and flatulence. This large cohort allowed the application of a sophisticated analysis approach by machine learning techniques. Provided with sufficient training data, the program learns to identify the combination of features, not necessarily abnormal if considered separately, that identify individuals outside the normal range. A previous paired study showed some effects of meal on intestinal gas¹⁶; however, our current aim was to develop a solid classifier, and to define the normal range, we purposely included in the training set healthy subjects both during fasting and in the postprandial period. We acknowledge that a classifier trained with fasting healthy subjects on a prior standardized diet would conceivably be more sensitive, but would also require patients studied on the same conditions, which may not be practical in case of episodic symptoms.

During basal conditions, when patients were not experiencing symptoms, essentially no abnormalities were detected, however, we acknowledge that the range was very wide, and as discussed above, the diet was not standardized. Characteristically, bloating and abdominal distension often manifest as discrete, relatively brief and transient episodes. A key strategy in our program is the ability to acquire CT images on demand, and this approach allowed us to show that abnormal gas patterns develop in the symptomatic phase in a significant proportion of the same patients with normal gas features when asymptomatic. These observations further indicate that the content and distribution of gas in the human gut is very dynamic

and that changes may keep a temporal relation to the occurrence of symptoms. Interestingly, the proportion of abnormalities detected during symptomatic episodes was similar to that observed in the subgroup of flatulent patients whose symptoms were exacerbated by a challenge diet, the only difference being a larger content of gas in the distal colon of the latter. A previous paired study in healthy subjects had shown a predominant accumulation of gas in the distal gut during the postprandial period,¹⁶ in analogy to the findings in patients on the challenge diet that were scanned after the test meal.

Conversely, it is intriguing that quite a large proportion of patients, even during symptomatic episodes, showed an apparently normal pattern of intestinal gas. It has been consistently shown that patients with functional gut disorders complaining of episodic abdominal distension, even during basal conditions (i.e., when they are feeling well), manifest impaired transit and clearance of exogenous gas directly infused into the jejunum; furthermore they develop symptoms in response to gas loads that are well-tolerated by healthy subjects.⁴⁻⁹ Abnormalities in intestinal motor function have been also evidenced by endoluminal image analysis based on capsule endoscopy.²² This apparent discrepancy between prior data on abnormal motor function and normal gas content observed in part of our patient sample may be related to different factors. Firstly, we acknowledge that in spite of the methodological refinements introduced in this study, our imaging technique may remain insufficiently sensitive to detect some subtle abnormalities. Secondly, impaired gas transit evidenced by jejunal infusion studies concerns predominantly the small bowel, whereas gas is mostly produced in the colon. Thirdly,

the rate of gas infusion employed in the experimental studies was much higher than the normal production, because the objective was to evaluate the responses to a gas challenge. Furthermore, the gas mixture in previous studies mimicked the concentration of gases in venous blood to minimize absorption, and hence, contained a large proportion of nitrogen which, in contrast to the gases normally produced in the colon (CO₂ and hydrogen) is poorly absorbed and metabolized by colonic microbiota. Slow transit of endogenous gases would increase their absorption and consumption, and thereby reduce intraluminal volume.^{1,23}

Our data indicate that intestinal gas is temporally related to symptoms, in particular abdominal distension, bloating, and flatulence. However, the changes were small and were not detected in all patients. We could not identify clinical characteristics related to the abnormal gas pattern, but the retrospective nature of our analysis precludes a firm conclusion. The fact that they are only observed in part of the patient cohort, suggests that other key factors are involved. Sensation of distension may relate to psychological factors, like anxiety and somatization, not controlled in this study. Furthermore, it has been well documented that patients with functional gut symptoms manifest intestinal hypersensitivity that makes them more susceptible to distension and to other intraluminal stimuli.^{24–26} Specifically, patients complaining of abdominal bloating and distension have a poor tolerance of colonic gas loads administered transrectally compared to healthy subjects, and develop subjective symptoms and visible abdominal distension.^{27,28} The latter is a behavioral somatic response of the abdomino-thoracic muscles with a paradoxical contraction/descent of the diaphragm.^{27,28} Thus, we speculate that hypersensitive or hypervigilant patients may develop this type of aberrant responses to minor alterations or even normal gas content in the gut. Moreover, not only gas, but other components of intestinal content could contribute to the symptoms that patients may misinterpret as excess gas. The situation is distinctively different in patients with intestinal neuropathy and dysmotility

evidenced by manometry, where the motor dysfunction is associated with massive pooling of intestinal gas and content that produces both abdominal distension and abdominal pain.¹²

In conclusion, a sensitive and precise technology is now available to quantify intraluminal gas and its anatomic location. This information may be useful in a clinical setting where symptoms are related to excess gas in the gut by patients, attending physician or both. If little or no gas is demonstrated, evidence for distorted abdomino-thoracic muscular rearrangement as a cause for distension may be simultaneously obtained.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Anna Aparici, and Purificación Rodríguez for technical support and Gloria Santaliestra for secretarial assistance.

FUNDING

This study was supported in part by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (Dirección General de Investigación Científica y Técnica, SAF 2013-43677-R); Ciberehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III. Dr. Burri was supported by grants from the Freiwillige Akademische Gesellschaft (Basel, Switzerland) and the Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung (Bern, Switzerland).

CONFLICTS OF INTEREST

No competing interests declared.

AUTHOR CONTRIBUTION

EB and AB contributed equally as first authors; AB data analysis; EB study management, conduction of experiments, and data analysis; EBurri study management and conduction of experiments; DC conduction of experiments; CM data analysis and manuscript revision; SS data analysis; AA study design, supervision of studies, data analysis and manuscript revision; SQ analysis of CT images; EM adaptation of CT analysis program; IN adaptation of CT analysis program; J-RM data interpretation, manuscript revision; FA study design, data interpretation, and manuscript preparation.

REFERENCES

- 1 Azpiroz F. Intestinal gas. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 10 edn. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2015: 242–250e3.
- 2 Azpiroz F, Malagelada J-R. Abdominal bloating. *Gastroenterology* 2005; **129**: 1060–78.
- 3 Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders—epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 2–10.
- 4 Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; **123**: 700–6.
- 5 Passos MC, Tremolaterra F, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut* 2005; **54**: 344–8.

- 6 Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, Lorenzo C, Aguade S, Castell J, Malagelada J-R. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005; **128**: 574–9.
- 7 Serra J, Villoria A, Azpiroz F, Lobo B, Santos J, Accarino A, Malagelada J-R. Impaired intestinal gas propulsion in manometrically proven dysmotility and in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; **22**: 401–6.
- 8 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; **48**: 14–9.
- 9 Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1748–55.
- 10 Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada J-R. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2036–42.
- 11 Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Abdominal distension results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1544–51.
- 12 Barba E, Quiroga S, Accarino A, Lahoya EM, Malagelada C, Burri E, Navazo I, Malagelada J-R *et al*. Mechanisms of abdominal distension in severe intestinal dysmotility: abdomino-thoracic response to gut retention. *Neurogastroenterol Motil* 2013; **25**: e389–94.
- 13 Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, Gonzalez A, Knights D, Estrella S *et al*. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. *Gut* 2014; **63**: 401–8.
- 14 Barba E, Burri E, Accarino A, Cisternas D, Quiroga S, Monclus E, Navazo I, Malagelada J-R *et al*. Abdomino-thoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. *Gastroenterology* 2014; **148**: 732–9.
- 15 Perez F, Accarino A, Azpiroz F, Malagelada J-R. Gas distribution within the human gut: effect of meals. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 842–9.
- 16 Camci F, Chinnam RB. General support vector representation machine for one-class classification of non-stationary classes. *Pattern Recogn* 2008; **41**: 3021–34.
- 17 Ibañez L, Schroeder W, Ng L, Cates J. *The ITK Software Guide*. Clifton Park, New York: Kitware Inc, 2003.
- 18 Schroeder W, Martin K, Lorensen B. *The Visualization Toolkit, an Object Oriented Approach to 3D Graphics*, 3rd edn. Clifton Park, New York: Kitware Inc, 2003.
- 19 Lloyd SP. Least-squares quantization in PCM. *IEEE Trans Inform Theory* 1982; **28**: 129–37.
- 20 Stone M. Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 1974; **36**: 111–47.
- 21 Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, Heaton K, Irvine EJ, Muller-Lissner S. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, eds. *The Functional Gastrointestinal Disorders*, 2nd edn. McLean, VA: Degnon Associates, 2000: 351–432.
- 22 Malagelada C, De Iorio F, Segui S, Mendez S, Drozdal M, Vitria J, Radeva P, Santos J *et al*. Functional gut disorders or disordered gut function? Small bowel dysmotility evidenced by an original technique. *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24**: 223–8, e104–5.
- 23 Mego M, Bendezú A, Accarino A, Malagelada J-R, Azpiroz F. Intestinal gas homeostasis: disposal pathways. *Neurogastroenterol Motil* 2015; **27**: 363–9.
- 24 Azpiroz F. From sensation to perception: the gut brain connection. In: Pasricha J, Willis WD, Gebhart GF, eds. *Chronic Abdominal and Visceral Pain. Theory and Practice*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2007: 193–203.
- 25 Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz H, Quigley EM, Smouth AJ. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1412–20.
- 26 Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, Spiller RC. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007; **19**: 62–88.
- 27 Villoria A, Azpiroz F, Burri E, Cisternas D, Soldevilla A, Malagelada J-R. Abdomino-phrenic dyssynergia in patients with abdominal bloating and distension. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 815–9.
- 28 Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F, Serra J, Aguade S, Malagelada J-R. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1062–8.

Publicación 2

Autores: Bendezú RA, Barba E, Burri E, Cisternas D, Accarino A, Quiroga S, Monclus E, Navazo I, Malagelada JR, Azpiroz F.

Título: Contenido colónico en sanos y su relación con los síntomas digestivos funcionales

Revista: Neurogastroenterology and Motility 2016;28:849-854.

Factor de Impacto: 3.31.

Introducción. El contenido intestinal podría ser determinante en la generación de los síntomas digestivos, especialmente en aquellos con alteración de la función intestinal e hipersensibilidad. Ya que la relación del gas con los síntomas es solo parcial, creemos que el componente no gaseoso podría jugar un papel decisivo.

Métodos. Se evaluaron las tomografía abdominales de sujetos sanos tanto en ayunas como postprandial (n=15) y en pacientes con trastornos funcionales digestivos, tanto en condiciones basales como durante un episodio de distensión abdominal (n= 15). El contenido colónico y su distribución fueron medidos por un programa de análisis original.

Resultados. En sujetos sanos tanto el contenido gaseoso (87 ± 24 mL) como no gaseoso (714 ± 34 mL) estuvo uniformemente distribuido a lo largo del colon. En el periodo postprandial temprano el volumen de gas se incrementó (46 ± 23 mL), sin modificarse el volumen no gaseosos, sin embargo se observó una redistribución parcial en sentido caudal desde el colon descendente hacia el pélvico. No se detectaron diferencias en el contenido colónico entre sujetos sanos y pacientes. Los síntomas estuvieron asociados con

incrementos discretos del volumen de gas. No se observaron diferencias consistentes en el contenido no gaseoso en pacientes tanto en situación basal como durante un episodio de distensión abdominal.

Conclusiones. En pacientes con trastornos digestivos funcionales, la distensión abdominal no se relacionó con cambios en el contenido no gaseoso del colon. Por lo que otros factores, tales como la hipersensibilidad y la poca tolerancia a los incrementos pequeños del gas intestinal podrían ser su causa.

Colonic content in health and its relation to functional gut symptoms

R. A. BENDEZÚ,^{*}† E. BARBA,^{*}† E. BURRI,^{*}†^a D. CISTERNAS,^{*}†^b A. ACCARINO,^{*}† S. QUIROGA,[‡] E. MONCLUS,[§] I. NAVAZO,[§] J.-R. MALAGELADA,^{*}† & F. AZPIROZ,^{*}†

^{*}Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain

†Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

‡Radiology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

§Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain

Key Points

- Using an original program for abdominal CT image analysis our study describes the distribution of non-gaseous content in the undisturbed colon.
- Meal ingestion induced a caudad displacement of non-gaseous content in the distal colon.
- Patients with functional gut disorders complaining of episodic abdominal distension did not show differences in non-gaseous colonic content versus healthy subjects, either when asymptomatic or during distension episodes.

Abstract

Background Gut content may be determinant in the generation of digestive symptoms, particularly in patients with impaired gut function and hypersensitivity. Since the relation of intraluminal gas to symptoms is only partial, we hypothesized that non-gaseous component may play a decisive role. **Methods** Abdominal computed tomography scans were evaluated in healthy subjects during fasting and after a meal ($n = 15$) and in patients with functional gut disorders during basal conditions (when they were feeling well) and during an episode of abdominal distension ($n = 15$). Colonic content and

distribution were measured by an original analysis program. **Key Results** In healthy subjects both gaseous (87 ± 24 mL) and non-gaseous colonic content (714 ± 34 mL) were uniformly distributed along the colon. In the early postprandial period gas volume increased (by 46 ± 23 mL), but non-gaseous content did not, although a partial caudad displacement from the descending to the pelvic colon was observed. No differences in colonic content were detected between patients and healthy subjects. Symptoms were associated with discrete increments in gas volume. However, no consistent differences in non-gaseous content were detected in patients between asymptomatic periods and during episodes of abdominal distension. **Conclusions & Inferences** In patients with functional gut disorders, abdominal distension is not related to changes in non-gaseous colonic content. Hence, other factors, such as intestinal hypersensitivity and poor tolerance of small increases in luminal gas may be involved.

Keywords abdominal distension, colonic content, food ingestion, functional gut disorders, intestinal gas.

Abbreviations: CT, computed tomography; IBS, irritable bowel syndrome.

Address for Correspondence

Fernando Azpiroz, MD, Digestive System Research Unit, Hospital General Vall d'Hebron, 08035-Barcelona, Spain.
Tel: (34) 93 274 62 22; fax: (34) 93 489 44 56;
e-mail: azpiroz.fernando@gmail.com

^aPresent address: Department of Internal Medicine, Stadspital Triemli, Zürich, Switzerland

^bPresent address: Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Received: 28 October 2015

Accepted for publication: 26 December 2015

INTRODUCTION

The mechanism of symptoms in functional gut disorders has not been fully elucidated. Two major pathophysiological mechanisms are currently accepted: abnormal motility and increased gut sensitivity.^{1,2} We hypothesized that in patients with functional bowel disorders even small variations in intraluminal content could trigger abnormal sensory-reflex responses and elicit symptoms. Among gut contents, and particularly in the colon, increased gas volume has been proposed as a symptom triggering culprit. During the past 15 years our laboratory has conducted a systematic research program quantitating normal intestinal gas handling, content and distribution, uncovering abnormalities in patients with functional gut disorders, particularly in patients complaining of abdominal bloating and distension, symptoms frequently attributed to intestinal gas.

Indeed, intestinal gas is easily visualized in abdominal computed tomography (CT) scans. We developed and validated an original CT analysis program to measure the volume of gas in different regions of the gut.^{3–6} Using this program we described the pattern of intestinal gas in healthy subjects and in patients with episodic abdominal distension.⁷ During asymptomatic periods no differences were observed between both groups. During episodes of abdominal distension some patients exhibited an intraluminal gas pattern outside the normal range, but the abnormalities were relatively mild. Furthermore, in most patients no abnormalities in intraluminal gas volume could be detected during the symptomatic episodes.

Expanding our initial hypothesis, we further postulated that gas may not be the sole offending component, and that the solid–liquid component of gut contents may play a role distending certain segments of the lower gut. At this stage, we developed a program for analysis of the non-gaseous (solid–liquid) content of the gut and applied it to measure colonic content. With this new method we revised the CT scans previously acquired⁷ with two aims, first, to describe the basal pattern of colonic content in healthy subjects and the physiological variations related to eating, and second, to describe the pattern of content in patients with functional gut symptoms and to determine the temporal relation of contents to symptoms. To these goals we analyzed a series of paired studies in healthy subjects during fasting and after a meal, and in a group of patients with episodic abdominal distension during symptomatic episodes and during asymptomatic intervals between distension episodes.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Healthy individuals (11 women, 4 men; 39 ± 4 years age [mean \pm SE]; 19–62 years range) with no gastrointestinal complaints and patients complaining of episodic abdominal distension, that is, severe distension episodes in contrast to mild or no distension in-between episodes (15 women; 53 ± 3 years age; 37–74 years range), were included in the study. Patients were recruited from the Gastroenterology outpatient clinic and healthy subjects by public advertisement.^{3,7} All participants were instructed to fill-out a digestive symptoms questionnaire based on Rome criteria; this information was used to establish a diagnosis in patients, and to verify the absence of symptoms in healthy subjects. All patients ($n = 15$) were diagnosed as having functional disorders based on Rome III criteria,⁸ seven of them as functional bloating (8.3 ± 2.2 bowel movement/week, 3.3 ± 0.4 score on the Bristol stool form scale), four constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS; 1.3 ± 0.3 bowel movements/week, 2.1 ± 0.3 Bristol score), three with alternating IBS (2.1 ± 0.1 bowel movements/week, 1.3 ± 0.1 Bristol score), and one diarrhea-predominant IBS. The protocols of the specific studies had been approved by the Institutional Review Board of the University Hospital Vall d'Hebron and all subjects gave their written informed consent to participate in the studies.

CT scanning

Abdominal CT scans were obtained with a helical multislice CT scanner, exposure 120 kV and 50 mAs, using the available dose reduction options (tube current modulation). Section thickness and image reconstruction depended on the scanner model (2.5-mm thickness, 1.6-mm interval reconstruction with Mx8000; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands; 2-mm thickness, 1.5-mm interval reconstruction with Somatom Sensation 16 or Somatom Definition AS, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). With these characteristics the total effective dose was 2.4 mSv, similar to the dose of a CT colography and approximately 1/4 of the dose of a standard CT scan. Images were obtained in the supine position during a single breath-hold. No oral or intravenous contrast medium was administered. At the time of each CT scan, the participant's subjective sensation of abdominal distension was measured on a graphic rating scale graded from 0 (no distension) to 6 (extremely severe distension).

Experimental design

All participants underwent two abdominal CT scans. Healthy subjects were studied: (i) in the morning during fasting and (ii) in the postprandial period (109 ± 21 min after a meal). Patients with episodic abdominal distension were studied on two different symptomatic status: (i) during a spontaneous episode of severe distension, and (ii) at baseline (in-between episodes) when they considered their abdomen showed minimal or no distension. All healthy subjects included in a previous study with paired fasting and postprandial scans were selected for the current study³; patients were randomly selected among those with paired basal and distension scans included in previous studies.⁷ Computed tomography scanning and analyses were performed blindly, with the investigator unaware of the condition (patient or healthy subject) and the symptom status (basal or symptomatic) of the participants.

Data analysis

Morphovolumetric analysis of CT images was performed using an original software program specifically developed in our laboratory and. Total colonic content was measured using a computer-assisted semiautomatic method: the operator selects in each image the intracolonic content, which is then measured by anisotropic contrast enhancement and region growing algorithms. Gaseous component of intracolonic content was automatically measured by applying a user-defined threshold.^{3,4} Using a three-dimensional reconstruction program with 360° rotation over the three dimensions, volumes in selected regions of the colon were also measured. Analysis of each scan involves about 60 min operator's time. The reproducibility of the measurements was originally validated *in vivo* by measuring intestinal gas before and after injection of known volumes of air within the gut.¹⁵ The software used in this study was built with two open-source toolkits: the Insight Segmentation and Registration toolkit⁹ and the Visualization toolkit, both used for 3D computer graphics, image processing and visualization.¹⁰

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 18.0 statistical package SPSS (Hong Kong) Ltd, Hong Kong, China. Mean \pm SE of the features measured were calculated in each group of participant. The Kolmogorov–Smirnov test was used to check the normality of data distribution. Parametric normally distributed data were compared by Student's *t*-test for paired or unpaired data; otherwise, the Wilcoxon signed rank test was used for paired data and the Mann–Whitney *U*-test for unpaired data.

RESULTS

Healthy subjects

Total colonic content during fasting was 801 ± 45 mL of which 87 ± 24 mL were gas and 714 ± 34 mL non-gaseous (solid/liquid) content (Figs 1 and 2). Both gas and non-gaseous content were uniformly distributed along the colon (Fig. 3). The reproducibility of the

measurements during fasting and after the meal was good; in the early postprandial period, total colonic volume increased slightly, but even small changes in the distribution of both gaseous and non-gaseous components were consistently noted (Figs 2 and 3); the non-gaseous content decreased in the descending colon (by 15 ± 8 mL; $p = 0.033$) and increased proportionally in the pelvic colon (by 19 ± 10 mL; $p = 0.040$), whereas gas content increased selectively in the proximal part (ascending; $p = 0.036$) and distal part of the colon (descending and pelvic; $p \leq 0.034$ for both).

Patients

Patients studied during basal conditions, in-between distension episodes, reported mild symptoms (2.2 ± 0.3 distension score) and no consistent differences in colonic content gaseous and non-gaseous, were observed as compared to healthy subjects (Figs 2 and 3). The same patients during episodes of abdominal distension (4.6 ± 0.4 distension score) showed a mild increase in colonic gas content (up to 128 ± 32 mL from 94 ± 3 mL in the basal scan; $p = 0.059$), but no significant differences in the non-gaseous content of the colon were observed; the reproducibility of the measurements during basal conditions and episodes of distension was good (Fig. 2). The severity of symptoms during distension episodes (either absolute values or increase from basal) did not correlate with changes in intracolonic fecal mass.

DISCUSSION

Our study describes and quantitates the normal pattern of content in the undisturbed colon, during fasting and the early postprandial period. The study further shows

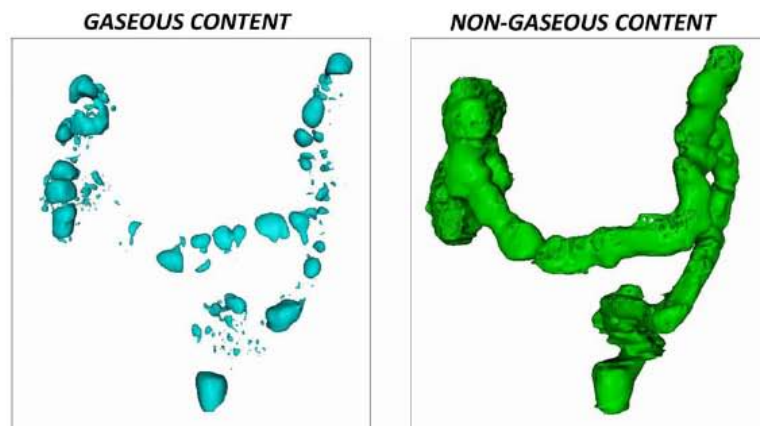


Figure 1 Independent representation of gaseous and non-gaseous components of colonic content from a CT scan in a healthy subject.

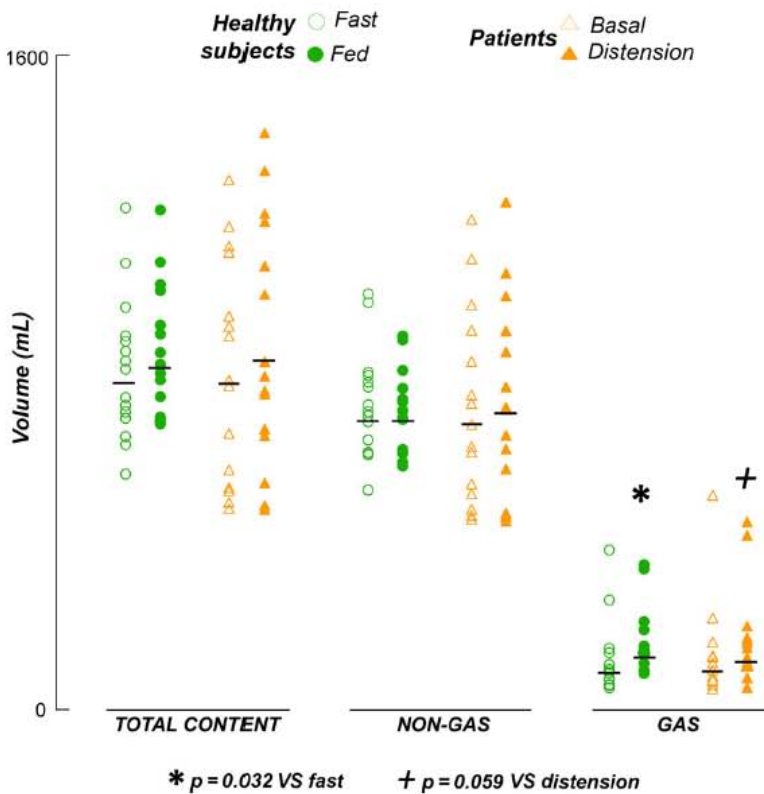


Figure 2 Colonic content. Total, non-gaseous and gaseous content are represented. Data are individual values (and means) in healthy subjects during fasting and in the early postprandial period, and in patients during basal conditions and during an episode of abdominal distension.

that patients with functional gut symptoms do not exhibit detectable abnormalities in non-gaseous colonic content.

The volume of colonic content measured in this study by CT is remarkably similar to the volumes measured by MRI both by us and others.^{11–13} The volume of colonic content is much smaller than previously expected, and considering that the daily fecal output is around 150 mL, the turn-over of colonic biomass seems particularly rapid.¹⁴ Interestingly, intraindividual differences in non-gaseous colonic content are relatively small, the volume of gas is much more variable, but this variability involves relatively small quantities of intracolonic gas, because differences in absolute gas volumes among individuals are not large. To note, the reproducibility of the measurements was good and the technique allowed detection of relatively small, but consistent and statistically significant intraindividual variations.

The distribution of non-gaseous content within the undisturbed colon is quite uniform, indicating that the metabolic activity of colonic biomass takes place all along the entire length of the colon. Meal ingestion was not associated with changes in colonic content in

the early postprandial period, probably because the postprandial scan was obtained before the bulk of unabsorbed meal residues arrived from the small bowel. However, meal ingestion induced a redistribution of non-gaseous content that decreased in the descending colon and proportionally increased in the pelvic segments. Conceivably, this caudad displacement of biomass is operated by the gastro-colonic reflex activated by ingestion of the meal.^{15,16} The situation may change at a later stage of the postprandial period when the unabsorbed residues of the small bowel chime enter the colon. Thus, in a recent study, we observed a consistent increment in content all along the colon 6 h after ingestion of a test meal rich in residues.¹⁷

The gas component of intracolonic content after the meal changes according to a different pattern than the non-gaseous component. As previously described,^{3,7} the absolute volume of colonic gas increased during the early postprandial period. Gas increased in the ascending colon, which could be due to emptying of gas from the small bowel by a gastro-ileal reflex, because fermentable residues had probably not arrived at the time of scanning; at the same time an

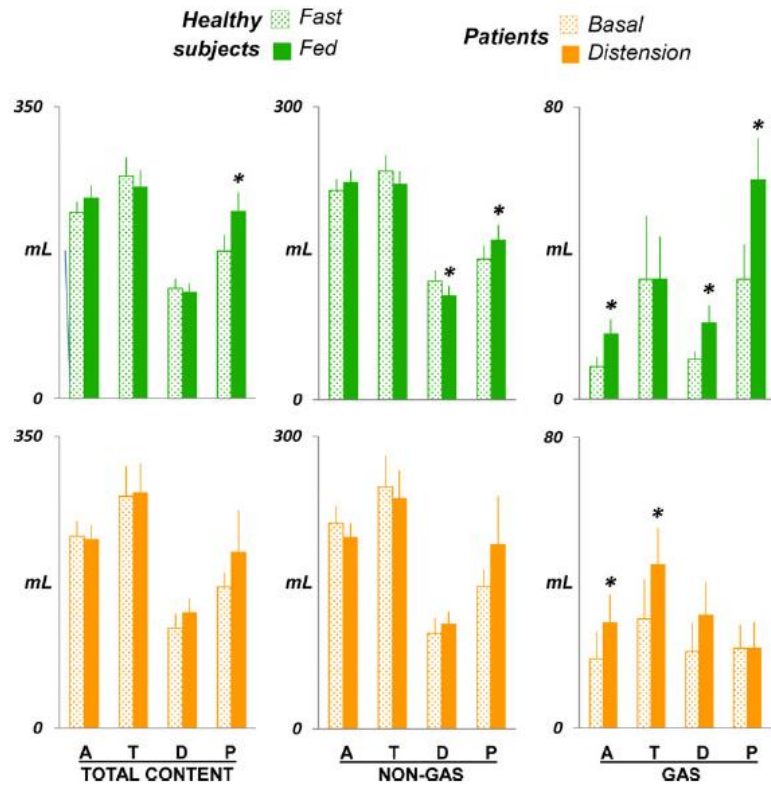


Figure 3 Distribution of colonic content. Figure shows total, non-gaseous and gaseous content in different colonic segments: ascending (A), transverse (T), descending (D), and pelvic (P). Data are mean values \pm SE in healthy subjects (fast vs early postprandial period) and in patients (basal conditions vs episodes of abdominal distension). No consistent difference between patients and healthy subjects were detected.

increase was observed in the distal colon, conceivably due to a caudad movement driven by the gastro-colonic reflex.

In patients complaining of abdominal distension, changes in gas content and distribution have been previously reported.⁷ In that earlier study a relatively large population of patients was studied, allowing application of sophisticated analysis by machine learning techniques. This analysis showed that in-between symptomatic episodes, the intraluminal gas pattern in patients was undistinguishable from healthy subjects. During symptomatic episodes, a substantial proportion of patients were classified outside the normal range by a combination of abnormalities, although no single characteristic was found discriminant. The present data in a subpopulation of these patients corroborates the increase in gas content associated to abdominal distension, although the differences failed to reach statistical significance due to the smaller sample size. We acknowledge that healthy subjects and patients were not matched, but previous studies did not detect differences related to sex, age or BMI.³⁻⁷

The original contribution of this study is that, contrary to our hypothesis, no abnormalities in the non-gaseous component of colonic content were observed in patients regardless of whether they were asymptomatic or during one of their usual episodes of abdominal distension. Indeed, the range of individual values in both populations overlap (see Fig. 2), suggesting that the lack of difference was not related to the sample size.

These data indicate that abdominal distension in these patients may develop with a normal amount of solid/liquid mass inside their colons. Consequently, their symptoms are more likely related to luminal gas, which makes sense, considering the temporal variations both of symptoms and gas content, as opposed to the stability of non-gaseous colonic content. Furthermore, increased colonic gas during symptomatic episodes is quantitatively modest and only detected in a proportion of symptomatic patients; hence, other factors, such as intestinal hypersensitivity, may be involved. Content in other segment of the gut, such as the stomach or small bowel, may also play a role. Futures studies on gut content in relation to symp-

toms, requiring repeated imaging over time, may benefit from less invasive technologies that do not involve radiation, such as MRI.^{11–13}

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Anna Aparici, and Purificación Rodríguez for technical support and Gloria Santalieu for secretarial assistance.

FUNDING

This work was supported in part by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (Dirección General de Investigación Científica y Técnica, SAF 2013-43677-R); Ciberehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III. Dr. Burri was supported by grants from the Freiwillige Akademische

Gesellschaft (Basel, Switzerland) and the Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung (Bern, Switzerland).

CONFLICTS OF INTEREST

No competing interests declared.

AUTHOR CONTRIBUTION

AB data analysis; EB study management and conduction of experiments; EB study management and conduction of experiments; DC conduction of experiments; AA study design, supervision of studies, data analysis and manuscript revision; SQ analysis of CT images; EM adaptation of CT analysis program; IN adaptation of CT analysis program; J-RM data interpretation, manuscript revision; FA study design, data interpretation, and manuscript preparation.

REFERENCES

- Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz H, Quigley EM, Smout AJPM. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1412–20.
- Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, Spiller RC. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007; **19**: 62–88.
- Perez F, Accarino A, Azpiroz F, Malagelada J-R. Gas distribution within the human gut: effect of meals. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 842–9.
- Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Abdominal distension results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1544–51.
- Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada J-R. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2036–42.
- Barba E, Burri E, Accarino A, Cisternas D, Quiroga S, Monclus E, Navazo I, Malagelada JR, *et al.* Abdomino-thoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. *Gastroenterology* 2015; **148**: 732–8.
- Bendezú A, Barba E, Burri E, Cisternas D, Malagelada C, Seguí S, Accarino A, Quiroga S *et al.* Intestinal gas content and distribution in health and in patients with functional gut symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2015; **27**: 1249–57.
- Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, Heaton K, Irvine EJ, Muller-Lissner S. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, eds. *The Functional Gastrointestinal Disorders*, 2nd edn. Mc Lean, VA: Degnon Associates, 2000: 351–432.
- Ibañez L, Schroeder W, Ng L, Cates J. *The ITK Software Guide*. Clifton Park, New York: Kitware Inc, 2003.
- Schroeder W, Martin K, Lorensen B. *The Visualization Toolkit, an Object Oriented Approach to 3D Graphics*, 3rd ed. Clifton Park, New York: Kitware Inc, 2002.
- Bendezú A, Merino X, Monclus E, Izquierdo M, Accarino A, Navazo I, Azpiroz F. El colon como organo metabolico: medicion del contenido. *Rev Esp Enf Digest* 2014; **106**: A172.
- Bendezú A, Accarino A, Quiroga S, Merino X, Izquierdo M, Monclus E, Navazo I, Azpiroz F. Efecto de la ingesta sobre el contenido del tubo digestivo en condiciones fisiológicas. *Rev Esp Enf Digest* 2015; **107**: A168.
- Pritchard SE, Marciani L, Garsed KC, Hoad CL, Thongborisute W, Roberts E, Gowland PA, Spiller RC. Fasting and postprandial volumes of the undisturbed colon: normal values and changes in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome measured using serial MRI. *Neurogastroenterol Motil* 2014; **26**: 124–30.
- Mego M, Mendez S, Accarino A, Azpiroz F. Efecto acumulativo de las comidas en el metabolismo de la microbiota y la producción de gas intestinal. *Rev Esp Enf Digest* 2015; **107**: A167.
- Simren M, Ringstrom G, Bjornsson ES, Abrahamsson H. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of the gastrocolonic response in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2004; **66**: 233–8.
- Suttort VP, Ng C, Rutkowski S, Hansen RD, Kellow JE, Malcolm A. Colorectal responses to distension and feeding in patients with spinal cord injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; **296**: G1344–9.
- Bendezú A, Mego M, Merino X, Accarino A, Monclus E, Izquierdo M, Navazo I, Azpiroz F. Colonic biomass: effect of diet, meals and defecation. *United European Gastroenterol J* 2015; **3** (5S): A505.

Publicación 3

Autores: Bendezú RA, Mego M, Monclus E, Merino X, Accarino A, Malagelada JR, Navazo I, Azpiroz F.

Título: Contenido colónico: efecto de la dieta, las comidas y la defecación

Revista: Neurogastroenterology and Motility 2016. Aceptado, pendiente de publicación.

Factor de Impacto: 3.31.

Introducción. La actividad metabólica de la microbiota colónica está influenciada por la dieta y la comida, pero su efecto sobre la biomasa del colon se desconoce. Nos propusimos determinar en qué medida la dieta, la comida y la defecación influyen en el contenido del colon.

Métodos. En 10 sujetos sanos, se realizaron 2 resonancias magnéticas abdominales en ayuno con una semana de diferencia, después de 3 días con una dieta baja y alta en residuos, respectivamente. Durante cada dieta, se midió el volumen fecal y el número de evacuaciones anales de gas al día. En el primer día de estudio, se realizó una segunda exploración 4 horas después de una comida de prueba (n=6) o después de 4 horas de permanecer en ayunas (n=4). En el segundo estudio, también se realizó una segunda exploración tras una defecación espontánea.

Resultados. Durante la dieta baja en residuos, la media del volumen fecal diario fue de 145 ± 15 mL, los sujetos presentaron 10.6 ± 1.6 evacuaciones anales de gas al día y el contenido no gaseoso del colon al tercer día fue de 479 ± 36 mL. Durante la dieta rica en

residuos aumentaron los 3 parámetros, 16.5 ± 2.9 evacuaciones anales de gas al día, 223 ± 19 mL de volumen fecal, y 616 ± 55 mL de contenido no gaseoso colónico ($p < 0.05$ vs dieta baja en residuos para todos). En la dieta baja en residuos, 4 horas después de la comida de prueba el contenido no gaseoso del colon derecho se incrementó (41 ± 11 mL), mientras que no se observaron cambios significativos después de 4 horas de ayuno (-15 ± 8 mL; $p = 0.006$ vs postprandial). La defecación redujo significativamente el contenido colónico no gaseoso en los segmentos distales.

Conclusión. El contenido colónico presenta variaciones fisiológicas en aproximadamente un tercio del recambio colónico producto de la comida y la defecación, además de las variaciones relacionadas a la dieta.

Colonic content: effect of diet, meals, and defecation

A. Bendezú¹ | M. Mego¹ | E. Monclus² | X. Merino³ | A. Accarino¹ | J.-R. Malagelada¹ |
 H. Navazo² | F. Azpiroz¹

¹Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

²Department of Computer Languages and System, Universidad Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain

³Radiology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Correspondence

Fernando Azpiroz, MD, Digestive System Research Unit, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.
 Email: azpiroz.fernando@gmail.com

Abstract

Background: The metabolic activity of colonic microbiota is influenced by diet; however, the relationship between metabolism and colonic content is not known. Our aim was to determine the effect of meals, defecation, and diet on colonic content.

Methods: In 10 healthy subjects, two abdominal MRI scans were acquired during fasting, 1 week apart, and after 3 days on low- and high-residue diets, respectively. With each diet, daily fecal output and the number of daytime anal gas evacuations were measured. On the first study day, a second scan was acquired 4 hours after a test meal (n=6) or after 4 hours with nil ingestion (n=4). On the second study day, a scan was also acquired after a spontaneous bowel movement.

Results: On the low-residue diet, daily fecal volume averaged 145 ± 15 mL; subjects passed 10.6 ± 1.6 daytime anal gas evacuations and, by the third day, non-gaseous colonic content was 479 ± 36 mL. The high-residue diet increased the three parameters to 16.5 ± 2.9 anal gas evacuations, 223 ± 19 mL fecal output, and 616 ± 55 mL non-gaseous colonic content (*P*<.05 vs low-residue diet for all). On the low-residue diet, non-gaseous content in the right colon had increased by 41 ± 11 mL, 4 hours after the test meal, whereas no significant change was observed after 4-hour fast (-15 ± 8 mL; *P*=.006 vs fed). Defecation significantly reduced the non-gaseous content in distal colonic segments.

Conclusion & Inferences: Colonic content exhibits physiologic variations with an approximate 1/3 daily turnover produced by meals and defecation, superimposed over diet-related day-to-day variations.

KEYWORDS

colonic content, diet, fecal output, intestinal gas, meals

1 | INTRODUCTION

The human body hosts a symbiotic population of micro-organisms that accomplish key functions in host development and homeostasis.¹ The largest population of microbiota is located within the digestive tract, specifically in the colon, which permits dynamic interactions across the mucosa. The upper part of the digestive tract has primarily a nutritional function: useful components, such as nutrients, water, and some minerals, are extracted from the ingested material by a process of digestion and absorption. Non-absorbed residues left over

pass into the colon and are metabolized by microbiota with symbiotic benefit. Hence, the colon, located at the end of the digestive tract, rather than being a simple fecal-producing conduit, behaves as a specialized marsupial pouch and a complex metabolic organ.

Microbiota metabolism of meal residues releases a series of metabolites that in turn serve as substrates for other subsets of microbiota. Hence, the colon contains an active mass of living matter, formed by microbiota, meal residues, and secondary metabolic products in a dynamic chain of metabolic reactions. Based on this definition, we propose the concept of colonic content as a biomass where

microbiota adapts to its environment depending on the primary residues from the diet and as it changes along the colon. Furthermore, dietary habits influence microbiota composition: while fiber-rich diets increase its diversity, diets low in fermentable residues, such as the low-FODMAPs diet, induce the opposite effect.²⁻⁴ However, the impact of these functional effects on the physical characteristics of colonic content is not known.

Our aim was to determine the effect of meals, defecation, and diet on colonic content volume. Abdominal CT imaging is useful for detecting variations in colonic content in relation to physiologic stimuli, i.e. meal ingestion in healthy subjects, as well as in relation to symptoms, particularly in patients complaining of abdominal bloating and distension.^{5,6} However, the radiation involved in CT limits its application for repeat imaging. Hence, in this study, we applied an image analysis method based on abdominal MRI scans.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Participants

Eighteen healthy subjects without gastrointestinal symptoms (11 women, 7 men; age range: 24–55 years) participated in the study; 11 participated in more than one experiment (see "Experimental design"). Antibiotic consumption during the previous 2 months was an exclusion criterion. Prior to inclusion in the study, healthy subjects were instructed to complete a clinical questionnaire to confirm the absence of gastrointestinal symptoms; all reported normal bowel habits (7.0 ± 0.1 bowel movements per week) and stool form (3.9 ± 0.2 score on the Bristol scale).⁷ Subjects gave their written informed consent to participate in the study. The study protocol was previously approved by the Institutional Review Board of the University Hospital Vall d'Hebron.

2.2 | Experimental design

2.2.1 | Effect of diet

Subjects ($n=10$) were instructed to follow a 3-day low-residue diet and a 3-day high-residue diet with a 3-day diet-free interval (see Procedures). During the 3 days on the low- and high-residue diets, they were instructed to complete daily clinical questionnaires, measure fecal output, and count the number of daytime anal gas evacuations; on the morning immediately after each period, an abdominal MRI scan was acquired (in all but one participant) after an overnight fast to measure colonic content (see Procedures).

2.2.2 | Effect of meal ingestion

The day after the low-residue diet period, an abdominal MRI scan was acquired to measure colonic content after an overnight fast; thereafter, a second scan was acquired 4 hours after a test meal ($n=6$) or after a further 4-hour fast (with nil ingestion; $n=4$). The test meal consisted of 250 g of white beans and one banana (100 g) with a total content of 54.0 g fructose, 7.4 g glucose, 2.9 g sorbitol, 2.7 g

Key points

- The metabolic activity of colonic microbiota is influenced by meals and diet; our aim was to determine the effect of meals, defecation, and diet on colonic content.
- Our study identified marked physiologic variations in colonic content combining different cycles: variations produced by meals and defecation, superimposed over day-to-day variations related to changes in diet.
- Our data on the fractional clearance rate suggest a very active turnover of colonic content, which might permit potentially rapid adaptation of microbiota to changes in the intraluminal environment.

mannitol, and 16.1 g fiber (including 1.5 g galacto-oligosaccharides and 1.4 g fructo-oligosaccharides).^{8,9}

2.2.3 | Effect of defecation

The day after the high-residue diet period, an abdominal MRI scan was acquired to measure colonic content after an overnight fast; thereafter, subjects ($n=15$) remained in the laboratory without ingesting anything until they had a spontaneous bowel movement; fecal output (stool weight and volume) was then measured (see procedure in "Measurement of fecal output") and a second scan was acquired.

2.2.4 | Validation studies

Gas infusion

In 10 subjects, a balloon catheter was introduced into the rectum and fixed by inflating the balloon with 5-mL air. MRI scans were acquired immediately before and after the intrarectal infusion of a known volume of air (range: 50–170 mL; Fig. 4). Scans were analyzed blindly to measure the changes in intracolonic volume.

Inter-observer variability

A series of 20 scans was independently and blindly analyzed by two investigators (AB and MM).

2.3 | Procedures

2.3.1 | Dietary interventions

Participants were given detailed menus with the specific foodstuffs and their amounts in every meal during the 3-day diet period; foodstuffs were available at the clinical study unit and were offered to the participants to take home. The menus additionally included white bread, cheese, and ham as optional side courses or snacks should the participants feel hungry. Strict adherence to the diet was requested, and participants were asked how closely they had complied with the diet when they reported to the hospital the day after each period.

During the low-residue diet period (8 g fiber per day), the diet was restricted to the following foodstuffs: a) meat, fish, fowl, and eggs; b) broth, lettuce, tomatoes, avocado, and olives; c) rice, pasta, bread, and cereals; d) dairy products; e) pears, apples, tangerines, and oranges; and f) sugar, chocolate, tea, coffee, wine, vinegar, and oil.

During the high-residue diet period (35-g fiber per day), the diet included in each meal (breakfast, lunch, and dinner) at least one portion of the following: (i) bread, cereals, and pastries made of whole wheat or corn; (ii) white beans, mixed vegetables, or chickpeas; (iii) pumpkin puree, vegetable puree, or spinach puree; and (iv) bananas, figs, peaches, grapes, and prunes.

2.3.2 | Clinical questionnaires

Participants were instructed to complete a questionnaire at the end of each day of each diet period. The questionnaire evaluated the following parameters: (i) subjective sensations of flatulence (defined as anal gas evacuation), abdominal bloating (pressure/fullness), sensation of abdominal distension (girth increment), borborygmi, and abdominal discomfort/pain by corresponding 0–10 analog scales; and (ii) digestive well-being and mood using a 10-point scale graded from +5 (excellent) to –5 (very bad); number of bowel movements and stool form by the Bristol scale.⁷

2.3.3 | Fecal output measurement

During the 3 days on each diet, participants were instructed to defecate in a disposable pan to measure the weight of each stool using a digital weighing scale (BT-32013; El Corte Ingles, Madrid, Spain) and then stool volume by immersing the stool in water within a graded beaker and recording the water level change. The weighing scale, disposable pans, and beaker were provided by the investigator.

2.3.4 | Number of anal gas evacuations

During the 3 days on each diet, the number of anal gas evacuations was measured using an event marker (DT2000 Memory Stopwatch; Digi sport instruments, Shangjiu, China). Participants were instructed to carry the event marker during the day and register every passage of anal gas. This method had been used previously with reproducible and consistent results^{10,11}; furthermore, studies measuring the number of gas evacuations simultaneously by an event marker and continuous recording of anal gas evacuation showed a very good correlation.^{12–15}

2.3.5 | Colonic content measurement

All measurements, except those in the post-defecation study, were taken in the morning before a bowel movement. MR imaging examinations of the colon were performed using a 1.5-T MR imaging system (Aera; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with 2 six-channel phased-array abdominal coils to cover the whole abdomen. The abdomen was imaged obtaining a T2-weighted HASTE sequence in the coronal plane (1400-ms repetition time, 90-ms echo time, 3.5-mm

slice thickness, 180° flip angle, and 256 × 256 matrix resolution) during two apneas of around 20 seconds each and a T1-weighted VIBE Fat-Sat sequence in the coronal plane (3.71-ms repetition time, 1.66-ms echo time, 1.5-mm slice thickness, 10° flip angle, and 320 × 189 matrix resolution) in one apnea of 12 seconds. No drugs or contrast were used.

2.4 | Data analysis

Analysis of the images was made using an original software developed for this purpose. The program allows semiautomatic segmentation of the colon on the images using a region-growing-based algorithm. First, an anisotropic contrast enhancement filter is applied to enhance the boundary of the colon without loss of inside detail. Then, seed points are placed which expand depending on the gray-level mapping defined by the window-level setting of the images. To facilitate colonic segmentation, a toolkit was developed that permits enlarging or reducing the segmentation obtained by the region-growing algorithm. Colonic segmentation was correlated in T2 and T1 images. Non-gaseous colonic content was measured in T1 colonic images, and gaseous colonic content was measured by subtracting T1 from T2 colonic volumes. A three-dimensional reconstruction program with 360° rotation over the three dimensions, previously developed for morphovolumetric analysis of CT images, was adapted for MRI analysis to facilitate measurement of volumes in selected regions of the colon.⁶ The different blocks of the analysis program underwent a series of interim validation steps during the development phase. In the validation studies (see below), images before and after colonic infusion of known volumes of air, as well as before and after defecation, were compared. After inter-observer reproducibility of results was proved (see validation studies), images were codified and analyzed by one investigator (AB or MM) blinded to the source, acquisition, and any preceding intervention. In some images, the small and large intestine (particularly the cecum, transverse, and sigmoid colon) overlapped, and an experienced radiologist (XM) provided expert support.

2.5 | Statistical analysis

Means (\pm SE) of the variables measured were calculated. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normality of data distribution. Parametric normally distributed data were compared by Student's *t*-test for paired or unpaired data; otherwise, the Wilcoxon signed-rank test was used for paired data and the Mann-Whitney *U* test for unpaired data. The reproducibility of measurements in the validation studies was analyzed using Bland Altman plots.^{16,17}

3 | RESULTS

3.1 | Effect of diet

On reporting to the laboratory for abdominal imaging the morning after each diet period, all participants confirmed their adherence to diets, with no major deviations from the menus provided.

TABLE 1 Effects of diet on colonic content indices and sensations

	Low	High	Δ , %	P
Daily fecal output, g	131 ± 15	211 ± 20	70 ± 19	.004
Daily fecal output, mL	145 ± 15	223 ± 19	65 ± 20	.006
Stool density, g/mL	0.91 ± 0.03	0.93 ± 0.01	3 ± 4	.662
Bristol score	4.5 ± 0.1	4.3 ± 0.2	-3 ± 4	.227
Bowel movements, No/3 day	3.6 ± 0.4	4.0 ± 0.4	17 ± 12	.469
Anal gas evacuations, No/1 day	10.6 ± 1.6	16.5 ± 2.9	60 ± 13	.010
Non-gaseous colon content	479 ± 36	616 ± 55	35 ± 16	.038
Gaseous colon content, mL	162 ± 19	208 ± 445	49 ± 39	.196
Daily content clearance, %	34 ± 5	38 ± 5	4 ± 6	.276
Flatulence, score	1.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5	43 ± 21	.238
Pain, score	0.3 ± 0.2	0.7 ± 0.4	6 ± 6	.388
Distension, score	0.3 ± 0.3	0.9 ± 0.4	3 ± 3	.282
Borborygmi, score	1.7 ± 0.7	2.6 ± 0.6	72 ± 61	.343
Bloating, scores	0.4 ± 0.3	0.8 ± 0.4	4 ± 4	.454
Well-being score	3.9 ± 0.3	3.7 ± 0.4	-10 ± 6	.531
Mood, score	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.3	-1 ± 2	.923

On the low-residue diet, daily fecal output averaged 145 ± 15 mL (Table 1), subjects passed 10.6 ± 1.6 anal gas evacuations during the day and, by the third day, non-gaseous colonic content was 479 ± 36 mL (Fig. 1). Based on average daily fecal output and on the volume of intracolonic non-gaseous content, 34% ± 5% of colonic content was cleared every day. Non-gaseous and gaseous content was uniformly distributed along the colon (Fig. 1).

The high-residue diet raised the number of anal gas evacuations (by 60% ± 13%) and fecal output (by 65% ± 20%), with no changes in stool density, consistency, and frequency (Table 1). Non-gaseous content increased (Figs 1 and 2). Daily colonic content daily clearance was 38% ± 5%. Gas content in the colon tended to increase, but the differences were not statistically significant (Table 1 and Fig. 2). Participants reported low-score abdominal symptoms on both diets.

3.2 | Effect of test meal

In the subjects who consumed the test meal after the fasting scan and had a second scan 4 hours later (n=6), non-gaseous

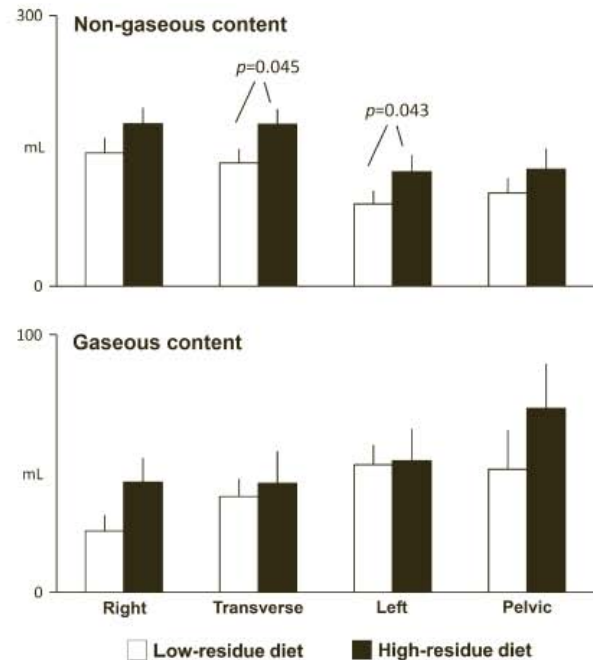


FIGURE 1 Effect of diet on colonic content. Overnight fast measurements after 3-day low- and high-residue diets (n=9). The high-residue diet was associated with a significant increase in total volume of non-gaseous content, but not of gas

colonic content in the proximal colon significantly increased (by 37% ± 15%; $P=.007$) (Fig. 3). Overall gas content tended to increase (by 31% ± 14%; $P=.064$) (Fig. 3). The subjects who continued fasting after the first scan and had a second scan 4 hours later (n=4) exhibited a non-gaseous mass reduction in the pelvic colon (by -29% ± 11%; $P=.040$ vs first scan) (Fig. 3). When the changes produced by meal ingestion vs the variations observed during prolonged fasting were compared, only the increase in non-gaseous content in the right colon was statistically significant ($P=.006$).

3.3 | Effect of defecation

An interval of 102 ± 10 minutes elapsed between the basal scan and the scan taken immediately after a spontaneous bowel movement. Defecation reduced intracolonic volume of non-gaseous content in all colonic segments; however, the change was more pronounced in the pelvic colon (Fig. 4). The volume of fecal mass evacuated corresponded to 38% ± 5% of non-gaseous colonic content, which corresponds to the colonic clearance rate. After defecation, gas volume in the pelvic colon also decreased ($P<.001$).

3.4 | Validation studies

Overall, the decrease in non-gaseous colonic content (140 ± 23 mL) was similar to the volume of stool evacuated (136 ± 20 mL) (Fig. 5A), and conversely, the increase in colonic content after rectal gas infusion

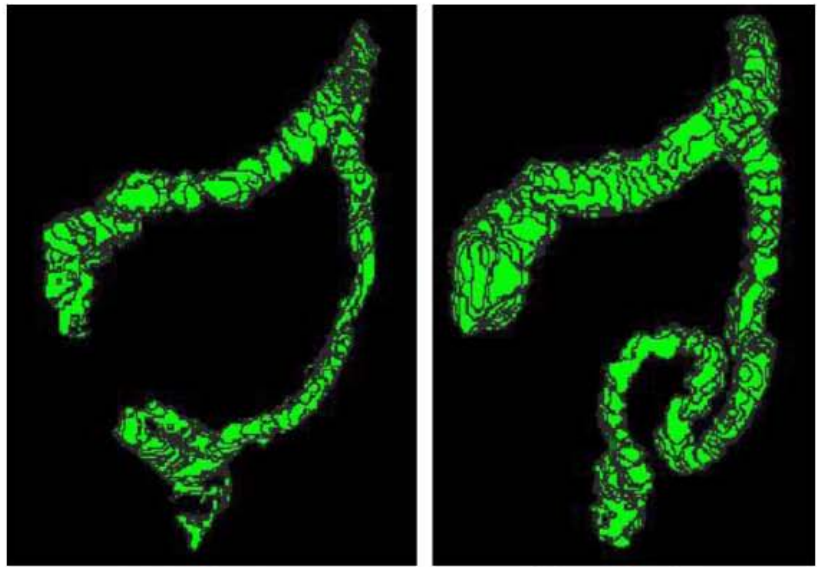
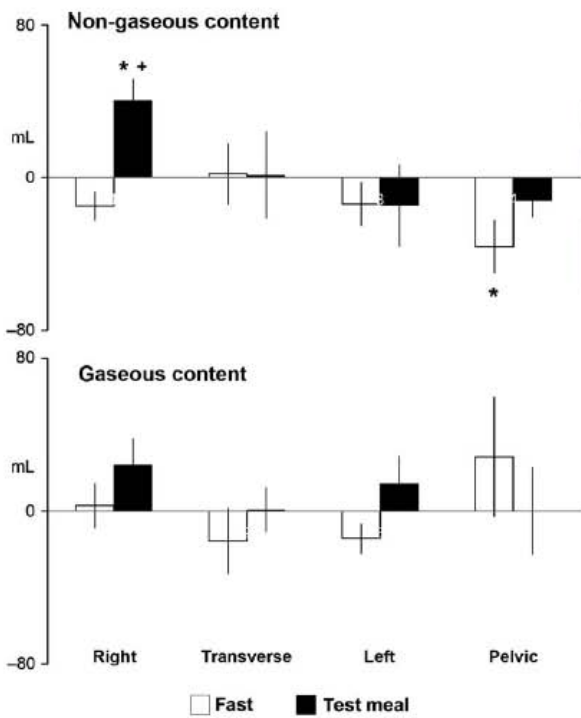
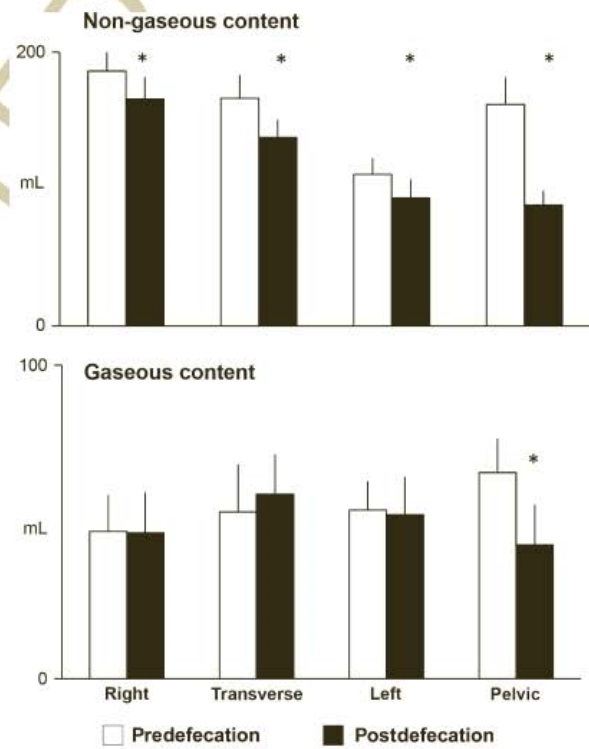


FIGURE 2 Examples of non-gaseous colonic content in the same subject on low- and high-residue diets after overnight fast



* $p \leq 0.040$ vs first scan; + $p = 0.006$ vs prolonged fast

FIGURE 3 Effect of test meal on colonic content. Changes in colonic content for 4 h after continued overnight fasting ($n=4$) and 4 h after the test meal ($n=6$)



* $p \leq 0.003$ vs predefecation

FIGURE 4 Effect of defecation on colonic content. Overnight fast measurements 102 ± 10 min before and immediately after a spontaneous bowel movement

(117 ± 12 mL) was similar to the volume of gas infused (126 ± 12 mL) (Fig. 5B). Independent measurements of colonic content by two observers (Fig. 5C) yielded similar results for the total colon (701 ± 40 and 702 ± 37 mL, respectively) and for individual regions (188 ± 11

and 199 ± 13 mL right colon, 199 ± 11 and 199 ± 11 mL transverse colon, 157 ± 12 and 157 ± 10 mL left colon, 157 ± 18 and 147 ± 16 mL pelvic colon).

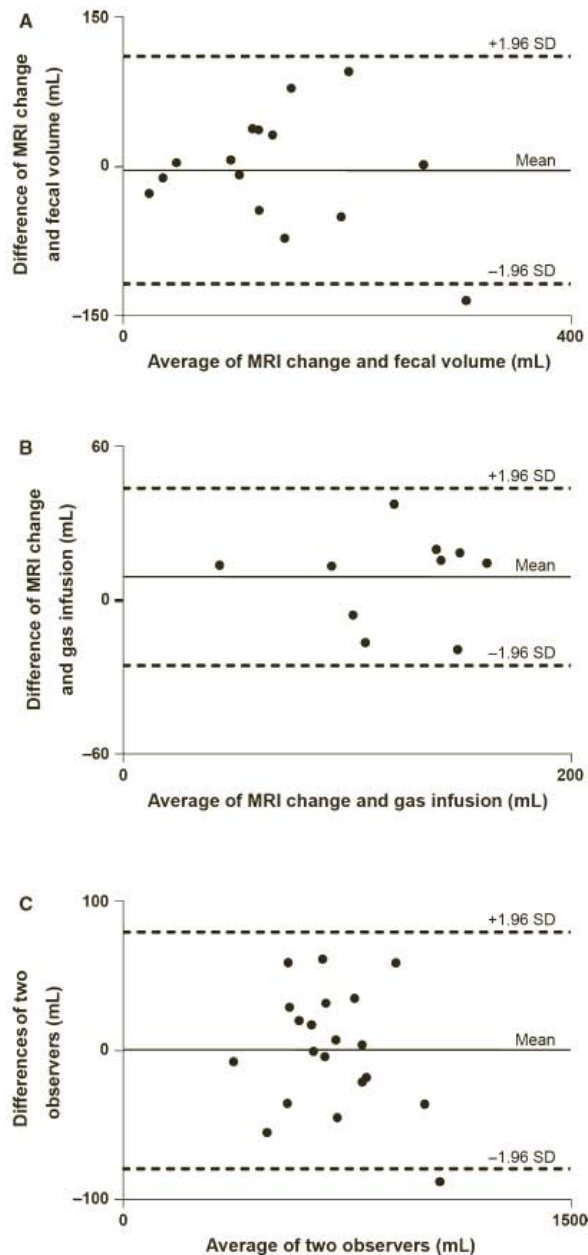


FIGURE 5 Validation studies. Bland Altman plots of colonic content measured: (A) After defecation (volume change vs stool volume); (B) after colonic gas infusion (volume change vs gas infused); and (C) by two investigators independently

4 | DISCUSSION

Our study provides original and direct experimental evidence on the fractional clearance rate of colonic content, around a one-third daily change in healthy subjects. These data suggest that the turnover of colonic content may be very rapid and occur in a matter of days. Furthermore, our study shows a marked influence of diet on

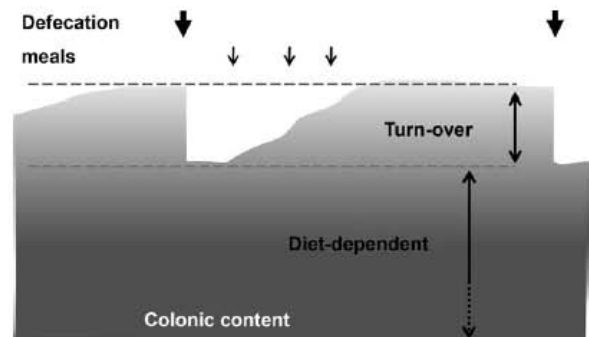


FIGURE 6 Schematic representation of results. Physiological variations in colonic content: cyclic turnover produced by meals and defecation, superimposed to day-to-day variations related to diet

colonic content, accounting for approximately 30% variations of volume (Fig. 6).

As in previous studies, intraluminal content was evenly distributed along the colon,⁶ and the distribution was not affected by diet. However, the mass of non-gaseous colonic content was influenced by the amount of non-absorbable residues in the diet; the change was considerable and rapid, and already significant (by over 30%) after a 3-day intervention period. Exactly to what extent the increase in content is related to the presence of meal residues, metabolic products or microbiota proliferation is not known; however, given the chain of reactions in colonic content, all conceivably contributed.

Diet also influenced fecal output, which increased in parallel to non-gaseous colonic content; however, stool density, form, or frequency were not affected. Over one-third of colonic content was cleared daily and replaced, indicating that this is a very dynamic process. The fractional clearance rate of colonic content was not influenced by the diet or colonic content volume. Comparison of colonic content before and after defecation indicates that the process of defecation involves not only rectal emptying but also a major redistribution of contents along the colon, which conceivably takes place in the prodromic phase preceding fecal evacuation. Of note, intracolonic volumes of non-gaseous content were in the range of those previously reported using both CT and MRI imaging.^{6,14,18,19}

Individual meal ingestion also influenced colonic content. Indeed, 4 hours after a relatively high-residue meal, non-gaseous content in the right colon increased, possibly due to the arrival of undigested/unabsorbed residues from the small bowel, while no consistent changes in the rest of the colon were observed. In a previous study, we measured intraluminal volume changes by CT at an earlier phase of the postprandial period, conceivably before the arrival of residues from the small bowel (90 minutes after the meal). At this interval, only a redistribution of contents was observed, with a mass movement from the descending to the pelvic colon, which could be related to gastrocolic reflexes released by meal ingestion.⁶ Interestingly, prolonged fasting in this study was associated with a volume reduction in the distal colon, which could be related to substrate consumption and/or to water absorption with consolidation of the fecal bolus.

In contrast to the physiologic differences in the bulk of colonic content associated with the single test meal and the dietary intervention,

gas content in the colon remained fairly steady: gas volume tended to increase after the test meal and on the high flatulogenic diet; however, the changes were not statistically significant. A body of experimental evidence indicates that intestinal gas is produced in the fermentation process residues by colonic microbiota, and the volume of gas produced depends primarily on the amount of ingested fermentable residues reaching the colon.^{10,20–24} However, despite the importance of meals and diet on intestinal gas production demonstrated by these previous studies, our current data show their impact on intracolonic gas content to be limited, conceivably because intestinal gas homeostasis is a highly dynamic and efficient process. A large part of the gas produced is rapidly absorbed through the gut-blood barrier and eliminated via breath, and another fraction is metabolized by gas-consuming pools of gut microbiota.^{21,22,25,26} On top of this production/elimination balance, the colon actively moves and clears gas out of the gut via the anus, so that the content of gas within the colon is kept fairly constant.^{14,27–30} As in previous studies, dietary manipulations influenced the number of anal gas evacuations which reflects an increase in the volume of gas evacuated via the anus.^{10,31} In a previous study based on abdominal CT imaging, we observed an increase in intestinal gas volume in the early postprandial period, probably related to passage of ileal gas into the colon,⁵ and our current data show that, by 4 hours, the gas volume had returned to fasting level.

We wish to acknowledge several limitations and potential pitfalls of our study and the attempts made to minimize their potential impact. No direct measurements of the effect of diet on transit time were taken, although no differences in stool frequency and consistency on the Bristol scale, indicators of transit,⁷ were detected. Participants were unblinded to the dietary interventions, which may have influenced perceived symptoms and the number of gas evacuations, although they were not aware of the expected effects. We strived to control diet adherence by providing detailed menus and confirming compliance at the end of each 3-day period; however, consumption diaries were not used. Dietary supplementation did not influence digestive symptoms but did affect colonic volumes measured by MRI. Part of the software used to measure colonic volumes was originally developed for CT analysis; its application for MRI analysis has been partly validated but other steps remain.

Our data demonstrate the influence of dietary residues and fecal evacuation on the bulk of colonic content and provide some insight that may aid understanding of the biological cycle of colonic content and its potential adaptation to variations in the intraluminal environment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Christine O'Hara for English editing and Gloria Santaliesra for secretarial assistance.

FUNDING

This study was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (Dirección General de Investigación Científica y Técnica, SAF 2013-43677-R); Ciberehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

DISCLOSURE

No competing interests declared.

AUTHOR CONTRIBUTION

AB and MM contributed equally as first authors; AB and MM did study management, conducted experiments, and analyzed data; EM developed MRI analysis program; XM supervised MRI acquisition and analysis; AA supervised studies; JRM interpreted data and revised manuscript; IN developed MRI analysis program; FA designed study, interpreted data, and prepared manuscript.

REFERENCES

1. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. Jan 2013;62:159–176.
2. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. May 2014;146:1564–1572.
3. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559–573.
4. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. Jan 2015;64:93–100.
5. Bendezú A, Barba E, Burri E, et al. Intestinal gas content and distribution in health and in patients with functional gut symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:1249–1257.
6. Bendezu RA, Barba E, Burri E, et al. Colonic content in health and its relation to functional gut symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;doi:10.1111/nmo.12782 [Epub ahead of print] online.
7. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920–924.
8. Muir JG, Rose R, Rosella O, et al. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem*. Jan 28 2009;57:554–565.
9. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet*. Apr 2011;24:154–176.
10. Manichanh C, Eck A, Varela E, et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. *Gut*. 2014;63:401–408.
11. Azpiroz F, Hernandez C, Guyonnet D, et al. Effect of a low-flatulogenic diet in patients with flatulence and functional digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. Feb 19 2014;26:779–785.
12. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Gastric distension and duodenal lipid infusion modulate intestinal gas transit and tolerance in humans. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2225–2230.
13. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Mechanisms of intestinal gas retention in humans: impaired propulsion versus obstructed evacuation. *Am J Physiol*. 2001;281:G138–G143.
14. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology*. 1998;115:542–550.
15. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001;48:14–19.
16. Nilsson M, Sandberg TH, Poulsen JL, et al. Quantification and variability in colonic volume with a novel magnetic resonance imaging method. *Neurogastroenterol Motil*. Dec 2015;27:1755–1763.
17. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician*. 1983;32:307–317.

18. Marciani L, Garsed KC, Hoad CL, et al. Stimulation of colonic motility by oral PEG electrolyte bowel preparation assessed by MRI: comparison of split vs single dose. *Neurogastroenterol Motil.* Oct 2014;26:1426-1436.
19. Pritchard SE, Marciani L, Garsed KC, et al. Fasting and postprandial volumes of the undisturbed colon: normal values and changes in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome measured using serial MRI. *Neurogastroenterol Motil.* Jan 2014;26:124-130.
20. Mego M, Accarino A, Malagelada JR, Guamer F, Azpiroz F. Accumulative effect of food residues on intestinal gas production. *Neurogastroenterol Motil.* Nov 2015;27:1621-1628.
21. Azpiroz F. Intestinal gas. In: Feldman M, Friedman LS, Brand LJ, eds. *Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 10th edn. Philadelphia, USA: Elsevier; 2015:242-250.
22. Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology.* 1992;102:1269-1277.
23. Levitt MD, Hirsh P, Fetzler CA, Sheahan M, Levine AS. H₂ excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology.* Feb 1987;92:383-389.
24. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med.* 1969;281:122-127.
25. Mego M, Bendezu A, Accarino A, Malagelada JR, Azpiroz F. Intestinal gas homeostasis: disposal pathways. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:363-369.
26. Suarez F, Fume J, Springfield J, Levitt M. Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *Am J Physiol.* May 1997;272:G1028-G1033.
27. Passos MC, Tremolaterra F, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut.* 2005;54:344-348.
28. Harder H, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Reflex control of intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Am J Physiol.* 2004;286:G89-G94.
29. Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;123:700-706.
30. Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med.* Oct 11 1975;293:524-526.
31. Fume JK, Levitt MD. Factors influencing frequency of flatus emission by healthy subjects. *Dig Dis Sci.* Aug 1996;41:1631-1635.

UNCORRECTED PROOF

4. DISCUSIÓN

El uso de los estudios de imágenes para la medición de los volúmenes intestinales se ha ido ampliando con los años. Se tiene más experiencia sobre el uso de éstas técnicas en el estudio del estómago y la dinámica del contenido gástrico, los cuales inicialmente se valoraron con distintos métodos tales como la ecografía o técnicas invasivas, sin embargo la exposición a radiación, dificultad en la medición simultánea de distintas regiones gástricas así como las alteraciones producidas por las técnicas más invasivas representaban una desventaja.

El uso de otras técnicas de imágenes, como la resonancia magnética y la tomografía computarizada, nos aportan mayor información no solo de los volúmenes sino también de las características físicas del contenido.

Es en particular esta última técnica la que permite identificar y cuantificar con mucha precisión el contenido de gas en el tubo digestivo, además de conocer su distribución espacial. El empleo durante varios años de esta técnica en una importante cohorte de sujetos sanos y enfermos con síntomas funcionales nos aporta valiosa información sobre el contenido de gas intestinal además de otros componentes no gaseosos del tubo digestivo.

Los volúmenes obtenidos nos permiten identificar rangos de normalidad y características del gas intestinal en sujetos sanos y distinguirlos de enfermos con síntomas funcionales. Las múltiples variables obtenidas permiten crear una base de datos importante y aplicar sobre ésta técnicas de inteligencia artificial para identificar distintos patrones como la de enfermos con valores fuera del rango de la normalidad.

Levitt con la técnica del washout realizó la medición del volumen de gas intestinal en pacientes con distensión abdominal o bloating concluyendo que en situación basal los volúmenes de gas son similares a la de los sujetos sanos.

Con las técnicas de aprendizaje por computadora se ha corroborado éste dato, ya que los enfermos durante episodios asintomáticos, no presentan ningún patrón que permita distinguirlos de los sujetos sanos, sin embargo, durante los episodios de distensión abdominal existe un claro incremento de gas, presentando valores fuera del rango de la normalidad. Esta proporción de sujetos identificados como anormales también estuvo presente tras la ingesta de una dieta flatulenta.

En la valoración por segmentos se observa que el mayor contenido de gas se aloja en el colon, y es además aquí donde se observan los cambios en el volumen de gas tanto en situación de distensión máxima como tras la ingesta de dieta. El gas a nivel de estómago e intestino delgado no muestra diferencias importantes en volumen al compararlo con los sanos.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que varios de los enfermos durante episodios sintomáticos no fueron detectados como anormales. Además, a pesar de que la elevación del volumen de gas colónico presenta una diferencia estadísticamente significativa al compararla con la de los sujetos sanos, esta elevación también es insuficiente para incrementar de forma objetiva y evidente el perímetro abdominal que en varias ocasiones los pacientes presentan.

La distensión abdominal como síntoma es un fenómeno complejo donde no siempre ocurre un aumento del volumen de gas sino también pueden estar comprometidos otros componentes de la cavidad abdominal incluida la alteración del tránsito del contenido no gaseoso.

La medición de los volúmenes del colon mediante alguna técnica no invasiva o sin el empleo de algún procedimiento que altere las dimensiones reales no ha sido realizada con anterioridad. Los estudios obtenidos de especímenes cadavéricos, mediciones intraoperatorias o de estudios baritados o por colonoscopia virtual alteraban la anatomía real del colon incrementando los volúmenes y diámetros.

Los estudios tomográficos permiten, al igual que en el gas, realizar una medición de los volúmenes intestinales sin intervención alguna y por lo tanto una información más exacta de la dinámica del contenido intestinal en sujetos sanos bajo distintas situaciones fisiológicas como es la ingesta de comida y compararlas con enfermos.

El tránsito del contenido intestinal está modulado por una serie de mecanismos reflejos en relación a nutrientes intraluminales (especialmente lípidos) que retrasan el tránsito de gas, y estímulos mecánicos del intestino, como es la distensión rectal, que tienen importantes efectos procinético. En pacientes con patología funcional se ha demostrado en varias ocasiones el retraso al transporte de gas inyectado de forma exógena a través del yeyuno. Además alteraciones en la función motora intestinal también han sido observadas en los análisis de imágenes de cápsula endoscópica.

Las mediciones del contenido colónico recogidas en este trabajo permiten conocer que aproximadamente el 10% corresponde a gas y el resto al contenido no gaseoso, y el conjunto de ambos es de 801 ± 45 mL, volumen menor de lo que se esperaba. Sin embargo estos datos se confirmaron con los obtenidos por resonancia en un posterior estudio, donde la media del volumen colónico dependía del tipo de dieta baja o alta en fibras, 641 ± 41 mL u 824 ± 59 mL respectivamente. Otro estudio realizado el mismo año en Dinamarca por otro grupo de investigadores obtuvo resultados similares con una media de 892 mL.

La motilidad del colon, y por lo tanto de lo que está contenido dentro de éste, es el resultado de una serie de eventos que dependen de un esquema jerarquizado constituido por las células musculares lisas, las células intersticiales de Cajal y el sistema nervioso vegetativo dando lugar a distintos patrones motores. Los estudios empleados para el estudio de la motilidad colónica son limitados, muchos proceden de modelos animales y otros son parte de registros de motilidad obtenidos sobre todo del recto y sigma.

Los estudios de imágenes miden el desplazamiento del contenido en una situación ideal para el conocimiento fisiológico del colon y así identificar anomalías en pacientes con distintos síntomas funcionales tales como el estreñimiento, distensión abdominal entre otros.

La motilidad colónica está sujeta a estímulos diversos como el sueño, el estrés y la ingesta de comida. Así tenemos la respuesta gastrocólica que aparece 60 a 120 minutos tras la comida, donde se incrementa la actividad fásica y tónica produciendo un aumento del

tono de la pared del colon, estallidos de picos migratorios largos y patrones contráctiles que producen segmentación.

Los estudios del TC y la RMN han cuantificado los cambios que existen durante la ingesta de alimentos. Así tenemos que tras 110 minutos de haber ingerido una comida de ~~597 Kcal (21% grasa)~~ no estandarizada existe una redistribución del contenido del colon, disminuyendo el volumen no gaseoso del colon descendente e incrementándose en los segmentos más distales (sigma y recto). El gas duplica sus valores tanto en el colon ascendente como descendente y recto-sigma.

Estudios con resonancia, tras 240 minutos de ingerida una comida de 290 Kcal (2% grasa), también demostraron un incremento tanto del volumen del gas como no gas a nivel del colon derecho de 65 ± 9 mL, mientras que los demás segmentos se mantuvieron invariables.

Otro estudio donde se evaluó en 35 sujetos sanos a quienes se les realizó una RMN cada 45 minutos hasta los 225 minutos de ingerida una comida de 362 Kcal (10% grasa), se observó al igual que en el TC el incremento del volumen colónico en el colon ascendente y la disminución en el colon descendente en las primeras dos horas. Además, al cabo de 225 minutos, los cambios en el volumen del colon fueron similares a los de nuestro estudio con RMN ya que solo se observó un cambio de volumen importante en el colon derecho y el volumen en el colon descendente regresó a su estado basal. Las limitaciones de ese estudio es que no se valoraron los cambios en el recto-sigma ni tampoco se hizo la distinción entre contenido gaseoso y no gaseoso. Pero nos permite hacer un fotograma

cada 45 minutos de qué es lo que sucede con el volumen del colon. Si con el TAC se aprecia un desplazamiento caudal del contenido hacia el recto-sigma desde el colon descendente, por qué en la RMN los volúmenes a ambos niveles son iguales a los de situación en ayunas. Es posible que existan ondas antiperistálticas que retornen el contenido hacia el colon izquierdo si es que no ocurre la defecación después de la ingesta. Aunque también la muestra estudiada de 6 sujetos no pueda ser suficiente para encontrar diferencias significativas. Otro factor a tener en cuenta es que en el experimento de la RMN el contenido calórico era menor al empleado en los otros estudios y tal vez no suficiente para propiciar un desplazamiento de las regiones distales del colon.

En nuestro estudio también se ha estudiado la dinámica del contenido colónico antes y después de la defecación en sujetos sanos en ayunas existiendo una disminución del contenido no gaseoso en todo el colon, predominando el de las regiones caudales. El estudio del grupo danés de Nilson encontró que la disminución del volumen no gaseoso se circunscribía tan solo al recto-sigma. Los estudios con registros gammagráficos y marcadores radiopacos confirman que puede evacuarse la mayor parte del contenido colónico en algunos casos. Además los estudios manométricos pancolónicos han demostrado que la fase preparatoria para la defecación implica a la mayor parte del colon comenzando las ondas viajeras en la parte proximal del colon. En los últimos quince minutos previos a la defecación las ondas viajeras se originan en la parte más distal, siendo su amplitud mayor lo que proporciona la suficiente fuerza para llenar y distender el recto activando los mecanorreceptores necesarios para iniciar la fase expulsiva de la defecación.

Así tenemos que la defecación permite eliminar como media un 30% del contenido colónico, lo que demuestra que en el colon se da un intenso proceso dinámico, en el que interviene la actividad metabólica de la microbiota adaptándose en cortos periodos de tiempo al tipo de dieta. Se sabe por distintos estudios la influencia que tiene la cantidad de fibras en la dieta sobre el tránsito intestinal y la frecuencia y volumen de las deposiciones. Sin embargo no se ha cuantificado el incremento del volumen intestinal empleando estudios no invasivos. En nuestro estudio, los sujetos estuvieron durante 3 días recibiendo una dieta baja en fibras y después de un periodo de clearance, otros 3 días más con dieta alta en fibras, realizándose una RMN abdominal al final de cada periodo. El incremento del volumen colónico en un $31\pm 10\%$ con la dieta alta en fibras se podría considerar rápido. Se desconoce cuánto influye la presencia de residuos en la dieta, productos metabólicos o proliferación de la microbiota en el contenido colónico. Clínicamente los voluntarios no percibieron el incremento del volumen colónico, salvo por el mayor número de gases evacuados. En este corto periodo de tiempo se incrementó el peso de las deposiciones, así como su volumen.

El conocimiento fisiológico del transporte colónico y de su contenido con el uso de técnicas de imágenes nos ayudan a observar de forma no invasiva su comportamiento y correlacionarlo con síntomas tanto en sujetos sanos como en enfermos con patología funcional.

5. CONCLUSIONES

1. El análisis de una cohorte grande de sujetos mediante una metodología original ha permitido establecer el patrón normal de distribución de gas dentro del tubo digestivo.
2. En pacientes que consultan por síntomas atribuidos a gas intestinal, en condiciones basales, es decir cuando no tienen síntomas, el contenido de gas en el tubo digestivo es normal, pero durante los episodios sintomáticos algunos pacientes presentan un patrón de gas en el tubo digestivo fuera de la normalidad.
3. En condiciones normales el contenido no gaseoso del colon presenta una distribución uniforme con variaciones en relación a la ingesta.
4. Los síntomas abdominales funcionales, es decir sin causa detectable por métodos diagnósticos convencionales, no se relacionan con variaciones del contenido no gaseoso del colon.
5. El análisis de imágenes abdominales adquiridas mediante resonancia magnética nuclear permite una valoración fiable del contenido del colon.
6. El contenido no gaseoso del colon presenta variaciones circadianas con un recambio sustancial producidas por la ingesta y la defecación.
7. El contenido de residuos no absorbibles de la dieta tiene una influencia marcada sobre el contenido no gaseoso del colon.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Blair HA, Dern RJ, Bates PL. The measurement of volume of gas in the digestive tract. *Am. J. Physiol* 1947; 149:688-707.
2. Bedell GN, Marshall R, Dubois AB, Harris JH. Measurement of the volumen of gas in the gastrointestinal tract. *J Clin Invest.* 1956; 35:336-345.
3. Greenwald AJ, Allen TH, Bancroft RW. Abdominal gas volumen at altitud and at ground level. *J. Appl. Physiol.* 1969;26:177-81.
4. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. *N. Engl. J. Med.* 1971;284:1394-8.
5. Perez F, Accarino A, Azpiroz F, Malagelada J-R. Gas distribution within the human gut: effect of meals. *Am J Gastroenterol.* 2007;842-849.
6. Dunn AD, Thompson W. The carbon dioxide and oxygen content of stomach gas in normal persons. *Arch. Intern. Med.* 1923;31:1-8.
7. Hibbard JS. Gaseous distension associated with mechanical obstruction of the small intestine. *Arch. Surg.* 1936; 33:146-167.
8. Andersen K, Ringsted A. Clinical and experimental investigations on ileus with particular reference to the genesis of intestinal gas. *Acta Chir. Scand.* 1943;88:475.
9. Kirk, E. The quantity and composition of human colonic flatus. *Gastroenterology.* 1949; 12:782-794.
10. Boreadis AG, Gershon-Cohen J. Aeration of the respiratory and gastrointestinal tracts during the first minute of neonatal life. *Radiology.* 1956;407-409.
11. Hood JH. Effect of posture on the amount and distribution of gas in the intestinal tract of infants. *Lancet.* 1964; 2:107-110.
12. Alvarez WC. An introduction to *Gastroenterology.* 1948;646-678.
13. Poudroux P, Ergun GA, Shezhang L, Kahrilas PJ. Esophageal bolus imaged by ultrafast computerized tomography. 110. *Gastroenterology.* 1996:1422.
14. Levitt MD, Bond JH, Levitt DG. *Gastrointestinal Gas.* Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract.* 2 ed. New York: Raven; 1981.p.497-502.
15. Danhof IE, Douglas FC, Rouse MO. Mechanisms of intestinal gas formation with reference to carbon dioxide. *South. Med. J.* 1963:768-776.
16. Levitt MD, French P, Donaldson RM Jr. Use of hydrogen and methane excretion in the study of the intestinal flora. *J. Lab. Clin. Med (abstr).* 1968:988.
17. Engel RR, Levitt MD. Intestinal trace gas formation in newborns (abstr). *Amer Ped Soc Soc Ped Res Combined Program.* 1970:266.
18. Smith HW, Crabb WE. The faecal bacterial flora of animals and man: its development in the young. *J. Path Bact.* 1961:53-66.
19. Levitt, M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med.* 1969; 281:122.
20. Calloway DH, Murphy EL. The use of expired air to measure intestinal gas formation. *Ann NY Acad Sci.* 1968:82-95.
21. Steggerda FR. Gastrointestinal gas following food consumption. *Ann N Y Acad Sci.* 1968:57-66.
22. Wolin MJ. Fermentation in the rumen and human large intestine. *Science.* 1981:1463.
23. Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M. Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *Am J Physiol.* 1997:1028-1033.
24. Carbonero F, Benefiel AC, Gaskins HR. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol HepatoL.* 2012:504518.
25. Bond JH, Engel RR, Levitt MD. Factors influencing pulmonary methane excretion in man. An indirect method of studying the in situ metabolism of the methane-producing colonic bacteria. *J. Exp. Med.* 1971;133:572-588.
26. Suarez F, Springfield J, Furne J, Levitt M. Differentiation of mouth versus gut as site of origin of odoriferous breath gases after garlic ingestion. *Am J Physiol.* 1999:G425-G430.
27. Askevold F. Investigations on the influence of diet on the quantity and composition of intestinal gas in humans. *Scand. J Clin Lab Invest.* 1956;8:87-94.
28. Beazell JM, Ivy AC. The quantity of colonic flatus excreted by the "normal" individual. *Am J Dig Dis.* 1941;8:128-129.
29. Levitt MD, Berggren T, Hastings J, Bond JH. Hydrogen (H₂) catabolism in the colon of the rat. *J Lab Clin Med.* 1974;84:163.
30. Tomlin J, Lowis C, Read NW. Investigation of normal flatus production in healthy volunteers. *Gut.* 1991;32:665.
31. Levitt MD, Furne J, Olsson S. Relation of passage of gas and abdominal bloating to colonic gas production. *Ann Intern Med.* 1996;124:422.
32. Tremolaterra F, Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Intestinal tone and gas motion. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;10:905-910.
33. Harder H, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Reflex control of intestinal gas dynamics and tolerance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286:G89-94.

34. Dainese R, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Influence of body posture on intestinal transit of gas. *Gut*. 2003;52:971–4.
35. Dainese R, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Effects of physical activity on intestinal gas transit and evacuation in healthy subjects. *Am J Med*. 2004;116:536–39.
36. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology*. 1998;115:542–550.
37. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001;48:14–19.
38. Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123:700–706.
39. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Mechanisms of intestinal gas retention in humans: impaired propulsion versus obstructed evacuation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281:G138–G143.
40. Harder H, Serra J, Azpiroz F, Passos MC, Aguadé S, Malagelada JR. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut*. 2003;52:1708–1713.
41. Villoria A, Azpiroz F, Soldevilla A, Perez F, Malagelada JR. Abdominal accommodation: a coordinated adaptation of the abdominal wall to its content. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2807–15.
42. Burri E, Cisternas E, Villoria, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada JR et al. Abdominal accommodation induced by meal ingestion: differential responses to gastric and colonic volume load. *Neurogastroenterol and Motility*. 2013; 25:339–e253.
43. Fraser ID, Condon RE, Schulte WJ, Decosse JJ, Cowles VE. Longitudinal muscle of muscularis externa in human and nonhuman primate colon. *Arch Surg* 1981;116:61–63.
44. Nivatvongs S, Gordon PH. Surgical anatomy. In: Gordon PH, Nivatvongs S, eds. *Principle and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1992:3–37.
45. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1986:754–769.
46. Wakeley CPG. The position of the vermiform appendix as ascertained by an analysis of 10,000 cases. *J Anat* 1983;67: 277–283. 73.
47. Skandalakis JE, Gray SW, Ricketts R. Embryology for Surgeons. The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies. In: Skandalakis JE, Gray SW, eds. *The colon and rectum*. Baltimore. Williams & Wilkins; 1994:242–281.
48. O’Beirne J, ed. *New Views of the Process of Defecation and Their Application to the Pathology and Treatment of Diseases of the Stomach, Bowels and Other Organs*. Dublin: Hodges and Smith; 1833
49. Goligher J. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. London: Bailliére Tindall; 1984:1–47.
50. Ewing MR. The significance of the level of the peritoneal reflection in the surgery of rectal cancer. *Br J Surg*. 1952;39:495–500.
51. Stoss F. Investigations of the muscular architecture of the rectosigmoid junction in humans. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:378–383.
52. Rombeau JL. Rethinking the human colon: a dynamic metabolic organ. *Contemp Surg*. 2003;59:450–2.
53. Christl SU, Scheppach W. Metabolic consequences of total colectomy. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32 Suppl 222:20–4.
54. Nordgaard I. Colon as a digestive organ: the importance of colonic support for energy absorption as small bowel failure proceeds. *Dan Med Bull*. 1998;45:135–56.
55. Bharucha AE, Camilleri M. Physiology of the colon and its measurement. In: Peters JH, Pemberton JH, Yeo CJ, Dempsey DT, Klein AS, editors. *Shackelford’s surgery of the alimentary tract*. Philadelphia: Saunders; 2007.
56. Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki S-I, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 2:251–62.
57. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:104–19.
58. Schouten WR, Gordon PH. Physiology. In: Gordon PH, Nivatvongs S, editors. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1992. p. 39–79.
59. Sandle GI. Salt and water absorption in the human colon: a modern appraisal. *Gut*. 1998;43:294–9.
60. Priebe MG, Vonk RJ, Sun X, He T, Harmsen HJM, Welling GW. The physiology of colonic metabolism. Possibilities for interventions with pre- and probiotics. *Eur J Nutr*. 2002;41(Suppl):1101–8.
61. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol*. 2007;9:1101–11.
62. Topping DL. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*. 2001;81:1031–64.
63. Hoyles L, Vulevic J. Diet, immunity and functional foods. In: Huffnagle GB, Noverr MC, editors. *GI microbiota and regulation of the immune system*. Austin: Landes Bioscience and Springer; 2008. p. 79–92.

64. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol.*2000;95(Suppl):S5–7.
65. Harrell LE, Chang EB. Intestinal water and electrolyte transport. In: Sleisenger & Fordtran’s gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, disease, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
66. Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol.* 1996;216(Suppl):132–48.
67. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125:1401–12.
68. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66:365–78.
69. Jouet P, Coffin B, Lemann M, et al. Tonic and phasic motor activity in the proximal and distal colon of healthy humans. *Am J Physiol.* 1998;274:G459–64.
70. Proano M, Camilleri M, Phillips SF, Brown ML, Thomforde GM. Transit of solids through the human colon: regional quantification in the unprepared bowel. *Am J Physiol.* 1990; 258:G856–62.
71. Cook IJ, Brookes SJ. Colonic motor and sensory function and dysfunction. In: Sleisenger & Fordtran’s gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, disease, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
72. Phillips SF. Functions of the large bowel: an overview. *Scand J Gastroenterol.* 1984;93(Suppl):1–12.
73. Devroede GJ, Phillips SF, Code CF, Lund JF. Regional differences in rates of insorption of sodium and water from the human large intestine. *Can J Physiol Pharmacol.* 1971; 49:1023–9.
74. Fich A, Steadman CJ, Phillips SF, et al. Ileocolic transit does not change after right hemicolectomy. *Gastroenterology.*1992;103:794–9.
75. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292:1115
76. Van de Merwe JP, Stegeman JH, Hazenberg MP. The resident faecal flora is determined by genetics characteristics of the host. Implications for Crohn’s disease? *Antonie van Leeuwenhoek.* 1983;49: 119.
77. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.*1996;4:430.
78. Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: How do community of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol* 2004.5:569.
79. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut.* 1998;42:2.
80. Gordon JI, Hooper LV, McNevin SM, et al. Epithelial cell growth and differentiation III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1997;273:G565-70.
81. Zoetandal EG, Von Wright A, Vilpponen-Salmela T, et al. Mucosa associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recover from the feces. *Appl Environ Microbiol.*2000;68:3401.
82. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016;352:565-9.
83. Xu J, Gordon JI. Honor the symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:10452.
84. Young VB, Schmidt TM. Advances in Experimental Medicine and Biology. In: Huffnagle GB, Nover M. *GI Microbiota and Regulation of the Immune System.* New York, NL: Springer New York, 2009. p. 635.
85. Brandt LJ. Intestinal Microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:177–185.
86. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-1920.
87. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103:732-737.
88. Eckburg PB, Bick Em, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
89. Miller TL, Wolin MJ. Stability of *Methanobrevibacter smithii* populations in the microbial flora excreted from the human large bowel. *Appl Environ Microbiol.* 1983;45:317-318.
90. Rieu-Lesme F, Delbes C, Sollelis L. Recovery of partial 16S rRNA sequences suggests the presence of Crenarchaeota in the human digestive ecosystem. *Curr Microbiol.* 2005;51:317-321.
91. Zoetental EG, Ben-Amor K, Harmsen HJ et al. Quantification of uncultured *Ruminococcus obeum*-like bacteria in human fecal samples by fluorescent in situ hybridization and flow cytometry using 16S rRNA-targeted probes. *Appl Environ Microbiol.* 2000;68:4939-4942.
92. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, Flint HJ. Phylogenetic relationship of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:1654-1661.

93. Collins MD, Lawson PA, Willems A et al. The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combinations. *Int J Syst Bacteriol* 1994;44:812-826.
94. Langendijk PS, Schut F, Jansen GJ Raangs GC, Kamphuis GR, Wilkinson MH, Welling GW. Quantitative fluorescence in situ hybridization of *Bifidobacterium* spp. With genus-specific 16S rRNA-targeted probes and its application in fecal samples. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:3069-3075.
95. Welling GW, Elfferich P, Raangs GC Wildeboer-Veloo AC, Jansen GJ, Degener JE. 16S ribosomal RNA-targeted oligonucleotide probes for monitoring of intestinal tract bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;222:17-19.
96. Harmsen HJ, Raangs GC, He T, Degener JE, Wellin GW. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:2982-2990.
97. Snyder W, Cook M, Tipton I, Nasset E, Karhausen L, Howells G. Anatomical, physiological and metabolic characteristics (Report of Task Group on Reference Man-International Commission on Radiological Protection. 1975. New York, NY: Pergamon Press.
98. Feachem DJ, Bradley H, Mara DD. Health aspects of excreta and wastewater management. 1st ed. 1978. Washington, DC: The World Bank.
99. Nwaneri C, Foxon K, Bakare B, Buckley C. Biological degradation processes within a pit latrine. In WISA 2008 conference, 1, 18–22 May 2008, Sun City (p. 1). South Africa: WISA.
100. Eastwood M. Vegetable fibre: Its physical properties. *Proceedings of the Nutrition Society* 1973;32:137–143
101. Schouw NL, Danteravanich S, Mosbaek HH, Tjell JC. Composition of human excreta—A case study from Southern Thailand. *Science of the Total Environment*. 2002;286, 155–166.
102. Stephen AM, Cummings JH. The microbial contribution to human faecal mass. *Journal of Medical Microbiology*. 1980;13:45–56.
103. Guyton A C, Hall J. Textbook of medical physiology. 12th ed. 2000. Philadelphia, PA: WB Saunders.
104. Macneal WJ, Latzer LL, Kerr JE. The fecal bacteria of healthy men. I. Introduction and direct quantitative observations. *J Inf Dis*. 1909; 6:123.
105. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977;31:107-133.
106. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, Dore J. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65:4799-4807.
107. Tannock GW, Munro K, Harmsen HJ, Welling WG, Smart J, Copal PK. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:2578-2588.
108. Manson JM, Rauch M, Gilmore MS. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. En. Huffnagle GB, Noverr M. GI Microbiota and Regulation of the Immune System. New York, NL: Springer New York, 2009:15-28.
109. Mariotti F, Tome D, Mirand P. Converting nitrogen into protein—Beyond 6.25 and Jones' factors. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2008; 48: 177–184.
110. Rose C, Parker A, Jefferson B, Cartmell E. The Characterization of Feces and Urine: A Review of the Literature to Inform Advanced Treatment Technology. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2015;45:1827–1879.
111. Canfield J, Goldner B, Lutwack R. (1963). Research on applied bioelectrochemistry; First quarterly progress report (NASA-CR-71834). Anaheim, CA: NASA
112. Bender DA, Bender A. *Nutrition; a reference handbook* 1997. 1st ed. New York, NY: Oxford University Press.
113. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements (Report of a Joint Expert Consultation). Geneva: WHO Technical Report Series. 1985
114. Southgate D, Durnin, J. Calorie conversion factors. An experimental reassessment of the factors used in the calculation of the energy value of human diets. *British Journal of Nutrition*. 1970;24(02):517–535.
115. Calloway D, Kretsch M. Protein and energy utilization in men given a rural Guatemalan diet and egg formulas with and without added oat bran. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1978;31(7):1118–1126.
116. Kien C, Cordano A, Cook D, Young V. Fecal characteristics in healthy young adults consuming defined liquid diets or a free-choice diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34(3):357–361.
117. Rivero-Marcotegui A., Olivera-Olmedo JE, Valverde-Visus FS, Palacios M, Grijalba-Uche A, Garcia S. Water, fat, nitrogen, and sugar content in feces: Reference intervals in children. *Clinical Chemistry*. 1998; 44(7):1540–1544.
118. Tarpila S, Miettinen T, Metsäranta L. Effects of bran on serum cholesterol, faecal mass, fat, bile acids and neutral sterols, and biliary lipids in patients with diverticular disease of the colon. *Gut*. 1978;19(2):137–145.
119. Stephen AM, Wiggins H, Englyst H, Cole T, Wayman B, Cummings J. The effect of age, sex and level of intake of dietary fibre from wheat on large-bowel function in thirty healthy subjects. *British Journal of Nutrition*,. 1986; 56(02):349–361.

120. Eastwood MA, Brydon WG, Baird J, Elton R, Helliwell S, Smith J, Pritchard J. Fecal weight and composition, serum lipids, and diet among subjects aged 18 to 80 years not seeking health care. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1984;40(3):628–634.
121. Gades MD, and Stern JS. Chitosan supplementation and fecal fat excretion in men. *Obesity Research*. 2012;11(5):683–688.
122. Jacobsen R, Lorenzen J, Toubro S, Krog-Mikkelsen I, Astrup A. Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *International Journal of Obesity*. 2005;29(3): 292–301.
123. García PP, López G. Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal. *Nutr Hosp*. 2007;22(Supl. 2):5-13
124. Volk T, Rummel JD. Mass balances for a biological life support system simulation model. *Advances in Space Research*. 1987; 7(4):141–148.
125. Forsum E, Eriksson C, Göransson H, Sohlström A. Composition of faeces from human subjects consuming diets based on conventional foods containing different kinds and amounts of dietary fibre. *Br J Nutr*. 1990;64(1):171-186.
126. Beyer PL, Flynn MA. Effects of high- and low-fiber diets on human feces. *Journal of the American Dietetic Association*. 1978; 72(3):271–277.
127. Cummings JH, Beatty ER, Kingman SM, Bingham SA, Englyst HN. Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. *British Journal of Nutrition*. 1996; 75(05):733–747.
128. Wignarajah K, Pisharody S. Investigating the Partitioning of Inorganic Elements Consumed by Humans between the Various Fractions of Human ‘Wastes - An Alternative Approach. Moffett Field, CA: SAE International.
129. Kujawa-Roeveld, K., and Zeeman, G. (2006). Anaerobic treatment in decentralised and source-separation-based sanitation concepts. *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, 5(1), 115–139.
130. Southgate, D. A. T., Branch, W. J., Hill, M. J., Drasar, B. S., Walters, R. L., Davies, P. S., and Baird, I. M. (1976). Metabolic responses to dietary supplements of bran. *Metabolism*, 25(10), 1129–1135.
131. Calloway, D. H., and Margen, S. (1971). Variation in endogenous nitrogen excretion and dietary nitrogen utilization as determinants of human protein requirement. *The Journal of Nutrition*, 101(2), 205–216.
132. Gradwohl R. *Clinical Laboratory Methods and Diagnosis: A Textbook on Laboratory Procedures with Their Interpretation*. Mosby. 1963.
133. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and transit-times, and its role in the causation of disease. *The Lancet*. 1972;300:1408–1411.
134. Tandon RK, Tandon BN. Letter: Stool weights in north Indians. *Lancet*. 1975;2(7934):560–561.
135. Burkitt D, Morley D, Walker A. Dietary fibre in under- and overnutrition in childhood. *Archives of Disease in Childhood*. 1980;55(10):803–807.
136. Almeida MC, Butler D, Friedler E. At-source domestic wastewater quality. *Urban Water*. 1999;1(1):49–55.
137. Williams CL, Bollella MC, Strobino BA, Boccia L, Campanaro L. **Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children.** *J Am Coll Nutr*. 1999;18(6):572-81.
138. Myo-Khin, Thein-Win-Nyunt, Kyaw-Hla S, Thein-Thein-Myint, Bolin TD. A prospective study on defecation frequency, stool weight, and consistency. *Archives of Disease in Childhood*. 1994;71(4):311–314.
139. Kelsay JL, Behall KM, Prather ES. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects. I. Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen, and fat. *Am J Clin Nutr*. 1978;31:1149-1153.
140. Cummings J, Branch W, Jenkins D, Southgate D, Houston H, James W. Colonic response to dietary fibre from carrot, cabbage, apple, bran, and guar gum. *The Lancet*. 1978;311(8054):5–9.
141. Bijkerk C, Muris J, Knottnerus J, Hoes A, De Wit N. Systematic review: The role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 19(3):245–251.
142. Garrow, J. S., James, W. P. T., and Ralph, A. (Eds.). (1993). *Human nutrition and dietetics* (9th ed.). Edinburgh: Longman Group.
143. Parker, D., Gallagher, S. K. Distribution of human waste samples in relation to sizing waste processing in space. NASA. Johnson Space Center, *The Second Conference on Lunar Bases and Space Activities of the 21st Century, Volume 2*; p 563-568.
144. Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2004; 13(2): 279–284.
145. Silvester KR, Bingham SA, Pollock JRA, Cummings JH, O’Neill IK. Effect of meat and resistant starch on fecal excretion of apparent N-nitroso compounds and ammonia from the human large bowel. *Nutrition and Cancer*. 1997;29(1):13–23.
146. Lewis S, Heaton K. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997;32(9):920–924.

147. Heaton K, Radvan J, Cripps H, Mountford R, Braddon F, Hughes A. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: A prospective study. *Gut*. 1992;33(6):818–824.
148. Yang J, Wang H, Zhou L, Xu C. Effect of dietary fiber on constipation: A meta analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012; 18(48):7378.
149. Yu SW, Rao SS. Anorectal physiology and pathophysiology in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(1):95-106.
150. Gear J, Brodribb A, Ware A, Mannt J. Fibre and bowel transit times. *British Journal of Nutrition*. 1981;45(01):77–82.
151. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey W, Lembo A, Simren M et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–407.
152. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 21;20(39):14407-19.
153. 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; 108:1516–1525.
154. Sandler RS, Stewart WF, Liberman JN, Ricci JA, Zorich NL. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1166–1171.
155. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickman DH. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1241–1248.
156. Jiang X, Locke GR, Choung RS, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Prevalence and risk factors for abdominal bloating and visible distention: a population-based study. *Gut* 2008;57:756–763.
157. Lembo T, Naliboff B, Munakata J, et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1320–1326.
158. Chang L, Lee OY, Naliboff B, et al. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3341–3347.
159. Ringel Y, Williams RE, Kaulan L, et al. Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:68–72; quiz 73.
160. Thompson WG. Gender differences in irritable bowel symptoms. *Euro J Gastroenterol & Hepatol* 1997; 9:299–302.
161. Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, et al. Gender-related differences in IBS symptoms. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2184–2193.
162. Zhao YF, Ma XQ, Wang R, et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1020.
163. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1480-91.
164. Maxton DG, Martin DF, Whorwell PJ, Godfrey M. Abdominal distension in female patients with irritable bowel syndrome: exploration of possible mechanisms. *Gut*. 1991; 32:662-664.
165. Thompson W G, Longstreth G F, Drossman D A, Heaton K W, Irvine E J, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999;45:suppl2,43-47.
166. Marcus SN, Heaton KW. Irritable bowel-type symptoms in spontaneous and induced constipation. *Gut*. 1987; 28:156-159.
167. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124:1220-1229.
168. Lewis MJ, Reilly B, Houghton LA, Whorwell PJ. Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001; 48:216-220.
169. Sullivan SN. A prospective study of unexplained visible abdominal bloating. *N Z Med J*. 1994; 107:428-430.
170. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Reilly B, Whorwell PJ. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006; 131:1003-1010.
171. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Abdominal distension results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009; 136:1544-1551.
172. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterology* 2003;98:1790–1796.
173. Azpiroz F. Gastrointestinal perception: pathophysiological implications. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14:229-239.
174. Bouin M, Lupien F, Riberdy M, Boivin M, Plourde V, Poitras P. Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect or a pan intestinal dysregulation? *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16:311-31.
175. Passos MC, Serra J, Azpiroz F, et al. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut*. 2005;54:344–348.

176. Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:20–27.
177. Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, et al. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005;128: 574–579.
178. Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, et al. Impaired small bowel gas propulsion in patients with bloating during intestinal lipid infusion. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1853–1857.
179. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterology*. 2009; 104:1998–2004.
180. Talley NJ, Phillips SF, Melton J, Wiltgen C, Zinsmeister AR. A patient questionnaire to identify bowel disease. *Ann Intern Med*. 1989; 111:671-674.
181. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley V, Bueno L, Coffin B et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:995-1001.
182. Azpiroz F, Malagelada JR. Abdominal bloating. *Gastroenterology* 2005;129:1060-78.
183. Knill-Jones RP. A formal approach to symptoms of dyspepsia. *Clin Gastroenterol* 1985;14:517–529.
184. Pinedo E, Coronado M. Anatomía del abdomen mediante tomografía computarizada. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27(1):47-62.
185. Calzado A, Rodríguez R. Imagen por tomografía computarizada. Principios técnicos. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A. *Radiología Esencial*. España. Editorial Médica Panamericana, 2009. p.16-26.
186. Erkonen WE, Magnotta VA. Radiography, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Ultrasonography: Principles and indications. En: Erkonen WE, Smith WL. *Radiology 101: The basics and fundamentals of imaging*. Second Edition. USA. Lippincott Williams and Wilkins. 2015. p.2-15.
187. Rockall AG, Hatrick A, Armstrong P, Wastie M. *Diagnostic Imaging*. Somerset, GB: Wiley-Blackwell, 2013.
188. Sanz M, Sanz P, Cogollos J. Pedrosa: Diagnóstico por imagen: tratado de Radiología Clínica. Mc-Graw Hill Interamericana, Madrid.1997.
189. Gil M, Martínez M, Delgado MT, Otón C. *Manual de Radiología Clínica*. Segunda edición. España. Elsevier. 2001.