

Síndrome de intestino irritable

Medicina Interna

de México

Editor fundador

Manuel Ramiro Hernández

Coeditores

Enrique Nieto Ramírez

Eduardo Aguirre Alanís

La revista **Medicina Interna de México** es una publicación continua, independiente, de artículos originales, revisiones y casos clínicos editada por un grupo de médicos internistas con especialidad en las distintas ramas de la medicina interna. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

Editada y producida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México.
E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores.

Medicina interna de México es una publicación continua, de acceso abierto a todos los médicos internistas y especialistas en las ramas de la medicina interna. No se cobra a los autores por publicar. Su historial, antecedentes de continuidad y aparición en las bases de datos de Scielo, CrossReference y reportada en Scimago avalan su seriedad por ser arbitrada por pares reconocidos.

www.medicinainterna.org.mx

Medicina Interna

de México

Volumen 33, Suplemento 1, 2017

CONTENIDO

S1 Editorial

Manuel Ramiro-Hernández

S3 Definición, epidemiología y repercusión en la calidad de vida del síndrome de intestino irritable

María Victoria Bielsa-Fernández

S17 Fisiopatología del síndrome de intestino irritable

Ramón Carmona-Sánchez

S29 Diagnóstico de pacientes con síndrome de intestino irritable

Ramón Carmona-Sánchez

S41 Tratamiento farmacológico de pacientes con síndrome de intestino irritable

Octavio Gómez-Escudero

S67 Tratamiento no farmacológico de pacientes con síndrome de intestino irritable

María Eugenia Icaza-Chávez

Manuel Ramiro H

Con este número iniciamos una serie de suplementos con los que intentamos acercar a los lectores de *Medicina Interna de México*, especialmente a los internistas, el conocimiento actualizado de padecimientos de alta prevalencia y que son del campo de acción del internista. Los temas serán tratados a profundidad y con una extensión que permita una lectura relativamente fácil. Esperamos que resulten útiles como vehículo de actualización para facilitar la difícil tarea cotidiana de atender y tratar integralmente a los pacientes.

Abrimos la serie tratando el tema de **Síndrome de intestino irritable**, padecimiento complejo, muy frecuente y de difícil diagnóstico, lo que hace que en ocasiones sea subdiagnosticado y en otras sobrediagnosticado; que tiende a la cronicidad, con frecuencia disminuye la calidad de vida y también tiene difícil tratamiento.

Hemos conseguido reunir a un grupo de expertos interesados en el tema, que se han dedicado a estudiarlo, investigarlo y a tratar a enfermos que sufren el síndrome. Los autores hacen una revisión extensa acerca del conocimiento actual y las líneas de investigación que se desarrollan y pueden llegar a desarrollarse en todas las áreas del padecimiento.

Se analiza la frecuencia y la epidemiología del síndrome que son muy complejas e interesantes. El grupo de expertos reunido destaca el efecto que el padecimiento puede tener en la calidad de vida de los pacientes, lo que hace que sea sumamente importante diagnosticar de manera adecuada a los enfermos.

La fisiopatología se trata en toda su complejidad, trata la participación de los diversos factores, como la microbiota, la inflamación, la motilidad e hipersensibilidad visceral, factores psicológicos y psicosociales, la dieta, así como factores genéticos. También se revisan en esos

Editor de *Medicina Interna de México*.

Correspondencia

manuel.ramiroh@gmail.com

aspectos y en otros los pendientes que tiene el conocimiento en esta área, lo que se reflejará en la facilidad en el diagnóstico y en mejores resultados en el tratamiento.

El diagnóstico siempre ha sido complicado, las posibilidades de precisión se han incrementado con el establecimiento de criterios clínicos, especialmente los Criterios de Roma, que ya están en su versión IV, por lo que ahora son más precisos y generan lo que los autores llaman el diagnóstico basado en síntomas. Sin embargo, destacan que estos síntomas deben considerarse con cuidado en pacientes con factores de riesgo de otros padecimientos porque pueden manifes-

tarse en pacientes con otras enfermedades que incluso pueden resultar más graves.

Los aspectos terapéuticos se analizan a profundidad. Se revisan cuidadosamente las medidas farmacológicas y las no farmacológicas y de cada una se hace una revisión precisa que permite conocer cuáles resultan útiles y cuáles no han mostrado resultados que hagan recomendable su prescripción; destaca que la buena relación médico-paciente acarrea muy buenos resultados.

Esperamos que este esfuerzo satisfaga las aspiraciones que nos hemos planteado y sea útil a los lectores.

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA

El síndrome de intestino irritable es un trastorno funcional crónico y recurrente que se caracteriza por dolor o malestar abdominal asociado con cambios en la frecuencia o apariencia de las evacuaciones. Junto con la dispepsia funcional, es uno de los trastornos funcionales más comunes en todo el mundo, que no cuenta, hasta el momento, con una curación definitiva y que afecta la calidad de vida de los enfermos tanto o más que otras enfermedades crónicas. Conocer la epidemiología del síndrome de intestino irritable tiene algunas dificultades porque los informes al respecto son relativamente escasos, no se dispone de información de muchos países y los resultados dependen de los criterios utilizados para definirlo y de la población estudiada, por lo que los resultados suelen ser difíciles de comparar.

Definición, epidemiología y repercusión en la calidad de vida del síndrome de intestino irritable

María Victoria Bielsa-Fernández

ANTECEDENTES

El síndrome de intestino irritable es un trastorno funcional crónico y recurrente que se caracteriza por dolor o malestar abdominal asociado con cambios en la frecuencia o apariencia de las evacuaciones.¹ Es, junto con la dispepsia funcional, uno de los trastornos funcionales más comunes en todo el mundo, que no cuenta, hasta el momento, con una curación definitiva y que afecta la calidad de vida de los enfermos tanto o más que otras enfermedades crónicas.²

De acuerdo con la definición creada por los expertos que diseñaron los criterios de Roma, es imprescindible la coexistencia de dolor o molestia abdominal para poder establecer el diagnóstico. El inicio del dolor debe relacionarse con cambios en la frecuencia o consistencia de las defecaciones y los síntomas deberán permanecer durante los últimos tres meses, y haber comenzado, al menos, seis meses antes de poder establecer el diagnóstico. De acuerdo con el patrón de defecación de los individuos afectados, se reconocen cuatro subtipos de síndrome de intestino irritable: 1) con predominio de estreñimiento (SII-E), 2) con predominio de diarrea (SII-D), 3) con patrón alternante o mixto (SII-M), y 4) con patrón no clasificable (SII-NC). **Cuadro 1**

Con el fin de establecer el subtipo de síndrome de intestino irritable se recomienda la utilización de la escala de heces de Bristol o gráfica de heces de Bristol (**Cuadro 2**), que se introdujo en los criterios de Roma III. Esta escala la desarrollaron Lewis y Heaton, de la Universidad de Bristol,³ quienes propusieron que la forma y consistencia de las heces dependen del tiempo que tardan en recorrer el colon. Entonces, las heces tipo 1 y 2 indican estreñimiento o un tránsito más lento; las tipo 3 y 4 corresponden a las heces normales (sobre todo el tipo 4, que son las más fáciles de defecar) y, por último, las tipo 5, 6 y 7 son heces diarreicas e indicativas de tránsito colónico acelerado.

Gastroenteróloga clínica, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia
marivibielsa@yahoo.com.mx

Cuadro 1. Subtipos de síndrome de intestino irritable (SII)

Tipo	Características
SII-E	Heces tipo Bristol 1 o 2 en $\geq 25\%$ y Bristol 6 o 7 en $< 25\%$ de las defecaciones
SII-D	Heces tipo Bristol 6 o 7 en $\geq 25\%$ y Bristol 1 o 2 en $< 25\%$ de las defecaciones
SII-M	Heces tipo Bristol 1 o 2 en $\geq 25\%$ y Bristol 6 o 7 Bristol 6 o 7 en $\geq 25\%$ de las defecaciones
SII-NC	Alteraciones de la consistencia de las heces pero que no cumplen con los criterios de los otros 3 subgrupos mencionados

SII-E: con predominio de estreñimiento; SII-D: con predominio de diarrea; SII-M: con patrón alternante o mixto; SII-NC: con patrón no clasificable.

Cuadro 2. Escala de heces de Bristol

Tipo	Características de las heces
1	Trozos duros separados, como nueces, que pasan con dificultad
2	Como una salchicha compuesta de fragmentos o bolas apelmazados
3	Como una salchicha con grietas en la superficie
4	Como una salchicha lisa y blanda, fácil de expulsar (ideal)
5	Trozos pequeños de heces pastosas con bordes definidos, que son defecados fácilmente
6	De consistencia pastosa o fragmentos blandos con bordes irregulares no definidos
7	Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

Criterios diagnósticos basados en síntomas

El síndrome de intestino irritable se reconoce desde hace más de 150 años. Cumming lo describió en 1849 de la siguiente manera: *“los intestinos una vez tienen estreñimiento y otra diarrea, en la misma persona. No puedo explicar cómo la enfermedad tiene estos dos síntomas diferentes”*.⁴ Con el paso del tiempo, este complejo sintomático ha recibido múltiples denominaciones: “colitis nerviosa”, “colon irritable”, “colitis mucosa”, “colon espástico” o “colitis espástica”. Finalmente, se acuñó el término con el que hoy se le conoce: síndrome de intestino irritable, que sirve para señalar que no se trata de un trastorno psiquiátrico o psicológico, de somatización o hipocondría.

Hasta hace algún tiempo, el diagnóstico del síndrome de intestino irritable solía establecerse por exclusión de otros posibles padecimientos de manifestación clínica similar, lo que hacía que el proceso fuera prolongado y costoso para los pacientes e instituciones de salud. A partir de la aparición de los criterios de Manning se han propuesto diversos criterios clínicos con el propósito de establecer un diagnóstico positivo basado en los síntomas, con el fin de acelerar y reducir el costo del diagnóstico.

En 1978, Manning⁵ formuló los primeros criterios clínicos basados en los síntomas. Más tarde, en 1992, un grupo de expertos se reunió en la ciudad de Roma para elaborar los criterios clínicos que así se conocen. Desde entonces, este grupo de trabajo (organizado en múltiples comités) ha modificado y actualizado los criterios dando origen a diferentes versiones: en 1999 (criterios de Roma II), en 2006 (criterios de Roma III) y en 2016 la más reciente actualización (Roma IV). Los cambios efectuados a las diferentes versiones no han afectado en forma sustancial la definición del síndrome de intestino irritable, solo han modificado algunos criterios de temporalidad, terminología y subclasificación (**Cuadro 3**).^{6,7} El Comité de Roma y algunos expertos han fomentado la aplicación de estos criterios clínicos basados en síntomas para el diagnóstico del síndrome de intestino irritable y han sido ampliamente aceptados desde hace muchos años. Sin embargo, hay que destacar que estos criterios se desarrollaron, inicialmente, para ensayos clínicos, para unificar los criterios que permitieran incluir pacientes con trastornos funcionales. Existen pocos estudios que hayan validado los criterios de Roma I, II y III y ningún estudio ha validado los criterios de Roma IV para su utilización en la práctica clínica diaria.

Epidemiología

Conocer la epidemiología del síndrome de intestino irritable tiene algunas dificultades porque los informes al respecto son relativamente escasos, no se dispone de información de muchos países y los resultados dependen de los criterios utilizados para definirlo y de la población estudiada, por lo que los resultados suelen ser difíciles de comparar.

Según la Organización Mundial de Gastroenterología, la prevalencia del síndrome de intestino irritable en Europa y América del Norte se estima en 10 a 15%. En la región Asia-Pacífico, han informado tasas de prevalencia de 0.82% en Beijing, 5.7% en el sur de China, 6.6% en Hong Kong, 8.6% en Singapur, 14% en Pakistán, 22.1% en Taiwán y en China fue de 15.9%. En Sudamérica, un estudio llevado a cabo en Uruguay informó una prevalencia general de 10.9% y en Venezuela de 16.8%. Los datos de África son muy escasos y provienen de Nigeria, en donde un estudio efectuado en estudiantes reportó una prevalencia de 26.1% y otro entre pacientes ambulatorios usando los mismos criterios comunicó una prevalencia de 33%.⁸

En México se cuenta con al menos cinco estudios de prevalencia del síndrome de intestino irritable publicados en la *Revista de Gastroenterología de México*,⁹⁻¹³ además del consenso mexicano más reciente acerca del síndrome de intestino irritable,¹⁴ en el que se informa que

La actualización permanente de los criterios de Roma no ha modificado la definición del síndrome de intestino irritable, solamente se han reformado algunos criterios de temporalidad, terminología y subclasificación.

Cuadro 3. Evolución de los criterios diagnósticos en el síndrome de intestino irritable^{6,7}

Manning	Roma	Roma II	Roma III	Roma IV
No se especifican la duración ni el tiempo de evolución de los síntomas	>12 semanas con síntomas continuos o recurrentes	>12 semanas (no necesariamente consecutivas), con síntomas presentes en los últimos 12 meses	Al menos 3 días al mes con síntomas, habiendo iniciado por lo menos 6 meses antes del diagnóstico	Al menos 1 día al mes con síntomas, habiendo iniciado por lo menos 6 meses antes del diagnóstico
• Dolor abdominal que alivia con la defecación aunado a:	• Dolor o molestia abdominal - Con 2 de los siguientes 3:	• Dolor o molestia abdominal - Asociado con 2 o más de los siguientes 3:	• Dolor o molestia abdominal - recurrente - Asociado con 2 o más de los siguientes 3:	• Dolor abdominal recurrente - Asociado a 2 o más de los siguientes 3
• Heces sueltas con el inicio del dolor • Defecaciones más frecuentes con el inicio del dolor • Distensión abdominal • Heces con moco • Sensación de defecación incompleta	1. Se alivia con la defecación o 2. Asociado con cambio en la frecuencia de la defecación o 3. Asociado con cambio en la consistencia de las heces Y 2 o más de los siguientes que deben estar presentes en el 25% de las ocasiones o días: • Cambios en la frecuencia • Cambios en la forma • Moco en las heces • Distensión abdominal (objetiva o subjetiva)	• Se alivia con la defecación • Inicio asociado con cambio en la frecuencia de la defecación • Inicio asociado con cambio en la forma o apariencia de las heces	• Se alivia con la defecación • Inicio asociado con cambio en la frecuencia de la defecación • Inicio asociado con cambio en la forma o apariencia de las heces	• Relacionado con la defecación • Inicio asociado con cambio en la frecuencia de la defecación • Inicio asociado con cambio en la forma o apariencia de las heces

la prevalencia de este síndrome en nuestro país varía de 4.4 a 35%. Esta amplia variación se debe a los diferentes criterios para definir la existencia del síndrome de intestino irritable y a las diversas poblaciones estudiadas. Hace poco, Remes-Troche y su grupo llevaron a cabo una encuesta epidemiológica en población abierta de toda la República Mexicana para investigar la prevalencia de los principales trastornos funcionales digestivos, en un proyecto denominado "SIGAME" (*Síntomas Gastrointestinales en México*).¹⁵ En este estudio encontraron que la prevalencia del síndrome de intestino irritable fue de 7.6%, 59% de los pacientes eran mujeres y la edad promedio fue de 42.4 ± 12 años. La prevalencia más baja se encontró en el suroeste de México (3.8%, IC95% 2.2 a 6.6) y la más alta en la zona centro norte (9.4%, IC95% 6.6 a 13.2) del país. El subanálisis para conocer los diferentes subtipos del síndrome de intestino irritable demostró que el más frecuente fue el SII-E (47%), seguido del SII-M (43%), el SII-D (9%) y el menos frecuente

fue el SII-NC (1%). Esto concuerda con los resultados del Consenso Mexicano de Síndrome de Intestino Irritable, en el que se afirma que los subtipos más frecuentes son los que tienen predominio de estreñimiento y el mixto.¹⁴ De todos los estudios mexicanos, solo uno informó mayor frecuencia del subtipo con predominio de diarrea, seguido del mixto.⁹⁻¹³ Otro dato interesante que surge del proyecto SIGAME es que la prevalencia del síndrome de intestino irritable aumenta en el grupo poblacional con mayor grado de educación (nivel universitario) y entre las amas de casa y profesionistas. El estudio demostró, luego del análisis multivariado, que la edad ($p=0.0001$), la ocupación ($p=0.14$) y la escolaridad ($p=0.033$) son factores de riesgo asociados con el síndrome de intestino irritable en México.¹⁵

A pesar de las diferentes prevalencias mundiales, los siguientes datos son comunes en todo el mundo respecto del síndrome de intestino irritable: 1) lo padecen sobre todo individuos entre 15 y 65 años; 2) el grupo etario de 30 a 50 años es el que habitualmente consulta al médico por primera vez; 3) la prevalencia es mayor en mujeres (aunque este dato no se reproduce en algunos estudios de la India); 4) la prevalencia disminuye entre los individuos de mayor edad y 5) la prevalencia estimada del síndrome de intestino irritable en niños es similar a la de adultos.⁸

Como consecuencia de la incapacidad y ansiedad originadas por los síntomas, a los pacientes con esta enfermedad se les practican más cirugías innecesarias por diagnósticos inapropiados.

Repercusiones en la calidad de vida

Estudios de Europa y América del Norte han documentado ampliamente el efecto del síndrome de intestino irritable en la calidad de vida y delineado detalladamente los factores que contribuyen a modular los síntomas en la vida cotidiana de un paciente determinado. Es claro que el síndrome de intestino irritable tiene un efecto similar en la calidad de vida en el resto del mundo, aunque los datos están menos definidos.¹⁶ Se documentó que debido a la incapacidad y ansiedad que puede causar la persistencia de los síntomas en algunos individuos, a los pacientes con síndrome de intestino irritable se les practican más cirugías innecesarias por diagnósticos inapropiados que a la población general. El riesgo de practicar una colecistectomía es dos a tres veces mayor y el riesgo de realizar apendicectomías o histerectomías es del doble en los enfermos con síndrome de intestino irritable en comparación con la población general.¹⁷

En una encuesta de Estados Unidos se informó que, incluso, 68% de los participantes dejó de realizar una actividad social al menos una vez por semana y que la afectación de la calidad de vida en los pacientes con síndrome de intestino irritable es comparable con la que experi-

mentan pacientes con enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer de colon. También mencionaron que los familiares cercanos y las parejas de los pacientes con síndrome de intestino irritable reportan mayores niveles de estrés y ansiedad, comparables con los que experimentan los cuidadores de personas con demencia o de pacientes terminales.¹⁵

Otro estudio mexicano efectuado en el Hospital General de México,¹⁸ diseñado para conocer la frecuencia de ansiedad y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, concluyó que 85% de los pacientes con esta enfermedad sufren de ansiedad de acuerdo con la escala de Hamilton, lo que no se asoció con algún subtipo en particular de síndrome de intestino irritable y que la ansiedad influyó negativamente y de forma significativa en su calidad de vida afectando a estos pacientes en los ámbitos físico, mental y emocional.

Repercusiones económicas

Como la mayor parte de las enfermedades crónicas, el síndrome de intestino irritable tiene importantes repercusiones económicas para los pacientes y los sistemas de salud. Los costos directos se deben, principalmente, a los estudios necesarios para establecer el diagnóstico y a los tratamientos, tanto de medicamentos prescritos por los profesionales de la salud como por la inmensa cantidad de productos de venta libre para el control de los síntomas del síndrome de intestino irritable. A éstos se suman los costos indirectos por ausentismo y “presentismo”. Este término hace referencia a la condición en la que un trabajador, por miedo a perder su empleo, acude a su lugar de trabajo enfermo o incapacitado para desempeñar a plenitud sus labores, lo que provoca disminución de la productividad.¹⁹

El 85% de los pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable sufre cuadros de ansiedad que merman su calidad de vida.

Existe poca información acerca del desembolso directo que hacen los pacientes con síndrome de intestino irritable, porque se dispone de muchas opciones de tratamiento que no requieren ser indicadas por los sistemas de salud (medicina alternativa) y la mayor parte de las preparaciones o medicamentos consumidos para controlar los síntomas del síndrome de intestino irritable están disponibles sin receta (medicamentos de venta libre).²⁰ Hay estimaciones que sugieren que entre 15 y 43% de los pacientes toman remedios de venta libre, casi 66% de ellos compran laxantes, 30% analgésicos y 32% adquiere más de tres medicamentos.²¹

En Estados Unidos los costos por atención de la salud son 50% mayores que en un sujeto sano de la misma edad. De 25 a 49% de los pacientes

con síndrome de intestino irritable acuden a consulta en el primer nivel de atención, 19 a 30% en el segundo nivel e incluso 36% será referido para su atención en el tercer nivel. Aproximadamente 2 a 5% de los pacientes con síndrome de intestino irritable acudirán a algún servicio de urgencias y de éstos, 0.5 a 6.5% serán hospitalizados. Un estudio danés estimó que el costo total, entre consultas médicas y estudios diagnósticos, utilizando la estrategia de diagnóstico de exclusión de otras enfermedades en pacientes con síndrome de intestino irritable es de 5,075 dólares estadounidenses, a diferencia de utilizar la estrategia diagnóstica basada en criterios clínicos que sería de 3,160 dólares estadounidenses, lo que significa un ahorro de 1,915 dólares estadounidenses por paciente.²² Las estimaciones internacionales de los costos anuales directos por la atención de pacientes con síndrome de intestino irritable son sustanciales y varían de 742 a 7,547 dólares estadounidenses por paciente en Estados Unidos, de 90 a 316 libras esterlinas en el Reino Unido, de 567 a 862 euros en Francia, 791 euros en Alemania, 262 euros en Noruega, 259 dólares canadienses en Canadá y 92 dólares estadounidenses en Irán. El costo internacional para la industria debido al ausentismo y presentismo relacionados con el síndrome de intestino irritable se estima entre 400 y 900 libras esterlinas por paciente cada año.²³

La prevalencia de síntomas gastrointestinales, como: pirosis, dispepsia, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal es elevada y varios estudios han demostrado que un mismo individuo puede padecer múltiples síntomas de manera simultánea.

Traslape o superposición con otros trastornos funcionales

La prevalencia de síntomas gastrointestinales, como: pirosis, dispepsia, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal es elevada y varios estudios han demostrado que un mismo individuo puede padecer múltiples síntomas de manera simultánea. Los expertos del comité de Roma definen una serie de trastornos gastrointestinales funcionales individuales, divididos según el órgano en el que parecen originarse los síntomas (**Cuadro 4**), pero se reconoce que es frecuente que una persona padezca al mismo tiempo diferentes síntomas que pueden atribuirse a diversos trastornos funcionales.

Hace casi dos décadas se publicó el primer estudio internacional comparativo que documentó la superposición de síntomas gastrointes-

Cuadro 4. Clasificación de los trastornos funcionales digestivos según el órgano afectado

A	Trastornos funcionales esofágicos
B	Trastornos funcionales gastroduodenales
C	Trastornos funcionales intestinales c1 = síndrome de intestino irritable
D	Síndrome de dolor abdominal funcional
E	Trastornos funcionales de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi
F	Trastornos funcionales anorrectales

tinales, evaluó la prevalencia de síntomas consistentes con los criterios de Roma. En ese estudio se enviaron al azar cuestionarios a sujetos en cuatro diferentes naciones (Rochester, Minnesota, Estados Unidos; Sídney, Australia; Essen, Alemania y Osthrammar, Suecia). En los cuatro países se reportaron grupos de síntomas homogéneos consistentes con uno de cuatro grupos: síndrome de intestino irritable, dispepsia (funcional y no investigada), enfermedad por reflujo gastroesofágico y estreñimiento.²⁴ En el condado de Olmsted, Minnesota, enviaron a una muestra aleatoria, estratificada por edad (30 a 64 años) y sexo, un cuestionario validado para registrar síntomas gastrointestinales, utilizando definiciones estándar para identificar a las personas con reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable, estreñimiento y diarrea. Se estimó la prevalencia de personas que cumplieron con múltiples complejos sintomáticos entre 643 individuos y encontraron que la asociación de dos síntomas ocurrió entre 4 y 9% de la población y la de tres síntomas en 1 a 4% de la población estudiada. La superposición entre síndrome de intestino irritable, dispepsia y estreñimiento fue similar a la de síndrome de intestino irritable, dispepsia y diarrea, excepto en el índice de masa corporal, que fue mayor en el grupo de superposición de diarrea ($p=0.03$), los investigadores concluyeron que la superposición de síntomas es frecuente en la comunidad.²⁵

La calidad de vida de los pacientes con síndrome de intestino irritable se agrava en función de las enfermedades concurrentes: dispepsia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, diarrea o pirosis funcional.

Otro estudio llevado a cabo en Dinamarca tuvo como objetivo investigar la prevalencia y la superposición de reflujo gastroesofágico o pirosis funcional, dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable, tres trastornos funcionales digestivos comunes con efecto significativo en la vida cotidiana de los individuos. Se incluyeron 100,000 personas mayores de 20 años de la población general seleccionadas al azar, a quienes enviaron un cuestionario por internet que exploraba la existencia de síntomas de dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable (extraídas del cuestionario de adultos de Roma III) y de reflujo gastroesofágico (con base en la definición de Montreal). La tasa de respuesta global fue de 52.2%. La prevalencia de reflujo, dispepsia y síndrome de intestino irritable fue: 11.2, 7.7 y 10.5%, respectivamente. El traslape entre dos y tres de estas afecciones se observó en 6.5% de los encuestados. Entre los individuos que cumplieron con los criterios de uno o más padecimientos, 30.7% tenía superposición de dos o de las tres enfermedades investigadas. Los investigadores concluyeron que el reflujo, la dispepsia y el síndrome de intestino irritable son padecimientos frecuentes en la población general y la superposición entre éstas también es bastante común.²⁶

Otro estudio multicéntrico efectuado en China continental, en el que se investigó la coexistencia de perfiles sintomáticos de trastornos funcionales digestivos proximales, relacionados con factores de riesgo en

pacientes con síndrome de intestino irritable, incluyó pacientes de las clínicas ambulatorias de gastroenterología de tres hospitales y se registraron todos los síntomas que se manifestaron al menos una vez por semana en los últimos tres meses, utilizando los criterios de Roma III para el diagnóstico de trastornos funcionales esofágicos, gastroduodenales y síndrome de intestino irritable. Entre 2007 y 2009 se atendieron 8,906 pacientes consecutivos, de los que 751 cumplieron criterios de Roma III para diagnóstico de síndrome de intestino irritable, pero solo 735 pacientes participaron en la entrevista. Encontraron que los tres síntomas digestivos superiores más frecuentes entre los pacientes con síndrome de intestino irritable fueron: plenitud posprandial (30.6%), eructos (27.1%) y regurgitación (21.8%). Los tres trastornos funcionales digestivos altos diagnosticados en sujetos con síndrome de intestino irritable fueron: dispepsia funcional (36.7%), eructos funcionales (27.1%) y pirosis funcional (16.3%). El sexo femenino, ser divorciado o viudo, el pujo rectal, la disminución de movimientos intestinales, el síndrome de intestino irritable con patrón mixto, la distensión abdominal y el dolor abdominal leve fueron factores asociados con la superposición de síndrome de intestino irritable y la dispepsia funcional. Asimismo, también el sexo femenino, la ingesta de alcohol, el malestar abdominal y la distensión moderada fueron factores de riesgo independientes para la superposición de síndrome de intestino irritable con eructos funcionales.²⁷

Los criterios diagnósticos de Roma III separan a los pacientes con estreñimiento crónico en dos diferentes trastornos funcionales mutuamente excluyentes: el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento y el estreñimiento funcional. Sin embargo, varios expertos opinan que ambas afecciones no son trastornos diferentes, sino las partes de un mismo problema. Para tratar de aclarar esta situación, investigadores de la Universidad de Carolina del Norte examinaron los estudios que compararon síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento y estreñimiento funcional respecto de los síntomas, mecanismos fisiopatológicos y respuesta al tratamiento. Los autores encontraron que, aunque los estudios tenían varias limitaciones, no hay síntomas ni pruebas fisiológicas que separen de manera confiable el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento del estreñimiento funcional. Sin embargo, la hipersensibilidad y el dolor visceral tienen una asociación más estrecha con el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento y el tránsito colónico retrasado tiende a ser más común en los pacientes con estreñimiento funcional. Aunque algunos tratamientos son eficaces contra ambos trastornos, como los agentes de prosecretorios, otros tratamientos son específicos del síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (por ejemplo, antidepresivos, antiespasmódicos, terapia

Los tres síntomas digestivos superiores más frecuentes en pacientes con síndrome de intestino irritable fueron: plenitud posprandial, eructos y regurgitación.

de comportamiento cognoscitiva) o del estreñimiento funcional (por ejemplo, prucaloprida, biorretroalimentación). Las pruebas fisiológicas que comparan estos trastornos deben incluir sensibilidad al dolor visceral, tiempo de tránsito colónico, tiempo de expulsión de balón y manometría recto-anal o electromiografía del canal anal. Hasta la fecha, las diferentes respuestas al tratamiento proporcionan la evidencia más fuerte de que el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento y el estreñimiento funcional pueden ser distintos trastornos, en lugar de partes de un espectro de uno solo.²⁸

El estudio SIGAME efectuado en población abierta de México encontró traslape entre síndrome de intestino irritable y el reflujo gastroesofágico en 1.1% de los sujetos, síndrome de intestino irritable-dispepsia funcional en 0.9% y síndrome de intestino irritable-reflujo-dispepsia en 0.6%.²⁹ Esta prevalencia parece diferir según la zona geográfica y la condición económica. Puede concluirse que, debido a la alta prevalencia de los trastornos funcionales digestivos, la superposición entre los trastornos más frecuentes es muy probable. Solo el estudio de China reporta asociación del síndrome de intestino irritable con el trastorno de eructos funcionales.

REFERENCIAS

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
2. Salhy M, Gundersen D, Gilja OH, Hatlebakk JG, Hausken T. Is irritable bowel syndrome organic disorder? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 384-400.
3. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997 Sep;32(9):920-4.
4. Saha, L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22): 6759-73.
5. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW et al. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978; 2 (6138): 653-4.
6. Furman DL, Cash BD. The role of diagnostic testing in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 40: 105-119.
7. Bai T, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32:1018-1025.
8. Quigley EM, et al. WGO Global Guidelines SII. World Gastroenterology Organization, septiembre 2015 www.wgo.org
9. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006; 24: 342-7.
10. Valerio-Ureña J, et al. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Méx* 2010; 75: 36-41.
11. Schmulson M, Lopez-Colombo A, Mendoza-Gomez A, et al. The Rome III Adult Questionnaire in Spanish-Mexico has a low sensitivity for identifying IBS and higher sensitivity for uninvestigated dyspepsia. *Gastroenterology* 2012;142 Suppl. 1. S-829.
12. Amieva-Balmori M, et al. Síndrome de intestino irritable en México. Estudio nacional utilizando cuestionario modular Roma III. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79 (supl 2): 22-3.

13. López-Colombo A, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: A population-based study. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 60617.
14. Carmona-Sánchez R et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81: 149-167.
15. Amieva-Balmori M, Remes-Troche JM. Epidemiología del síndrome de intestino irritable en México. En: Remes-Troche JM editor. *Síntomas gastrointestinales en México –Un estudio epidemiológico- SIGAME*. 1ª ed. México: Editorial ASECOM; 2015: 83-98.
16. Quigley E, Abel-Hamid H, Barbara G, et al. A global perspective on irritable bowel syndrome. A Consensus Statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 356-65.
17. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1665-73.
18. Fosado-Gayosso M, et al. Asociación entre ansiedad y calidad de vida en los diferentes subgrupos de síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76: 295-301.
19. Aronsson G, Gustafsson K, Dallner M. Sick but yet at work. An empirical study of sickness presenteeism. *J Epidemiol Comm Health* 2000; 54: 502-509.
20. Inadomi JM, Fennerty MB, Bjorkman D. Systematic review: the economic impact of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:671-82.
21. Paré P, Gray J, Lam S, et al. Health related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. *Clin Ther* 2006; 28: 1726-35.
22. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 956-62.
23. Canavan C, et al. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034.
24. Talley NJ, Holtmann G, Agneus L, Jones M. Gastrointestinal symptoms and subjects cluster into distinct upper and lower groupings in the community: a four nations study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1439-47.
25. Locke GR III, et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 29-34.
26. S Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Haastrup PF, Larsen PV, Søndergaard J, Jarbøl DE. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:162-9.
27. Yao X, Yang YS, Cui LH, et al. The overlap of upper functional gastrointestinal disorders with irritable bowel syndrome in Chinese outpatients: A multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:1584-93.
28. Siah KT, Wong RK, Whitehead W. Chronic constipation and constipation-predominant IBS: Separate and distinct disorders or a spectrum of disease? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016; 12: 171-8.
29. Gómez-Escudero. Epidemiología del síndrome de intestino irritable en México. En: Remes-Troche JM editor. *Síntomas gastrointestinales en México –Un estudio epidemiológico- SIGAME*. 1ª ed. México: Editorial ASECOM; 2015: 161-177.

FISIOPATOLOGÍA

Desde la primera descripción del síndrome de intestino irritable hace casi un siglo, se han identificado múltiples factores de riesgo y comorbilidades asociadas. De la misma manera, se han descrito muchos mecanismos fisiopatológicos y, aunque ninguno de ellos explica por sí mismo la evolución de la enfermedad, su conocimiento ha permitido ampliar los blancos terapéuticos para aliviar este trastorno. Estos mecanismos incluyen la microbiota, la inflamación, la motilidad e hipersensibilidad visceral, factores psicológicos y psicosociales, la dieta, así como factores genéticos.

Fisiopatología del síndrome de intestino irritable

Ramón Carmona-Sánchez

ANTECEDENTES

El síndrome de intestino irritable es una enfermedad de alta prevalencia mundial, que afecta de manera muy importante la calidad de vida de los pacientes y cuya atención implica un alto costo económico.¹ Desde su primera descripción, hace casi un siglo,² se han identificado múltiples factores de riesgo y comorbilidades asociadas. De la misma forma, se han descrito muchos mecanismos fisiopatológicos y, aunque ninguno de ellos explica por sí mismo la evolución de la enfermedad, su conocimiento ha permitido ampliar los blancos terapéuticos para aliviar este trastorno (**Cuadro 1**).

La microbiota

El interés por la microbiota intestinal y su relación con múltiples enfermedades digestivas ha crecido en forma exponencial en los últimos años. Desde hace varias décadas se reconoce que los pacientes con infecciones gastrointestinales tienen mayor riesgo de padecer el síndrome de intestino irritable luego del evento infeccioso agudo³ y los estudios de cohorte han confirmado que la prevalencia del síndrome de intestino irritable aumenta luego de brotes disentéricos, lo que se conoce como síndrome de intestino irritable posinfeccioso.⁴ El síndrome de intestino irritable que se inicia luego de infecciones entéricas se ha demostrado por bacterias, virus, parásitos y helmintos, y se calcula que la incidencia es de 10%, con riesgo seis veces mayor en comparación con controles.⁵ Pero el riesgo no es uniforme y se incrementa en edad temprana, en mujeres, cuando coexiste ansiedad y cuadros entéricos prolongados.⁶ En tiempos más recientes, diversos estudios han demostrado la existencia de sobrepoblación bacteriana (SIBO por sus siglas en inglés) y de alteraciones cuantitativas y cualitativas en la microbiota intestinal y fecal en pacientes con síndrome de intestino irritable.⁷ La mayor parte de las investigaciones apoya la noción de que la composición de la microbiota luminal y mucosa difiere entre

Unidad de Medicina Ambulatoria
Christus Muguerza, San Luis Potosí,
SLP, México.

Correspondencia
rcarmonas1@prodigy.net.mx

Cuadro 1. Factores fisiopatológicos que intervienen en el síndrome de intestino irritable y su aplicación como blanco terapéutico

Factor	A favor...	En contra...	Opción terapéutica
Inflamación e infección	Muchos pacientes padecen síndrome de intestino irritable luego de infecciones entéricas	La mayoría de los sujetos afectados por infecciones entéricas no padecen posteriormente síndrome de intestino irritable	Antibióticos no absorbibles
Disbiosis	Se ha encontrado un patrón de microbiota diferente con síndrome de intestino irritable	Ninguno de los patrones es característico de la enfermedad	Probióticos y antibióticos
Alteraciones motoras	Se han encontrado múltiples alteraciones motoras	Ninguna alteración es específica del síndrome de intestino irritable	Antiespasmódicos y anticolinérgicos
Alteraciones sensitivas	La hiperalgesia visceral es un fenómeno que se observa prácticamente en todos los trastornos funcionales digestivos, en especial en el síndrome de intestino irritable	Fenómeno de difícil detección y medición en la práctica diaria	Antidepresivos tricíclicos
Alteraciones secretoras	La malabsorción de azúcares y sales biliares se ha encontrado en algunos enfermos	Su detección es difícil en la práctica cotidiana y su control no siempre correlaciona con alivio de los síntomas	Restricciones dietéticas. Colestiramina
Factores psicosociales	Alta prevalencia de ansiedad, depresión y somatización en pacientes con síndrome de intestino irritable	No existe un trastorno psiquiátrico característico del síndrome de intestino irritable y no se ha demostrado asociación causa-efecto	Antidepresivos tricíclicos
Dieta	La mayoría de los enfermos asocian sus síntomas con la dieta y dicha asociación es admisible	A mayor restricción de la dieta, menor apego y menor calidad de vida	Dieta baja en FODMAP y otras restricciones
Genética	Agregación familiar, concordancia entre gemelos	No se han encontrado genes específicos de la enfermedad	No existe

FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

subgrupos específicos de enfermos con síndrome de intestino irritable en comparación con controles sanos⁸ y la perturbación mejor documentada es la pérdida de la diversidad microbiana. Este desequilibrio en el ecosistema microbiano, conocido como disbiosis, se ha relacionado no solo con el síndrome de intestino irritable sino con muchas otras enfermedades digestivas y sistémicas, y se ha convertido en un blanco terapéutico potencial.^{8,9}

En los últimos años ha habido un interés creciente en la manipulación de la microbiota mediante la prescripción de antibióticos y probióticos para el tratamiento del síndrome de intestino irritable. A pesar de todo lo anterior, existen algunas controversias no resueltas acerca del tema porque el síndrome de intestino irritable posinfeccioso explica sólo la minoría de los casos de síndrome de intestino irritable y no todos los pacientes con este síndrome tienen sobrepopulación bacteriana. Las alteraciones de la microbiota y la existencia de sobrepopulación bacteriana se han detectado mediante el auxilio de técnicas muy variables

con resultados no reproducibles, además de que la ganancia terapéutica obtenida con la administración de antibióticos y probióticos es austera y no ha superado a otras opciones terapéuticas existentes.⁷ Es indudable que la microbiota intestinal juega un papel decisivo en la salud y enfermedad y ofrece un campo muy amplio de investigación y de posibilidades terapéuticas que apenas estamos explorando.¹⁰

La inflamación

La inflamación, como factor fisiopatológico en el síndrome de intestino irritable, se relaciona estrechamente con las alteraciones de la microbiota. La evidencia del papel de la inflamación en la generación del síndrome de intestino irritable surgió de la detección objetiva de la infiltración de células inflamatorias en la mucosa intestinal de estos enfermos que no se limita al incremento de la densidad celular, sino a una notable activación inmunológica. Esta infiltración se ve favorecida por la mayor permeabilidad epitelial que abate la barrera de defensa intestinal y que se ha observado con mayor frecuencia en sujetos con síndrome de intestino irritable. Se ha informado baja expresión de E-caderina, proteína de las uniones estrechas implicada en la regulación de la permeabilidad paracelular, en la mucosa colónica de pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea o de patrón mixto.¹¹ Esto se traduce en inflamación de bajo grado que se caracteriza, principalmente, por incremento en los linfocitos T intraepiteliales, mastocitos y células enterocromafines, cuyo origen es multifactorial.¹² Estudios subsecuentes demostraron que el proceso inflamatorio se extiende a compartimientos mioneurales y otros han confirmado un perfil proinflamatorio en sangre periférica caracterizado por concentraciones destacadas de interleucinas específicas.¹³

Los individuos con síndrome de intestino irritable suelen tener menores concentraciones de la citocina antiinflamatoria (IL-10) que quienes no padecen esta enfermedad.

Las citocinas son importantes moduladores de la respuesta inmunitaria y de la reacción inflamatoria, por lo que juegan un papel decisivo en la inflamación intestinal. La producción de citocinas puede verse afectada por polimorfismos genéticos que codifican estos moduladores, de manera que la predisposición genética para producir mayor o menor cantidad de una citocina específica puede hacer más o menos susceptible a un sujeto a padecer la enfermedad. Éste es el caso de la IL-10, citocina antiinflamatoria cuyas concentraciones séricas se han detectado significativamente más bajas en pacientes con síndrome de intestino irritable en comparación con controles y cuyos polimorfismos parecen conferir mayor susceptibilidad a padecer esta enfermedad en algunos grupos étnicos.¹⁴

A pesar de la innegable participación de la inflamación en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable, éste no es un fenómeno

generalizado ni uniforme, no se manifiesta por igual en todos los pacientes con síndrome de intestino irritable, no existe un perfil inmunológico definido en la enfermedad y los intentos por tratar este trastorno con antiinflamatorios y medidas que inhiban la migración y activación celular no han tenido el éxito deseado.¹⁵

La motilidad y la hipersensibilidad visceral

En los pacientes con síndrome de intestino irritable se han identificado múltiples alteraciones de la motilidad intestinal. Se ha observado que estos enfermos tienen incremento en la frecuencia de las ondas de contracción de gran amplitud, respuesta motora posprandial exagerada y prolongada, así como tono muscular anormal del recto-sigmoides con atenuación del reflejo colorrectal. La motilidad se ve afectada por otros factores, como la producción de metano por la microbiota. Pero las alteraciones motoras no se limitan al colon. Por ejemplo, algunos de los enfermos con síndrome de intestino irritable muestran mayor afectación funcional del esfínter inferior y del tercio distal del esófago que la observada en pacientes con lupus o esclerosis sistémica.¹⁶ También se ha encontrado retraso en el vaciamiento gástrico e incremento en la retro-peristalsis duodenal de algunos pacientes con síndrome de intestino irritable.¹⁷ Estas alteraciones motoras se reflejan clínicamente en la generación de síntomas y pueden ser la explicación de la elevada frecuencia de sobreposición sintomática entre el síndrome de intestino irritable con otros trastornos funcionales.¹⁸ Las alteraciones motoras son uno de los blancos terapéuticos más utilizados en el tratamiento del síndrome de intestino irritable,¹⁹ aunque se reconoce que no existe un trastorno motor específico o característico de esta enfermedad.

Algunos pacientes que padecen síndrome de intestino irritable tienen mayor afectación funcional del esfínter inferior y del tercio distal del esófago que quienes padecen lupus o esclerosis sistémica.

La hipersensibilidad visceral es un factor fisiopatológico común a la mayor parte de los trastornos de la interacción cerebro-intestino e, incluso, se ha propuesto como marcador biológico de estas enfermedades.²⁰ Su existencia depende de múltiples factores que van desde la mayor expresión de receptores de capsaicina, serotonina, hormona liberadora de corticotropina, purinérgicos y otros receptores de inflamación y permeabilidad intestinal, producción de los neurotransmisores y péptidos intestinales que activan tales receptores²¹⁻²³ hasta alteraciones en el procesamiento central de las señales nociceptivas influidas por factores psicológicos como el estrés.²⁴

Las células intersticiales de Cajal surgieron recientemente como un factor relevante en el síndrome de intestino irritable porque actúan como mecano-receptores, mediadores de señales neuronales entre las células de músculo liso, así como generadores y reguladores de

la propagación de las ondas lentas de contracción intestinal. Se ha observado mayor expresión de receptores de serotonina y receptores purinérgicos en las células intersticiales de Cajal y se ha detectado un papel relevante de estas células en las alteraciones en la neurotransmisión colinérgica y nitroérgica, así como en la interacción con hormonas gastrointestinales.²⁵ En modelos experimentales de síndrome de intestino irritable posinfeccioso las alteraciones en las células intersticiales de Cajal parecen tener repercusiones en la motilidad intestinal.²⁶

A pesar de las claras evidencias acerca del papel de la dismotilidad en el síndrome de intestino irritable, debemos reconocer que no existe un patrón motor que caracterice este síndrome. La hipersensibilidad visceral no se observa en todos los enfermos con síndrome de intestino irritable y aún sabemos poco acerca de las alteraciones en la densidad o funcionamiento de las células intersticiales de Cajal en pacientes con esta enfermedad. El tratamiento orientado a revertir estos defectos no ha mostrado beneficio superior a otras opciones terapéuticas.

Factores psicológicos y psicosociales

El estrés, los rasgos psicossomáticos y las comorbilidades psicológicas son inherentes al síndrome de intestino irritable. Muchos factores psicosociales y situaciones estresantes en la infancia y a lo largo de la vida se han asociado con el síndrome de intestino irritable, como: las relaciones familiares patológicas, divorcios, fracasos laborales, pleitos legales, problemas de vivienda, entre otros.²⁷ El abuso físico, sexual y emocional se asocia con síntomas más graves y menor calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable.²⁸ Los periodos sintomáticos del síndrome de intestino irritable son frecuentemente exacerbados y modificados y se asocian con comorbilidades psicológicas, como ansiedad, depresión, somatización e hipocondriasis. Los niveles de ansiedad y depresión influyen directamente en la secreción de hormonas gastrointestinales que afectan la sensibilidad y la motilidad intestinal.²⁹ La asociación con migraña, fibromialgia, cistitis intersticial, lumbalgia, dispareunia, dolor pélvico y fatiga crónicas sugiere que todos estos trastornos se ubican en un mismo espectro de síndromes dolorosos centrales o de sensibilización central.³⁰ Sin embargo, se reconoce que las asociaciones de los trastornos psicológicos con el síndrome de intestino irritable son bastante inespecíficas³¹ y que no existe una relación directa entre la gravedad de los síntomas intestinales y la sensación de salud general.³² Quizá por esto el tratamiento con psicofármacos y las intervenciones psicológicas no son tan efectivas como pudiera suponerse en esta enfermedad.

El estrés que genera la vida cotidiana altera las relaciones familiares, laborales y sociales y éstas, a su vez, son origen común del síndrome de intestino irritable.

Dieta

La gran mayoría de los enfermos con síndrome de intestino irritable asocian el inicio o la exacerbación de sus síntomas con la dieta y ésta puede generar malestares a través de diferentes mecanismos, como alergias e intolerancias, malabsorción de carbohidratos, fermentación de algunos de sus elementos y alteraciones de la microbiota secundarias al consumo de alimentos.^{33,34} Existen evidencias objetivas que apoyan la relevancia de la dieta en la generación y control sintomático en el síndrome de intestino irritable. Se ha encontrado que la dieta basada en la exclusión de alimentos que causan concentraciones elevadas de IgG reduce los síntomas de manera significativa comparada con una dieta simulada.³⁵ Una elevada proporción de pacientes con síndrome de intestino irritable se describen a sí mismos como intolerantes a la lactosa y esta intolerancia puede detectarse de manera objetiva incluso en 90% de pacientes con síndrome de intestino irritable y predominio de diarrea.^{36,37} La mitad de los pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tiene intolerancia a la fructosa, uno de los azúcares más utilizados en la industria alimentaria actual.³⁸ En los últimos años ha habido creciente interés en el papel de los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP por sus siglas en inglés) en el síndrome de intestino irritable y se ha demostrado que una dieta baja en estos elementos reduce los síntomas de la enfermedad en comparación con las recomendaciones dietéticas tradicionales.³⁹ La fibra insoluble incrementa la distensión y el dolor abdominal en estos enfermos sin importar que mejore la frecuencia de las evacuaciones. Sin duda, la interacción de la dieta con el funcionamiento digestivo es extremadamente compleja, lo que hace que el efecto benéfico de las modificaciones dietéticas no sea universal ni uniforme para todos los enfermos con síndrome de intestino irritable.

La mitad de los pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tiene intolerancia a la fructosa, uno de los azúcares más utilizados en la industria alimentaria actual.

Factores genéticos

Estudios familiares han demostrado que el dolor abdominal o los malestares intestinales en algún familiar de primer grado se asocian estrechamente con el síndrome de intestino irritable.⁴⁰ La agregación familiar se ha demostrado en el síndrome de intestino irritable porque 50% de los enfermos tienen, al menos, un familiar con el trastorno y el riesgo de padecer síndrome de intestino irritable es 2.75 veces mayor entre familiares en comparación con controles.⁴¹ La falta de asociación entre esposos y algunos estudios acerca de polimorfismos genéticos seleccionados hace pensar en la posible susceptibilidad genética en algunos sujetos con síndrome de intestino irritable. Algunos estudios han demostrado asociación entre el síndrome de intestino irritable y

polimorfismos del gen transportador de la serotonina y otros sugieren cierta predisposición genética a tener un patrón alterado en la producción de interleucinas inflamatorias, pero los resultados no han sido consistentes. Los estudios llevados a cabo en gemelos han demostrado mayor concordancia entre los monocigóticos en comparación con los dicigóticos.⁴² Sin embargo, otros estudios demostraron que el factor predictor independiente más fuerte de la aparición de la enfermedad es tener un padre con síndrome de intestino irritable,⁴³ lo que ha hecho pensar que el ambiente familiar, las conductas sociales aprendidas y la agregación de otros factores, como la somatización, pueden jugar un papel más relevante que los genes en la aparición del síndrome.⁴⁴

CONCLUSIÓN

Con todo lo anterior queda claro que no es posible determinar cuál es el factor causal del síndrome de intestino irritable. No existen factores fisiopatológicos independientes y todos interaccionan entre sí (**Figura 1**). El avance más importante que se ha registrado en el conocimiento de la fisiopatogenia del síndrome de intestino irritable en los últimos años es el reconocimiento de las interacciones complejas entre los diferentes factores que afectan la esfera biológica, psíquica y social, que resultan en la expresión de la enfermedad. Estas interacciones son multidirec-

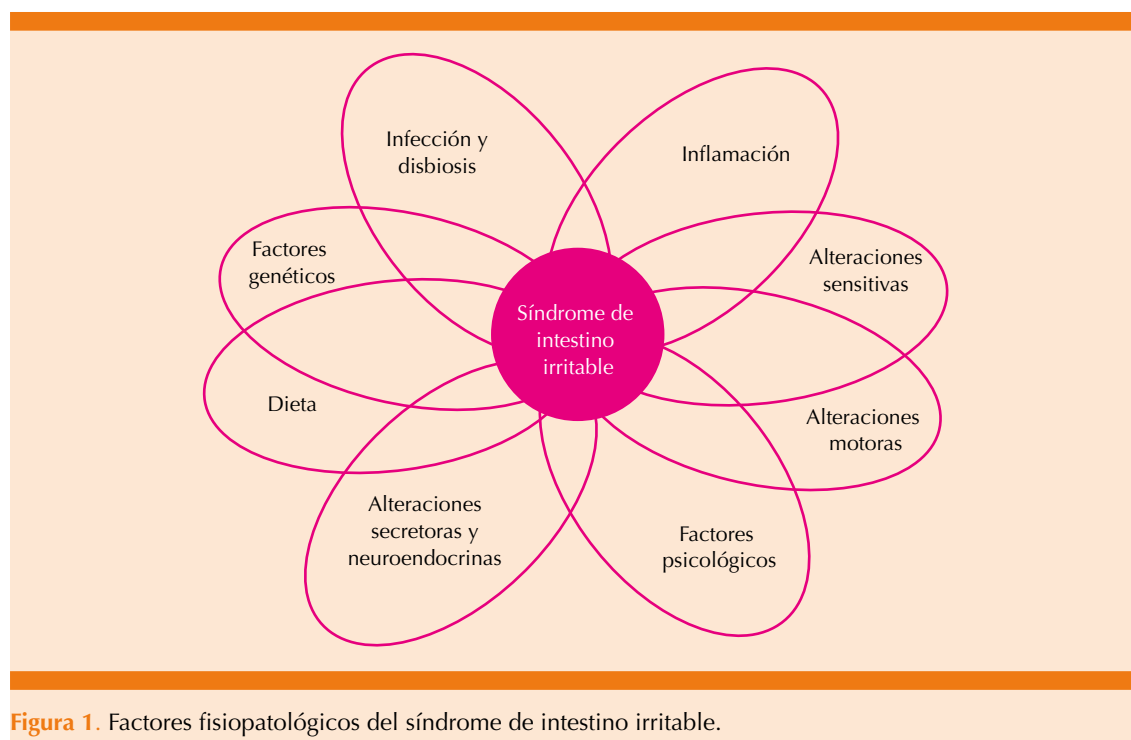


Figura 1. Factores fisiopatológicos del síndrome de intestino irritable.

cionales. El concepto de la interacción cerebro-intestino insiste en la estrecha comunicación a nivel sensitivo, motor y neuroendocrino, extendiéndose al sistema inmunológico e involucrando a la microbiota intestinal. Todo ello influido por el ambiente familiar y social en sujetos que muy probablemente tengan alguna susceptibilidad genética.

REFERENCIAS

1. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71-80.
2. Powell R. On certain painful afflictions of the intestinal canal. *Med Trans Roy Coll Phys* 1918;6:106-117.
3. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-9.
4. Marshall JA, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006;131:445-50.
5. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44.
6. Kanazawa M, Fukudo S. Relationship between infectious gastroenteritis and irritable bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol* 2014;7:14-8.
7. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, y cols. Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:96-134.
8. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:2219-41.
9. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:71-83.
10. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:240-8.
11. Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:296-302.
12. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016;22:2242-55.
13. Turcotte JF, Kao D, Mah SJ, Claggett B, et al. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013;77:624-30.
14. Qin SY, Jiang HX, Lu DH, Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:9472-9480.
15. Barbara G, Cremon C, Annese V, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2016;65:82-90.
16. Thomaidis T, Goetz M, Gregor SP, Hoffman A, et al. Irritable bowel syndrome and organic diseases: a comparative analysis of esophageal motility. *World J Gastroenterol* 2013;19:6408-15.
17. Dupont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, Dupont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014;89:119-123.
18. Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:521-31.

19. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:6031-43.
20. Nozu T, Okumura T. Visceral sensation and irritable bowel syndrome; with special reference to comparison with functional abdominal pain syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):122-7.
21. van Wanrooij SJ, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vanbrabant W, et al. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol* 2014;109:99-109.
22. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):119-21.
23. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dothel G, et al. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:308-15.
24. Keszthelyi D, Troost FJ, Simrén M, Ludidi S, et al. Revisiting concepts of visceral nociception in irritable bowel syndrome. *Eur J Pain* 2012;16:1444-54.
25. Eshraghian A, Eshraghian H. Interstitial cells of Cajal: a novel hypothesis for the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Can J Gastroenterol* 2011;25:277-9.
26. Yang B, Zhou XC, Lan C. Impact of the alterations in the interstitial cells of Cajal on intestinal motility in post-infection irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2015;11:2735-40.
27. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:131-9.
28. Kanuri N, Cassell B, Bruce SE, et al. The impact of abuse and mood on bowel symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome (IBS). *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1508-17.
29. Han B. Correlation between gastrointestinal hormones and anxiety-depressive states in irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2013;6:715-720.
30. Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners? *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:301-11.
31. Dragoş D, Ionescu O, Ojog DG, Tănăsescu MD. Psychoemotional features in irritable bowel syndrome. *J Med Life* 2012;5:398-409.
32. Lackner JM, Gudleski GD, Thakur ER, Stewart TJ, Iacobucci GJ, Spiegel BM. The impact of physical complaints, social environment, and psychological functioning on IBS patients' health perceptions: Looking beyond GI symptom severity. *Am J Gastroenterol* 2014;109:224-33.
33. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol* 2014;20:8837-45.
34. Thomas A, Quigley EM. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:166-71.
35. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-64.
36. Dainese R, Casellas F, Mariné-Barjoan E, et al. Perception of lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1167-75.
37. Yang J, Deng Y, Chu H, et al. The prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:262-268.
38. Reyes-Huerta JU, de la Cruz-Patiño E, Ramírez-Gutiérrez de Velasco A, Zamudio C y col. Intolerancia a la fructosa en pacientes con síndrome de intestino irritable; un estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:405-11.
39. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-1407.
40. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ 3rd. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000;75:907-12.

41. Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:833-41.
42. Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015;21:11353-61.
43. 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;121:799-804.

DIAGNÓSTICO

Hasta hace algún tiempo, el diagnóstico del síndrome de intestino irritable solía establecerse por exclusión de otros posibles padecimientos de manifestación clínica similar, lo que hacía que el proceso fuera prolongado y costoso para los pacientes e instituciones de salud. A partir de la aparición de los criterios de Manning se han propuesto diversos criterios clínicos con el propósito de establecer un diagnóstico positivo basado en los síntomas, con el fin de acelerar y reducir el costo del diagnóstico. En la actualidad los criterios de Roma en sus diferentes versiones gozan de la más amplia aceptación y uso y están en constante revisión, lo que ha permitido mejorar la definición de los trastornos y establecer su existencia con mayor precisión.

Diagnóstico de pacientes con síndrome de intestino irritable

Ramón Carmona-Sánchez

ANTECEDENTES

El síndrome de intestino irritable representa retos particulares en el proceso diagnóstico porque se manifiesta como un grupo inespecífico de síntomas que pueden ser comunes a otros padecimientos. Además, su alta prevalencia puede hacer que coincida con otros padecimientos frecuentes en la población general y la sobreposición con otras enfermedades es frecuente. Su carácter crónico y recurrente, la dificultad para alcanzar alivio adecuado y la personalidad ansiosa y demandante de los pacientes hacen que el médico mantenga un cierto nivel de duda acerca de si esos malestares son producto de una enfermedad funcional o pueden ser indicio de algún padecimiento grave, incluso cáncer. El diagnóstico preciso del síndrome de intestino irritable permite aliviar la incertidumbre del paciente, evitar estudios diagnósticos y cirugías innecesarios, seleccionar mejor el tratamiento y reducir sus efectos adversos.

Estudio del paciente con sospecha de síndrome de intestino irritable

El primer paso en todo paciente con sospecha de la enfermedad es hacer una cuidadosa historia clínica y una exploración física completa. Se debe tomar el tiempo y procurar un ambiente adecuado para establecer la empatía que permita explorar aspectos y rasgos psicológicos posiblemente relacionados con la enfermedad. Aunque la exploración física suele ser inespecífica, no deben omitirse aspectos relevantes, como el tacto rectal, sobre todo en pacientes con estreñimiento. Aunque no se ha evaluado ampliamente, la relación médico-paciente tiene, por sí misma, un efecto terapéutico y se ha considerado que quizá es el factor más robusto del efecto placebo en el síndrome de intestino irritable.¹

Unidad de Medicina Ambulatoria
Christus Muguerza, San Luis Potosí,
SLP, México.

Correspondencia
rcarmonas1@prodigy.net.mx

El primer paso es reconocer los datos clínicos que caracterizan al síndrome de intestino irritable y establecer el malestar predominante y motivo de la consulta. El dolor o malestar y distensión abdominal asociados con cambios en la forma de las heces y en los hábitos de evacuación, caracterizan al síndrome de intestino irritable. Además, la historia clínica permite conocer algunas características que apoyan el diagnóstico, como los hábitos de dieta y su relación con los síntomas, los antecedentes de cirugías, síndromes dolorosos asociados (migraña, lumbalgia, dispareunia, dolor pélvico crónico, disfunción de la articulación temporomandibular y disuria), rasgos de ansiedad, depresión o somatización, antecedente familiar de padecimientos digestivos similares y antecedente personal de alta demanda de servicios de salud. Si los datos clínicos obtenidos en la entrevista son comunes a la mayoría de los enfermos con síndrome de intestino irritable, la probabilidad de llegar a un diagnóstico de manera directa y no por exclusión es alta. A este grupo de síntomas con características específicas, cuidadosamente ordenados, se les conoce como *criterios diagnósticos basados en síntomas*.

El segundo paso es establecer los factores de riesgo de enfermedades graves (familiares de primer grado con cáncer de colon o enfermedad inflamatoria, tabaquismo, alcoholismo, consumo de antiinflamatorios, etc.). Al mismo tiempo se debe corroborar la ausencia de datos de alarma porque su sola presencia suele indicar la existencia de enfermedades orgánicas. Se consideran datos de alarma la pérdida de peso involuntaria y significativa (más de 10% del peso habitual en los últimos seis meses), el inicio de los síntomas después de los 50 años de edad, cualquier evidencia de pérdida de sangre o anemia, así como adenopatías y visceromegalia.

El tercer paso es seleccionar de manera individual y juiciosa los exámenes de laboratorio o gabinete que deberán realizarse para cada caso en particular. No existe un grupo de exámenes que deba efectuarse de manera sistemática en todos los casos con sospecha del síndrome de intestino irritable.

Así, el diagnóstico de síndrome de intestino irritable se establece mediante la detección de los síntomas de la enfermedad, la aplicación de criterios clínicos basados en síntomas, la ausencia de datos de alarma o factores de riesgo de enfermedades potencialmente graves y la realización de exámenes seleccionados que permitan detectar padecimientos con manifestación clínica similar (**Figura 1**).¹

El diagnóstico del síndrome de intestino irritable se basa en síntomas que se interpretan en paralelo según los criterios para el diagnóstico porque hasta ahora no hay marcadores biológicos ni exámenes paraclínicos específicos para confirmarlo.

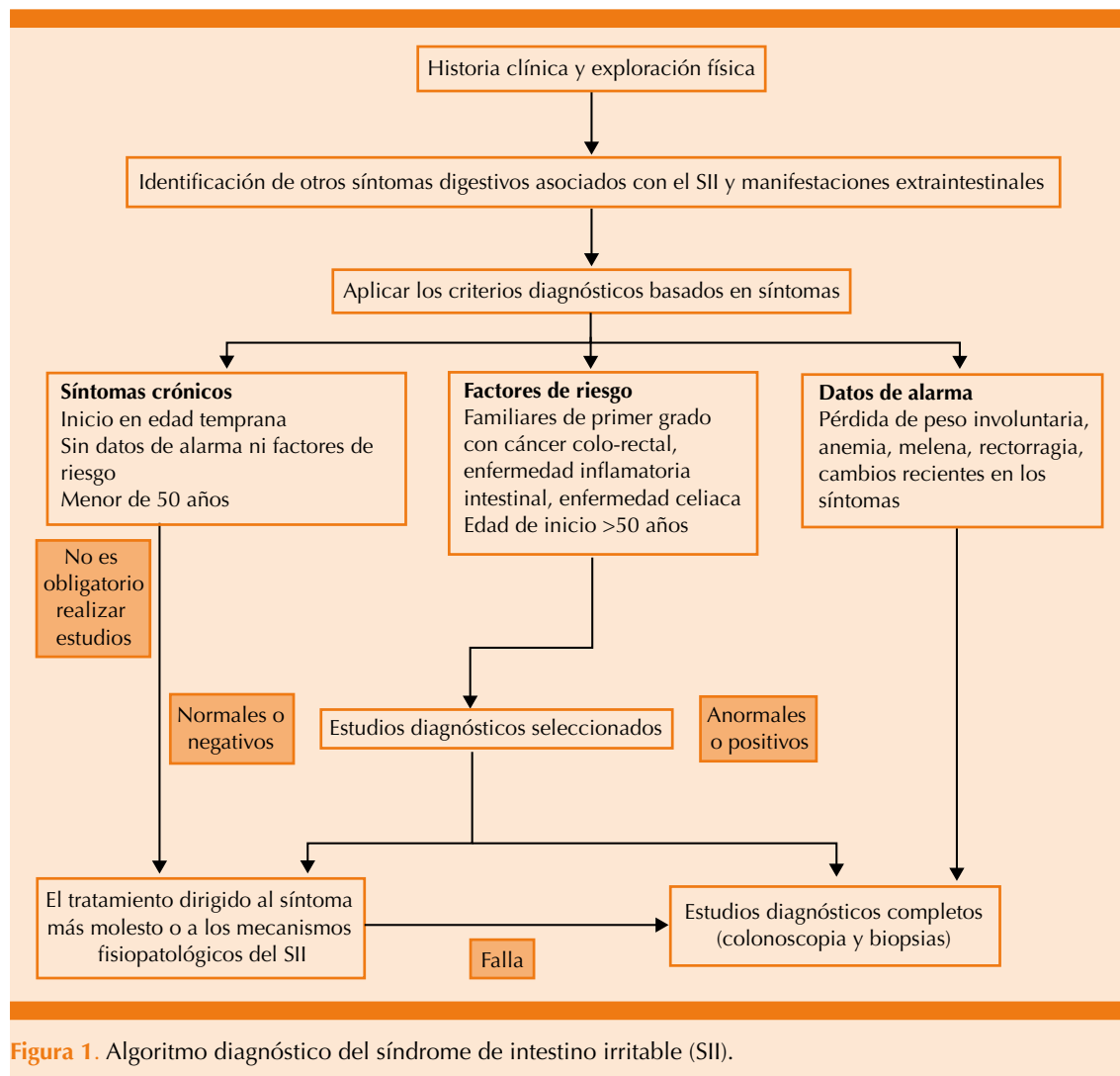


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del síndrome de intestino irritable (SII).

Criterios clínicos basados en síntomas

Desde hace casi medio siglo, los investigadores han intentado definir la existencia del síndrome de intestino irritable con base en el reconocimiento de los datos clínicos, comunes en la mayoría de los pacientes, identificados en estudios epidemiológicos. Manning encontró cuatro síntomas frecuentes en el síndrome de intestino irritable y su combinación dio por resultado los primeros criterios clínicos, aplicados en la investigación clínica de esta enfermedad.² En el decenio de 1980 Kruis y colaboradores³ integraron la realización de exámenes clínicos básicos para establecer el diagnóstico de síndrome de intestino irritable con mayor precisión y fueron los primeros en ser ampliamente evalua-

dos para conocer su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del síndrome de intestino irritable.

Casi al mismo tiempo se desarrolló un consenso de expertos que trabajaron en la definición de los criterios clínicos del síndrome de intestino irritable y otros trastornos funcionales, conocidos como criterios de Roma.⁴ Estos criterios se organizaron por regiones anatómicas, lo que permitió establecer definiciones y subgrupos de los diversos trastornos funcionales que afectan al aparato digestivo, tal y como los conocemos hasta ahora. Sus clasificaciones se publicaron como criterios de Roma II en septiembre de 1999⁵ y su tercera versión apareció en 2006 como criterios de Roma III.⁶ La versión más reciente se dio a conocer en mayo de 2016 y son los criterios de Roma IV. Los criterios de Roma son elaborados, modificados y promovidos por la Fundación de Roma, una organización internacional científica con fines de investigación y educación, que promueve el conocimiento global y legitimización de los trastornos funcionales digestivos.

Los criterios de Roma en sus diferentes versiones gozan actualmente de la más amplia aceptación y uso y están en constante revisión, lo que ha permitido mejorar la definición de los trastornos y establecer su existencia con mayor precisión. Las diferentes versiones de los criterios de Roma han modificado los parámetros, como el tiempo durante el cual los enfermos deben manifestar sus malestares y el umbral de sus molestias, con el fin de incluir a mayor número de pacientes en la clasificación correspondiente. También han modificado la forma como se subclasifican, lo que ha repercutido en la manera como entendemos estas enfermedades y cómo se seleccionan los tratamientos iniciales. Otras aportaciones de las diferentes versiones de los criterios de Roma han sido la introducción de criterios diagnósticos específicos para niños y ancianos, el diseño del perfil multidimensional que permite ampliar la visión de estos trastornos y la inclusión de materiales adicionales, como la escala de Bristol, escala visual que correlaciona la forma de las evacuaciones con el tránsito colónico, lo que permite estimar de manera fácil y práctica los hábitos de evacuación de los pacientes.

La versión IV de los criterios de Roma aporta una nueva definición de los trastornos funcionales digestivos, ya que ahora se consideran “trastornos de la interacción cerebro-intestino” y los define como padecimientos caracterizados por diversas combinaciones de síntomas gastrointestinales causados en mayor o menor medida por la combinación de alteraciones de la motilidad, de la función inmunológica, de las alteraciones de la barrera intestinal, de la hipersensibilidad visceral, de las alteraciones de la microbiota intestinal y de la existencia de in-

La evolución de los distintos criterios de Roma se ha refinado al punto de aportar más elementos para entender la enfermedad y elegir el tratamiento ideal para cada paciente.

inflamación de bajo grado y del procesamiento por el sistema nervioso.⁷ Los criterios de Roma IV introducen también un cambio conceptual, al limitar el término “funcional” que por mucho tiempo ha estigmatizado a los enfermos quienes con frecuencia son encasillados con trastornos psicológicos o rasgos psiquiátricos.

Los médicos y pacientes consideran que estas enfermedades son menos legítimas al no encontrarse un defecto estructural que explique los malestares (por ejemplo, una úlcera péptica o un tumor) y ha propiciado que se minimice su importancia dejando de lado el gran deterioro de la calidad de vida que el síndrome de intestino irritable causa. Los criterios de Roma IV también reconocen el amplio espectro de la manifestación clínica de estos trastornos y la sobreposición que frecuentemente se observa en la práctica diaria. Este traslape sintomático se observa no sólo entre los subtipos de síndrome de intestino irritable, con predominio de estreñimiento, diarrea o mixto, sino también entre otros trastornos funcionales, como la dispepsia y el síndrome de intestino irritable.⁸ Asimismo, en esta versión de los criterios se introdujeron nuevas enfermedades, que si bien no son verdaderos trastornos funcionales, cumplen con la definición de ser producidas por las alteraciones de la interacción cerebro-intestino e incluyen la hiperalgesia gastrointestinal inducida por opioides, el estreñimiento inducido por opioides y la heperemesis por cannabinoides.⁹

Los criterios de Roma IV modificaron los requisitos para establecer el diagnóstico de la enfermedad: introdujeron cambios en la temporalidad y frecuencia de los síntomas.

En el síndrome de intestino irritable, Roma IV modificó los criterios diagnósticos para establecer la existencia de la enfermedad. Se introdujeron cambios en la temporalidad y frecuencia de los síntomas.⁷ En la versión previa se requería la existencia de los síntomas al menos tres días por mes, mientras que ahora se requiere al menos una vez por semana. También se eliminó el término “malestar” al hacer referencia a uno de los síntomas del síndrome y dejó solo el término “dolor”. Finalmente, se eliminó el alivio sintomático con la defecación y se dejó solo la asociación de los síntomas con la defecación. Todas estas características se hicieron con el objetivo de clasificar mejor a los enfermos con síndrome de intestino irritable (**Cuadro 1**).

Limitaciones de los criterios diagnósticos basados en síntomas

Los criterios diagnósticos permiten establecer el diagnóstico positivo del síndrome de intestino irritable en los enfermos sin datos de alarma y sin factores de riesgo, además de que ayudan a seleccionar la mejor alternativa de tratamiento inicial.¹ A pesar de su innegable utilidad, sus limitaciones son bien reconocidas. La sensibilidad y especificidad de los criterios basados en síntomas son variables y

Cuadro 1. Comparación de las diversas versiones de los criterios de Roma

Versión	Criterios de Roma
Roma I	Síntomas continuos o recurrentes de dolor abdominal que se alivia con la defecación o asociado con cambios en la frecuencia y consistencia de las heces, alteraciones en la defecación (o ambos) [dos o más de los siguientes datos]: 1. Frecuencia alterada 2. Forma alterada 3. Urgencia 4. Sensación de evacuación incompleta 5. Moco, usualmente con distensión abdominal
Roma II	Al menos 12 semanas durante los 12 meses previos de dolor o malestar abdominal con dos de los siguientes: 1. Alivio con la evacuación 2. Se asocia con cambios en la frecuencia de las evacuaciones 3. Se asocia con cambios en la consistencia de las evacuaciones Criterios de apoyo: menos de tres evacuaciones a la semana, más de tres evacuaciones al día, escíbalos, evacuaciones líquidas, pujo, urgencia, moco, tenesmo, llenura, distensión o inflamación
Roma III	Dolor o malestar abdominal recurrente al menos tres días al mes en los últimos tres meses asociados con dos o más de los siguientes: 1. Alivio con la evacuación 2. Su inicio se asocia con cambios en la frecuencia de las evacuaciones 3. Se asocia con cambios en la forma (apariencia) de las heces Los criterios deben cumplirse durante al menos tres meses, cuyos síntomas hayan iniciado al menos seis meses antes del diagnóstico
Roma IV	Dolor abdominal recurrente, al menos un día por semana en los últimos tres meses, asociado con dos o más de los siguientes criterios: 1. Relacionado con la defecación 2. Asociado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones 3. Asociado con cambios en la forma (apariencia) de las evacuaciones Los criterios deben cumplirse durante al menos tres meses, cuyos síntomas hayan iniciado al menos seis meses antes del diagnóstico

Modificado de las referencias 4 a 7.

se calcula que 1 de cada 12 enfermos con criterios de síndrome de intestino irritable (Roma III) sin datos de alarma tienen cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, una proporción considerable de sujetos con enfermedades orgánicas cumple cabalmente con los criterios diagnósticos de síndrome de intestino irritable.¹⁰⁻¹² Otros estudios han demostrado la dificultad que los criterios tienen para diferenciar padecimientos con características clínicas similares. Tal es el caso de la superposición entre síndrome de intestino irritable y colitis microscópica. Se ha demostrado que 1 de cada 5 enfermos con criterios de Roma II de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea en realidad tienen colitis microscópica.¹³ Por el contrario, más de la mitad de los enfermos con colitis microscópica cumplen criterios clínicos de síndrome de intestino irritable.¹⁴

Investigación limitada

Se ha recomendado practicar un mínimo de pruebas diagnósticas con el fin de descartar enfermedades orgánicas potencialmente graves y confirmar el síndrome de intestino irritable. Esto se conoce como “investigación limitada”. No existe un acuerdo generalizado de qué pruebas realizar y se reconoce que su uso debe ser juicioso e individualizado. Algunos estudios en los que se han efectuado exámenes de manera sistemática en todos los sujetos con criterios clínicos de síndrome de intestino irritable demostraron frecuencia elevada de resultados anormales.¹⁵ Sin embargo, la detección de estas enfermedades no descarta trastornos funcionales, no garantiza el control sintomático ni modifica el comportamiento clínico del síndrome de intestino irritable.¹⁶

No existe evidencia suficiente para recomendar la realización de un grupo estándar de pruebas diagnósticas en todos los pacientes que cumplen criterios de síndrome de intestino irritable basados en síntomas y estas pruebas deben hacerse de manera selectiva. La selección de las pruebas diagnósticas debe hacerse en forma individual considerando las características clínicas del síndrome de intestino irritable y la probabilidad de enfermedades orgánicas.⁹ Así, una biometría hemática completa, la determinación de proteína C reactiva o calprotectina fecal pueden ser útiles ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. Los anticuerpos para detectar enfermedad celiaca son recomendables en sujetos con criterios clínicos de síndrome de intestino irritable con diarrea y en síndrome de intestino irritable con síntomas resistentes.¹

La minuciosidad y precisión de la historia clínica son decisivas para saber qué estudios deben indicarse, o si no hacen falta, antes de establecer el diagnóstico.

La colonoscopia debe practicarse en pacientes con criterios de síndrome de intestino irritable y factores de riesgo de cáncer de colon, inicio de los síntomas en etapas tardías de la vida, cambios en el patrón del hábito intestinal, sangre en heces y en todos los pacientes que no reaccionan favorablemente al tratamiento. En los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea resistente deben tomarse biopsias del colon, aun en ausencia de lesiones, para búsqueda intencionada de colitis microscópica.

Biomarcadores

En los últimos años ha habido un interés creciente en la búsqueda y desarrollo de biomarcadores en los trastornos funcionales digestivos, en especial en el síndrome de intestino irritable. Un biomarcador es un indicador biológico objetivo de función normal, de procesos patológicos o de respuestas farmacológicas ante una intervención terapéutica.⁹ La utilidad potencial de los biomarcadores en el síndrome

de intestino irritable se ha investigado en el diagnóstico diferencial, a través de la detección de enfermedades orgánicas (inflamatorias, infecciosas o neoplásicas) manifestadas con datos clínicos inespecíficos que sustituyan a la “investigación limitada”.¹⁷ Se han estudiado múltiples biomarcadores relacionados con el síndrome de intestino irritable. Los biomarcadores fecales de inflamación, como calprotectina, lactoferrina, entre muchos otros, así como los marcadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva, se han evaluado para establecer el diagnóstico diferencial del síndrome de intestino irritable con enfermedad inflamatoria intestinal, pero no excluyen otros posibles diagnósticos.¹⁷⁻¹⁹ Aun cuando ha habido progresos en el desarrollo de los biomarcadores, es muy poco probable que la identificación de un biomarcador individual explique por completo todo el conjunto de manifestaciones clínicas altamente prevalentes del síndrome de intestino irritable. Hasta este momento los biomarcadores disponibles no son superiores a los criterios basados en síntomas y, por sí solos, no permiten establecer el diagnóstico de síndrome de intestino irritable.²⁰

CONCLUSIONES

El proceso de diagnóstico en un paciente con sospecha de síndrome de intestino irritable implica retos especiales. Establecer el diagnóstico preciso del síndrome de intestino irritable permite aliviar la incertidumbre del paciente, evitar estudios diagnósticos innecesarios, seleccionar el tratamiento inicial y reducir sus efectos adversos. El diagnóstico del síndrome de intestino irritable se establece mediante la detección de criterios clínicos basados en síntomas (por ejemplo, los criterios de Roma), la ausencia de datos de alarma o factores de riesgo de enfermedades graves y mediante la realización de exámenes seleccionados de manera individual.

La sospecha de síndrome de intestino irritable es un paso decisivo; establecer el diagnóstico certero abre la posibilidad de un tratamiento eficaz.

REFERENCIAS

1. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, y cols. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:149-167.
2. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;277:653-4.
3. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984;87:1-7.
4. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-1279.
5. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(Suppl 2):1143-7.
6. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.

7. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;50:1393-1407.
8. Remes-Troche JM, editor. Síntomas gastrointestinales en México –Un estudio epidemiológico- SIGAME. 1ª ed. México: Editorial ASECOM; 2015.
9. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:151-163.
10. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 2013;145:1262-70.
11. Engsbro AL, Begtrup LM, Kjeldsen J, et al. Patients suspected of irritable bowel syndrome- cross-sectional study exploring the sensitivity of Rome III criteria in primary care. *Am J Gastroenterol* 2013;108:972-80.
12. Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG, et al. Systematic review: Accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:695-706.
13. Carmona-Sánchez R, Carrera-Alvarez MA, Pérez-Aguilar RM. Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios de síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx* 2011;76:39-45.
14. Roth B, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms and psychological well-being in patients with microscopic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:27-34.
15. Carmona-Sánchez R. El valor diagnóstico de la investigación limitada en pacientes con síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx* 2004;69:24-29.
16. Carmona-Sánchez R. La detección y tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome de intestino irritable ¿modifica el uso de recursos de salud? *Rev Gastroenterol Méx* 2007;72:222-6.
17. Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol* 2014;20:12144-60.
18. Däbritz J, Musci J, Foell D. Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:363-75.
19. Chang MH, Chou JW, Chen SM, et al. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2014;10:522-6.
20. Sood R, Ford AC. Use of Biomarkers in Irritable Bowel Syndrome: To Predict the Future, Look at the Past. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e116.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen dos tipos de estrategias terapéuticas contra el síndrome de intestino irritable: 1) dirigir el tratamiento al síntoma más molesto para el paciente (dolor, distensión, estreñimiento, diarrea o ambos), y 2) tratar el (los) mecanismo(s) fisiopatológico(s) implicado(s) en la génesis de síntomas (por ejemplo, hipersensibilidad visceral, alteraciones motoras, disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, homeostasia de líquidos, neuroplasticidad). Si bien existen múltiples opciones terapéuticas dirigidas a tratar los principales síntomas del síndrome de intestino irritable, la compleja fisiopatología que implica múltiples vías de transmisión de dolor, receptores intestinales, interacción con microbiota intestinal, infecciones intestinales, activación inmunitaria, inflamación de bajo grado, permeabilidad intestinal e hipersensibilidad visceral, hace virtualmente imposible que un medicamento cubra todas las posibilidades de génesis de síntomas, por lo que el abordaje basado en cada mecanismo fisiopatológico parece ser el futuro del tratamiento. La evidencia actual apoya la prescripción de diferentes medicamentos, aunque el beneficio parece estar restringido a subgrupos de pacientes con subtipos de síndrome de intestino irritable y con síntomas particulares.

Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable

Octavio Gómez-Escudero

ANTECEDENTES

El poco entendimiento del síndrome de intestino irritable, sus síntomas variados, heterogéneos y alternantes, la alta respuesta al placebo y la ausencia de un medicamento que mejore a la mayoría de estos pacientes han generado el ensayo de múltiples fármacos, medidas de dieta, terapias psicológicas e, incluso, medicina alternativa y complementaria, encaminados a tratar los diferentes síntomas y su relación con cada uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos. En la actualidad existen dos tipos de estrategias terapéuticas dirigidas a: 1) tratar el síntoma más molesto para el paciente (dolor, distensión, estreñimiento, diarrea o ambos), y 2) tratar el (los) mecanismo(s) fisiopatológico(s) implicado(s) en la génesis de los síntomas (por ejemplo, hipersensibilidad visceral, alteraciones motoras, disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, homeostasia de líquidos y neuroplasticidad).¹⁻¹¹ **Figura 1**

Antiespasmódicos

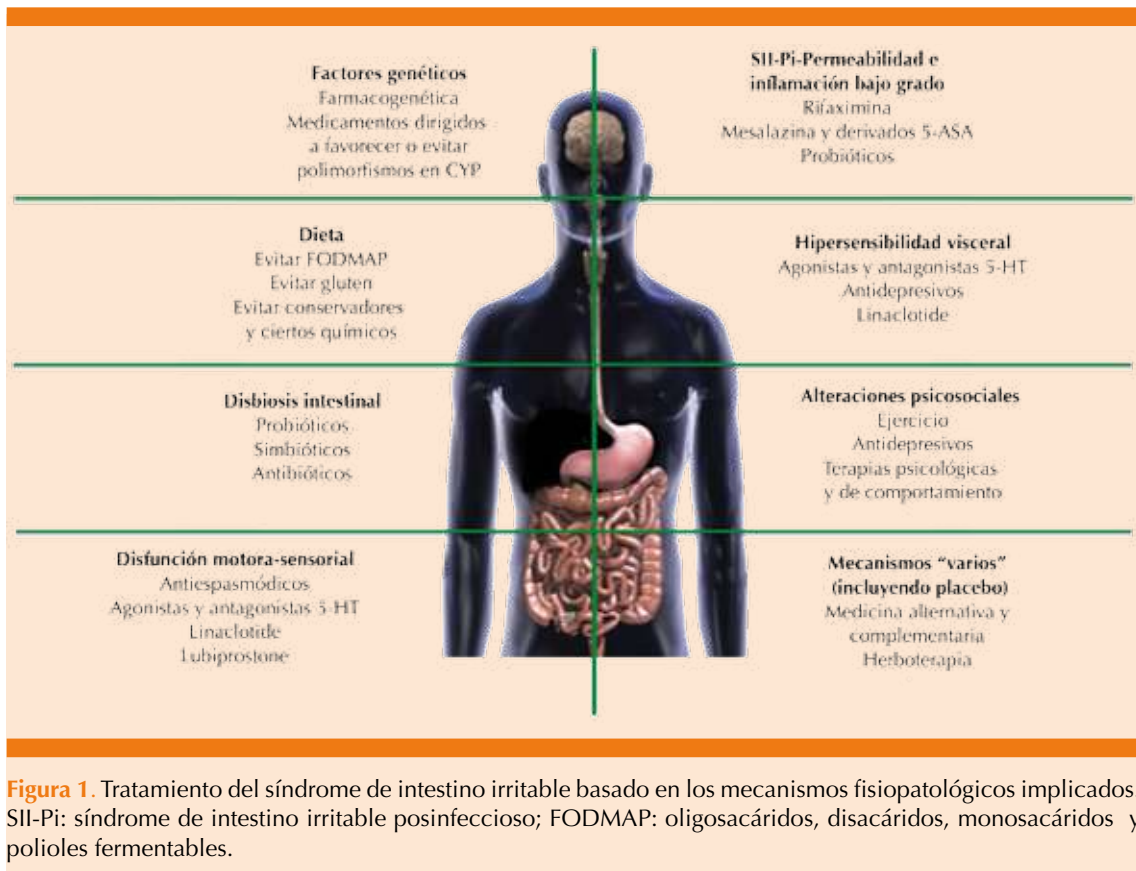
Los antiespasmódicos son un grupo de medicamentos que compiten con la acetilcolina en las terminaciones posganglionares parasimpáticas al inhibir la contracción del músculo liso.^{6,7} Se dividen en varios subgrupos:

1. Agentes relajadores directos del músculo liso por ejemplo: **trimebutina**, mebeverina y derivados de la papaverina).
2. Derivados de la escopolamina (butilhioscina, hioscina, levsina, hiosciamina, dicicloverina, bromuro de cimetropio, bromuro de propantelina).
3. Derivados del amonio (bromuro de otilonio, bromuro de prifinio).

Clínica de Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Hospital Ángeles Puebla, Pue.

Correspondencia

octavio_gomezmd@yahoo.com.mx



4. Calcioantagonistas (bromuro de pinaverio, citrato de alverina, fenoverina, rociverina, pirenzepina, aceite de menta o menta piperita).⁷

Algunos de estos agentes pueden tener varios mecanismos de acción, incluidos los efectos calcioantagonista, anticolinérgico o antimuscarínico o, bien, con efectos en receptores de hidroxitriptamina. Los efectos secundarios de algunos de ellos se relacionan directamente con su mecanismo de acción.

Así, por ejemplo, el maleato de trimebutina tiene como principal acción regular el tono y la motilidad gastroesofágica e intestinal. Es un espasmolítico no competitivo, con marcada actividad antiserotonínica y moderada afinidad por los receptores opiáceos. Induce la regulación de los potenciales de espiga electrofisiológicos y las contracciones musculares del ileon y colon. Está indicado en el alivio de los síntomas del síndrome de colon irritable: dolor abdominal tipo cólico, estreñimiento y diarrea, distensión abdominal, meteorismo y flatulencia.

La trimebutina se absorbe bien en el tubo gastrointestinal en donde se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (C-max) en 1 a 2 horas. Se elimina rápidamente por la orina: 70% aproximadamente en 24 horas. Sus efectos espasmolíticos, musculotrópicos los realiza gracias a su estructura química análoga a la acetilcolina, por eso tiene un efecto regulador de la musculatura lisa intestinal y actúa por competencia de sustrato con la acetilcolina en el tubo digestivo.

La acción antiinflamatoria propia de la trimebutina se efectúa a través de una vía indirecta que provoca vasoconstricción al estar en contacto con la mucosa, lo que induce que los vasos de la submucosa recuperen su calibre normal.

La trimebutina actúa como analgésico en las transmisiones medulares y mesencefálicas, debido a que selecciona los mensajes a lo largo de las vías que conducen a los centros bulbares e hipotalámicos, carece de efectos en el estado de vigilia, en la actividad motriz y en la termorregulación. Además, interactúa con los receptores periféricos, responsables de la modulación de la peristalsis en el tubo gastrointestinal.

La trimebutina tiene acción procinética; por tanto, favorece el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo; aumenta la motilidad y mejora la coordinación motora. Alrededor de 25-50% de los pacientes con síndrome de intestino irritable padecen cierto grado de gastroparesia y en 10-15% existe una incoordinación de la motilidad duodeno-yeyunal. La asociación de trimebutina con la enzima alfa galactosidasa detiene el exceso de gas resultante de los alimentos que contienen carbohidratos que no se descomponen de manera eficaz en el intestino; esas partículas mal digeridas fermentan los restos y crean hidrógeno y gas de dióxido de carbono y ese exceso de gas es el culpable de la mayor parte de las molestias.

Se han publicado al menos cinco revisiones sistemáticas y metanálisis que evalúan la utilidad de los antiespasmódicos en el síndrome de intestino irritable.¹²⁻¹⁶ El primero de ellos fue una revisión europea publicada por Tack y colaboradores que incluyó 18 estudios, la mayor parte de calidad baja a intermedia y con heterogeneidad, sin estandarización de criterios diagnósticos de acuerdo con Roma, o con poblaciones pequeñas de pacientes. Incluyeron 11 estudios con distribución al azar: cimetropio vs placebo,³ cimetropio vs otilonio,¹ cimetropio vs prifinio,¹ mebeverina vs placebo,¹ mebeverina vs alverina,¹ mebeverina vs ispaghula o dieta,¹ otilonio vs placebo,³ otilonio vs fibra,¹ pinaverio vs placebo,¹ pirenzepina vs placebo,¹ trimebutina vs dieta,¹ trimebutina vs placebo o mebeverina,² rociverina vs trimebutina vs placebo.¹ En general, siete mostraron

La trimebutina es un regulador de la motilidad del tubo digestivo inferior. Es espasmolítico no competitivo con marcada actividad antiserotonínica y moderada afinidad por los receptores opiáceos. Induce la regulación de los potenciales de espiga electrofisiológicos y las contracciones musculares del ileon y colon.

alivio estadísticamente significativo del dolor abdominal y distensión abdominal comparados con placebo (pinaverio, otilonio, cimetropio, trimebutina, rociverina y mebeverina), tres encontraron evidencia de alivio global de los síntomas (los tres con cimetropio) y dos mejoría de la función intestinal (uno con pinaverio, uno con cimetropio). Se asignó un nivel de evidencia grado II debido a la heterogeneidad entre estudios, y sin el sustento suficiente para concluir alivio global sintomático en el síndrome de intestino irritable.¹² La segunda revisión, publicada en 2008, incluyó 22 estudios que evaluaron al menos una semana de tratamiento activo con 12 diferentes antiespasmódicos, y se encontró evidencia consistente de eficacia con bromuro de otilonio (4 estudios), cimetropio (3 estudios), hioscina (3 estudios) y pinaverio (3 estudios), con riesgo relativo de persistencia de síntomas de 0.55 (0.31-0.97), 0.38 (0.20-0.71), 0.63 (0.51-0.78) y 0.47 (0.63-0.67), respectivamente. El número necesario a tratar (NNT) global fue de 5 (IC95% 4-9) y de acuerdo con cada antiespasmódico: 4.5 (otilonio), 3.0 (cimetropio), 3.5 (hioscina) y 3.0 (pinaverio). No se observó diferencia estadística con el placebo y otros antiespasmódicos. Los efectos secundarios más comunes fueron: resequedad de boca, mareo y visión borrosa, con un número necesario para dañar (NNH) de 17.5.¹³

Un metanálisis de Cochrane reportó superioridad de los antiespasmódicos como grupo en alivio del dolor abdominal y alivio global de los síntomas.

El metanálisis de Cochrane¹⁴ incluyó 29 estudios que reunieron 2,333 pacientes y reportó superioridad de los antiespasmódicos como grupo en alivio del dolor abdominal ($p < 0.001$), alivio global de los síntomas ($p < 0.001$) y en mejoría del puntaje de síntomas ($p < 0.01$), con un número necesario a tratar de 7 (dolor), 5 (mejoría global) y 3 (mejoría en puntaje sintomático).¹⁴ Un metanálisis mexicano incluyó 23 estudios y 2,585 pacientes: los antiespasmódicos fueron superiores a placebo en mejoría global (RM 1.55, IC95% 1.33-1.83) y alivio del dolor (RM 1.52, IC95% 1.28-1.80).¹⁵ Por último, una revisión reciente de 12 estudios con distribución al azar, doble ciego, controlados con placebo reportó en el subanálisis mejoría de desenlaces particulares con antiespasmódicos específicos: bromuro de otilonio (reducción de problemas defecatorios y mejoría global), bromuro de pinaverio (reducción de molestia para evacuar), alverina (alivio de la distensión al asociarse con simeticona). En este trabajo la evidencia con otros antiespasmódicos como floriglucinol o mebeverina fue escasa.¹⁶

Con base en la evidencia de metanálisis la Asociación Mexicana de Gastroenterología reconoce a los antiespasmódicos como eficaces en el control del dolor abdominal y disminución de los síntomas del síndrome de intestino irritable.

Hace poco se publicaron varios estudios controlados con placebo de bromuro de otilonio, un antiespasmódico al que se le han descrito diferentes mecanismos de acción, además del calcioantagonismo, como efecto en receptores muscarínicos tipo 2 y neurocinina tipo 2 (NK2), y que ha demostrado reducción significativa en la severidad del dolor y distensión, menor frecuencia de episodios de dolor y alivio global de los síntomas

durante tratamientos hasta por 15 semanas, con mayor probabilidad de permanecer libre de síntomas después de 10 semanas de tratamiento.¹⁷ En resumen, la evidencia conjunta de estos metanálisis muestra el beneficio de los antiespasmódicos a corto y mediano plazo para el control del dolor abdominal, puntajes de síntomas y mejoría global, por lo que la Asociación Mexicana de Gastroenterología, en su reciente consenso acerca de síndrome de intestino irritable, le asignó un nivel de evidencia y fuerza de la recomendación A1 fuerte a favor de la intervención.⁸

Aceite de menta

El aceite de menta (también conocido como menta piperita) y su ingrediente activo, L-mentol, es un relajante muscular que ejerce su efecto mediante calcioantagonismo de manera similar a los antiespasmódicos. Se ha descrito que, además, tiene agonismo κ -opioide y antagonismo serotoninérgico (5-HT₃), por lo que puede alterar la sensibilidad y motilidad gastrointestinal.⁹ Hace algunos años se consideraba tratamiento alternativo, debido a que el mentol se prescribe mucho en diferentes preparaciones para tratar diversos cuadros dolorosos e inflamatorios agudos. Hace poco se incluyó en varias revisiones sistemáticas junto con otros antiespasmódicos. En el metanálisis de Ford, de cuatro estudios con 392 pacientes, se observó menor riesgo de persistencia de síntomas con aceite de menta *versus* placebo (RM 0.43, IC95% 0.32-0.59), con un número necesario a tratar de 2.5. Aunque se encontró heterogeneidad importante entre estudios, al incluir solo trabajos con un puntaje de Jadad igual o mayor a 4, el efecto persistió.¹³ Una revisión sistémica y metanálisis más reciente incluyó nueve estudios controlados con placebo con 726 pacientes tratados durante al menos dos semanas. El aceite de menta fue significativamente superior a placebo en mejoría global sintomática (5 estudios, RR 2.23, 1.78-2.81) y alivio del dolor abdominal (5 estudios, RR 2.14, 1.64-2.79). El número necesario a tratar para mejoría global fue 3 y para alivio del dolor abdominal fue 4. El efecto secundario más común fue pirosis, reportada como leve y transitoria al inicio del tratamiento.¹⁸

La simeticona, junto con trimebutina, previene la formación de gases y facilita su eliminación. Desintegra las burbujas gastrointestinales, o previene su formación, y disminuye la tensión superficial del moco gastrointestinal.

Medicamentos que actúan en la formación de gas: carbón, simeticona-dimeticona

En el grupo de fármacos indicados para disminuir la producción de gases gastrointestinales figuran el carbón activado y la simeticona. El primero actúa adsorbiendo gases en el tubo digestivo, a los que arrastra hasta expulsarlos con las heces. Existe un solo estudio con distribución al azar, doble ciego, que comparó carbón activado vs no activado en 284 pacientes con síndrome de intestino irritable tratados durante 12

semanas. No hubo grupo placebo. Se observó mejoría global en ambos grupos, con ganancia terapéutica de apenas 9% en el grupo de carbón activado y ambos fueron bien tolerados.¹⁹ No existen estudios subsecuentes similares. La simeticona o dimeticona es una silicona inerte con acción carminativa que previene la formación de gases y facilita su eliminación. Actúa directamente en las burbujas gastrointestinales al desintegrarlas o prevenir su formación y disminuye la tensión superficial del moco gastrointestinal; a dosis elevada puede causar estreñimiento. No hay estudios que evalúen la efectividad de la simeticona sola en el síndrome de intestino irritable. Su utilidad se ha evaluado en conjunto con antiespasmódicos, como bromuro de pinaverio y citrato de alverina. Un estudio europeo abierto, multinacional, con 894 pacientes con síndrome de intestino irritable (Roma II) reportó que la combinación citrato de alverina-simeticona mejoró los puntajes de dolor y distensión en 80% de los pacientes.²⁰ Estos hallazgos también se confirmaron en población mexicana.²¹ La combinación pinaverio-simeticona también se ha asociado con alivio del dolor abdominal y mejoría de la calidad de vida en una cohorte nacional de más de 2,000 pacientes con síndrome de intestino irritable (Roma III).²² El metanálisis mexicano reportó mejoría global (NNT=7) y alivio del dolor abdominal (NNT=11) con la combinación alverina-simeticona y de la distensión con la mezcla pinaverio-simeticona (NNT=8). Al comparar pinaverio *versus* pinaverio con simeticona, la combinación fue superior en el alivio de la distensión.¹⁵

Los agentes que actúan en los receptores de 5-hidroxitriptamina disminuyen los espasmos del músculo liso, el dolor abdominal y favorecen el cambio del hábito intestinal.

Agentes que actúan en los receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina: 5-HT)

El papel de la serotonina (5-HT) en el tubo digestivo es complejo y está implicada en la señalización de vías de dolor y motilidad. Como grupo, los agentes que actúan en receptores 5-HT tienen el potencial de disminuir los espasmos del músculo liso, el dolor abdominal y cambiar el hábito intestinal con base en efectos en la secreción o absorción de líquidos y electrolitos. Aunque existen fármacos con efectos mixtos, los dos grandes grupos son: antagonistas de receptores tipo 3 y los agonistas de receptores tipo 4. Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ atenúan el tránsito colónico, incrementan la absorción de líquidos y, por consiguiente, alivian los síntomas del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. Los agonistas de los receptores 5-HT₄ incrementan la motilidad colónica, la secreción de líquidos y electrolitos, por lo que alivian los síntomas en el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento y, además, inhiben la respuesta dolorosa visceral, la señalización aferente inducida por distensión rectal y alteran las respuestas sensoriales reflejas.^{7,23}

Antagonistas 5-HT₃: alosetrón, cilansetrón, ramosetrón, ondansetrón

Se han ensayado varios antagonistas 5-HT₃ con indicación en pacientes con síndrome de intestino irritable, incluidos: alosetrón, cilansetrón, ramosetrón y ondansetrón. La mayor evidencia proviene de los estudios con alosetrón, antagonista 5-HT₃ que induce la reducción del reflejo gastro-cólico y está aprobado en Estados Unidos solo para mujeres con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea severo, porque se ha asociado con formas graves de estreñimiento e incluso colitis isquémica, razón por la que la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) la retiró temporalmente en noviembre de 2000 y hoy día está restringido a un programa de prescripción de la misma agencia. Diversos estudios controlados han demostrado su efectividad en el alivio global de los síntomas, alivio adecuado del dolor y malestar abdominal, aumento de la consistencia fecal y reducción de la frecuencia de las evacuaciones.²⁴ Dos metanálisis recientes demostraron su eficacia en síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. El primero incluyó 10 estudios y 6,232 pacientes con RR de respuesta adecuada significativamente superior con alosetrón: 1.23 (1.15-1.32) para alivio del dolor y del malestar abdominal y 1.55 (1.40-1.72) para mejoría global.²⁵ En un metanálisis posterior de ocho estudios con distribución al azar, controlados con placebo (80% mujeres), conducido en centros terciarios o secundarios, el alosetrón, a dosis de 1 mg al día, fue superior a placebo en alivio global de síntomas, alivio de dolor o malestar abdominal en mujeres y en varones, con persistencia sintomática de 49% del grupo de alosetrón *versus* 64% del grupo placebo (RR=0.79, IC95% 0.69-0.90) y número necesario a tratar de 7.7. En este análisis el NNH fue 10 (IC95% 7-15) y 2.4% tuvo efectos secundarios severos, incluidos cuatro casos de colitis isquémica.²³

El alosetrón es un antagonista selectivo de los receptores 5-HT₃, un subtipo de receptores dopaminérgicos ampliamente distribuidos en las neuronas entéricas del aparato digestivo y en las células enterocromafínicas y en las células del músculo liso intestinal.

La experiencia con otros antagonistas 5-HT₃, como cilansetrón, ramosetrón y ondansetrón es menor. En el metanálisis del grupo de Ford se incluyeron tres trabajos con cilansetrón a dosis de 3 mg BID 3-6 meses y 2,229 pacientes. El grupo de tratamiento persistió con síntomas en 49% de los casos comparado con 65% del grupo placebo (RR 0.75, IC95% 0.69-0.82), con número necesario a tratar de 6 (IC95% 5-8).²⁷ Ramosetrón fue aprobado recientemente en Japón con base en los resultados de dos trabajos del mismo grupo de investigadores.^{26,27} El primer estudio incluyó 296 hombres con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea y se les administró ramosetrón a dosis de 4 mg o placebo. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de ramosetrón reportó mejoría en la consistencia de las heces durante el primer mes (50.3 vs 19.6%, $p<0.001$), con número necesario a tratar de 3.2. No se observó disminución de la severidad

del dolor durante el tratamiento de 12 semanas.²⁶ El segundo ensayo incluyó 576 mujeres con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (Roma III) y comparó ramosetrón 2.5 mg al día o placebo durante 12 semanas. Un número significativamente mayor de pacientes que recibieron alosetrón cumplieron los desenlaces primarios del estudio: mejoría global (50.7 vs 32%, $p<0.001$, RR 1.58, NNT=6) y mejoría en la consistencia de las evacuaciones (40.8 vs 24.3%, $p<0.001$). Los desenlaces secundarios (dolor y mejoría en la calidad de vida) fueron significativamente mayores con ramosetrón ($p=0.001$ y $p=0.002$, respectivamente).²⁷ Por último, ondansetrón es un antagonista 5-HT₃ prescrito con frecuencia para control del vómito severo asociado con quimioterapia y otros problemas clínicos que, a diferencia de los medicamentos previamente descritos, está disponible en nuestro país. Ondansetrón se evaluó en un estudio controlado con placebo durante cinco semanas en 120 pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea y concluyó que, titulado según la respuesta, mejoró la consistencia ($p<0.001$) y disminuyó la frecuencia ($p=0.02$) y urgencia de las evacuaciones ($p<0.001$), además de aliviar la distensión ($p<0.001$) y tuvo una respuesta sintomática mayor (RR 4.7, IC95% 2.6-8.5, $p<0.001$) al compararlo con placebo.²⁸ El nivel de evidencia y fuerza de la recomendación en el Consenso Mexicano de Antagonistas 5-HT₃ en general fue B1, fuerte a favor de la intervención.⁸

Los receptores de 5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT son un grupo de receptores ionotrópicos LGICs (del inglés *ligand-gated ion channels*) ubicados en el sistema nervioso central y periférico. Median la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria.

Agonistas 5-HT₄: tegaserod, prucaloprida, mosaprida

Los agonistas de los receptores 5-HT₄ incrementan la motilidad colónica y la secreción de líquidos y electrolitos, por lo que pueden ser de utilidad en el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.^{7,8} El agonista 5-HT₄ más estudiado durante muchos años ha sido tegaserod, en estreñimiento crónico idiopático y en síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento. Tegaserod ha demostrado ventajas en la mejoría global (NNT=14), alivio del dolor abdominal y mejoría en el hábito intestinal (NNT=20) en pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.²⁹ En la revisión sistemática y metanálisis de Ford, que incluyó 11 estudios y 9,242 pacientes, tegaserod (0.5-12 mg BID 4-20 semanas) se asoció con menor persistencia de síntomas comparado con placebo (55 vs 63.5%, RR 0.85, IC95% 0.80-0.90), con un número necesario a tratar de 10. El NNH fue 20.²³ En 2007, tegaserod se retiró de la mayor parte de los mercados internacionales debido a reportes de frecuencia estadísticamente mayor de efectos adversos cardiovasculares (0.11 vs 0.01%), que incluían infarto agudo de miocardio, angina de

pecho inestable, enfermedad vascular cerebral y muerte súbita. En julio de ese mismo año se reintrodujo en Estados Unidos bajo protocolo de fármaco en investigación en síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento y estreñimiento crónico idiopático en mujeres menores de 55 años y sin factores de riesgo cardiovascular; sin embargo, no fue aprobado debido a opinión de parte del Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de que el beneficio no era superior al placebo.³⁰ En México, la COFEPRIS hizo el mismo tipo de restricción, por lo que, aunque aún está disponible, se recomienda solo en pacientes menores de 55 años y sin factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, hipercolesterolemia, arritmias, hipertensión o administración de otros medicamentos que puedan tener efecto en el segmento QT del electrocardiograma).⁸

Otros dos agonistas 5-HT₄ disponibles en México son prucaloprida y mosaprida. El primero ha demostrado beneficio en el estreñimiento crónico idiopático (NNT=6), pero no se ha evaluado en el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento. Existe poca evidencia de utilidad de mosaprida en el síndrome de intestino irritable y se ha limitado a mejoría en umbrales de dolor y percepción rectal en respuesta a baróstatos tras la administración de mosaprida.³¹

El polietilenglicol está indicado en el tratamiento del estreñimiento, para la desimpactación y la fase de mantenimiento de pacientes con síndrome de intestino irritable y predominio de estreñimiento.

Laxantes: polietilenglicol

Los laxantes se prescriben de manera frecuente para el tratamiento del estreñimiento crónico idiopático, pero la evidencia en síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento es escasa. El polietilenglicol (PEG) 3350 (macrogol) es un laxante osmótico que se ha prescrito como tratamiento en diferentes formas de estreñimiento en niños y adultos, incluido el estreñimiento crónico idiopático, en el que múltiples estudios han confirmado su eficacia, pero la evidencia en síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento es menor. Un estudio reciente comparó la administración de polietilenglicol 2250 más electrolitos *versus* placebo en un grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (n=68 y n=71, respectivamente). En ambos grupos se observó aumento en el número de evacuaciones espontáneas desde el inicio del tratamiento, pero a partir de la semana 4 el grupo de polietilenglicol tuvo aumento estadísticamente significativo en el número de evacuaciones espontáneas, evacuaciones espontáneas completas, consistencia de las evacuaciones y severidad de pujo, sin diferencia en el dolor o malestar abdominal.³² No hubo estudios posteriores.

Secretagogos

Hace poco surgió una nueva generación de medicamentos llamados secretagogos, que aumentan la secreción intestinal y, por ende, la motilidad por mecanismos no asociados con receptores de serotonina, que se han evaluado en síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento. Existen dos grupos de medicamentos secretagogos: agonistas de guanilato ciclasa (GC-C) y agonistas de canales de cloro tipo 2.

Agonistas de guanilato ciclasa-C (GC-C): linaclotida

Linaclotida es un agonista de guanilato ciclasa C (GCCA) que actúa induciendo la elevación de las concentraciones de cGMP (guanosina monofosfato cíclica), lo que ocasiona aumento de la secreción y el tránsito intestinal y disminución de la hipersensibilidad visceral.³³ El programa clínico pivote que llevó a su aprobación en Europa comprendió dos estudios con distribución al azar, doble ciego y controlados con placebo que incluyó pacientes con síndrome de intestino irritable (Roma II). En el primer trabajo, llamado “estudio 31”, se distribuyeron al azar 803 pacientes a recibir linaclotida 290 mg o placebo durante 12 semanas, seguido de un periodo de lavado de cuatro semanas. Linaclotida alivió de manera significativa todos los síntomas del síndrome de intestino irritable, incluida la frecuencia de evacuaciones espontáneas, evacuaciones espontáneas completas ($p<0.0001$) y consistencia de las heces, severidad del pujo, así como síntomas abdominales (distensión, gas y malestar, $p=0.0003$), y los efectos fueron evidentes desde la primera semana de tratamiento.³⁴ En el segundo estudio, llamado “estudio 302”, 805 pacientes recibieron linaclotida 290 mg o placebo durante 26 semanas: 54.1% del grupo de tratamiento tuvo alivio de los síntomas abdominales comparados con 38.5% del grupo placebo (ganancia terapéutica sobre placebo de 17%) y se asoció con alivio significativo en los 4 puntos de desenlace a 12 semanas (dolor abdominal y evacuaciones espontáneas completas, dolor abdominal, evacuaciones espontáneas completas y alivio de ambos síntomas en la misma semana, en todos los casos $p<0.0001$), así como mejoría significativa en los puntajes visuales y escalas de calidad de vida, con NNT de 5.1 (respuesta global), 7 (dolor) y 4 (evacuaciones espontáneas completas).³⁵ El efecto secundario más frecuente en ambos estudios fue diarrea (20%). Las tasas de diarrea en otros países varían de 9.6 a 26%, con tasas de suspensión del medicamento debido a este efecto de incluso 21% en el Reino Unido. En nuestro país un estudio multicéntrico presentado este año en la *Digestive Disease Week* (DDW) en 142 pacientes tratados con linaclotida a dosis de 0.29 mg reportó 72% con mejoría mayor de 50% o sin síntomas a la semana 4, y 81% a la

Otro agonista de guanilato ciclasa C en evaluación para tratar pacientes con síndrome de intestino irritable, con preferencia de estreñimiento, es plecanatide.

semana 12. La tasa de diarrea después de la primera dosis fue de 44% (56% leve, 26% moderada, 18% severa), y suspensión del medicamento debido a diarrea sólo en 10.6% de los pacientes.³⁶ Revisiones sistemáticas posteriores confirmaron estos hallazgos.³⁷ Plecanatide es otro agonista de guanilato ciclase C actualmente en evaluación para el tratamiento del estreñimiento crónico idiopático y del síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.³⁸

Agonistas de canales de cloro tipo 2: lubiprostone

Lubiprostone es un activador de los canales de cloro tipo 2 (CIC-2) en la superficie apical de los enterocitos del intestino delgado, lo que aumenta la secreción y motilidad intestinal. Aunque la experiencia es mayor en estreñimiento crónico idiopático, fue aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos en 2008 para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento en mujeres mayores de 18 años. Su eficacia en síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento la han apoyado varios estudios con distribución al azar, controlados con placebo y un metanálisis. El primero de ellos, fase 2, comparó tres dosis diferentes (8, 16 y 24 mg dos veces al día) y mostró alivio de síntomas globales, dolor, distensión y mejoría en la forma y frecuencia de las evacuaciones a uno y dos meses.³⁹ Un estudio más reciente del mismo grupo que siguió durante 52 semanas esa misma cohorte de 520 pacientes con lubiprostone 8 mg dos veces al día, reportó alivio significativo de los síntomas abdominales y del estreñimiento durante el tiempo de tratamiento y el resto del seguimiento, con frecuencia baja de efectos secundarios, los más comunes fueron diarrea y náusea, ambos en 11% del grupo de tratamiento.⁴⁰

Según los criterios de Roma III hay estreñimiento funcional cuando concurren dos o más de los siguientes síntomas: al menos 25% de las evacuaciones: con esfuerzo, evacuaciones duras, sensación de evacuación incompleta, sensación de bloqueo y obstrucción anorrectal, maniobras manuales para facilitar la defecación o menos de 3 evacuaciones por semana.

Un análisis combinado de dos estudios controlados con placebo fase 3 mostró efectividad y tolerancia a 12 semanas.⁴¹ Un análisis *post hoc* de estos estudios comparó el efecto de lubiprostone (n=325) o placebo (n=180) y encontró mayor respuesta para lubiprostone en el desenlace compuesto de alivio del dolor y frecuencia de las evacuaciones (26.3 vs 15.3%, p=0.008), el desenlace compuesto de distensión y frecuencia (23.8 vs 12.6%, p=0.012) y respuesta en el dolor abdominal (p=0.005) y distensión (p=0.012).⁴²

Por último, un metanálisis publicado recientemente evaluó nueve estudios que incluyeron 1,468 pacientes tratados con lubiprostone y 841 con placebo y reportaron mejoría significativa en el grupo de lubiprostone, mejoría de la consistencia de las evacuaciones, disminución de la severidad del estreñimiento, alivio del dolor y la distensión abdominales a una semana (p<0.03); a un mes hubo mejoría de todos los

desenlaces, menos dolor ($p<0.04$) y a tres meses de todos los desenlaces, menos distensión ($p=0.03$). La revisión incluyó estudios con síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento y estreñimiento crónico idiopático.⁴³ Este fármaco aún no está disponible en México.

Antibióticos sistémicos y de acción local: rifaximina

La alteración en la composición de la microbiota intestinal ha cobrado mayor importancia como factor fisiopatológico en el síndrome de intestino irritable, independientemente de la existencia o no de sobrepoblación bacteriana del intestino delgado (SIBO). El tratamiento con antibióticos tiene el potencial de modular la composición bacteriana del tubo gastrointestinal y alterar la historia natural de la enfermedad a corto plazo. Los estudios preliminares en síndrome de intestino irritable con neomicina administrada por vía oral demostraron alivio sintomático en comparación con placebo. Varios antibióticos sistémicos, como fluoroquinolonas, tetraciclinas, amoxicilina con clavulanato y metronidazol, se han evaluado en sobrepoblación bacteriana del intestino delgado, incluido un metanálisis en el que fueron superiores a placebo; sin embargo, no se han evaluado en síndrome de intestino irritable sin sobrepoblación bacteriana del intestino delgado.⁴⁴

La rifaximina es un antibiótico semisintético no absorbible y con riesgo bajo de resistencia bacteriana, que mostró beneficio sintomático en pacientes con síndrome de intestino irritable y sobrepoblación bacteriana del intestino delgado.⁴⁵ Varios trabajos subsecuentes mostraron también su utilidad en pacientes con síndrome de intestino irritable sin sobrepoblación bacteriana del intestino delgado: los dos estudios pivote fase 3, doble ciego y controlados con placebo, llamados TARGET 1 y TARGET 2, distribuyeron al azar a 1,260 pacientes con síndrome de intestino irritable sin estreñimiento a rifaximina 550 mg o placebo tres veces al día durante dos semanas, con 10 semanas de seguimiento. Un número significativo mayor del grupo de rifaximina tuvo alivio global de sus síntomas durante las primeras cuatro semanas de tratamiento (40.8 vs 31.2%, $p=0.01$ en TARGET 1 y 40.6 vs 32.2%, $p=0.08$ en TARGET 2, 40.7 vs 31.7%, $p<0.001$ en los dos estudios combinados). De manera similar, el grupo de rifaximina tuvo mayor respuesta en la percepción de distensión (39.5 vs 28.7%, $p=0.005$ en TARGET 1, 41.0 vs 31.9%, $p=0.02$ en TARGET 2, 40.2 vs 30.3%, $p<0.001$ combinado), así como en alivio de los síntomas diarios de síndrome de intestino irritable, menor frecuencia de dolor abdominal y mejoría en la consistencia de las evacuaciones.^{45,46} Una revisión sistemática y metanálisis posterior observó mayor eficacia de rifaximina sobre placebo en alivio sin-

Múltiples trabajos demuestran que el síndrome de intestino irritable puede estar asociado con el sobrecrecimiento bacteriano intestinal o algunos otros cambios en la flora intestinal y que estas alteraciones son reversibles con tratamiento con antibióticos no absorbibles.

tomático global (OR=1.57, IC95% 1.22-2.01, ganancia terapéutica 9.8%, NNT 10.2), con leve heterogeneidad entre estudios.

En el análisis del efecto en la percepción de distensión subjetiva (*bloating*) en cuatro artículos la rifaximina también fue superior (OR=1.55, IC95% 1.23-1.96, ganancia terapéutica 9.9%, NNT 10.1), sin heterogeneidad significativa.⁴⁷ Un tercer estudio, llamado TARGET 3, demostró la seguridad y eficacia de cursos repetidos de rifaximina en pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea y recurrencia sintomática.⁴⁸ Un estudio posterior demostró que los retratamientos disminuyen significativamente la urgencia y la distensión, con beneficio limítrofe en el dolor ($p=0.055$) y consistencia de las evacuaciones ($p=0.08$).⁴⁹ Hace poco se describieron diversos mecanismos de acción de rifaximina adicionales a los cambios en la composición de la microbiota, incluidos los efectos en la permeabilidad, expresión de proteínas de barrera y en el microbioma fecal.⁵⁰

Antiinflamatorios e inmunomoduladores: mesalazina (mesalamina), esteroides

Se ha propuesto que la administración de agentes antiinflamatorios con efecto local en la mucosa intestinal y colónica podría ser efectiva en el tratamiento del síndrome de intestino irritable, sobre todo en síndrome de intestino irritable posinfeccioso con inflamación de bajo grado en las biopsias.

La mesalazina, también llamada mesalamina, es un salicilato tópico cuyo mecanismo de acción exacto no es bien conocido, pero modula la producción de citocinas inflamatorias, disminuye la actividad transcripcional del NF- κ B (factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas), inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos y disminuye la activación del factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1).

Un estudio piloto con 20 pacientes con síndrome de intestino irritable reportó disminución significativa en el número de células inmunes colónicas tras un curso de ocho semanas con mesalazina a dosis de 800 mg tres veces al día comparado con placebo ($p=0.0082$), así como mayor sensación de bienestar ($p=0.038$), pero sin cambios significativos en cuanto al dolor abdominal ($p=0.084$) o percepción de distensión ($p=0.177$).⁵¹ Un segundo trabajo observó cambios temporales en la composición bacteriana fecal durante el tiempo de tratamiento con mesalazina, con proporción mayor de

La prescripción inadecuada de antibióticos, situación a la que se expone nuestra población general, se ha asociado con la aparición de los síntomas gastrointestinales. Los antibióticos representan la causa más común y significativa de alteración de la microbiota intestinal.

cepas de *Firmicutes* a la semana 4 en respondedores sintomáticos ($p=0.088$), definidos como pacientes con menor número de días con malestar y mayor satisfacción en movimientos intestinales.⁵² A pesar de estos resultados prometedores iniciales, los estudios subsecuentes no han replicado estos resultados.⁵³ Un estudio piloto doble ciego y controlado con placebo no encontró alivio significativo de síntomas globales, dolor abdominal, disminución de la percepción de distensión, urgencia o frecuencia de las evacuaciones, ni mejoría en la consistencia de las heces ni en la calidad de vida al administrar mesalazina 1.6 g dos veces al día en 20 pacientes que padecieron síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea después de un episodio de gastroenteritis.⁵³

La evidencia con antiinflamatorios que actúan en mecanismos específicos como prednisolona, ketotifeno o cromoglicato disódico es escasa.⁵⁴ Solo prednisolona se asoció con mejoría en el perfil de inflamación tisular, pero, en forma similar al estudio inicial con mesalazina, sin traducción clínica.⁵⁵

Agentes que actúan en la absorción de sales biliares: colestiramina

Incluso 50% de los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, y la mayoría de quienes padecen síndrome de intestino irritable posinfeccioso, pueden tener malabsorción de ácidos biliares.^{56,57} Se desconoce si la malabsorción es el defecto primario o si el tránsito intestinal acelerado ocasionan malabsorción de manera secundaria. Varias revisiones recientes describen múltiples mecanismos fisiopatológicos potenciales, incluidos el aumento en la permeabilidad de la mucosa, secreción aumentada a través del regulador de transmembrana de la fibrosis quística vía adenilato ciclasa, secreción de moco y alteraciones en la motilidad del colon.^{58,59} Este grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable y malabsorción biliar puede beneficiarse con los medicamentos secuestradores de ácidos biliares como: colestiramina, colestipol, colesevelam, hidróxido de aluminio o ácido obeticolico. Sin embargo, la evidencia es indirecta⁵⁹ porque no hay estudios que evalúen, específicamente, la administración de colestiramina en síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea⁶⁰ y la disponibilidad de la prueba diagnóstica de malabsorción biliar (SeHCAT: ácido tauroselcolico selénico) es baja.

En pacientes con diarrea por ácidos biliares la colestiramina ha demostrado disminuir la motilidad colónica y mejorar la consistencia y frecuencia de las evacuaciones.

Los estudios en diarrea por ácidos biliares han demostrado que la colestiramina disminuye la motilidad colónica y mejora la consistencia y frecuencia de las evacuaciones.⁶⁰ Otros agentes secuestradores, como colesevelam, no disponible en México, se han evaluado en

series pequeñas de pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, con mejoría de la consistencia de las heces.⁶¹ Si bien la tasa de efectos secundarios de estos agentes es baja, se ha reportado estreñimiento a corto plazo y malabsorción de vitaminas liposolubles a largo plazo y, debido a su mecanismo de acción, deben administrarse al menos con dos horas de diferencia de alimentos u otros medicamentos para evitar su malabsorción.

Agonistas opioides selectivos y mixtos

Los agonistas de los receptores μ -opioides disminuyen la peristalsis y aumentan la reabsorción de líquidos intestinales. El más conocido es loperamida, un agonista μ -opioide periférico con propiedades antisecretoras que se prescribe con mucha frecuencia para tratar exacerbaciones de diarrea, a dosis de 2-16 mg al día. Dos estudios pequeños demostraron su utilidad en síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea.^{62,63} En el primero de ellos se inició una dosis de 2 mg por la noche ajustando con base en la respuesta y durante cinco semanas fue superior a placebo en el control del dolor, urgencia y en mejoría de la consistencia de las evacuaciones.⁶² En el segundo no hubo efecto en el dolor.⁶³ La eluxadolina es un medicamento de acción mixta: agonista μ -opioide periférico y antagonista δ -opioide. Este segundo efecto antagonista disminuye varios efectos secundarios asociados con el primer efecto con motilidad y sensibilidad visceral. En dos estudios recientes fase III (IBS3001 e IBS3002), 2,428 pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea se distribuyeron al azar para recibir eluxadolina, 75 o 100 mg dos veces al día o placebo, como desenlace primario se evaluó el alivio diario de dolor abdominal y mejoría en la consistencia de las evacuaciones en más de 50% de los días de tratamiento durante las primeras 12 semanas (desenlace FDA) y 26 semanas (desenlace EMA). El estudio IBS3001 continuó el tratamiento hasta 52 semanas. La eluxadolina fue superior a placebo en eficacia en ambos desenlaces: alivio del dolor abdominal y mejoría de la consistencia de las heces ($p<0.005$), menor número de evacuaciones diarias ($p<0.05$) y menor urgencia ($p<0.05$) al compararse con placebo,^{64,65} con un número necesario a tratar combinado de alivio del dolor y mejoría en la consistencia de las evacuaciones de 8.⁶⁵ Un trabajo más reciente demostró la eficacia de eluxadolina en el control sintomático en pacientes con falla previa del tratamiento con loperamida.⁶⁶ El medicamento fue aprobado por la FDA en 2015 para tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea;⁶⁷ sin embargo, este año la FDA emitió una alerta debido a mayor riesgo de pancreatitis aguda en pacientes previamente colecistectomizados, por lo que su administración está

En individuos con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea está contraindicada la eluxadolina, por el aumento del riesgo de pancreatitis en pacientes previamente colecistomizados.

restringida en ese grupo de pacientes.⁶⁸ En los estudios pivote, el efecto secundario más común fue el estreñimiento en 8% de los pacientes y 0.3% padecieron pancreatitis. Este medicamento estará disponible en México a mediados del próximo año.

Antidepresivos

Los medicamentos antidepresivos juegan un papel muy importante en el tratamiento del dolor como síntoma principal del síndrome de intestino irritable y en el alivio global de los síntomas. Los antidepresivos tricíclicos (ATCs: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, doxepina y desipramina) son los agentes psicotrópicos más consumidos en síndromes dolorosos crónicos, con beneficio probado en neuritis posherpética, neuropatía diabética y fibromialgia. Su mecanismo analgésico es complejo, pero la evidencia sugiere que inhiben la captación de norepinefrina y serotonina en el espacio sináptico a nivel espinal y supraespinal, con acción secundaria en los receptores GABA-B (ácido gamma-amino-butírico-beta), receptores opioides y canales iónicos. El segundo grupo de antidepresivos son los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS: fluoxetina, paroxetina, citalopram y escitalopram), que son los medicamentos más prescritos para tratar la depresión y la ansiedad, y cuyo mecanismo de acción es el aumento en la concentración sináptica de serotonina que inhibe su recaptura en el espacio sináptico. El tercer grupo de antidepresivos se denomina inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN: duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina y milnacipram).⁶⁹

Tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina están indicados en el grupo de pacientes que reúnen los criterios de prescripción de estos fármacos, con el propósito de disminuir los síntomas gastrointestinales.

Existe evidencia proveniente de al menos cinco metanálisis que muestran que los antidepresivos son efectivos en los trastornos funcionales digestivos, en especial el síndrome de intestino irritable.^{14,70-73} En el primero, Ruepert y su grupo evaluaron el efecto de los antidepresivos en dos estudios con 81 pacientes. Los antidepresivos fueron superiores en relación con placebo para mejoría global (RM 1.57; IC95% 1.23-2.0), puntajes de mejoría global (RM 3.32; IC95% 1.95-4.68), porcentaje de pacientes con disminución del dolor (RM 1.49; IC95% 1.05-2.12), pero sin diferencia significativa en puntajes de dolor.¹⁴ Una actualización de este metanálisis, publicada en 2011, observó un efecto benéfico significativo de los antidepresivos comparados con placebo en el dolor abdominal (54 vs 37%, 8 estudios, 517 pacientes, RR=1.49, IC95% 1.05-2.12, p=0.03), mejoría global (59 vs 39%, 11 estudios, 750 pacientes, RR=1.57, IC95% 1.23-2.00, p<0.001, NNT 4), y en puntaje de síntomas (53 vs 26%, 3 estudios, 159 pacientes, RR=1.99, IC95% 1.32-2.99, p<0.001, NNT 4). Un subanálisis de este trabajo observó un efecto benéfico significativo de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en mejoría global

y de los antidepresivos tricíclicos en disminución del dolor y puntajes de síntomas.¹⁴ En el primer metanálisis de Ford, publicado en 2009, se incluyeron 32 estudios con asignación al azar controlados con placebo: 19 compararon terapias psicológicas con control, 12 antidepresivos con placebo, y uno ambas terapias. El riesgo relativo de persistencia de síntomas con antidepresivos *versus* placebo fue 0.66 (IC95% 0.57-0.78), con hallazgos similares entre antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de recaptura de serotonina. Nueve estudios compararon antidepresivos tricíclicos con placebo en 575 pacientes, y el número necesario a tratar fue 4 (IC95% 3-8), con un riesgo relativo de 0.68 (IC95% 0.56-0.88). Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, por su parte, mostraron efecto benéfico en 5 estudios con 230 pacientes, con un número necesario a tratar de 3.5 (IC95% 2-14), y con riesgo relativo de 0.62 (IC95% 0.45-0.87). En ambos casos se observó una heterogeneidad significativa entre estudios.⁷⁰

El segundo metanálisis de Ford incluyó 48 estudios de los que 16 compararon antidepresivos con placebo. El riesgo de no mejoría con antidepresivos fue de 0.67 (IC0.58-0.77), con hallazgos similares entre antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de recaptura de serotonina.⁷¹ Un metanálisis adicional de Rahimi y colaboradores evaluó específicamente antidepresivos tricíclicos, e incluyó siete estudios, y encontró un riesgo relativo acumulado de mejoría de 1.93 (IC95% 1.44-2.6, $p < 0.001$).⁷² Al analizar a los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina por separado, la evidencia no es concluyente, y los estudios son heterogéneos.^{69,73,74}

La recomendación actual para prescripción de antidepresivos tricíclicos es titular la dosis con incrementos semanales o bisemanales.

Los efectos secundarios más comunes de los antidepresivos tricíclicos son: estreñimiento, somnolencia, mareo, sequedad de boca y retención urinaria, y de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina: ansiedad, diarrea, insomnio, pesadillas y disminución de la libido. La evidencia con inhibidores de la recaptura de serotonina en síndrome de intestino irritable es menor: solo la duloxetina y la venlafaxina se han estudiado en trastornos funcionales digestivos, pero la evidencia en síndrome de intestino irritable es escasa.⁷⁴ La recomendación actual es titular la dosis con incrementos semanales o bisemanales, y el efecto máximo se observa entre las semanas 6 y 8.^{9,75} El efecto puede durar varias semanas o meses, y pueden indicarse por periodos prolongados. Finalmente, algunos antipsicóticos, como quetiapina y onlazapina se han evaluado en síndromes dolorosos resistentes, incluido el síndrome de intestino irritable con dolor severo que no reacciona a otros tratamientos, con buena respuesta, aunque la evidencia proviene de reportes o series de casos pequeñas.⁶⁹

Medicamentos en investigación

Varios factores químicos y moleculares pueden tener un efecto potencial en el inicio de los síntomas del síndrome de intestino irritable. Múltiples medicamentos que actúan en diferentes receptores se encuentran actualmente en investigación. Los agentes GABAérgicos, como la gabapentina y la pregabalina, son útiles en el tratamiento de pacientes con dolor en trastornos de origen neuropático, mediante la reducción de la despolarización neuronal asociada con flujo de calcio, y que modula algunos neurotransmisores, como la sustancia P, glutamato, noradrenalina y péptido relacionado con calcitonina. La gabapentina, a dosis de 300-600 mg al día, disminuyó la sensibilidad y umbrales de sensación rectal en pruebas con barostato.⁷⁶ La pregabalina no se ha estudiado formalmente en síndrome de intestino irritable.⁹ Ibodutant es un antagonista de receptores de NK2 que ha demostrado disminución global de los síntomas, del dolor abdominal y mejoría en el patrón de evacuaciones en un estudio multinacional fase II en mujeres con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea,⁷⁷ pero aún no hay estudios fase III.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal consiste en la administración de una solución de materia fecal, a partir de un donador, en el tubo gastrointestinal de un receptor para cambiar en forma directa la composición bacteriana y esperar un efecto benéfico.⁷⁸⁻⁸⁰ Hoy día, su principal indicación es en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile*, aunque existe evidencia preliminar respecto de otras enfermedades inflamatorias intestinales.^{80,81} Hasta la fecha, existe solo evidencia anecdótica acerca de su eficacia en pacientes con síndrome de intestino irritable. La primera serie se publicó en 1989 como resumen y demostró mejoría clínica en 50% de los casos, pero incluyó también pacientes con infección por *Clostridium difficile* y enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que los resultados deben ser tomados con cautela.⁸² Posteriormente, otro trabajo también publicado en resumen evaluó la administración de enema fecal que llamaron "bacterioterapia" en un grupo pequeño de pacientes con estreñimiento crónico idiopático, y reportaron tasas de disminución de los síntomas de 60% a 19 meses de seguimiento.⁸³ Finalmente, un informe más reciente publicado como comunicación breve reportó 70% de resolución o disminución de los síntomas en pacientes con síndrome de intestino irritable "resistente".⁸⁴ Puesto que la evidencia es escasa, actualmente el trasplante de microbiota fecal en síndrome de intestino irritable se encuentra restringido a protocolos de investigación.

El trasplante de microbiota fecal como tratamiento para pacientes con síndrome de intestino irritable es una posibilidad restringida a protocolos de investigación.

CONCLUSIONES

Si bien existen múltiples opciones terapéuticas dirigidas a tratar los principales síntomas del síndrome de intestino irritable, la compleja fisiopatología que implica múltiples vías de transmisión de dolor, receptores intestinales, interacción con microbiota intestinal, infecciones intestinales, activación inmunitaria, inflamación de bajo grado, permeabilidad intestinal e hipersensibilidad visceral, hace virtualmente imposible que un medicamento cubra todas las posibilidades de génesis de síntomas, por lo que un abordaje basado en cada mecanismo fisiopatológico parece ser el futuro del tratamiento. La evidencia actual apoya la prescripción de diferentes medicamentos, aunque el beneficio parece estar restringido a subgrupos de pacientes con subtipos de síndrome de intestino irritable y con síntomas particulares (**Cuadro 1**). Finalmente, el Consenso Mexicano de Síndrome de Intestino Irritable publicado recientemente⁸ ofrece una revisión de los grados de evidencia para cada tratamiento (**Cuadro 2**), de acuerdo con el sistema GRADE.^{85,86} Los medicamentos con evidencia surgida después del inicio del Consenso (por ejemplo, eluxadoline) no se consideraron.

Cuadro 1. Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos en síndrome de intestino irritable según los resultados de revisiones sistemáticas y metanálisis

Medicamento	Parámetro de mejoría	RM o RR (IC95%)	NNT
Antiespasmódicos	Mejoría global Dolor	1.49 (1.25-1.77)	5
	Puntaje sintomático	1.32 (1.12-1.55)	7
		1.86 (1.26-2.76)	3
Aceite de menta	Mejoría global	2.23 (1.78-2.81)	3
	Dolor	2.14 (1.64-2.79)	4
Simeticona	+ Pinaverio/distensión	1.45 (1.11-3.91)	7
	+ Alverina/dolor	1.76 (1.18-2.61)	8
Antagonistas 5-HT3	Alosetrón/dolor	1.55 (1.40-1.72)/1.30	7.7
	Cilansetrón/persistencia de síntomas	(1.22-1.39)	6
	Ondansetrón/consistencia de heces (mujeres SII-D)	0.75 (0.69-0.82)	NR
		Ganancia terapéutica 30.3%	3.2
Agonistas 5-HT4	Tegaserod/persistencia de síntomas	0.85 (0.80-0.90)	10
Secretagogos	Linaclotida/alivio de los síntomas	1.95 (1.3-2.9)	5.1
	Linaclotida/dolor	1.58 (1.02-2.46)	7
	Linaclotida/ausencia de evacuaciones espontáneas	0.86 (0.83-0.89)	4
	Lubiprostone/ausencia de evacuaciones espontáneas	0.41 (0.088-0.73)	NR
Rifaximina	Mejoría global	1.57 (1.22-2.01)	10.2
	Digestión subjetiva	1.55 (1.23-1.96)	10.1
Antidepresivos	Ausencia de mejoría global	0.66 (0.57-0.78)	4
	Persistencia del dolor	0.62 (0.43-0.88)	4
	ATCs/alivio de los síntomas	1.93 (1.44-2.66)	4
Eluxadolina	Combinación alivio del dolor y mejoría del hábito intestinal	Ganancia terapéutica 18%	8

Cuadro 2. Grados de evidencia para utilidad del tratamiento farmacológico de pacientes con síndrome de intestino irritable (sistema GRADE)^{85,86}

A1	Antiespasmódicos, linaclotida, antidepresivos, rifaximina
B1	Antiespasmódicos con simeticona, antagonista 5-HT ₃ , agonistas 5-HT ₄ , polietilenglicol, lubiprostone, loperamida
B2	Colestiramina, probióticos
C2	Mesalazina
D2	Prebióticos, simbióticos, trasplante fecal

REFERENCIAS

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407
- El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:5151-63.
- Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011 ;40: 21-43.
- Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 772-81.
- Ford AC, Talley NF. Irritable bowel syndrome. *BMJ* 2012; 345:e5836.
- Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 42-66.
- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81: 149-67.
- Camilleri M, Boeckstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut* 2017; 66: 966-7.
- Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 691-9.
- Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *J Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 13-23.
- Tack J, Fried M, Houghton LA, et al. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 183-205.
- Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al. Effect of fiber, antispasmodics, and peppermint oil in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:1388-92.
- Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidiarrheals for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003460.
- Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012; 77: 82-90.
- Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:6031-43.
- Clavé P, Acalovachi M, Triantafyllidis JK, 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: 432-42.

18. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 505-12.
19. Hubner WD, Moser EH. Charcoal tablets in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Adv Ther* 2002; 19: 245-52.
20. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simethicone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome –a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 615-24.
21. Manzano B, Hernandez A, Herrera JA, et al. Estudio de la eficacia y seguridad de la combinación de citrato de alverina y simeticona en el tratamiento del síndrome de intestino irritable en población mexicana. *Rev Mex Gastroenterol* 2006; 71: 177-8.
22. Schmulson M, Lopez-Alvarenga JC, Vargas J, et al. Improvement in the IBS-QOL scores of IBS-Rome III patients after 4 weeks of treatment with oral pinaverium bromide 100 mg + simeticona 300 mg BID. A preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008 ;20 (suppl 1): 72.
23. Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-43.
24. Chey WD, Chey WY, Heath A, et al. Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2195-2203.
25. Andresen V, Montori V, Keller J, et al. Effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 545-55.
26. Fukudo S, Ida M, Ahiko H, et al. Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 12:953-9.
27. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. Ramosetron reduces symptoms of irritable bowel syndrome with diarrhea and improves quality of pain in women. *Gastroenterology* 2016; 150: 358-66.
28. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014; 63: 1617-25.
29. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD003960.
30. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-67.
31. Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Komuro H, Aoki M, Fukudo S. Effect of 5-HT4 receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 754-e332.
32. 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: 1508-15.
33. Leyer P, Stanghellini V. Review article: linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 371-84.
34. Rao S, Lembo AJ, Schiff SJ, et al. A 12 week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-24.
35. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-12.

36. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Abreu AT, et al. Linaclotide for the treatment of patients with IBS-C and FC in clinical practice in Mexico. *Gastroenterology* 2017; 152 (suppl 5): S515.
37. Quigley EMM, Tack J, Choi HS, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C: a prespecified further analysis based on European Medicines Agency specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 49-61.
38. Jarmuz A, Zielinska M, Storr M, Fichna J. Emerging treatments in neurogastroenterology: perspectives of guanylin cyclase C agonists use in functional gastrointestinal disorders and inflammatory bowel diseases. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1057-68.
39. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 685-96.
40. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 587-99.
41. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-41.
42. Chang L, Chey WD, Drossman D, et al. Effects of baseline abdominal pain and bloating on response to lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1144-1122.
43. Li F, Fu T, Tong WD, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proceed* 2016; 91: 456-68.
44. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134.
45. 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: 412-9.
46. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32.
47. Menees S, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28-35.
48. Lembo A, Pimentel M, Rao SSC, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS): results of the TARGET 3 study. Annual Scientific meeting of the American College of Gastroenterology 17-22 October, Philadelphia, PA, Abstract 45.
49. Chey WD, Chang L, Lembo A, et al. Effects of rifaximin on urgency, bloating, and abdominal pain in patients with IBS-D: a randomized, controlled, repeat treatment study. *Gastroenterology* 2015; 148: 569.
50. Acosta A, Camilleri M, Shin A, et al. Effects of rifaximin on transit, permeability, fecal microbiome, and organic acid excretion in irritable bowel syndrome. *Clin Trans Gastroenterol* 2016; 7: e173.
51. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 245-52.
52. Andrews CN, Griffiths TA, Kaufman J, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 374-83.
53. Tuteja AK, Fang JC, Al-Suqi M, et al. Double-blind placebo-controlled study of mesalazine in post-infective irritable bowel syndrome – a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1159-64.

54. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 40: 207-22.
55. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 77-84.
56. Barkun A, Love J, Gould M, et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 653-9.
57. Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 49-61.
58. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 923-39.
59. Nee J, Zakari M, Lembo AJ. Current and emerging drug options in the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2781-92.
60. Stotzer PO, Abrahamsson H, Bajor A, et al. Effect of cholestyramine on gastrointestinal transit in patients with idiopathic bile acid diarrhea: a prospective, open-label study. *Neurogastroenterol* 2013; 2: 1-5.
61. Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, et al. Effect of colesevelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 438-48.
62. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1987;130 (Suppl 1):77-80.
63. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1987; 130: 81-4.
64. Lembo A, Dove S, Andrae D, et al. Eluxadoline for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: results of 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trials of efficacy and safety. *Gastroenterology* 2014; 146 (Suppl 1): S159.
65. Lembo AJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 242-53.
66. Lacy BE, Chey WD, Cash BD, et al. Eluxadoline efficacy in IBS-D patients who report prior loperamide use. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 924-932.
67. Cash BD, Lacy BE, Rao T, Earnest DL. Rifaximin and eluxadoline – newly approved treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; what is their role in clinical practice alongside alosetron? *Exp Opin Pharmacother* 2016; 17: 311-23.
68. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about increased risk of serious pancreatitis in irritable bowel drug Viberzi (eluxadoline) in patients without a gallbladder. www.fda.gov
69. Dekel R, Drossman DA, Sperber AD. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 329-39.
70. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-78.
71. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1350-65.
72. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1548-53.
73. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, et al. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2007; 53: 108-15.
74. Vanuytsel T, Tack JF, Boeckstaens G. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1193-1205.

75. Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 664-71.
76. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 981-8.
77. Tack J, Schumacher K, Tonini G, et al. The neurokinin-2 receptor antagonist ibodutant improves overall symptoms, abdominal pain and stool pattern in female patients in a phase II study of diarrhoea-predominant IBS. *Gut* 2016; doi:10.1136/gutjnl-2015-310683
78. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2219-41.
79. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-9.
80. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterol Clin N Am* 2017; 46:171-85.
81. Rossen NG, MacDonald JK, DeVries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2015 ;21: 5359-71.
82. Borody TJ, Cole P, Noonan S, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J August* 1989; 150: 604.
83. Andrews P, Borody TJ, Shortis NP, Thompson S. Bacteriotherapy for chronic constipation – long term follow-up. *Gastroenterology* 1995; 108: A563.
84. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1831-2.
85. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
86. Oñate-Ocaña LF, Ochoa-Carrillo FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cir Cir* 2009; 77: 417-9.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico del síndrome de intestino irritable comprende: hábitos, dieta, los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), hierbas, consumo de fibra, gluten y de probióticos, prebióticos y simbióticos, ejercicio, técnicas ancestrales como la acupuntura, más modernas como la hipnosis, métodos psicológicos de tratamiento y muchos más. En este capítulo se exponen las conclusiones del Consenso Mexicano de Síndrome de Intestino Irritable en relación con la efectividad de los tratamientos no farmacológicos.

Tratamiento no farmacológico de pacientes con síndrome de intestino irritable

María Eugenia Icaza-Chávez

ANTECEDENTES

El tratamiento no farmacológico comprende: hábitos, alimentos, hierbas, técnicas ancestrales como la acupuntura, más modernas como la hipnosis, métodos psicológicos de tratamiento y muchos más. En este apartado se analizan algunos de ellos, sobre todo los que se han estudiado con el método científico.

Relación médico-paciente

Desde hace muchos años se habla de la importancia de la adecuada relación médico paciente en el tratamiento del síndrome de intestino irritable. Para muchos médicos, el diagnóstico y tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable es un reto.¹ Incluso para algunos gastroenterólogos, quienes prefieren hacer el diagnóstico y establecer el tratamiento de enfermedades orgánicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad celiaca, que pueden tener síntomas parecidos a los del síndrome de intestino irritable, pero que tienen hallazgos endoscópicos, estructurales e histológicos objetivos.² Muchos pacientes sienten que su interacción con los médicos es deficiente y los deja con una sensación de frustración. En ocasiones esto se debe a la visión discordante de la severidad de los síntomas y la naturaleza de la enfermedad entre ellos y sus médicos.³

Cuando se pidió a un grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable que describiera su relación con el proveedor de salud, 54% catalogaron su relación como negativa, 11% positiva, 35% neutra. Una de las peticiones más frecuentes de los pacientes fue que necesitaban más empatía y escucha por parte del personal de salud acerca de cómo el síndrome de intestino irritable afecta su vida. Incluso 8%

Hospital Star Médica, Mérida, Yucatán, México.

Correspondencia
maruicaza@gmail.com

piensa que su proveedor de salud cree que está loco (a).⁴ Uno de cada 7 pacientes piensa que el síndrome de intestino irritable puede convertirse en cáncer y casi la tercera parte piensa que incrementa el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal. El 40.6% de los pacientes piensa que el síndrome de intestino irritable se puede diagnosticar con una colonoscopia.⁵

En el síndrome de intestino irritable una adecuada relación médico paciente ha demostrado que disminuye los síntomas⁶ y es un predictor de buen pronóstico a largo plazo.⁷ Incluso, una sola sesión con el paciente dándole una explicación amplia para reforzar la seguridad y la tranquilidad, fue suficiente para mejorar la autopercepción de su discapacidad.⁸ Se ha demostrado que los pacientes valoran tanto la relación interpersonal con el médico, como sus habilidades técnicas.⁹

Es muy importante que el médico comprenda los antecedentes y se adapte a las creencias, costumbres y preferencias personales del paciente. Si no lo hace así, el paciente no tendrá confianza y no podrá sentirse comprendido. La relación médico paciente es una parte crítica del tratamiento, como se ha demostrado en múltiples estudios, y esto hay que entenderlo tal como es, si la relación entre el médico y el paciente se basa en la escucha, la comprensión, la afirmación de las necesidades del paciente, se logra el alivio de los síntomas e incluso la disminución de las visitas médicas.¹⁰ Las intervenciones enfocadas a mejorar la comunicación han demostrado un efecto positivo en el apego al tratamiento, la salud emocional, el alivio de los síntomas, la función diaria e incluso las mediciones fisiológicas.⁷ Se han desarrollado y validado cuestionarios para calificar la relación médico-paciente.³

La buena y correcta relación médico-paciente es parte integral de los resultados del tratamiento. Los médicos debemos saber escuchar con paciencia y atención y encontrar las palabras precisas que generen confianza.

Dieta

La mayoría de los pacientes asocian los síntomas del síndrome de intestino irritable con la comida. La ingestión de los alimentos tiene factores culturales y emocionales que se deben tener en cuenta. Es importante tratar de conocer un poco las creencias de los pacientes y respetarlas, aunque guiando y explicando cuál es la evidencia científica en la que se basan las recomendaciones. La ingestión de ciertos alimentos puede tener efectos tanto placebo como nocebo.¹¹ En un estudio con 330 individuos con síndrome de intestino irritable, se les pidió que graduaran sus síntomas de una lista de 35 alimentos. El 63% atribuyeron sus síntomas a los alimentos, sobre todo carbohidratos y grasas.¹² En otros estudios hasta 90% de los pacientes atribuyen sus síntomas a los alimentos.¹³

En un análisis de 84 pacientes, 62% limitaban o excluían alimentos de su dieta y 12% tenían una dieta nutricionalmente inadecuada.¹⁴ Una de las razones por las que es difícil hacer una correlación exacta entre los alimentos y los síntomas, es que los mismos alimentos no siempre producen una reacción similar en los pacientes en distintas ocasiones. Cuando se suministra a los pacientes una guía dietética específica, se logra que limiten menos la variedad de alimentos que ingieren en comparación con los pacientes que hacen una autorrestricción.¹⁵

Alergia

Una proporción significativa de pacientes con síndrome de intestino irritable creen que sufren alergia alimentaria y 20 a 65% de ellos atribuyen sus síntomas a “algo en la dieta” que activa las respuestas anormales.¹² Se ha demostrado que los pacientes con síndrome de intestino irritable tienen mayor incidencia de atopia¹⁶ y se ha sugerido un papel de las reacciones inmunológicas mediadas por IgG. En dos estudios se demostró que al administrar dietas que excluyen los alimentos que producen anticuerpos IgG, disminuyeron significativamente los síntomas.^{17,18} Estos resultados no se han reproducido en otros análisis y han sido criticados con base en las poblaciones incluidas.¹⁹

En los pacientes atópicos la exclusión de alimentos que producen anticuerpos IgG disminuye significativamente los síntomas gastrointestinales.

A pesar de no contar con estudios validados, actualmente se encuentran en el mercado múltiples exámenes que se aplican a los pacientes para “diseñar” una dieta: pruebas cutáneas de alergias, inmunoglobulinas específicas para alimentos y otras.²⁰ En algunos estudios se ha encontrado poca correlación entre las pruebas cutáneas de alergias, los anticuerpos circulantes específicos para alimentos y los síntomas de los pacientes.²¹ Por el momento no contamos con suficiente evidencia para recomendar dietas basadas en resultados de pruebas de alergia.

Fructosa

La fructosa es una hexosa que se encuentra en la dieta en forma libre como monosacárido, como disacárido (sacarosa) y en polímeros. La absorción intestinal de la fructosa está limitada al intestino delgado, pues su capacidad normal de absorción es de 25 gramos.²² En un estudio mexicano con 25 sujetos con síndrome de intestino irritable y 25 controles se demostró que 52% de los enfermos tenían intolerancia a la fructosa medida por prueba de aliento contra 16% de los sujetos control.²³

FODMAP

La teoría de los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) se propuso a principios de este siglo. Establece que los carbohidratos escasamente digeridos pueden aumentar los síntomas del síndrome de intestino irritable, por ser moléculas pequeñas, con alta actividad osmótica y ser rápidamente fermentados por las bacterias colónicas.²⁴ Los síntomas asociados con la dieta alta en FODMAP incluyen: dolor, distensión subjetiva y objetiva, flatulencia y diarrea.¹⁹

En un metanálisis reciente se demostró la disminución de los síntomas del síndrome de intestino irritable con las dietas bajas en FODMAP en estudios con asignación al azar y controlados (RM 0.44, IC95% 0.25-0.76; I [2] = 35.52, p=0.00) y en estudios sin asignación aleatoria (RM 0.03, IC95% 0.01-0.2; I [2] = 69.1, p=0.02). También mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con el síndrome de intestino irritable y disminuyeron significativamente la intensidad del dolor abdominal, la distensión subjetiva y los síntomas en general. En contrapunto con el entusiasmo originado por estos estudios, no podemos dejar de mencionar el estudio en 75 pacientes con síndrome de intestino irritable por Roma III asignados al azar a dieta baja en FODMAP o a una dieta tradicionalmente recomendada a los pacientes con síndrome de intestino irritable: horarios regulares, evitar comidas abundantes, fibra insoluble, cafeína y algunos alimentos como frijoles, col y cebolla, reducción de grasa, con mayor insistencia en cómo comer que en qué alimentos ingerir. Los síntomas disminuyeron en comparación con el inicio de la dieta (p<0.0001) y no hubo diferencias entre ambos grupos (p=0.62).²⁵

Una recomendación eficaz para disminuir los síntomas es la que insiste en cómo comer, más que en qué alimentos ingerir.

Hasta el momento actual no se sabe cuáles son los pacientes ideales para la dieta baja en FODMAP. Indicar esta dieta puede ser difícil para muchos pacientes, y pocos de ellos tienen un buen apego.²⁶ En un estudio reciente se demostró que 81% de 584 pacientes con síndrome de intestino irritable tuvieron mejoría con la dieta baja en FODMAP, independientemente del tipo de enfermedad según la clasificación de Roma o las intolerancias a fructosa o lactosa medidas por prueba de aliento.²⁷

No hay que olvidar los efectos adversos que podría tener una dieta baja en FODMAP. Se desconocen los efectos a largo plazo de la restricción de FODMAP, por ejemplo, en la microbiota misma. La exclusión del trigo, cebada y centeno podría tener como consecuencia la reducción de fibra, calcio, hierro, cinc y folatos en la dieta. La disminución de

la fibra podría ser adversa en individuos estreñidos. La restricción de la leche podría disminuir la disponibilidad de calcio. Una dieta baja en FODMAP puede ser baja en antioxidantes naturales. No se sabe la repercusión de este tipo de dieta a largo plazo ni sus consecuencias económicas.²⁸

Fibra

La fibra dietética está constituida por polisacáridos componentes de los vegetales resistentes a la hidrólisis de las enzimas digestivas humanas. El consumo diario recomendado de fibra para la población en general es de 14 g por cada 1000 kCal consumidas, aproximadamente 25 g al día en mujeres y 38 g al día en hombres.²⁹ La fibra se divide en la totalmente insoluble, como la lignina y la celulosa y la fibra soluble que contiene hemicelulosa, mucílagos, gomas y pectinas.³⁰ Las fibras se dividen también en las parcialmente fermentables y las totalmente fermentables, según la capacidad de la microbiota intestinal de fermentarlas. Como las fibras son sustancias que no absorbe el intestino humano, llegan hasta el colon, donde la microbiota colónica las fermenta. Esto puede tener un efecto bifidogénico; sin embargo, también puede incrementar el gas abdominal, y los efectos de esto se demuestran por el abandono del tratamiento de 25 a 50% en los estudios clínicos sin que se haya demostrado fehacientemente su eficacia en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.³¹

La eficacia de la dieta rica en fibra no se ha demostrado lo suficiente como para considerarla decisiva en el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable.

En un estudio efectuado con asignación al azar y comparado con placebo en pacientes con síndrome de intestino irritable, *Psyllium* mostró una proporción significativamente mayor de pacientes con disminución de los síntomas en comparación con el placebo, pero sin disminución del dolor abdominal. El salvado no mostró ventaja clínica alguna y no fue bien tolerado por los pacientes.³² En un metanálisis reciente se encontró un efecto positivo de la ingestión de fibra en el síndrome de intestino irritable en comparación con el placebo con un número necesario a tratar de 10. Sin embargo, al analizar los resultados según el tipo de fibra consumida, la fibra insoluble, como el salvado, no disminuyó los síntomas del síndrome de intestino irritable a diferencia de la fibra soluble, como la ispagula. En este metanálisis no se demostraron efectos adversos asociados con el consumo de fibra.³³

Gluten

La dieta sin gluten se ha convertido en la tendencia dietética más popular en Estados Unidos, aproximadamente 100 millones de sus

pobladores consumen productos libres de gluten.³⁴ El síndrome de intestino irritable y la enfermedad celiaca pueden parecerse clínicamente. La prevalencia de síntomas del síndrome de intestino irritable en pacientes con enfermedad celiaca es de 38% y el riesgo de padecer tales síntomas casi se triplica en los que no se apegan a la dieta libre de gluten.³⁵ Con independencia de la necesidad de descartar enfermedad celiaca, que afecta aproximadamente al 1% de la población, en los pacientes con síndrome de intestino irritable, sobre todo los que padecen diarrea, hace poco surgió un grupo diagnóstico nuevo: los individuos con sensibilidad al gluten no celiaca y que tienen síntomas, como: dolor y distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, diarrea, estreñimiento y síntomas extraintestinales como: ansiedad, depresión, erupciones cutáneas, “mente nublada” y dolores musculares. A este espectro se le ha denominado sensibilidad al gluten no celiaca. Los individuos con sensibilidad al gluten no celiaca tienen mayor probabilidad de cumplir criterios de síndrome de intestino irritable.³⁶ No hay por el momento marcadores serológicos que permitan identificar a los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca. Biesiekierski y su grupo³⁷ indicaron a pacientes con síndrome de intestino irritable y sensibilidad al gluten no celiaca una dieta baja en FODMAP y les administraron de manera cegada diferentes dosis de gluten o placebo. No pudieron demostrar un efecto del gluten en los síntomas o la fatiga. Sin embargo, en otros estudios, después de descartar el diagnóstico de enfermedad celiaca mientras ingieren gluten, se administra a los pacientes una dieta sin gluten con la reintroducción posterior de éste y en un pequeño porcentaje de los pacientes los síntomas recurren y, por tanto, se diagnostican con sensibilidad al gluten no celiaca.³⁸

Ahora hay un nuevo grupo diagnóstico: individuos con sensibilidad al gluten no celiaca, con síntomas de dolor y distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, diarrea, estreñimiento y síntomas extraintestinales.

Probióticos, prebióticos, farmabióticos y simbióticos

La composición de la microbiota es importante para la salud humana, y la dieta es un elemento decisivo en el tipo de microorganismos que contiene.³⁹ Se han encontrado diferencias significativas en la composición de la microbiota en los pacientes con síndrome de intestino irritable en relación con los controles.⁴⁰ Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped.⁴¹ Los probióticos deben considerarse tales si cumplen los siguientes requisitos: que los microorganismos sean viables, que se haya demostrado que sus efectos son benéficos para la salud del hospedero y que se administren en cantidades adecuadas.⁴²

Algunos probióticos o combinaciones de éstos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable,

tanto en la disminución de los síntomas globales como en el alivio del dolor abdominal y la distensión.⁴³ Una revisión sistemática y metanálisis del consumo de probióticos en pacientes con síndrome de intestino irritable diagnosticado por medio de diversos criterios diagnósticos incluidos Roma I, II y III, demuestra que los probióticos son efectivos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable para la disminución de los síntomas globales, con un número necesario a tratar (NNT) de 7. También se demostró la disminución de los síntomas con las combinaciones de probióticos como un grupo, pero no con una combinación en particular. Los eventos adversos fueron poco frecuentes, con un número necesario para dañar (NND) de 35.⁴⁴

En un metanálisis más reciente de 21 estudios con asignación al azar, controlados con placebo, de individuos con diagnóstico de síndrome de intestino irritable pero con criterios de Roma III, se concluyó que el tratamiento con probióticos se asoció con mayor alivio en relación con el placebo de los síntomas globales (RR: 1.82, IC95% 1.27 a 2.60) y mejoría de la calidad de vida (SMD: 0.29, IC 95% 0.08 a 0.5), pero no así con alivio de los síntomas individuales. En este estudio los resultados fueron mejores para los probióticos únicos en comparación con las combinaciones, con dosis bajas y en periodos cortos de tratamiento.⁴⁵

Es importante considerar que, aunque los probióticos en general se han consumido durante siglos (yogur), se ha demostrado su efecto benéfico en la salud y sus efectos secundarios son mínimos, es muy diferente demostrar su efectividad como tratamiento en un padecimiento en particular y, sobre todo, demostrar que un probiótico en particular a una dosis específica es una herramienta terapéutica útil. Uno de los probióticos más estudiados en el síndrome de intestino irritable es *Bifidobacterium infantis*. En una revisión sistemática y metanálisis se ubicaron cinco estudios, tres con *B. infantis* como probiótico único, y dos en combinación. Solo en los estudios en que *B. infantis* estaba combinado con otros probióticos se logró demostrar una diferencia en el dolor y la distensión abdominales.⁴⁶

Los prebióticos son compuestos no digeribles, fermentables, que estimulan de manera selectiva el crecimiento y la actividad de un número de géneros o especies bacterianos de la microbiota, lo que confiere beneficios para la salud del huésped.⁴² Las características de un prebiótico incluyen ser resistente al ácido gástrico y enzimas proteolíticas, no ser absorbido en el tubo digestivo proximal, ser fermentado por la microbiota intestinal y ser promotor del crecimiento de bacterias benéficas.⁴⁷ Los prebióticos más estudiados y con mayor evidencia científica son la inulina, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos.

Los probióticos, en general, han demostrado su efecto benéfico en la salud, no así como tratamiento en un padecimiento en particular, como el síndrome de intestino irritable.

cáridos, la lactulosa y los oligosacáridos de la leche materna.⁴⁷ Los simbióticos son productos que contienen probióticos y prebióticos. Tienen el objetivo de que, al llegar al intestino, los probióticos vayan acompañados de su “propio alimento” que ayude a su crecimiento y a la colonización.⁴² En la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar el consumo de prebióticos y simbióticos a pacientes con síndrome de intestino irritable. Los estudios con asignación al azar y controlados con placebo para evaluar la efectividad de los prebióticos y los estudios con simbióticos muestran heterogeneidad en sus resultados, por lo que no se puede afirmar su eficacia.⁴³ En un metanálisis reciente no se encontraron estudios de prebióticos o simbióticos para demostrar su ventaja.⁴⁴

Los farmabióticos están constituidos por células bacterianas de origen humano, o sus productos, con un papel relevante en la salud o la enfermedad. El uso de microorganismos muertos, o sus productos, como modificadores de la respuesta biológica tiene varias ventajas: son sumamente seguros, no sufren de las condiciones de pH ácido en el estómago y su vida útil es muy prolongada.

Las bacterias probióticas vivas pueden causar alguna patología propia, en cambio, las bacterias muertas y sus productos actúan como modificadores de la respuesta biológica, sobre todo en individuos gravemente inmunodeprimidos y que pueden estar en riesgo con el tratamiento con bacterias vivas; por tanto, las bacterias muertas son una opción más segura.

Los farmabióticos están constituidos por células bacterianas de origen humano, o sus productos, con un papel relevante en la salud o la enfermedad.

La actividad de modificación de la respuesta biológica de microorganismos muertos es claramente algo similar a la respuesta de inmunización oral de una vacuna. Está ampliamente demostrado, en estudios *in vitro* y en animales, que las bacterias probióticas vivas y los microorganismos muertos pueden actuar como modificadores de la respuesta biológica. Estas observaciones sugieren que un suplemento alimenticio o medicamento basado en bacterias muertas podría representar una etapa intermedia entre una vacuna oral y un probiótico vivo clásico.

Herbolaria

Otra de las opciones existentes para controlar los síntomas de la enfermedad es una mezcla patentada que contiene extractos alcohólicos de nueve ingredientes derivados de varias hierbas (STW-5, Iberogast®).

Cuadro 1. En fibras de mesenterio ileal de ratas, STW-5 se asocia con menor descarga neuronal en respuesta a la administración de estímulos químicos y mecánicos, incluidos: distensión, serotonina y bradicinina.⁴⁸

Cuadro 1. Componentes de SWT5

Raíz de regaliz
Cardo lechoso
Frutos de comino
Raíz de Angélica
Celedonia mayor
<i>Iberis sempervirens</i>
Flores de manzanilla
Hojas de melisa
Hojas de menta

Se han demostrado propiedades espasmolíticas y estimulación de la secreción de iones en intestino de cobayos.⁴⁹ En un estudio europeo, con asignación al azar y multicéntrico se asignaron 208 pacientes a STW-5, otros dos componentes y a placebo durante cuatro semanas. Se demostró que STW-5 fue mejor que el placebo en: calificación de los síntomas, proporción de pacientes con disminución completa de la flatulencia, sensación de evacuación incompleta, mejoría de hábitos intestinales, sensación de llenura abdominal y dolor abdominal. La tolerabilidad fue buena y no hubo eventos adversos graves.⁵⁰

Un metanálisis de estudios clínicos de la administración de aceite de menta piperita en el síndrome de intestino irritable en comparación con placebo mostró disminución de los síntomas globales del síndrome de intestino irritable y del dolor abdominal. El evento adverso más frecuente fue la pirosis y del resto ninguno fue grave.⁵¹

Ejercicio

Hay pocos estudios controlados y de buena calidad para evaluar el efecto del ejercicio en los síntomas del síndrome de intestino irritable. Johansson y su grupo demostraron que 20-60 minutos de ejercicio efectuado 3 a 5 veces por semana durante 12 semanas fueron capaces de disminuir significativamente los síntomas del síndrome de intestino irritable.⁵² Esta mejoría persiste con el paso del tiempo porque después de 5.2 años, los pacientes tratados mediante un plan de ejercicio mantuvieron la disminución de los síntomas del síndrome de intestino irritable, pero incluso de la mayor parte de los síntomas psicológicos, como calidad de vida específica para enfermedad, fatiga, depresión y ansiedad.⁵³

En una revisión sistemática de la práctica del yoga contra placebo, medicamentos y caminar en relación con los síntomas del síndrome

de intestino irritable, se concluye que hay un efecto benéfico de la práctica del yoga, con disminución significativa de los síntomas intestinales, la severidad del síndrome de intestino irritable y la ansiedad en comparación con el tratamiento convencional. También hubo mejoría en la calidad de vida, mejoría global y función física cuando se comparó el yoga con ningún tratamiento. Sin embargo, los autores mencionan que el riesgo de sesgo en estos estudios no queda claro y no emiten una recomendación. No se reportaron eventos adversos. Cuando se comparó el yoga con la caminata, se observó que a los 6 meses los pacientes en el grupo de caminata continuaban con la mejoría y los de yoga no, quizá porque continuar caminando es más fácil para los pacientes que continuar recibiendo sesiones de yoga.⁵⁴

Terapias psicológicas

En el **Cuadro 2** se muestran las distintas terapias psicológicas que se han aplicado en el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable.

Hipnoterapia. La hipnoterapia enfocada al intestino es un estado de relajación o trance en respuesta a un estímulo verbal o de otro tipo acompañado de sugestión para mejorar la condición del paciente. El tratamiento se enfoca a los síntomas de cada paciente. Se requieren 12 sesiones para conseguir el máximo beneficio. Este tratamiento es altamente dependiente del operador.⁵⁵ En una revisión sistemática y metanálisis se reportaron cinco estudios que compararon la hipnotera-

Cuadro 2. Terapias psicológicas útiles en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

Hipnoterapia
Manejo del estrés
Terapia de relajación
Meditación
Terapia cognitiva conductual
Relajación funcional
Terapia tipo <i>mindfulness</i>
Hipnosis
Terapia de conciencia corporal (BAT TM)
Terapia psicológica multicomponente
Terapia cognitiva conductual de mínimo contacto o autoadministrada
Psicoterapia dinámica
Terapia psicológica multicomponente por teléfono

pia con la terapia control en 278 pacientes. El 54.6% de los pacientes que recibieron hipnoterapia no mejoraron en comparación con 77.4% del grupo control, con diferencias significativas y sin heterogeneidad entre estudios.⁴⁴

Terapia de relajación. En seis estudios con asignación al azar y controlados se comparó la eficacia del entrenamiento de relajación con la terapia control. No se demostró un beneficio de la terapia de relajación y existió una heterogeneidad significativa entre los estudios.⁴⁴

Psicoterapia dinámica. Dos estudios con asignación al azar y controlados compararon la terapia psicodinámica contra una terapia control. El no alivio de los síntomas del síndrome de intestino irritable se reportó en 44.4% de los pacientes contra 70.4% de los controles, la diferencia fue significativa.⁴⁴

Terapia de manejo del estrés. Se revisaron dos estudios de esta terapia. El no alivio de los síntomas ocurrió en 40.7% de los pacientes asignados al tratamiento activo y en 59% de los controles, no hubo diferencia significativa en los resultados.⁴⁴

Terapia cognitiva conductual. Esta terapia define la manera en que los eventos, pensamientos, emociones, acciones y respuestas fisiológicas interactúan una con otra. Se enseña a los pacientes a encontrar los factores psicológicos que interactúan con sus síntomas físicos.⁵⁶ En un metanálisis de estudios con asignación al azar y controlados de terapia cognitiva conductual para adultos con síndrome de intestino irritable se identificaron 18 estudios. Se encontró que al final de la investigación y el seguimiento a corto plazo, la terapia cognitiva conductual fue más efectiva para reducir los síntomas intestinales, mejorar la calidad de vida y la condición psicológica que los controles en lista de espera. Cuando se compararon con los controles con tratamiento médico o apoyo básico, la terapia cognitiva conductual produjo disminución de los síntomas al final del tratamiento y el control de corto plazo, pero no mejoró en la calidad de vida y el estado psicológico. La terapia cognitiva conductual no fue diferente que otros tratamientos psicológicos. Se identificó heterogeneidad de los estudios, los cuales tenían números pequeños de pacientes.⁵⁷

La terapia cognitiva conductual es otra opción efectiva para reducir los síntomas intestinales, aunque cuestionable para mejorar la calidad de vida.

Terapia tipo *mindfulness*. La terapia tipo *mindfulness* (se deja el nombre en inglés pues la traducción es difícil y los psicólogos así se refieren a esta terapia) tiene como objetivo aprender a observar las sensaciones internas sin reaccionar a ellas, poner una atención

emocionalmente neutral a todas las experiencias, impresiones, pensamientos y sentimientos. Los participantes deben aprender a percatarse de las sensaciones en el área abdominal y distinguir esas sensaciones de los pensamientos sobre las sensaciones.⁵⁸ En una revisión sistemática solo se pudo identificar un estudio de esta terapia y no mostró disminución del síndrome de intestino irritable en comparación con el placebo.⁴⁴

Terapia psicológica multicomponente. En el mismo metanálisis se identificó un estudio con terapia psicológica multicomponente por vía telefónica, y se determinó que el grupo con tratamiento activo fue superior al grupo placebo.⁴⁴

Acupuntura

En un hospital europeo se llevó a cabo un estudio prospectivo, ciego y controlado con puntos falsos de acupuntura. El objetivo primario fue una disminución predefinida de la calificación de síntomas a las 13 semanas. Los pacientes en el grupo de tratamiento y en el grupo control mejoraron de igual manera.⁵⁹ En el estudio efectuado por Lembo y colaboradores⁶⁰ se analizó el tratamiento en 230 pacientes asignados al azar a tres semanas de acupuntura en puntos verdaderos o puntos falsos en comparación con pacientes en lista de espera. Los grupos de acupuntura permanecieron, durante tres semanas, en una interacción intensa o limitada con su médico. No hubo diferencias entre los grupos de acupuntura verdadera o falsa, aunque ambos grupos tuvieron mejoría significativa en comparación con el grupo de espera. Sin embargo, el metanálisis más reciente (2014) incluyó seis estudios con asignación al azar y controlados con placebo. Cinco de los estudios fueron de alta calidad. Encontraron que no hubo heterogeneidad ni sesgo de publicación en el metanálisis. El riesgo de mejoría con la acupuntura fue de 1.75 (IC95% 1.24-2.46, $p=0.001$). Los autores concluyen que la acupuntura es efectiva en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.⁶¹

La medicina alternativa, como en su caso la acupuntura, es una opción para controlar los síntomas. Hay estudios que concluyen que la acupuntura es efectiva en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

Moxibustión. La moxibustión es una técnica relacionada con la acupuntura. Consiste en el uso de la estimulación por medio de calor al quemar preparaciones de hierbas (cono de moxa) sobre puntos de acupuntura, el calor puede aplicarse directamente en la piel o sobre materiales aislantes o sobre agujas de acupuntura. En un metanálisis que identificó 20 estudios con asignación al azar y controlados con 1625 pacientes, se comparó la moxibustión con medicamentos farmacológicos. La moxibustión alivió significativamente los síntomas globales del síndrome de intestino irritable, pero el riesgo de sesgo

de los estudios fue alto. Los eventos adversos son bajos, pero la evidencia es escasa.⁶²

Homeopatía

Se llevó a cabo una revisión de tres estudios con asignación al azar y controlados, que se realizaron hace muchos años. Los autores de la revisión concluyen que aunque hubo un posible beneficio con el remedio asafoetida *versus* placebo en pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento, los resultados deben tratarse con cautela por la baja calidad de los reportes, un riesgo alto o desconocido de sesgo, un seguimiento a corto plazo y datos escasos.⁶³

CONCLUSIÓN

En el **Cuadro 3** se exponen las conclusiones del Consenso Mexicano de Síndrome de Intestino Irritable en relación con la efectividad de los tratamientos no farmacológicos.

Cuadro 3. Postura y recomendaciones del Consenso Mexicano de Síndrome de Intestino Irritable

Intervención	Efecto	Recomendación (GRADE)
Adecuada relación médico-paciente	Positivo	C2 a favor
Ejercicio	Positivo	C2 a favor
Fibra soluble	Positivo	A2 a favor
Salvado	Positivo	B2 a favor
Dieta baja en FODMAP	Positivo	B1 a favor
Probióticos	Positivo	B2 a favor
Prebióticos y simbióticos	Sin efecto	D2 en contra
Acupuntura	Sin efecto	D2 en contra
Moxibustión	Sin efecto	D2 en contra
Homeopatía	Sin efecto	D2 en contra
Terapia cognitiva conductual	Positivo	C2 a favor
Hipnoterapia	Positivo	B2
Terapia de relajación	Negativo	D2 en contra
Terapia conductual autoadministrada	Negativo	D2 en contra
Terapia cognitiva conductual por internet	Negativo	D2 en contra
Terapia de manejo del estrés	Negativo	D2 en contra
Terapia psicológica multicomponente por teléfono	Negativo	D2 en contra
Terapia tipo <i>mindfulness</i>	Negativo	D2 en contra

FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.
Tomado de la referencia 43.

REFERENCIAS

1. Drossman DA. Challenges in the physician-patient relationship: feeling “drained”. *Gastroenterology* 2001; 121: 1037-1038.
2. Dalton CB, Drossman DA, Hathaway JM, Bangdiwala SI. Perceptions of physicians and patients with organic and functional gastrointestinal diagnoses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 121-126.
3. Kurlander JE, Chey WD, Morris CB, et al. Development and validation of the patient-physician relationship scale among patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2017; e13106.
4. Halpert A, Godena E. Irritable bowel syndrome patients’ perspectives on their relationships with healthcare providers. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 823-830.
5. Lacy BE, Weiser K, Noddin L, et al. Irritable bowel syndrome: patients’ attitudes, concerns and level of knowledge. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1329-1341.
6. Halpert AD, Thomas AC, Hu Y, Morris CB, Bangdiwala SI, Drossman DA. A survey on patient educational needs in irritable bowel syndrome and attitudes toward participation in clinical research *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 37.
7. Conboy LA, Macklin E, Kelley J, et al. Which patients improve: characteristics increasing sensitivity to a supportive patient-practitioner relationship. *Soc Sci Med* 2010; 70 :479-84.
8. Schmulson MJ, Ortiz-Garrido OM, Hinojosa C, Arcila D. A single session of reassurance can acutely improve the self-perception of impairment in patients with IBS. *J Psychosom Res* 2006; 61: 461-7.
9. Halpert A. Irritable bowel syndrome: what do patients really want? *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 331-335.
10. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* 1995; 122:107-112.
11. Francisconi CF, Sperber A, Fang X. Multicultural aspects in functional gastrointestinal disorders (FGIDs). *Gastroenterology* 2016; 150: 1344-1354.
12. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63:108-115.
13. Hayes P, Corish C, O’Mahony E, Quigley EM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27 (Suppl 2): 36-47.
14. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome—etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 :667-672.
15. Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 2012; 5: 1382-1390.
16. Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 595-607.
17. 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: 1459-1464.
18. 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: 800-807.
19. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014; 10: 164-74.
20. Mullin GE, Swift KM, Lipski L, et al. Testing for food reactions: the good, the bad, and the ugly. *Nutr Clin Pract* 2010;25:192-8.
21. Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, et al. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1892-7.

22. Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 959-63.
23. Reyes-Huerta JU, Cruz-Patiño EC, Ramírez-Gutiérrez de Velazco A, Remes-Troche JM. Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 405-11.
24. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1366-1373.
25. Bohn L, Storsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 1399-1407.
26. Maagaard L, Ankersen DV, Végh Z, et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4009-19.
27. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, Drewes AM. Predictors of response to a low-FODMAP diet in patients with functional gastrointestinal disorders and lactose or fructose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:1094-1106.
28. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The low FODMAP diet: Many question marks for a catchy acronym. *Nutrients* 2017; 9: 292.
29. Lambeau KV, McRorie JW. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017; 29: 216-223.
30. Cassís Nosthas ML. Fibra y alimentos funcionales [monografía en Internet]. México: HablemosClaro.org; 2017 [citado el 14 de junio del 2017]. Disponible en: http://www.hablemosclaro.org/Temas/6/53/Fibra_Dietética.
31. Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet? probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc* 2016;75:306-318.
32. Bijkerk CJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
33. Moayyedi P, Quigley E, Lacy BE, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1367-1374.
34. Balistreri WF. Should we all go gluten-free? What's hot in gastroenterology commentary [monografía en Internet]. New York, NY: Medscape.com; 2017 [citado el 30 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/857971>.
35. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 359-65.
36. Aziz I, Sanders DS. Patients who avoid wheat and gluten: is that health or lifestyle? *Dig Dis Sci*. 2014; 59: 1080-1082.
37. Biesiekierski JR, Peters SI, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly-absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320-8.
38. Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, et al. Dietary triggers in irritable bowel syndrome: Is there a role for gluten? *Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 547-557.
39. Lee HJ, Choi JK, Ryu HS, et al. Therapeutic modulation of gut microbiota in functional bowel disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 9-19.
40. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133: 24-33.
41. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus

- statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
42. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82:156-78.
43. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV y cols. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:149-67.
44. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-1561.
45. Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2016;16:62.
46. Yuan F, Ni H, Asche CV y cols. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1191-1197.
47. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, y cols. Prebióticos: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutricion Hospitalaria* 2015; 31 (Supl I): 99-118.
48. Liu CY, Muller MH, Glatzle J, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:759-64.
49. Cremonini F. Standardized herbal treatments on functional bowel disorders: moving from putative mechanisms of action to controlled clinical trials. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 893-900.
50. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:271-9.
51. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 505-12.
52. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 915-22.
53. Johannesson E, Ringström G, Abrahamsson H, et al. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 600-8.
54. Schumann D, Anheyer D, Lauche R, et al. Effect of yoga in the therapy of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1720-1731.
55. Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg G, et al. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21:11439-11449.
56. Hutton J. Cognitive behaviour therapy for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:11-4.
57. Li Li, Xiong L, Zhang S, et al. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *J Psychosom Res* 2014;77:1-12.
58. Gaylord SA, Palsson OS, Garland EL, et al. Mindfulness training reduces the severity of irritable bowel syndrome in women: results of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1678-1688.
59. Forbes A, Jackson S, Walter C, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: a blinded placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2005;11:4040-4.
60. Lembo AJ, Conboy L, Kelley JM, et al. A treatment trial of acupuncture in IBS patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1489-97.
61. Chao GQ, Zhang S. Effectiveness of acupuncture to treat irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:1871-1877.
62. Park JW, Lee BH, Lee H. Moxibustion in the management of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:247.
63. Peckham EJ, Nelson EA, Greenhalgh J, et al. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD009710.

Cortesía de

