

- 2000;119(2):512-20. doi: 10.1053/gast.2000.9304
14. Ehrlich K, Sicking C, Respondek M, Peskar BM. Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defense in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(1):277-83. doi: 10.1124/jpet.103.057752
  15. Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
  16. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39:433-464.
  17. Tsujimoto S, Mokuda S, Matoba K, Yamada A, Jouyama K, Murata Y, et al. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0200023. doi: 10.1371/journal.pone.0200023
  18. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019;132(4):447-456. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.009
  19. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. Helicobacter pylori Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605-615. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8
  20. Jonaitis L, Pellicano R, Kupcinskis L. Helicobacter pylori and non malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl. 1):e12522. doi:10.1111/hel.12522.
  21. Venerito M, Scneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl F-W, Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1464-1471. doi:10.1111/apt.14652
  22. Hunt R, Lazebnik LB, Marakhouski YC, Manuc M, Ramesh GN, Aye KS, Dmitry S Bordin, et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepato Gastroenterol*. 2018;8(2):148-160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281



12.

# Síndrome de intestino irritable: nuevos conceptos en el 2022

## **Lina Otero Parra**

Internista, gastroenteróloga, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

## **William Otero Regino**

Profesor titular de Medicina, coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

---

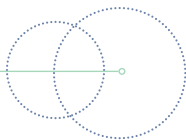
## Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal crónico, orgánico, multifactorial, heterogéneo, que reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes (1, 2). Se caracteriza por dolor abdominal recurrente y alteración en la frecuencia o consistencia de las heces (1, 2). Hace parte del grupo de entidades secundarias a una alteración del eje intestino-cerebro (3). El inadecuado tratamiento o pobre control de los síntomas no solo impacta negativamente la calidad de vida de los pacientes, sino la economía de un país (4, 5).

## Epidemiología

El SII es una entidad frecuente cuya prevalencia varía de acuerdo con los criterios utilizados. En el Reino Unido, Estados Unidos (EE. UU.) y Canadá, aplicando los criterios del Consenso de Roma III, es del 9,6 %, mientras que con el Consenso de Roma IV es del 4,6 % (6). Estos datos son exactamente iguales a los encontrados en la más reciente encuesta mundial, de la que hicieron parte 33 países de los cinco continentes, con más de 73.000 personas encuestadas por Internet (7). En este trabajo, con los criterios del Consenso de Roma III, la prevalencia fue del 10,1 %, y con el Consenso de Roma IV, del 4,1 % (7). La diferencia entre ambos criterios en estos trabajos, que utilizaron metodología similar, probablemente se debe a que en el Consenso de Roma IV hay dos cambios fundamentales: la eliminación del síntoma *bloating* (sensación subjetiva de distensión abdominal) y la exigencia de dolor abdominal por lo menos una vez a la semana en los últimos tres meses (8), en contraste con el Consenso de Roma III, que exige dolor o *bloating* dos a tres veces en el último mes (9-10). En el estudio mundial, la prevalencia para Colombia fue de 4,3 % (3,4 %-5,2 %), pero no hubo datos con el Consenso de Roma III (7). Una debilidad del trabajo sobre prevalencia mundial es que la encuesta fue respondida fundamentalmente por personas del área urbana (43,3 %) versus la rural (9,7 %) (7).

El SII afecta más frecuentemente a las mujeres (6, 7, 11) y la edad de comienzo es antes de los 50 años (6). Esta es la segunda causa de ausentismo laboral, seguida del resfriado común (12), y constituye más del 50 % de las consultas en gastroenterología (13)



## Fisiopatología

Desde los criterios del Consenso de Roma IV, se eliminó la denominación *funcional* (14), cuyo significado era exactamente “trastorno de la función” (disfuncional) y, en ningún momento, “ausencia de enfermedad orgánica”, como errónea y tradicionalmente se sigue interpretando; incluso, se ha llegado a considerar como “una enfermedad psicológica” (15). La denominación “enfermedad

gastrointestinal funcional” significa que hay una alteración de la función gastrointestinal con aparente ausencia de hallazgos físicos tradicionales (16). Por lo anterior, ha sido reemplazada por trastorno de “interacción del eje intestino-cerebro” (3). Actualmente, hay sólida evidencia de que el SII es una enfermedad orgánica, con múltiples alteraciones que participan en la patogénesis de las manifestaciones clínicas, en los diferentes grupos de pacientes (Figura 12.1).



Figura 12.1. Alteraciones fisiopatológicas en SII.

Fuente: elaboración propia.

## Alteración en la motilidad gastrointestinal

En los pacientes con SII, se ha investigado la motilidad del intestino delgado y del colon (17). Consistentemente, se ha encontrado un incremento en la frecuencia e irregularidad de las contracciones, con aumento de la repuesta a colecistoquinina en pacientes con SII-Diarrea (SII-D) (17-20). Si bien estas alteraciones no han demostrado que puedan desencadenar síntomas, sí se ha encontrado que pacientes a los cuales se les modifica el tránsito intestinal farmacológicamente presentan una reducción en la retención de gas intestinal (21), lo que implicaría que el tratamiento de estas alteraciones podría ser el blanco terapéutico para mejorar los síntomas de dolor y distensión abdominal.

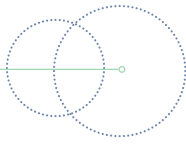
## Hipersensibilidad visceral

La hipersensibilidad visceral es una alteración orgánica, que consiste en una mayor percepción de los estímulos mecánicos o químicos aplicados en el intestino, manifestado como dolor o malestar (22). La alodinia es una sensación nociceptiva elevada a estímulos normales (22). Hasta el 90 % de los pacientes con SII presenta hiperalgesia visceral (23, 24) y una mayor percepción de los estímulos normales, en los receptores de los nervios aferentes de la pared intestinal (25-27). Se desconoce si la alteración se encuentra en el sistema nervioso entérico o central, si es el resultado de una menor inhibición descendente de la sensación do-

lorosa o una activación exagerada de las sensaciones viscerales (28, 29). Los pacientes con hipersensibilidad visceral tienen un aumento significativo de mediadores inflamatorios como histamina, serotonina y quininas entre otros (30-32). También se ha encontrado en ellos activación anormal del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual adicionalmente aumenta la hipersensibilidad, el dolor visceral y la excitabilidad de los receptores de dolor en la medula espinal (2). Estas alteraciones están relacionadas con dolor abdominal, el *bloating* y la distensión abdominal. La hipersensibilidad visceral es una causa importante del dolor abdominal en los pacientes con SII-Estreñimiento versus estreñimiento funcional (33).

## Inflamación intestinal

En los pacientes con SII, hay un aumento tanto de las células del sistema inmune (34, 35), como de los marcadores inflamatorios (36, 37). En la pared intestinal y en los plexos mientéricos, hay aumento de linfocitos y, asimismo, mayor actividad de proteasas de serina, las cuales participan en el aumento de la permeabilidad intestinal y del dolor visceral (30, 38). En el yeyuno, en el íleon y en el colon se ha encontrado aumento de mastocitos, cuya densidad se correlaciona con la intensidad del dolor abdominal de los pacientes (35, 39). Adicionalmente, se ha demostrado elevación de citoquinas inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleukina 6 (IL-6), e inteleukina 1B (IL-1B) (40, 41). El aumento tanto de las células



inflamatorias como de las citoquinas pro-inflamatorias perpetúa la inflamación intestinal y los síntomas del SII.

## Alteración de la microbiota intestinal o disbiosis

La microbiota gastrointestinal (MGI) contiene trillones de microbios, los cuales hacen parte del microbioma humano, y realizan funciones que las células humanas no pueden hacer (42). La interacción entre este microbioma y el huésped crea un balance normalmente favorable, que modula el sistema inmune y mantiene la homeostasis gastrointestinal (42-44). Los cambios en la microbiota (disbiosis) altera la función de la barrera intestinal, así como también el sistema inmune local, la producción de metabolitos antiinflamatorios, generando modificaciones en los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal con activación del sistema inmune local y sistémico, alteración del sistema nervioso entérico e inflamación crónica (43, 44). Estas variaciones producen profundas alteraciones de la fisiología gastrointestinal, que generan trastornos de la motilidad e hipersensibilidad visceral, que clínicamente se manifiestan con dolor, estreñimiento o diarrea (44-46). Globalmente los pacientes con SII tienen disminución de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillos* y aumento en de *Bacteroides* *Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Veillonellas*, *Proteobacterias* (42-44). Además, hay evidencia de que la disbiosis se puede asociar con síntomas neuropsiquiátricos (47, 48).

## Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) es el aumento anormal en el número de bacterias en ese segmento intestinal (49). El SIBO puede ser diagnosticado mediante cultivo de un aspirado del intestino delgado o un test de H<sub>2</sub> positivo con lactulosa o con glucosa ( $\geq 10^3$  bacterias/mL) (49). Utilizando el test respiratorio de hidrógeno, con glucosa o lactulosa, múltiples estudios han encontrado una mayor prevalencia de SIBO en pacientes con SII, comparados con los controles sanos (30 % vs. 9 %) (50, 51). La probabilidad de que los pacientes con SII tengan SIBO es de 3,7 % (52). El aumento de metano se correlaciona con estreñimiento y disminución del peristaltismo intestinal (52-54). Otros, mediante cultivo ( $\geq 10^3$  bacterias/mL), han encontrado hallazgos similares en pacientes con SII y controles (49, 55). En relación con lo anterior, no es precisamente el aumento de bacterias lo que se correlaciona con los síntomas del SII y específicamente con SII-E, razón por la cual el diagnóstico de SIBO mediante cultivo o test respiratorio de hidrógeno da resultados contradictorios entre SIBO y SII. Esto se debe a que en estudios como el de Kunkel *et al.* (52) da respuestas preliminares a la verdadera fisiopatología. Un test respiratorio de positivo para metano (CH<sub>4</sub>) indica sobrecrecimiento de bacterias metanogénicas, las cuales se asocian con estreñimiento y el fenotipo SII-Estreñimiento (52, 53). El aumento de CH<sub>4</sub> produce retardo en la motilidad intestinal, disminución del pe-

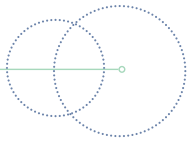
ristaltismo y estreñimiento, debido a la desregulación de la motilidad al amplificar la actividad neuronal intestinal a través de vías anticolinérgicas (54). Entre las bacterias metanogénicas, las más importantes son *Methanosphaera stadtmanae* y *Methanobrevibacter smithii* (53). Este último microorganismo es el más importante y responsable del test de CH<sub>4</sub> positivo, así como también el que está asociado con estreñimiento (56); no es una bacteria, sino una arquea que puede sobrevivir por fuera del intestino delgado y, por ello, recientemente se ha propuesto el término “sobrecrecimiento intestinal metanogénico” (IMO, por sus siglas en inglés) (53). Este nuevo concepto de sobrecrecimiento intestinal metanogénico explica en parte la mejoría de los pacientes con SII, al recibir tratamiento con antibióticos intraluminales (57). En la actualidad, el tratamiento con antibióticos intraluminales, como rifaximina, da como resultado una disminución en los niveles de CH<sub>4</sub>, que se traduce en mejoría de los pacientes con SII-estreñimiento y de otros fenotipos (49, 52, 53). Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) no están asociados con SIBO (59). El SIBO y el SII comparten muchas manifestaciones clínicas (dolor abdominal, distensión, *bloating*, diarrea) (49, 53).

## Respuesta inmunológica a la dieta

Aunque no está clara la correlación que tiene cada alimento específicamente con la fisiopatología de SII, sí hay evidencia de que más del 50 % de los pacientes identi-

fica la ingestión de algún alimento con el inicio o empeoramiento de los síntomas de SII (59). Hay diversas hipótesis para explicar esas asociaciones, tales como anticuerpos específicos contra los alimentos, sensibilidad al gluten, malabsorción de carbohidratos, intolerancia a los componentes de los alimentos, interacciones con el sistema nervioso entérico y modificación de la microbiota, la cual es específica en cada paciente (60-62). Con respecto a lo anterior, la formación de anticuerpos IgG, como una función normal del sistema inmune, no se podría establecer como una alergia a algún alimento; sin embargo, en algunos estudios se ha encontrado que los títulos elevados de IgG contra algunos alimentos se disminuyen al retirarlos y coincide con la disminución de los síntomas de SII (63, 64). A pesar de esto, los valores de estos anticuerpos no están estandarizados, y no se ha establecido su uso rutinario, como tampoco la validación del ajuste de la dieta con base en este marcador (63, 64).

La sensibilidad al gluten usualmente se observa en pacientes con superposición de SII y enfermedad celiaca (65). Sin embargo, Vázquez-Roque *et al.* (66) encontraron que pacientes con SII-D, sin enfermedad celiaca, presentaban aumento de la permeabilidad del intestino delgado al ingerir dieta con gluten, así como también aumento en las células mononucleares periféricas, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y factor de crecimiento transformante alfa (66). No obstante, el hallazgo más importante del estudio fue que se



encontró una disminución en la expresión de proteínas de uniones estrechas, ZO-1, claudina 1 y ocludina en la mucosa recto-sigmoidea (66) que, a pesar de que pueda parecer algo incidental y sin importancia clínica, es un hallazgo sin precedentes que refuerza el concepto de que el SII es una enfermedad orgánica, en la cual hay alteraciones tisulares y daño en la arquitectura de la pared intestinal.

Otra hipótesis con respecto a la dieta es la malabsorción de carbohidratos, representada por los FODMAP (de la sigla del inglés *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols*) (62). Fisiopatológicamente, se considera que los componentes no digeridos ni absorbidos en el intestino delgado, al llegar al colon, son fermentados por las bacterias propias del intestino grueso y se producen metabolitos como ácidos grasos de cadena corta, metano, H<sub>2</sub>, entre otros, que podrían afectar la fisiología normal del colon generando dolor, distensión abdominal, *bloating*, diarrea y flatulencia (67). Sin embargo, la implicación terapéutica que puede tener la restricción en estos alimentos es controversial y se discutirá más adelante en tratamiento cuando se hable de la dieta baja en FODMAP.

## Ácidos biliares en el colon y acoplamiento a receptores de proteínas G

Los ácidos biliares (AB) afectan la motilidad gastrointestinal, la secreción de agua

y electrolitos, la producción de moco y la permeabilidad de la mucosa (68). Desde hace mucho tiempo, se sabe que la malabsorción de ácidos biliares es una causa de diarrea en SII y se ha encontrado que el 25 % de los pacientes con SII-Diarrea tienen aumento de la cantidad de ácidos biliares totales, y lo más importante en este concepto es que estos ácidos biliares tienen mayor concentración en el colon (69). Este aumento de los ácidos biliares y su estímulo sobre los receptores de la proteína G en el colon aumentan la secreción, la motilidad y también la sensibilidad visceral (70, 71). La unión a receptores acoplados a proteína G se han convertido en un importante foco de investigación, ya que están implicados en la señalización de proteínas que controlan el dolor crónico en el sistema digestivo y se expresan como neuronas primarias sensitivas que pueden desencadenar o inhibir la transmisión de estímulos dolorosos (72). Los pacientes con SII-Diarrea tienen más probabilidad de tener malabsorción de sales biliares que el fenotipo estreñimiento (70). Un metaanálisis estimó que el 28 % de los pacientes con SII-Diarrea tienen malabsorción de sales biliares, de acuerdo con el test de retención SeHCAT, lo que se traduce en mayor exposición de estas sales biliares en el colon (70).

## Alteraciones del eje cerebro-intestino

El eje intestino-cerebro y la teoría del mecanismo de las compuertas para el control

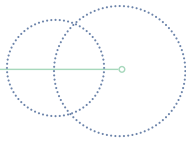
del dolor gastrointestinal, la cual se ha explicado como el estímulo que genera dolor, se transmite desde el intestino y asciende hacia los cuerpos posteriores de la médula espinal; luego, hacia el mesencéfalo y estructuras límbicas; posteriormente, el estímulo es transmitido a las neuronas de tercer orden en la corteza cerebral, lugar en el que se percibe el dolor (73). En SII, la alteración del eje intestino-cerebro se manifiesta por el aumento en la señal del dolor percibida en el tracto gastrointestinal, la sobrerregulación de la médula espinal y del cerebro; es decir, en SII hay una hipersensibilidad visceral y central (74-77). El eje intestino cerebro es fundamental en la regulación de la motilidad, las secreciones, la sensibilidad (73-76) y la microbiota del tracto gastrointestinal (77-79), así como también del sistema nervioso entérico. Estas alteraciones inducen modificaciones del microbioma, originando disbiosis (78, 80), lo que perpetúa el dolor en pacientes con SII (76-79).

## Disfunción psicosocial

Se ha encontrado que las alteraciones psicológicas son más frecuentes en pacientes con SII versus la población general, con un riesgo de tres veces de tener ansiedad o depresión (81). Los factores psicosociales pueden influenciar la aparición de los síntomas en pacientes con SII (82). Algunos estudios han encontrado una asociación entre la aparición de SII y antecedentes de abuso físico y psicológico (83-85). Sin embargo, hace más de 20 años, se encontró

que las patologías psiquiátricas se identificaron después del diagnóstico de SII (86) y más recientemente se ha encontrado que, en la mitad de los pacientes con SII, las manifestaciones intestinales precedieron las alteraciones psicológicas (87). En ensayos preclínicos, las señales bacterianas modulaban el comportamiento afectivo, e incluso el perfil de expresión de genes, la activación cerebral (88) y los niveles séricos de anticuerpos anti flagelina, se correlacionan con la severidad de la ansiedad (89). Los elevados niveles de norepinefrina, característicos de sistema nervioso simpático y activación del eje hipotálamo-hipófisis, pueden aumentar el crecimiento de diversos patógenos incluyendo *Escherichia coli* (*E. coli*), *Campylobacter jejuni* (90), y también influir en el comportamiento de microorganismos no patógenos como *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, que pueden facilitar el ingreso de bacterias patógenas (91).

En el subtipo SII-Diarrea, se ha encontrado aumento de citoquinas proinflamatorias en la mucosa colónica y también a partir de células sanguíneas mononucleares, las cuales se asocian con depresión y ansiedad (92). En esos pacientes, la disbiosis se asocia con disminución de ácidos grasos de cadena corta que normalmente evitan inflamación en el colon y mantienen la barrera intestinal (91). La mayor permeabilidad intestinal permite que epítopes bacterianos alcancen la circulación general y estos, a su vez, también alteran la barrera (91). Los microorganismos productores de butirato como *Coprococcus* y *Faecolabacteria*



se asocian con mejor calidad de vida (93). De lo anterior se desprende que el eje cerebro intestino se puede alterar por factores intestinales tales como inflamación intestinal, disminución de ácidos grasos de cadena corta y citoquinas proinflamatorias (91). Las alteraciones psicológicas encontradas en los pacientes con SII son en realidad una consecuencia de las alteraciones de la microbiota intestinal y, a su vez, estas pueden influir de manera recíproca en la composición bacteriana del intestino. Este concepto está claramente comprendido, puesto que ese eje es bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central (94).

## Alteración genética y epigenética

El antecedente familiar en primer grado de SII aumenta el riesgo de presentar esta patología (95). Aunque en estudios de gemelos se ha encontrado información contradictoria, también se ha documentado que hay mayor prevalencia en gemelos monocigotos vs. gemelos dicigotos, del 17,2 % vs. 8,4 % (96), aunque aún no se conocen los genes específicos que predisponen a la enfermedad (97). En cuanto a los cambios epigenéticos, así como se ha demostrado que los pacientes con SII han presentado un evento estresante o experiencias traumáticas, que antecede a la aparición de SII, recientemente se ha encontrado que estos eventos provocan cambios epigenéticos a nivel molecular que permite modificar la expresión de genes, sin alteración de la secuencia genética (98). Los cambios

epigenéticos que se han encontrado en pacientes con SII son metilación del DNA, modificación de histonas, microRNA, precedidos por factores estresantes, infecciones gastrointestinales, disbiosis, que conllevan a un cambio en la expresión de los genes, y dando como resultado alteración de la modulación del dolor, alteraciones en la permeabilidad de la pared intestinal, alteraciones en el tránsito y secreción colónica, entre otros (98).

## Síndrome de intestino irritable postinfeccioso

El SII postinfeccioso (SII-PI) se desarrolla después de un episodio de gastroenteritis infecciosa aguda, independientemente de la causa (bacteriana, virales, protozoos) (99). Este tipo de infección es considerado uno de los más importantes factores de riesgo para el SII (100). La probabilidad de tener SII después de una gastroenteritis infecciosa aguda es de 10 % (100, 101) (**Figura 12.2**).

En un reciente metaanálisis (102), se encontró que la infección por *Clostridoides difficile* (*C. difficile*) puede desencadenar SII-PI en el 20 % de los individuos y, al parecer, no influyen en este desenlace los criterios diagnósticos utilizados, ni el tratamiento para el *C. difficile* (102). Se desconoce la patogénesis exacta de esta entidad, aunque se considera que participan diversos mecanismos, tales como lesión de la mucosa postinfección, con presencia histológica de macrófagos y linfocitos T (103). También se han documentado niveles elevados de

IL-1 (104, 105) y aumento de la permeabilidad intestinal, la cual permitiría que antígenos del lumen intestinal alcanzaran la submucosa, desencadenando la activación de células inmunológicas (103, 105). Esto explica, entre otros, los niveles elevados de IL-6, IL-8, factor de crecimiento transfor-

mante 1B y factor de necrosis tumoral alfa, los cuales mantendrían un estado inflamatorio constante de bajo grado (104, 105). Además, también hay activación de vías la serotonina, disrupción del eje intestino-cerebro y, adicionalmente, alteraciones epigenéticas (98).

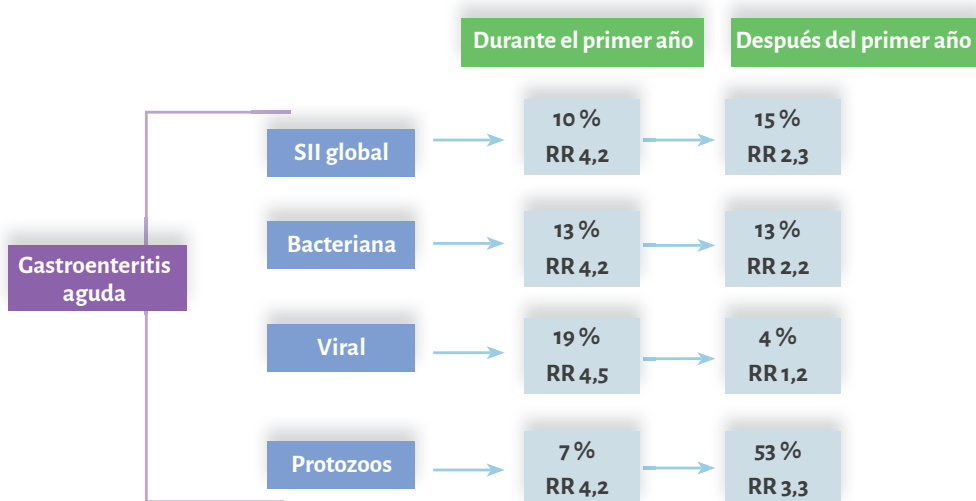


Figura 12.2. Síndrome de SII postinfeccioso.

Fuente: elaboración propia.

Recientemente, se ha demostrado la autoinmunidad desencadenada por bacterias Gram negativas, como *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter*, las cuales tienen la toxina distensora citoletal B (CdtB) (106). Esta toxina tiene homología con la proteína vinculina, la cual hace parte de la integridad estructural celular y participa en la adhesión y migración celular en muchas células, incluyendo las del sistema nervioso entérico (107). En ratones “Knock-out” de esta proteína se ha demostrado su papel en el desarrollo,

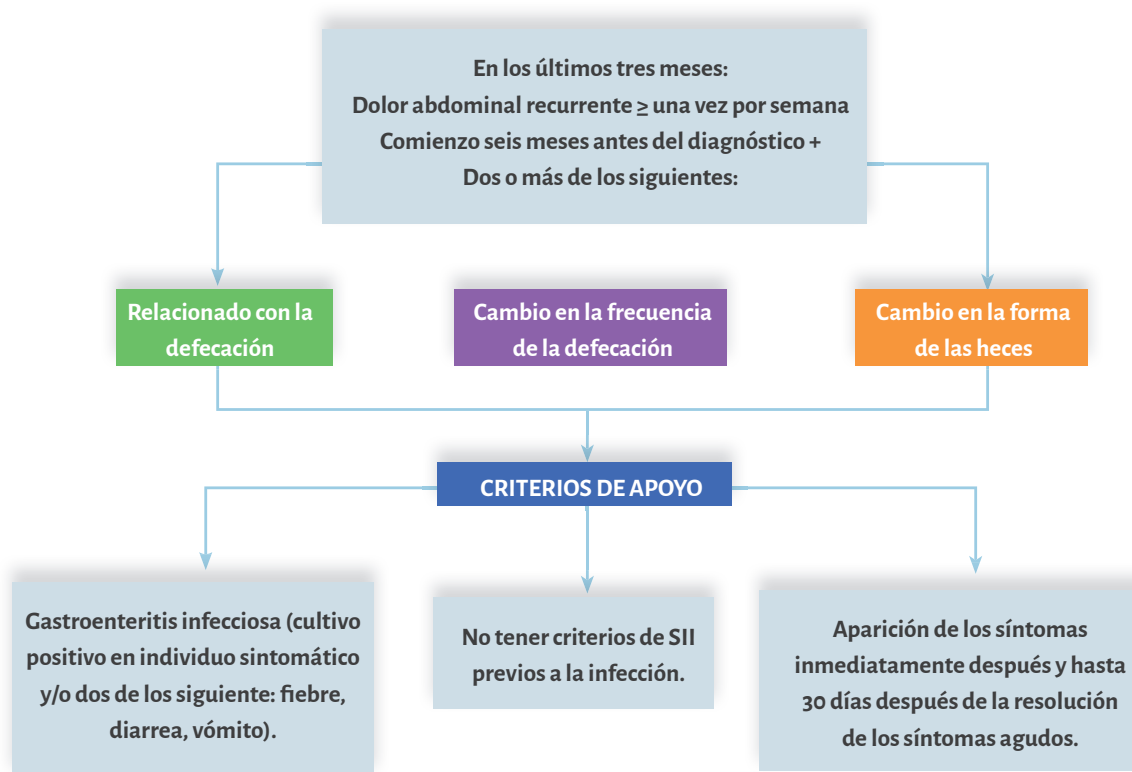
función e integración neuronal (107). La homología entre la CdtB con la vinculina puede generar autoinmunidad, ya que los anticuerpos anti CdtB atacarían la vinculina, ocasionando trastornos neuromuscular-intestinales a largo plazo (106-108). En pacientes con SII-Diarrea, se han estudiado biomarcadores como antiCdtB y antivinculina para establecer el diagnóstico de la entidad (106-108).

Recientemente, Morales *et al.* (107) encontraron los puntos de corte de estos biomar-

cadores, para diagnosticar SII. Anticuerpos antiCdtB > 1,56 tienen especificidad de 93,5 y un valor predictivo positivo de 95,6% para SII; anticuerpos antivinculina > 1,60 tienen especificidad de 90,9 y un valor predictivo positivo de 96,3%. Si ambos biomarcadores son positivos con esos puntos de corte, la especificidad y el valor predictivo positivo para el diagnóstico de SII sería de 100% (107). Con la tecnología de segunda generación, estos biomarcadores han abierto una fascinante y nueva avenida de investigación en el componente de au-

toinmunidad en el SII y representan una nueva era en su diagnóstico. En pacientes con esclerosi sistémica, una enfermedad autoinmune, se ha encontrado que niveles elevados de antivinculina se correlacionan con síntomas gastrointestinales (108).

Para el diagnóstico de SII-PI, los síntomas usualmente aparecen inmediatamente después de la gastroenteritis infecciosa aguda (101). Los criterios del Consenso de Roma IV, para esta entidad (99), se muestran en la **Figura 12.3**.



**Figura 12.3. Criterios para el diagnóstico de SII pos infeccioso.**

Fuente: elaboración propia.

## Diagnóstico y manifestaciones clínicas del síndrome de intestino irritable

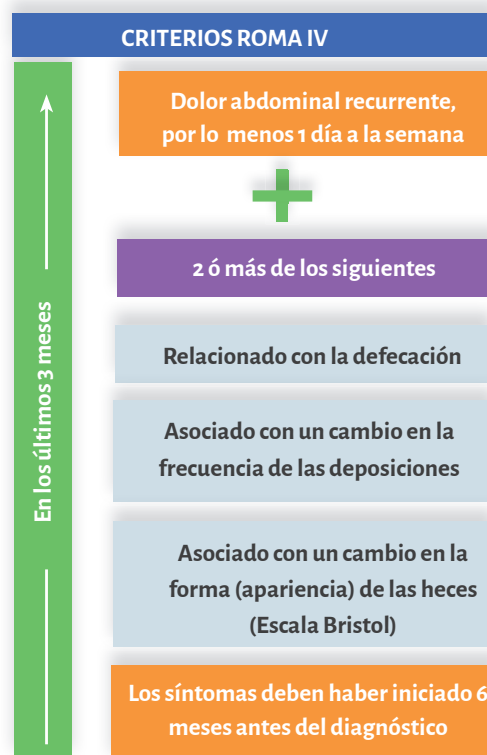
A pesar de que el SII es una enfermedad orgánica, su diagnóstico se basa en síntomas, ya que aún no se dispone de biomarcadores para identificarlo (8). No es un diagnóstico de exclusión, es decir, solo se llega a este después de múltiples exámenes negativos (1, 8, 9). Considerar el diagnóstico solo cuando muchos exámenes son negativos aumenta considerablemente los costos (109), confunde al paciente y no aumenta la certeza diagnóstica. Para un diagnóstico correcto, es fundamental una historia clínica completa. Típicamente, los pacientes son menores de 50 años, con una historia clínica negativa para síntomas o signos de alarma (“banderas rojas”) (57), como se expone en la **Tabla 12.1**, que cumple los criterios del Consenso de Roma IV (8), los cuales actualmente son considerados el *gold standard* para el diagnóstico de la entidad (1, 8, 9, 110), como aparece en la **Figura 12.4**. Estos criterios son recomendados tanto para el diagnóstico en la práctica diaria como en protocolos de investigación (1, 8).

Los pacientes con banderas rojas deben ser llevados a exámenes complementarios, aunque cumplan los criterios de SII. w

**Tabla 12.1. Síntomas y signos de alarma.**

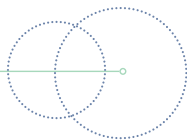
Edad 50 años
Anorexia
Pérdida involuntaria de peso: $\geq 10\%$ en tres meses
Estreñimiento reciente en ancianos
Síntomas nocturnos
Sangrado rectal
Anemia, leucocitosis
Masa abdominal, Masa Rectal
Ascitis, fiebre
Historia familiar de primer grado: Cáncer de colon, o Enfermedad inflamatoria intestinal o de enfermedad celíaca

Fuente: elaboración propia.



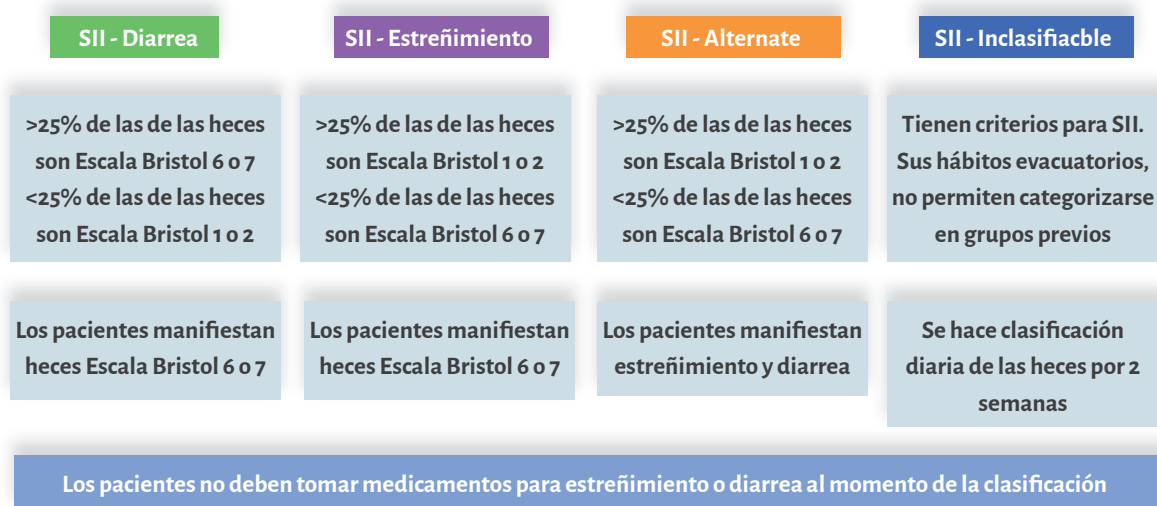
**Figura 12.4. Criterios del Consenso de Roma IV.**

Fuente: elaboración propia.



Con base en las características morfológicas de las deposiciones (escala de Bristol), los pacientes que cumplen los criterios del Consenso de Roma IV se clasifican en cua-

tro subtipos: 1) SII con diarrea (SSI-D), 2) SII estreñimiento (SII-E), 3) SII mixto (SII-M) o SII alternante y 4) SII inclasificable (SII-I), como se expone en la **Figura 12.5**.



**Figura 12.5. Subtipos del síndrome de intestino irritable.**

Fuente: elaboración propia.

Aunque no hacen parte de los criterios para el diagnóstico, diversos síntomas extraintestinales pueden apoyarlo. Entre esas alteraciones están las siguientes: dispepsia, migraña, cefalea, fibromialgia, cistitis intersticial y dispareunia (8).

En un reciente estudio del Reino Unido, con más de 570 pacientes (110), se encontró una alta sensibilidad, LR (+), y valor predictivo positivo de los criterios del Consenso de Roma IV para SII con estreñimiento, patrón mixto, pero menor rendimiento para SII con diarrea, y globalmente tuvieron mejor desempeño que los criterios del Consenso de Roma III (**Tabla 12.2**).

Con el Consenso de Roma IV, se encontraron patologías orgánicas en 4,8 % de los pacientes, siendo las siguientes las más frecuentes: malabsorción de sales biliares (3,5 %), insuficiencia pancreática exocrina (0,8 %), colitis microscópica (0,3 %) y enfermedad de Crohn del intestino delgado (0,3 %), similares a las prevalencias encontradas con el Consenso de Roma III (110). Los resultados de ese estudio ratifican la importancia de una adecuada historia clínica en quienes cumplan los criterios de SII. Cuando hay deposiciones blandas o diarreicas, es necesario indagar sobre colecistectomía o hemicolectomía previa, ya que estas pueden su-

gerir malabsorción de sales biliares y no SII-D (111); asimismo, es clave descartar el consumo de metformina o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (enteropatía por AINES), que también podrían explicar la diarrea (111). En pacientes con SII-D que no mejoren, es importante tener en cuenta patologías identificables tales como colitis microscópica, malabsorción primaria de ácidos

biliares, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca (8, 110, 111). Las recientes guías del Colegio Americano de Gastroenterología (1) y de la Sociedad Británica de Gastroenterología (112) recomiendan serología para enfermedad celíaca y calprotectina fecal. Sin embargo, los estudios sobre este tema son de baja calidad y consideramos que esa recomendación no puede ser universal, sino dependiendo de cada región o país (1, 2).

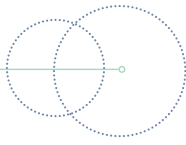
**Tabla 12.2. Rendimiento diagnóstico de los criterios del Consenso de Roma IV para el síndrome de intestino irritable.**

	<b>Especificidad</b>	<b>LR + (IC del 95 %)</b>	<b>Valor predictivo positivo (IC del 95 %)</b>
Criterios del Consenso de Roma IV	82,9 % (74,8-89,2)	4,82 (3,30-7,28)	94,9 % (92,3-96,9)
SII con estreñimiento	97,0 % (84,2-99,8)	25,7 (5,07-145)	98,9 % (93,9-99,9)
SII mixto	92,0 % (74,9-99,9)	10,6 (3,39-38,2)	98,6 (95,2-99,8)
SII con diarrea	60,5 (44,4-75,0)	2,07 (1,48-3,12)	88,4 (82,0-93,1)
Criterio del Consenso de Roma III	65 % (54,6-74,4)	2,45 (1,90-3,27)	90,4 (86,9-93,3)

Fuente: elaboración propia.

La calprotectina fecal (CPF) no es específica para enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ya que puede elevarse en infecciones, obesidad, tumores, medicamentos (inhibidores de bomba de protones) AINES y edad mayor a 45 años (112). Una CPF menor de 100 ug/g es normal, de 100-249 ug/g es limítrofe y  $\geq 250$  ug/g está elevada y amerita investigar EII (112). Con base en lo anterior, la mejor estrategia sería solicitar paraclínicos adicionales en pacientes en

los cuales se sospeche una patología diferente a SII o una superposición de SII con otra entidad. En relación con otras pruebas sanguíneas de rutina como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, hemograma y perfil tiroideo, se considera que tienen un bajo rendimiento (111). Su solicitud debe ser individualizada y depende del criterio del médico. Consideramos que es una conducta incorrecta y costosa realizar “colonoscopias para descartar” en



menores de 45 años sin banderas rojas. Hasta el momento, la colonoscopia no tiene ningún rendimiento en el diagnóstico de SI (1, 2, 8, 113). Por el contrario, es fundamental realizar colonoscopia en pacientes adultos mayores que tengan síntomas sugestivos de SII, ya que, en ese grupo etario, existen más frecuentemente patologías orgánicas que simulan SII, tales como cáncer de colon, colitis isquémica, *Clostridioi-des difficile*, etc. (57).

## Tratamiento

La piedra angular del tratamiento en SII es una excelente relación médico-paciente (1, 2, 8, 57). Se considera que una correcta interacción del médico con el paciente debe incluir una explicación clara y comprensible sobre el SII, la naturaleza benigna de este, así como también reasegurar que no predispone a cáncer de colon u otras enfermedades, e informarle sobre los objetivos del tratamiento al tiempo que escuchan las expectativas del paciente y le resuelve sus inquietudes (8, 14, 57, 112, 114). En un trabajo realizado hace más de dos décadas (115), se demostró que el grado de empatía de la relación médico-paciente se correlaciona con el número de vistas al año. Cuando la empatía es cinco, hay una vista al año y, si es cero, el paciente acude al médico más de cuatro veces al año (115). Recientemente, se ha concluido que esta es la intervención no farmacológica más eficaz en el manejo del SII (116).

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento farmacológico que cure o modifique el curso del SII. El tratamiento farmacológico debe ser individualizado y está dirigido a controlar los síntomas del paciente, como dolor abdominal, diarrea, estreñimiento o alternancia de los hábitos intestinales (8). El *bloating* es un síntoma presente en más del 90 % de los pacientes, que adicionalmente les altera su calidad de vida (117, 118) y debe ser intervenido farmacológicamente. Los medicamentos se utilizan cuando los síntomas que presentan los pacientes son moderados a severos, y cuando interfieran con la calidad de vida (57, 114). Es importante resaltar que los pacientes con SII tienen la tasa más alta de respuesta a los placebos, estimada en 37,5 % (119).

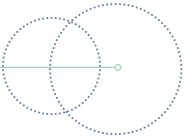
## Dolor abdominal

El dolor abdominal es necesario para el diagnóstico de SII (8). Se dispone de diversos medicamentos para tratarlo. Los medicamentos con eficacia superior a placebos incluyen los antiespasmódicos, sustancias herbales (aceite de menta), neuromoduladores viscerales y rifaximina (120).

- **Antiespasmódicos.** Son la piedra angular del manejo del dolor y son los medicamentos de primera línea. Disminuyen el tono y la contractilidad del músculo liso intestinal (121). Se dividen en los que inhiben directamente la contractilidad del músculo liso intestinal, actuando sobre los canales de calcio (bromuro de otilonium, bro-

muro de pinaverium, mebeverine y menta oleosa) y los que tienen efectos anticolinérgicos y antimuscarínicos (dicyclomine, cimetropium y bromuro de hioscina) (121, 122). Estos últimos tienen efectos anticolinérgicos por fuera del tracto digestivo, con efectos colaterales (boca seca, taquicardia, visión borrosa) (121, 122) Los más frecuentemente utilizados y con eficacia superior a un placebo son el bromuro de otilonium, el bromuro de pinaverium y la menta oleosa.

- **Bromuro de otilonium.** Es un espasmolítico perteneciente a los derivados del amonio cuaternario, que se concentra localmente en capa circular del músculo liso del colon (123). Bloquea la entrada del calcio a través de los canales de calcio tipo L, con lo cual evita la excesiva contractilidad intestinal y el dolor abdominal (123). Tiene mínima absorción sistémica, alto perfil de seguridad; más del 97 % es eliminado por las heces y menos de < 1 % a nivel renal; no penetra el sistema nervioso central (124). Estudios experimentales demuestran que se acumula fundamentalmente en la capa muscular circular del colon (123, 124). La dosis recomendada es de 40 mg tres veces al día (122, 125). El beneficio por encima del placebo comienza después de la semana 10, para el dolor, *bloating* y evaluación global de dolor ( $p < 0,001$ ), con respuesta máxima a la semana 15 ( $p < 0,001$ ) (124); sin embargo, no hay datos más allá de ese tiempo (126). Alivia el dolor en todos los subtipos de SII (126).
- **Bromuro de pinaverio.** También es un derivado de amonio cuaternario que bloquea receptores muscarínicos y canales de calcio del músculo liso intestinal (127). La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día (128, 129). En ensayos clínicos, aleatorizados, controlados con placebo, se demostró que bromuro de pinaverio con o sin simeticona es eficaz en el control del dolor en pacientes con SII (128, 129). Schmulson *et al.* (128) demostraron que el bromuro de pinaverio no solo fue efectivo en la mejoría del dolor, sino también en la mejoría del *bloating*; asimismo, Zheng *et al.* (129) demostraron que fue superior al placebo para disminuir el dolor desde la segunda semana (40,4 % vs. 16,7 %;  $p < 0,001$ ) y con una respuesta superior a las cuatro semanas de tratamiento (62,4 % vs. 29,7 %;  $p < 0,001$ ). En este último ensayo, también se mejoró la consistencia de las heces a las dos semanas (22,9 % vs. 11,5 %;  $p < 0,001$ ) y a las cuatro semanas (52,4 % vs. 20,6 %;  $p < 0,001$ ). Comparado con bromuro de otilonium, este último actúa más rápidamente: segunda versus décima semanas (124, 126, 129).
- **Menta oleosa.** El principal componente de la menta oleosa (MO) es el mentol, el cual produce relajación del músculo liso gastrointestinal (130). Este es antagonista del receptor 3 de la serotonina



y de los canales de calcio y agonista de los receptores opioides  $\kappa$  (130). Normaliza el tiempo de tránsito orocecal y favorece la expulsión de gases (carminativo), en dosis de cápsulas entéricas de 250-750 mg, dos o tres veces al día (130, 131). La MO, además de antiespasmódico, es también miorrelajante y analgésico, que ha demostrado eficacia en SII (130). Un efecto adverso frecuente de la menta oleosa es la pirosis, por lo cual se ha diseñado una nueva forma de liberación del principio activo en región íleocolónica, para mejorar la tolerancia (132). En un metaanálisis, se encontró que la MO con cubierta entérica es segura y eficaz para el alivio del dolor y los síntomas globales (130), y en otro reciente metaanálisis (133) se encontró que la MO es superior a placebo. A pesar de esta información, un reciente ensayo clínico multicéntrico, que utilizó criterios del Consenso de Roma IV (134), no demostró eficacia de la forma de liberación intestinal comparada con placebo. Sin embargo, la guía del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) la recomienda para el alivio global de síntomas (1). Otros antiespasmódicos como trimebutina, mebeverina y rociverina no son superiores al placebo para mejorar el dolor (135, 136) y no serán discutidos en este capítulo. La hioscina, hiosciamina y dicitlomine, únicos antiespasmódicos disponibles en EE.UU., recientemente han sido desaconsejados por el ACG, ya que la evidencia que los respalda es muy limitada y obsoleta (1).

- **Antidepresivos tricíclicos.** Los antidepresivos actúan como neuromoduladores viscerales y han demostrado su eficacia en disminuir los síntomas en los pacientes con SII (137, 138); el blanco terapéutico de estos medicamentos es el sistema nervioso entérico (136, 137). La desipramina se suministra en dosis de 25 mg cada día, o amitriptilina, en dosis bajas de 10 mg una vez al día y hasta una dosis máxima de 30-50 mg una vez al día (112). En nuestro medio, al no haber presentación de 10 mg, consideramos que se podría iniciar con 12,5 mg (media tableta de 25 mg) y aumentar la dosis, de acuerdo con la respuesta en cada paciente. Los antidepresivos tricíclicos son considerados medicamentos de segunda línea para el dolor abdominal y síntomas globales (112). Es muy importante explicar a los pacientes que, a pesar de que son medicamentos antidepresivos, en el SII se utilizan como neuromoduladores viscerales (137). Además del dolor abdominal, los antidepresivos tricíclicos son eficaces en la sensación de bienestar global y también la diarrea (133).

## Síndrome de intestino irritable con diarrea

Los medicamentos de elección son rifaximina y eluxadolina (139):

- **Rifaximina.** Es un antibiótico intraluminal, que actúa fundamentalmente en el intestino delgado (140, 141). La

molécula original es un cristal polimorfo, con mínima absorción sistémica (<0,5%) (140), contraste con formulaciones genéricas que son amorfas, las cuales se absorben (142). Múltiples estudios clínicos (141, 143, 144) y metaanálisis (145) consistentemente han demostrado los beneficios de este medicamento. En este metaanálisis, el número necesario a tratar (NNT) encontrado fue de 9, comparado con placebo (145). La dosis es 550 mg tres veces al día durante 14 días. Se ha demostrado que el retratamiento hasta por dos veces beneficia a aquellos pacientes que recaen (144). La base fundamental para utilizar este antibiótico es la alteración del microbioma en los pacientes con SII, especialmente SIBO. Adicionalmente, también se ha encontrado que la rifaximina puede modular la actividad de citoquinas inflamatorias y también disminuir la permeabilidad intestinal (146). La rifaximina es un medicamento muy seguro con un número necesario a dañar (NNH, por las siglas del inglés *number needed to harm*) de 8.971 versus 18,3 para antidepresivos tricíclicos y 19,4 para alosetrón (147, 148). El número de pacientes que se beneficia por cada paciente que tiene un efecto colateral es de 846 versus 2,3 para tricíclicos y 2,6 para alosetrón (147, 149).

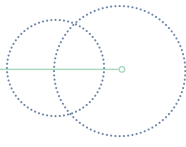
- **Eluxadoline.** Su blanco terapéutico son los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , produciendo una disminución en la hipersensibilidad visceral, y retraso en la motilidad gastrointestinal (150).

La dosis de este medicamento es de 75-100 mg dos veces al día por 26 semanas. Además, está aprobado tanto por la FDA como por EMA (151). Los eventos adversos serios que se han asociado son pancreatitis aguda y espasmo del esfínter de Oddi, por lo cual la FDA ha recomendado no administrarse en pacientes con antecedente de obstrucción biliar, colecistectomía, pancreatitis, estreñimiento severo y cirrosis (152).

## Otros medicamentos utilizados en síndrome de intestino irritable con diarrea

A continuación, se presentan otros medicamentos en el tratamiento de SSI-D:

- **Loperamida.** Es una agonista opioide. La dosis varía entre 2-8 mg, sin superar los 16 mg/día, debido a que por encima de esta dosis hay riesgo de arritmias, palpitaciones, desmayos y pérdida del conocimiento (152). Su actividad produce una disminución en el peristaltismo y ha demostrado que mejora la consistencia de las heces, la urgencia y el dolor (153). En el momento no se recomienda su uso rutinario; sin embargo, podría ser utilizado profilácticamente antes de situaciones de riesgo para una crisis (154, 155).
- **Colestiramina.** Se utiliza con el fin de disminuir las sales biliares, y de esta manera evitar un aumento de estas a



nivel colónico (70, 72). La dosis recomendada es de 4g dos a tres veces al día (156).

- **Antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (Alosetron y Ondansetron)** (157, 158). El blanco terapéutico de estos medicamentos son los receptores 5HT<sub>3</sub>. La finalidad terapéutica es mejorar la consistencia de las heces, la frecuencia y la urgencia. La dosis de ondansetron es de 4-8 mg, tres veces al día (157, 158). Alosetrón es probablemente el medicamento con mayor eficacia hasta el momento en pacientes con SII-D. Fue retirado voluntariamente en el 2000 (159), por efectos adversos serios como isquemia colónica (0,3 %) y estreñimiento severo (160, 161), y reintroducido en el 2002 (162), con indicación limitada a mujeres con SII-D refractario a otras terapias. Se considera que hay SII-D severo si cumple uno o más de las siguientes características: frecuente y severo dolor o malestar abdominal; urgencia e incontinencia fecal frecuente, o incapacidad o restricciones en las actividades diarias secundarias a SII (163). Se recomienda usar en mujeres con SII-D severo que tengan síntomas por lo menos por seis meses, sin alteraciones anatómicas o bioquímicas del tracto gastrointestinal que predisponga a colitis isquémica o riesgo de estreñimiento y que hayan tenido fracaso de terapias convencionales previas (163). La dosis recomendada es de 0,5-1 mg al día, iniciando con la dosis más baja (1).

## Síndrome de intestino irritable con estreñimiento

Los pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E) comparten mecanismos fisiopatológicos similares a los encontrados en estreñimiento crónico primario (ECP) y, para los expertos, no son entidades sindromáticamente diferentes, ya que solo difieren por dolor más intenso en SII (33) y es un mito considerarlas dos entidades distintas (164). En nuestro concepto, son entidades con muy pocas diferencias, ya que, en términos generales, su tratamiento es similar al utilizado en ECP. Para ambas, el arsenal terapéutico incluye fibra, secretagogos tales como linaclotide, tenapanor, lubiprostone y plecнатide (165). Los secretagogos son los medicamentos con mayor eficacia demostrada con evidencia de alta calidad. Con el procinético prucalopride no hay estudios, en contraste con tegaserod (165), lo que se discutirá más adelante.

- **Fibra soluble.** Puede mejorar el estreñimiento y el dolor abdominal y también aumentar el bolo fecal, aunque la evidencia de su eficacia es de baja calidad (166-168). La dosis recomendada es de 30 g/día en dosis divididas. No se ha asociado con efectos adversos serios; por bajo costo, algunas guías lo recomiendan como terapia inicial (1). Al igual que en estreñimiento primario

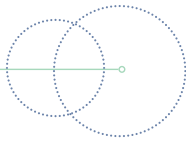
(EP), si a las cuatro semanas no hay mejoría, sería necesario utilizar medicamentos más eficaces como los secretagogos (lubiprostone o linaclotide, etc).

- **Lubiprostone.** Su mecanismo de acción es la activación de canales de cloruro, generando aumento de secreción de agua y electrolitos con ablandamiento de las heces, así como aumento de la motilidad intestinal y mejoría del dolor abdominal (169, 170). La dosis es de 8 mcg dos veces al día por 12 semanas (169, 170).
- Linaclotide (171, 172) y *plecanatide* (173, 174). Son similares a la guanilina humana y la uroguanilina, las cuales activan la guanil ciclasa C de la mucosa intestinal, aumentando a su vez los niveles intra y extracelulares del GMP cíclico con lo también se aumenta la secreción de cloruro y bicarbonato en el lumen intestinal (173, 174). De manera consistente, han demostrado que mejoran el estreñimiento y el dolor abdominal visceral. La dosis de linaclotide es 290 mcg cada día por 12 semanas (171, 172), mientras que la de plecanatide es de 3-6 mg al día (173, 174).
- **Tenapanor.** Es un inhibidor selectivo del intercambiador de hidrógeno NH<sub>3</sub>, con lo cual se produce aumento en la secreción de agua en el lumen intestinal y un aumento en la motilidad colónica. La dosis es de 50 mg dos veces al día (175, 176).

- **Polietilenglicol (PEG).** Es un laxante osmótico (177), desaconsejado por la guía del ACG (1), aduciendo escasa evidencia para respaldarlo en SII-E (1); en contraste, la guía japonesa de 2021 sí lo recomienda (178). En nuestro concepto, el PEG es una opción recomendable como terapia de primera línea en SII-E. Al igual que en el ECP (177), también ha demostrado eficacia en SII-E (179, 180) y además tiene un alto perfil de seguridad, incluyendo adultos mayores (181) y niños, incluso menores de 24 meses (182). Adicionalmente, tiene bajo costo comparado con los secretagogos (183). Al igual que en ECP, la dosis podría ser de 17-34 g al día (177). Si el paciente no mejora, se podría escalar a los secretagogos y, si no hay respuesta, a tegaserod, recientemente reintroducido para el manejo de pacientes con SII-E, que sean mujeres menores de 65 años, sin historia de eventos isquémicos cardiovasculares (1, 184). La dosis es 6 mg dos veces al día (184).

## Otros medicamentos

Otros medicamentos son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En este grupo se encuentran la paroxetina (10-40 mg al día), sertralina (25-100 mg al día) y citalopram (10-40 mg al día). Su blanco terapéutico es la unión al receptor de serotonina presináptico bloqueando la captación de serotonina (185, 186), con lo cual aumenta la motilidad intestinal, la frecuencia de las deposiciones y se genera una mejoría del dolor abdominal (185, 186).



## Pacientes con estreñimiento refractario

En pacientes con SII-E refractario o síntomas sugestivos de desorden del piso pélvico, se recomiendan pruebas de fisiología anorrectal (1).

## Síndrome de intestino irritable con estreñimiento alternante

En este subgrupo de pacientes con SII, es difícil lograr un tratamiento altamente eficaz debido precisamente a la variabilidad de los síntomas. En un reciente metaanálisis (187), se encontró que los medicamentos más eficaces para este patrón son alosetrón (1 mg, dos veces al día), ramosetrón (2,5 mcg, una vez al día), y rifaximina (550 mg, tres veces/día). La rifaximina fue el medicamento con mejor perfil de seguridad, ya que en pacientes con diarrea no indujo estreñimiento (187).

## Bloating

Aunque este síntoma no hace parte de los criterios del Consenso de Roma IV, para el diagnóstico de SII, la mayoría de los pacientes lo presentan y su severidad se correlaciona con menor calidad de vida (117, 118). Los medicamentos que han demostrado eficacia en la resolución del *bloating* son los siguientes: rifaximina, eluxadolina, bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio (58, 122-129, 150, 151). Los pacientes con este síntoma más frecuentemente tienen alteración de la microbiota, y esto ha estimulado la explora-

ción de la posibilidad de trasplante fecal, en casos severos (188, 189). En un estudio piloto inicial, abierto, no controlado, investigadores belgas demostraron que el 75 % de los pacientes mejoraron los síntomas globales y el *bloating* (188). Recientemente, este mismo grupo realizó un ensayo clínico aleatorizado, con trasplante fecal, controlado con placebo, en pacientes con *bloating* severo, refractarios a por lo menos tres ciclos de tratamiento (189). El 56 % de los pacientes que recibieron el trasplante fecal mejoraron versus el 26 % de los que recibieron placebo ( $p = 0,03$ ). El beneficio logrado disminuyó después del primer año (189).

## Probióticos, prebióticos y simbióticos

Estos preparados han sido utilizados teóricamente para “mejorar” la microbiota, teniendo en cuenta que en el SII hay una profunda alteración de esta. Sin embargo, los estudios primarios con estas sustancias son de baja calidad y hasta el momento no han demostrado que sean de utilidad en esta entidad (145, 190, 191).

## Dieta baja en FODMAP

Esta alternativa terapéutica debe ser tomada con precaución, aunque recientemente ha sido recomendada en consensos de expertos (1). También en las mismas publicaciones se hace referencia a la muy baja calidad en la evidencia y el riesgo que existe al utilizar este tratamiento (1). Los resultados de la dieta FODMAP (acrónimo de *Fermen-*

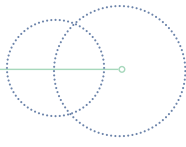
table Oligo, Di, Monosaccharides And Polyol) son inciertos y contradictorios, aunque algunos estudios han demostrado mejoría de los síntomas y la calidad de vida (192-194). Asimismo, otras publicaciones han demostrado que dietas bajas en FODMAP no tiene ningún impacto en la mejoría de los síntomas o en la calidad de vida de los pacientes (195-197), Hustoft *et al.* (195) encontraron que, después de tres semanas en el grupo de dieta baja en FODMAP, solo 30 % de los pacientes con SII mejoraron los síntomas vs. 80 % de los pacientes en el grupo placebo, es decir, hubo una mejoría significativa en el grupo placebo ( $p = 0,013$ ); adicionalmente, se encontró que hubo una disminución en las bacterias “buenas” en el grupo de dieta baja en FODMAP (*Actinobacteria*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*). No solo es controversial su eficacia, sino que la dieta baja en FODMAP no es inocua y su uso a largo plazo puede conllevar deficiencias nutricionales, alteración del microbioma y metaboloma, así como alteraciones psicológicas y riesgo de conllevar desorden de alimentación (1, 195, 198-200). Teniendo en cuenta lo anterior, su uso debe ser tomado con precaución. La mayoría de las publicaciones a la fecha a favor de la dieta baja en FODMAP tiene baja calidad en su diseño y, por lo tanto, se necesitan más estudios (193, 201).

## Terapia psicológica

Algunos estudios han mostrado eficacia en SII, pero en general son de mala calidad y pueden exagerar el beneficio (138).

## Trasplante de materia fecal

Debido a las alteraciones en el microbioma, se ha impulsado la utilización del Trasplante de materia fecal (TMF) en pacientes con síntomas moderados a severos o refractarios. Aunque en la actualidad hay evidencias de la eficacia del TMF, ninguna de las guías más recientes sobre manejo del SII lo recomienda y todavía es una estrategia que tiene controversia (16, 126). El fundamento central es la infusión de materia fecal, de donadores sanos al tracto intestinal de pacientes con SII y restablecer la microbiota alterada (202-204). Johnsen *et al.* (202) condujeron el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de trasplante de materia fecal en pacientes con síntomas moderados a severos, con diarrea o diarrea-estreñimiento (pero no estreñimiento solo). Incluyeron 83 pacientes (55 en el grupo de TMF y 23 en el grupo placebo) y, a los tres meses, el 65 % de los que recibieron el TMF tenía resolución global de los síntomas versus 43 % en el grupo placebo ( $p = 0,049$ ). La respuesta no se mantuvo a los 12 meses (202). En estudios más recientes El-Sahy *et al.* (203) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, que incluyó 165 pacientes, aleatorizados a recibir placebo o 30 g de TMF o 60 g FMT en una proporción 1:1:1, con un seguimiento a tres meses, y encontraron mejoría significativa de los síntomas globales en el 76,9 % en el grupo que recibió 30 g de TMF versus 23,6 % en el grupo placebo y 89,1 % en el grupo 60 g TMF (compa-



rado con 30 g,  $p \leq 0,0001$ ). En este estudio hubo mejoría significativa de los síntomas globales, la fatiga y la calidad de vida (203). Otros ensayos clínicos han demostrado mejoría global de los síntomas a los tres meses del TMF (204, 205). En pacientes con *bloating* severo, el más reciente ensayo clínico encontró beneficios dentro del primer año del TMF (189). Algunos expertos recomiendan que la dosis de TMF es de 60 g y que se debe repetir el TMF hasta la resolución de los síntomas y cuando reaparezcan los síntomas (206).

## Pronóstico e impacto del síndrome de intestino irritable

El pronóstico del SII es bueno, ya que es una entidad benigna que no conlleva un desenlace fatal, aún sin tratamiento; sin embargo, el impacto económico, social y familiar de todos los subtipos es devastador sin tratamiento (207-210), siendo el subtipo SII-D, el que más altera la calidad de vida, comparado con los otros subtipos (207). No obstante, la calidad de vida es un concepto subjetivo en cada individuo y dependerá del concepto social y cultural en el que se desenvuelva el paciente. Los pacientes de diferentes regiones del mundo en Asia, Sudamérica y Norteamérica coinciden en que, una vez inicia la enfermedad, hay un empeoramiento en la calidad de vida, sobre todo en el SII-D, lo cual lleva al individuo a aislarse, evitar lugares

sin baños, evitar dejar la casa; en general, los pacientes manifiestan pérdida de la libertad (207, 209).

A nivel laboral, según Buono *et al.* (210), los costos indirectos de las pérdidas laborales y de productividad de un paciente con SII-D son de aproximadamente USD \$7.008 dólares/año. Las pérdidas económicas no son solo para la persona y su trabajo, sino también para el país y la sociedad, lo que se refleja en un incremento en los gastos de consultas médicas de diferentes especialidades, tratamientos inapropiados, hospitalizaciones y cirugías innecesarias, atenciones en el servicio de urgencias, etc., Estos costos en salud han sido calculados y el costo en salud anual para la población con diagnóstico de SII, en Reino Unido, es de aproximadamente £ 200 millones/año (211). El impacto en la calidad de vida es alarmante: Drossman *et al.* (211) demostraron que la mayoría de los pacientes aceptaría recibir un tratamiento que les quitara los síntomas y entregarían el 25 % de su vida restante (aproximadamente 15 años); incluso, el 14 % de los pacientes aceptaría tener la probabilidad de morir súbitamente con el beneficio de curar su condición (211). Esto explica claramente la importancia de tratar adecuadamente a estos pacientes. En la **Tabla 12.3** se destacan algunas de las recomendaciones populares entre médicos y pacientes, sin ningún sustento científico, que incrementan de forma global costos y deterioro en calidad de vida. Un algoritmo general del SII se muestra en la **Figura 12.6**.

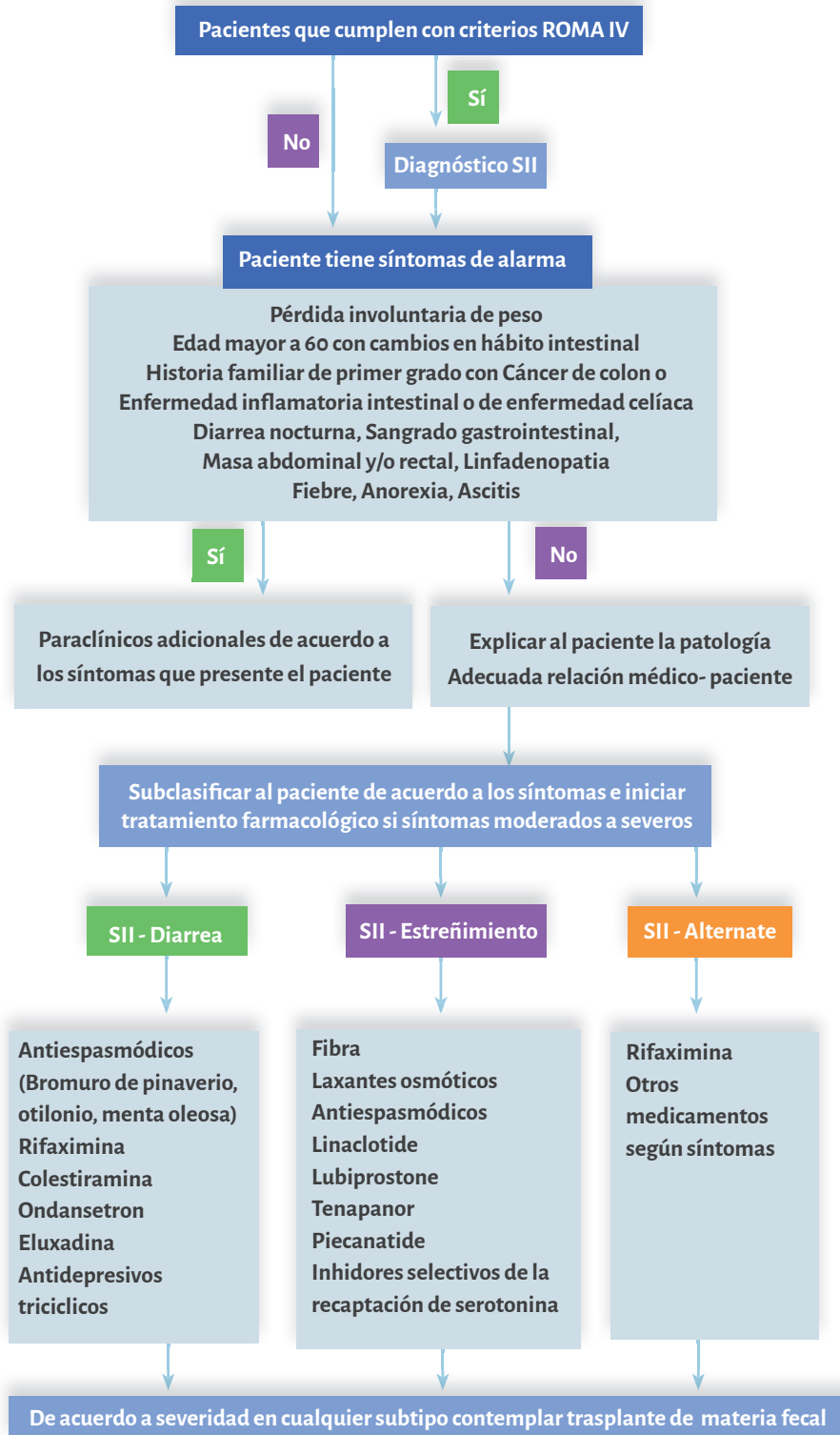
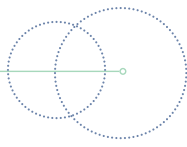


Figura 12.6. Algoritmo general del síndrome de intestino irritable.

Fuente: elaboración propia.



**Tabla 12.3. Recomendaciones populares en síndrome de intestino irritable sin evidencia científica.**

### Recomendaciones

Suspender la leche

Dieta libre de gluten

Pruebas de alergia a alimentos

“Colonoscopia en personas < 50 años sin “banderas rojas”, “para descartar”

“Test de aliento” para evaluar los síntomas de SII

Terapia herbal

Acupuntura

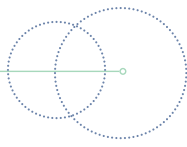
Salvado de trigo

Fuente: elaboración propia.

## Referencias

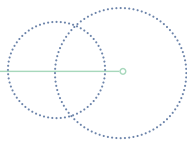
1. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036
2. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675-88. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8
3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262-79. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
4. Buono, J, Carson R, Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):35. doi: 10.1186/s12955-017-0611-2
5. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, O’Keefe C, Kaltenthaler E, Morgan A, et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(7): 455-62. doi: 10.2165/00019053-200220070-00003
6. Palsson OS, Whitehead W, Tornblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada and United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262-73.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.021
7. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
8. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031

9. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061
10. Camilleri M Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13957. doi: 10.1111/nmo.13957
11. Camilleri M. Sex as a biological variable in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;13(7):e13802. doi: 10.1111/nmo.13802
12. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology*. 1991;100(4):998-1005. doi: 10.1016/0016-5085(91)90275-p
13. Hearn M, Whorwell PJ, Vasant DH. Stigma and irritable bowel syndrome: a taboo subject? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):607-15. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30348-6
14. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
15. Ghoshal UC. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):334-40. doi: 10.5056/jnm17020
16. O'Toole PW, Shnahan F. Transplanting microbes for irritable bowels or irritable microbes or both? *Gastroenterology*. 2021;160(1):15-17. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.023
17. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, Morris J, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):1998-2004. doi: 10.1038/ajg.2009.251
18. Simrén M, Castedal M, Svedlund J, Abrahamsson H, Björnsson E. Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]. *Dig Dis Sci*. 2000;45(11):2151-61. doi: 10.1023/a:1010770302403
19. Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A, Kaess H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(6):581-9. doi: 10.3109/00365529609009131
20. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal



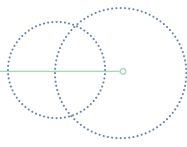
- pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1499-506. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x.
21. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology.* 2002;122(7):1748-55. doi: 10.1053/gast.2002.33658.
  22. Ghoshal UC. Marshall and Warren Lecture 2019: A paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(5):712-21. doi: 10.1111/jgh.15032
  23. Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(Supl. 1):62-88. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00875.x
  24. Nozu T, Kudaira M, Kitamori S, Uehara A. Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2006;41(3):217-22. doi: 10.1007/s00535-005-1748-z
  25. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109(1):40-52. doi: 10.1016/0016-5085(95)90267-8
  26. Iovino P, Tremolaterra F, Consalvo D, Sabbatini F, Mazzacca G, Ciacci C. Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):596-603. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00414.x
  27. Wilder-Smith CH, Robert-Yap J. Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2007;13(27):3699-704. doi: 10.3748/wjg.v13.i27.3699.
  28. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology.* 1997;112(1):64-72. doi: 10.1016/S0016-5085(97)70220-8
  29. Song GH, Venkatraman V, Ho KY, Chee MW, Yeoh KG, Wilder-Smith CH. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain.* 2006;126(1-3):79-90. doi: 10.1016/j.pain.2006.06.017
  30. Cenac N, Bautzova T, Le Faouder P, Veldhuis NA, Poole DP, Rolland C, et al. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome.

- Gastroenterology. 2015;149(2):433-44. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.011
- 31.** Bueno L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;278(5):G670-6. doi: 10.1152/ajpgi.2000.278.5.G670
- 32.** Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology.* 2010;139(1):249-58. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.032
- 33.** Ruffle JK, Tinkler L, Emmett C, Ford AC, Nachev P, Aziz Q, et al. Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation Are Not Discrete Disorders: A Machine Learning Approach. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):142-151. doi: 10.14309/ajg.0000000000000816
- 34.** Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(3):913-21. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.046
- 35.** Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126(3):693-700. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
- 36.** Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008;12(Supl 1):95-102. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/520.pdf>
- 37.** Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology.* 2006;130(2):304-11. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.033
- 38.** Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut.* 2008;57(5):591-9. doi: 10.1136/gut.2007.140210
- 39.** Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56(2):203-9. doi: 10.1136/gut.2006.100594
- 40.** Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflamma-



- tory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine*. 2017;93:34-43. doi: 10.1016/j.cyto.2017.05.005
41. Chao G, Wang Z, Chen X, Zhang S. Cytokines in the colon, central nervous system and serum of irritable bowel syndrome rats. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):7. doi: 10.1186/s40001-021-00479-w
42. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-18. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.007
43. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515
44. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):829-39. doi: 10.1007/s10620-020-06109-5
45. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
46. Bhattarai Y, Muniz D, Kashyap P. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1):G52-62. doi: 10.1152/ajpgi.00338.2016
47. Jeffery I, O'Toole P, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997-1006. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301501
48. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):37382. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x
49. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-78. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501
50. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1157-60. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02690.x

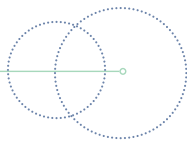
51. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):412-19. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x
52. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1612-8. doi: 10.1007/s10620-011-1590-5
53. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. *Front Psychiatry.* 2020;11:664. doi: 10.3389/fpsy.2020.00664
54. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(6):G1089-95. doi: 10.1152/ajpgi.00574.2004
55. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56(6):802-8. doi: 10.1136/gut.2006.108712
56. Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, Weitsman S, Chang C, et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3213-8. doi: 10.1007/s10620-012-2197-1
57. Otero W, Otero L. Síndrome de Intestino Irritable: síntomas, diagnóstico, impacto. En Otero W, Otero L, editores. *Enfermedades digestivas tratables con antibióticos intraluminales.* México: Editorial MCGraw Hill; 2016. p. 27-56.
58. Weitsman S, Celly S, Leite G, Mathur R, Sedighi R, Barlow GM, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Small Bowel and Stool Microbiomes. *Dig Dis Sci.* 2021. doi: 10.1007/s10620-021-06857-y.
59. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(5):667-72. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602367.
60. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014;10(3):164-74. Disponible en: <http://www.gastroenterologyandhe->



patology.net/files/2014/04/gh0314\_quigley1.pdf

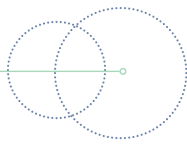
61. Moayyedi P, Simrén M, Bercik P. Evidence-based and mechanistic insights into exclusion diets for IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(7):406-13. doi: 10.1038/s41575-020-0270-3
62. Thomas A, Quigley EM. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(2):166-71. doi: 10.1097/MOG.000000000000158
63. Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(7):800-8. doi: 10.1080/00365520510015593
64. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*. 2004;53(10):1459-64. doi: 10.1136/gut.2003.037697
65. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man’s land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1587-94. doi: 10.1038/ajg.2009.188
66. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O’Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903-11.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.049
67. Liu J, Chey WD, Haller E, Eswaran S. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. *Annu Rev Med*. 2020;71:303-14. doi: 10.1146/annu-rev-med-050218-013625
68. Appleby RN, Walters JR. The role of bile acids in functional GI disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1057-69. doi: 10.1111/nmo.12370
69. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijay-vargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Bio-markers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2016;65(12):1951-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309889
70. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3-11. doi: 10.1111/apt.13227
71. Oddsson E, Rask-Madsen J, Krag E. A secretory epithelium of the small intestine with increased sensitivity to

- bile acids in irritable bowel syndrome associated with diarrhoea. *Scand J Gastroenterol.* 1978;13(4):408-16. doi: 10.3109/00365527809181914
72. Gottesman-Katz L, Latorre L, Vanner S, Schmidt BL, Bunnett NW. Targeting G protein-coupled receptors for the treatment of chronic pain in the digestive system. *Gut.* 2021;70(5):970-81. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321193
73. Rome Foundation. Raleigh: The Foundation; 2021 [acceso 1 de mayo de 2021]. Rome Foundation's Brain-Gut Axis Card. Disponible en: <https://theromefoundation.org/resources/rome-foundations-brain-gut-axis-card/> Accedido 01/05/2021.
74. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133-48. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
75. Karakan T, Ozkul C, Küpeli Akkol E, Bilici S, Sobarzo-Sánchez E, Capasso R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients.* 2021;13(2):389. doi: 10.3390/nu13020389
76. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1500-12. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037
77. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes.* 2016;7(5):365-83. doi: 10.1080/19490976.2016.1218585
78. Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Intestinale Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse und Reizdarmsyndrom.* Wien Med Wochenschr. 2018;168(3-4):62-6. doi: 10.1007/s10354-017-0592-0
79. Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med.* 2020;9(3):685. doi: 10.3390/jcm9030685
80. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(1):28-35. doi: 10.1097/MED.0000000000000523
81. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):132-43. doi: 10.1111/apt.15325
82. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms



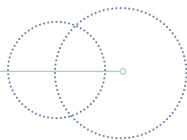
- in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(3):761-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.032
- 83.** Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. A history of abuse in community subjects with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: the role of other psychosocial variables. *Digestion*. 2005;72(2-3):86-96. doi: 10.1159/000087722.
- 84.** Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Li ZM, Gluck H, Toomey TC, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):828-33. doi:10.7326/0003-4819-113-11-828
- 85.** Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Is the association between irritable bowel syndrome and abuse explained by neuroticism? A population based study. *Gut*. 1998;42(1):47-53. doi: 10.1136/gut.42.1.47.
- 86.** Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *J Behav Med*. 2003;26(4):361-72. doi: 10.1023/a:1024209111909
- 87.** Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut- to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592-600. doi: 10.1111/apt.13738
- 88.** Jacobs JP, Mayer EA. Psychobiotics: Shaping the Mind with Gut Bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1034-5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000281
- 89.** Dlugosz A, Nowak P, D'Amato M, Mohammadian Kermani G, Nyström J, Abdurahman S, et al. Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1747-54. doi: 10.1111/nmo.12670
- 90.** Xu F, Wu C, Guo F, et al. Transcriptomic analysis of *Campylobacter jejuni* NCTC 11168 in response to ephedrine and norephedrine. *Front Microbiol* 2015;6:452. doi: 10.3389/fmicb.2015.00452
- 91.** Pigrau M, Rodiño-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, Lobo B, Vicario M, Santos J, et al. The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):463-86. doi: 10.1111/nmo.12717
- 92.** Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syn-

- drome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):133-146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1
93. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623-632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x
94. Malagelada JR. The Brain-Gut Team. *Dig Dis*. 2020;38(4):293-8. doi: 10.1159/000505810
95. Kalantar JS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut*. 2003;52(12):1703-7. doi: 10.1136/gut.52.12.1703
96. Henström M, D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):7. doi: 10.1186/s40348-016-0038-6
97. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799-804. doi: 10.1053/gast.2001.27995
98. Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;11:805. doi: 10.3389/fpsy.2020.00805
99. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46-58.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
100. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042-54.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
101. Berumen A, Edwinston AL, Grover M. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin N Am*. 2021;50(2):445-61. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.007
102. Saha S, Sehgal K, Singh S, Grover M, Pardi D, Khanna S. Postinfection Irritable Bowel Syndrome Following *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic-review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021 May 28. doi: 10.1097/MCG.0000000000001536
103. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47(6):804-11. doi: 10.1136/gut.47.6.804



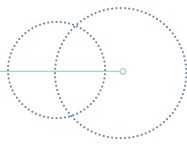
- 104.** Sadeghi A, Biglari M, Nasser Moghadam S. Post-infectious irritable bowel syndrome: a narrative review. *Middle East J Dig Dis.* 2019;11(2):69-75. doi: 10.15171/mejdd.2019.130
- 105.** Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(1):30-4. doi: 10.5056/jnm.2010.16.1.30
- 106.** Morales W, Triantafyllou K, Parodi G, Weitsman S, Park SC, Rezaie A, et al. Immunization with cytolethal distending toxin B produces autoantibodies to vinculin and small bowel bacterial changes in a rat model of postinfectious irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(10):e13875. doi: 10.1111/nmo.13875
- 107.** Morales W, Rezaie A, Barlow G, Pimentel M. Second-Generation Biomarker Testing for Irritable Bowel Syndrome Using Plasma Anti-CdtB and Anti-Vinculin Levels. *Dig Dis Sci.* 2019;64(11):3115-21. doi: 10.1007/s10620-019-05684-6
- 108.** Suliman Y, Kafaja S, Oh SJ, Alemam M, Bagnato G, Abignano G, et al. Anti-vinculin antibodies in scleroderma (SSc): a potential link between autoimmunity and gastrointestinal system involvement in two SSc cohorts. *Clin Rheumatol.* 2021;40(6):2277-84. doi: 10.1007/s10067-020-05479-5
- 109.** Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):848-58. doi: 10.1038/ajg.2010.47
- 110.** Black CJ, Craig O, Gracie DJ, Ford AC. Comparison of the Rome IV criteria with the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gut.* 2021;70(6):1110-6. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322519
- 111.** Black CJ, Ford AC. Rational investigations in irritable bowel syndrome. *Front Gastroenterology.* 2019;11(2):140-7. doi: 10.1136/flgastro-2019-101211
- 112.** Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2021;70(7):1214-40. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598
- 113.** Asghar Z, Thoufeeq M, Kurien M, Ball AJ, Rej A, David Tai FW, et al. Diagnostic Yield of Colonoscopy in Patients With Symptoms Compatible With Rome IV Functional Bowel Disorders. *Clin Gastroenterol Hepa-*

- tol. 2020;S1542-3565(20)31221-0. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.062
- 114.** Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(6):773-88. doi: 10.1177/2050640617731968
- 115.** Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med.* 1995;122(2):107-12. doi: 10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00005
- 116.** Kurlander JE, Chey WD, Morris CB, Hu YJB, Padival RK, Bangdiwala SI, et al. Development and validation of the Patient-Physician Relationship Scale among patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1-8. doi: 10.1111/nmo.13106
- 117.** Spiegel B, Strickland A, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Predictors of patient-assessed illness severity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2536-43. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01997.x
- 118.** Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(2):219-31. e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.056
- 119.** Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):144-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x
- 120.** Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, Pimentel M. Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(3):e00144. doi: 10.14309/ctg.0000000000000144
- 121.** Brenner DM, Lacy BE. Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options. *Am J Gastroenterol.* 2021 May 17. doi: 10.14309/ajg.0000000000001266
- 122.** Boeckxstaens G, Corazziari ES, Mearin F, Tack J. IBS and the role of otilonium bromide. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(3):295-304. doi: 10.1007/s00384-012-1598-0
- 123.** Evangelista S, Traini C, Vannucchi MG. Otilonium Bromide: A Drug with a Complex Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(16):1772-9. doi: 10.2174/1381612824666180507122935
- 124.** Clavé P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(3):311-22. doi: 10.1177/1756283X16681708|



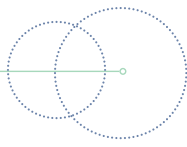
- 125.** Clavé P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):432-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x
- 126.** Masuy I, Pannemans J, Tack J. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020;66(2):136-50. doi: 10.23736/S1121-421X.19.02640-0
- 127.** Boyer JC, Magous R, Christen MO, Balmes JL, Bali JP. Contraction of human circular smooth muscle cells is inhibited by the calcium channel blocker pinaverium bromide. *Cell Calcium.* 2001;29(6):429-38. doi: 10.1054/ceca.2001.0205
- 128.** Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, López-Colombo A, Mateos-Pérez GJ, Remes-Troche JM, et al. Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100 mg Plus Simethicone 300 mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(4):30-9. doi: 10.1097/MCG.0000000000001242
- 129.** Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1285-92. doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.015
- 130.** Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):21. doi: 10.1186/s12906-018-2409-0
- 131.** Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. *Dig Dis Sci.* 2016;61(2):560-71. doi: 10.1007/s10620-015-3858-7
- 132.** Weerts ZZRM, Keszthelyi D, Vork L, Aendekerk NCP, Frijlink HW, Brouwers JRB, et al. A Novel Ileocolonic Release Peppermint Oil Capsule for Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Phase I Study in Healthy Volunteers. *Adv Ther.* 2018;35(11):1965-78. doi: 10.1007/s12325-018-0802-1
- 133.** Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(2):117-31. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30324-3

- 134.** Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRB, et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2020;158(1):123-36. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.026
- 135.** Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1253-69. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02267.x
- 136.** Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355-61. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
- 137.** Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(12):58. doi: 10.1007/s11894-018-0664-3
- 138.** Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21-39. doi: 10.1038/s41395-018-0222-5
- 139.** Munjal A, Dedania B, Cash BD. Current and emerging pharmacological approaches for treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(1):63-71. doi: 10.1080/14656566.2019.1691524
- 140.** Gupta K, Ghuman HS, Handa SV. Review of Rifaximin: Latest Treatment Frontier for Irritable Bowel Syndrome Mechanism of Action and Clinical Profile. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2017;10:1179552217728905. doi: 10.1177/1179552217728905
- 141.** Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(8):557-63. doi: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00004
- 142.** Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 2014;85:39-44. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.001
- 143.** Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syn-



- drome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409
- 144.** Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment with Rifaximin Is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1113-21. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003
- 145.** Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with metaanalysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044-60. doi: 10.1111/apt.15001
- 146.** Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic Benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284819897531. doi: 10.1177/1756284819897531
- 147.** Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med.* 2012;125(4):381-93. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.026
- 148.** Lacy BE. Review article: an analysis of safety profiles of the treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(8):817-30. doi: 10.1111/apt.14948
- 149.** Shah E, Pimentel M. Evaluating the functional net value of pharmacologic agents in treating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(9):973-83. doi: 10.1111/apt.12692
- 150.** Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med.* 2016;374(3):242-53. doi: 10.1056/NEJMoa1505180
- 151.** Brenner DM, Sayuk GS. Current US Food and Drug Administration-Approved Pharmacologic Therapies for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Adv Ther.* 2020;37(1):83-96. doi: 10.1007/s12325-019-01116-z
- 152.** Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: fda.gov; 2021 [acceso 1 de mayo de 2021]. Drug Safety and Availability. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>
- 153.** Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gas-*

- troenterol. 1996;31(5):463-8. doi: 10.3109/00365529609006766
- 154.** Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(1):6-29. doi: 10.1093/jcag/gwy071
- 155.** Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(Supl 2):1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x
- 156.** Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: The prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707-17. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x
- 157.** Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxy- tryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172846. doi: 10.1371/journal.pone.0172846
- 158.** Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut.* 2014;63(10):1617-25. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305989
- 159.** Munjal A, Dedania B, Cash B. Update on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(6):25. doi: 10.1007/s11894-019-0692-7
- 160.** Chang L, Chey WD, Harris L, Olden K, Surawicz C, Schoenfeld P. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):1069-79. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00459.x
- 161.** Lewis JH. Alosetron for severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: safety and efficacy in perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(1):13-29. doi: 10.1586/egh.09.72
- 162.** Nee J, Zakari M, Lembo AJ. Novel Therapies in IBS-D Treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(4):432-40. doi: 10.1007/s11938-015-0068-5
- 163.** Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndro-



me: A Review Article. *Anesth Pain Med.* 2017;7(2):e42747. doi: 10.5812/aapm.42747

**164.** Staller K, Cash BD. Myths and Misconceptions About Constipation: A New View for the 2020s. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(11):1741-5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000947

**165.** Black CJ, Burr NE, Ford AC. Relative Efficacy of Tegaserod in a Systematic Review and Network Meta-analysis of Licensed Therapies for Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(5):1238-9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.007

**166.** Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1367-74. doi: 10.1038/ajg.2014.195

**167.** Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):718-27. doi: 10.1038/ajg.2013.63

**168.** Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo contro-

lled trial. *BMJ.* 2009;339:b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154

**169.** Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome-Results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):329-41. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03881.x

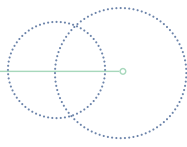
**170.** Raschi E, De Ponti F. Lubiprostone: pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and regulatory aspects in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(2):293-305. doi: 10.1517/17425255.2013.876410

**171.** Love BL, Johnson A, Smith LS. Linaclotide: a novel agent for chronic constipation and irritable bowel syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(13):1081-91. doi: 10.2146/ajhp130575

**172.** Layer P, Stanghellini V. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(4):371-84. doi: 10.1111/apt.12604

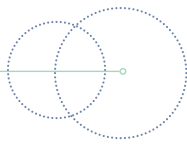
**173.** Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, Feng R, Barrow L, Comer GM, et al.

- Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. *Dig Dis Sci.* 2013;58(9):2580-6. doi: 10.1007/s10620-013-2684-z
- 174.** Miner PB Jr, DeLuca R, LaPortilla M, et al. Plecanatide, a novel uroguanylin analog: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial to evaluate efficacy and safety in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C). *Am J Gastroenterol.* 2014;109:S541. doi: 10.14309/00000434-201410002-01831
- 175.** Markham A. Tenapanor: First Approval. *Drugs.* 2019;79(17):1897-1903. doi: 10.1007/s40265-019-01215-9
- 176.** Zielińska M, Wasilewski A, Fichna J. Tenapanor hydrochloride for the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(8):1093-9. doi: 10.1517/13543784.2015.1054480
- 177.** Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011;60(2):209-18. doi: 10.1136/gut.2010.227132
- 178.** Fukudo S, Okumura T, Inamori M, Okuyama Y, Kanazawa M, Kamiya T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(3):193-217. doi: 10.1007/s00535-020-01746-z
- 179.** Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1508-15. doi: 10.1038/ajg.2013.197
- 180.** Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):191-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02705.x
- 181.** Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):429-39. doi: 10.1007/s12603-016-0762-6
- 182.** Rachel H, Griffith AF, Teague WJ, Hutson JM, Gibb S, Goldfeld S, et al. Polyethylene Glycol Dosing for Constipation in Children Younger Than 24 Months: A Systematic Review. *J Pediatr Gas-*



- troenterol Nutr. 2020;71(2):171-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000002786
- 183.** Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2016;315(2):185-91. doi: 10.1001/jama.2015.16994
- 184.** Shah ED, Lacy BE, Chey WD, Chang L, Brenner DM. Tegaserod for Irritable Bowel Syndrome With Constipation in Women Younger Than 65 Years Without Cardiovascular Disease: Pooled Analyses of 4 Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 25. doi: 10.14309/ajg.0000000000001313
- 185.** Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8898-909. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8898
- 186.** Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(2):159-66. doi: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00273.x
- 187.** Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, Houghton LA, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020;69(1):74-82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160
- 188.** Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*. 2016;66(5):980-2. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312513
- 189.** Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(1):145-57. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.013
- 190.** Sun JR, Kong CF, Qu XK, Deng C, Lou YN, Jia LQ. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66-77. doi: 10.4103/sjg.SJG\_384\_19
- 191.** Yang M, Yu Y, Lei PG, Yuan J. Comparative efficacy and safety of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2019;9(12):e027376. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027376
- 192.** Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low

- in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1890-9.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.044
- 193.** Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten free diet and a low FODMAP diet in treating symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1290-300. doi: 10.1038/s41395-018-0195-4
- 194.** Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146(1):67-75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046
- 195.** Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valear J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4). doi: 10.1111/nmo.12969
- 196.** Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified nice guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1824-32. doi: 10.1038/ajg.2016.434
- 197.** Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1399-407.e2. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.054
- 198.** Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients.* 2017;9(3):292. doi: 10.3390/nu9030292
- 199.** Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut.* 2017;66(8):1517-27. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313750
- 200.** Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13(1):36-45. Disponible en: <http://www.gastroenterologyandhepatology.net/files/2017/01/gho117Hill-1.pdf>
- 201.** Krogsgaard LR, Lyngesen M, Bytzer P. Systematic review: Quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.*



2017;45(12):1506-13. doi: 10.1111/apt.14065

- 202.** Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(1):17-24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2
- 203.** El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 2020;69(5):859-67. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319630
- 204.** Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut.* 2018;67(12):2107-2115.
- 205.** Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(12):1321-31. doi: 10.1111/apt.15740
- 206.** El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Increasing the Dose and/or Repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) Increases the Response in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients.* 2019;11(6):1415-24. doi: 10.3390/nu11061415
- 207.** Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(8):473-46. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8
- 208.** Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology.* 2000;119(3):654-60. doi: 10.1053/gast.2000.16484
- 209.** Singh P, Staller K, Barshop K, Dai E, Newman J, Yoon S, et al. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(26):8103-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8103
- 210.** Buono, J, Carson R, Flores N. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with