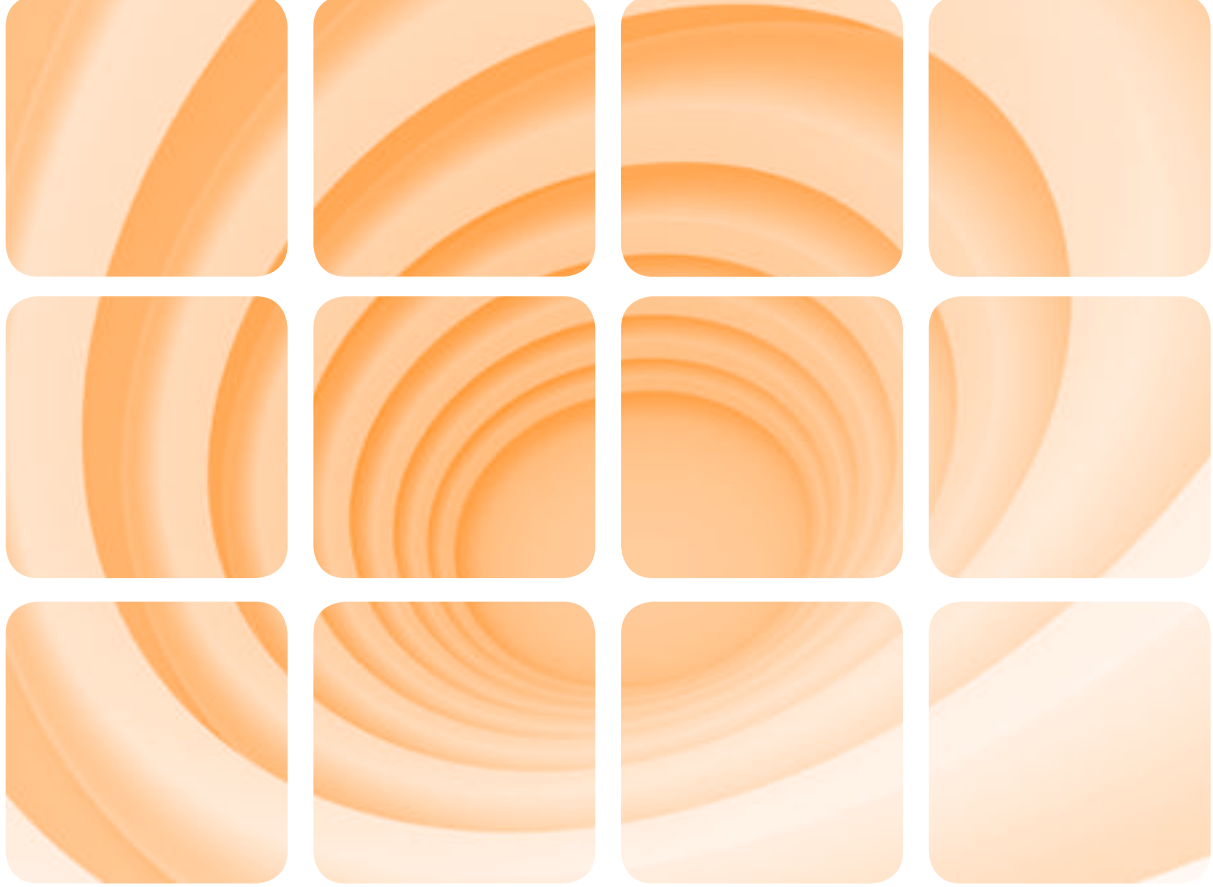


Solicitada acreditación
a la Comisión de
Formación Continua
de las Profesiones
Sanitarias de la Comunidad
de Madrid-Sistema
Nacional de Salud

**Documento de actualización
de la Guía de Práctica Clínica
sobre el síndrome
del intestino irritable**



**Documento de actualización
de la Guía de Práctica Clínica
sobre el síndrome
del intestino irritable**

Actualización en el síndrome del intestino irritable
es una actividad de

FORMACIÓN CONTINUADA Y ACREDITADA

Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a:

www.manejo-sii.com

© Asociación Española de Gastroenterología.

© **IMC** INTERNATIONAL
MARKETING &
COMMUNICATION, S.A.

Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 000-00-0000-000-0
Depósito Legal: M-0000-2016

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin permiso escrito del titular del copyright.



DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

COORDINADOR

Dr. Agustín Balboa

Servicio de Aparato Digestivo. Centro Médico Teknon. Barcelona.

AUTORES

Dr. Agustín Balboa

Servicio de Aparato Digestivo.
Centro Médico Teknon. Barcelona.

Dra. Constanza Ciriza

Médico Adjunto de Aparato Digestivo.
Unidad de Motilidad Digestiva. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Dra. Silvia Delgado-Aros

Coordinadora del Grupo de
Neurogastroenterología y Motilidad
de la Asociación Española
de Gastroenterología.

Miembro de la Junta Directiva de la
Asociación Española de Gastroenterología.

Dr. Fernando Fernández-Bañares

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital
Universitari Mutua Terrassa, CIBERehd.
Terrassa (Barcelona).

Dr. Fermín Mearin

Presidente del Comité de Roma
de Trastornos Funcionales Digestivos.

Director del Servicio de Aparato Digestivo.
Centro Médico Teknon. Barcelona.

Dr. Miguel Mínguez

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital
Clínic de València. Valencia.

Profesor Titular. Universitat de València.
Valencia.

Dr. Enrique Rey

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Profesor Titular de Medicina.
Universidad Complutense. Madrid.

Dr. Jordi Serra

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Germans
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).



PRÓLOGO

Uno de los objetivos fundamentales de la Asociación Española de Gastroenterología es mejorar la calidad asistencial de los pacientes con problemas digestivos. Con este fin hace más de 15 años se crearon las Guías de Práctica Clínica (GPC), que pretendían aportar conocimiento a los médicos que tratan a estos pacientes y ayudarles a tomar decisiones evitando la variabilidad provocada por un exceso o un defecto de información.

Los trastornos funcionales digestivos, y en particular el síndrome del intestino (SII) irritable, son enfermedades muy frecuentes que provocan un deterioro importante en la calidad de vida y suponen un motivo común de consulta tanto en Atención Primaria como en consultas especializadas dentro y fuera del hospital. Los pacientes buscan un diagnóstico, muchas veces difícil de precisar, y un tratamiento eficaz que les ayude a paliar los síntomas. Por ello en 2005 se llevó a cabo la GPC del SII junto a la semFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria) y el Centro Cochrane Iberoamericano.

Desde entonces han pasado más de 10 años y nos hemos visto en la necesidad y responsabilidad de revisar y aportar las últimas evidencias científicas en esta patología. Para ello hemos contado con parte de los autores que participaron en la primera GPC y que son líderes en el conocimiento sobre esta enfermedad a nivel mundial. En esta ocasión, por diferentes motivos, no ha sido posible incluir las aportaciones de otros colectivos, pero no por ello esta actualización deja de ser atractiva y actual y guía en el quehacer diario de nuestras decisiones.

Con esta idea se ha redactado este documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre el SII, planteado como una puesta al día de la GPC. Se pretende así sintetizar y difundir el conocimiento a todos los profesionales

que tratan a estos pacientes, desde médicos de familia hasta internistas o especialistas en gastroenterología. El conjunto de recomendaciones se ha realizado basándose en una revisión de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a estos pacientes.

Un gran trabajo no es un mérito individual sino la conjunción del fruto de muchas personas e instituciones. Por este motivo quiero agradecer al coordinador de este trabajo, el doctor Agustín Balboa, y a todos los autores que han participado en esta actualización, a Allergan, que desde el primer momento apostó por nuestra iniciativa, respetando el criterio científico sin intromisiones, y al grupo International Marketing & Communication (IM&C), que ha realizado el trabajo de diseño y edición.

Luis Bujanda

Presidente de la Asociación

Española de Gastroenterología (AEG)



INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es una de las causas, si no la causa, más frecuentes de asistencia médica por molestias digestivas. Cualquier médico que atienda a pacientes se encontrará en su práctica diaria casos de SII. A pesar de ello, la mayoría de facultativos se sienten “incómodos” con esos enfermos y dudan al establecer su diagnóstico y prescribir el tratamiento.

Si bien es cierto que aún queda mucho por conocer sobre la fisiopatología del SII y se está lejos de conseguir un tratamiento plenamente eficaz, también lo es que los avances teóricos, clínicos y terapéuticos se han incrementado en los últimos años. Por tanto, era necesario actualizar el conocimiento sobre el SII para ayudar a los médicos que se enfrentan a un problema tan común como complejo y a los pacientes que lo sufren.

En este Documento de Actualización han participado expertos sobre el tema, pero su máximo mérito no es el conocimiento profundo del SII, sino su dedicación clínica a un trastorno que resulta tan doloroso como inadvertido.

El presente documento se plantea como una actualización de los distintos aspectos implicados en el manejo del SII. Para ello se ha contactado con expertos contrastados en cada uno de los temas del texto para aportar su experiencia en ese campo. El documento se ha planificado como un texto eminentemente práctico en el que en cada tema se encuentra recopilada toda la información referente al mismo, a expensas incluso de repetir algunos aspectos, de forma que en cada capítulo el lector puede encontrar toda la información necesaria para realizar el diagnóstico o el tratamiento del paciente, sin tener que buscar en otros capítulos del texto.

De forma específica, en este documento hemos incluido además un capítulo sobre la distensión abdominal, un síntoma no necesario en el diagnóstico

del SII pero que resulta uno de los de más difícil manejo en la consulta y que está presente en la mayoría de los pacientes con SII, tanto con predominio de diarrea como de estreñimiento.

Agustín Balboa, Fermín Mearin

Servicio de Aparato Digestivo.

Centro Médico Teknon. Barcelona

ÍNDICE

Documento de actualización de la Guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable

1	DEFINICIÓN, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE	11
	Definición Criterios diagnósticos Manifestaciones clínicas	
2	EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE	17
	Introducción Prevalencia Incidencia Impacto personal y social Impacto económico	
3	ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE	23
	Introducción Hipersensibilidad y disfunción motora Alteraciones del eje barrera intestinal-microbiota	
4	MANEJO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO	29
	Criterios clínicos: historia clínica y exploración física Estudios complementarios Pruebas diagnósticas en el seguimiento de los pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento	
5	MANEJO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA	35

6

MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO

39

Introducción

Relación médico-enfermo

Fibra

Dieta

Ejercicio físico

Tratamiento psicológico

Hipnoterapia

Acupuntura

Aceite de menta

Laxantes

Probióticos

Espasmolíticos

Fármacos secretagogos

Antidepresivos

7

MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA

49

Modificaciones higiénico-dietéticas

Colestiramina

Loperamida

Espasmolíticos

Rifaximina

Antidepresivos

Normalizadores de la permeabilidad intestinal

Eluxadolina

Tratamientos psicológicos

Acupuntura

8

MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA DISTENSIÓN ABDOMINAL ASOCIADA AL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

59

Introducción

Definición

Patofisiología de la distensión abdominal funcional

Estudio del paciente con distensión abdominal

Tratamiento

BIBLIOGRAFÍA

71

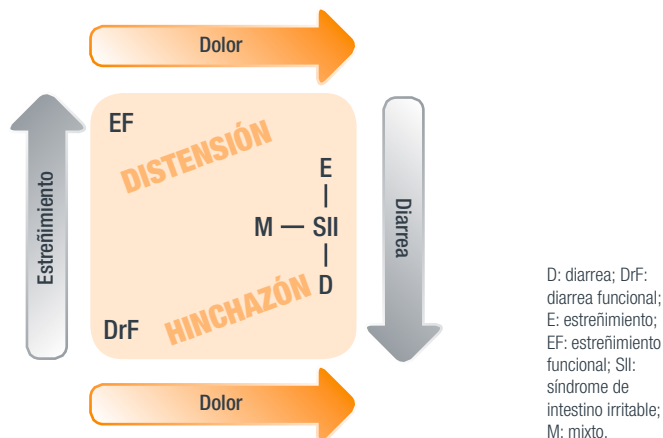
DEFINICIÓN, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Dr. Fermín Mearin

DEFINICIÓN

Dentro del epígrafe de trastornos funcionales intestinales (TFI) se incluyen el síndrome del intestino irritable (SII), el estreñimiento funcional (EF), la diarrea funcional (DrF) y la distensión/hinchazón abdominal funcional (D/HAF)⁽¹⁾. En la actualidad los TFI no se consideran trastornos aislados y se acepta que muy frecuentemente se solapan y que a veces puede resultar imposible distinguirlos. Por tanto, el mejor modelo conceptual para explicarlos es el de un espectro con diferentes síntomas (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y distensión/hinchazón abdominal) en el que, según predomine uno u otro, se establece el diagnóstico de un determinado TFI (figura 1)^(1, 2). Así por

Figura 1



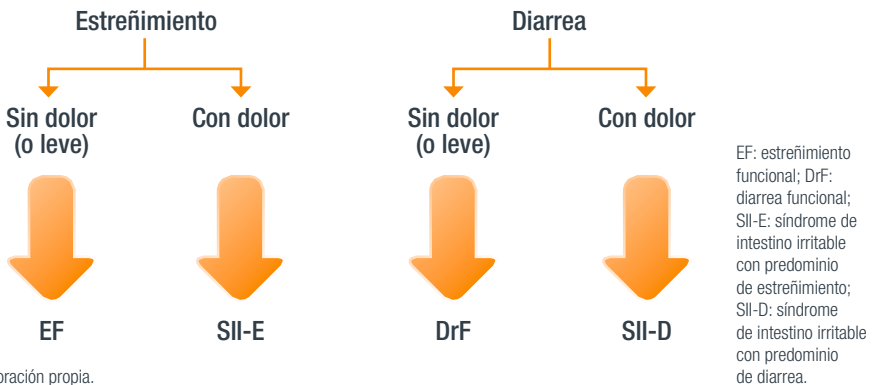
Elaboración propia.

Los trastornos funcionales intestinales no siempre son aislados; de hecho, muy frecuentemente se solapan. El mejor modelo conceptual para explicarlos es el de un espectro con diferentes síntomas: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y distensión/hinchazón abdominal. Según predomine uno u otro, se establece el diagnóstico de un determinado trastorno funcional intestinal: síndrome del intestino irritable, estreñimiento funcional, diarrea funcional o distensión/hinchazón abdominal funcional. Los subtipos del síndrome del intestino irritable se basan en el predominio del hábito deposicional alterado: síndrome del intestino irritable con estreñimiento, con diarrea o mixto. Cabe destacar que la distensión y la hinchazón abdominal son frecuentes en cualquier trastorno funcional intestinal.

ejemplo, aunque desde un punto de vista académico el SII con estreñimiento (SII-E) y el EF son dos TFI diferentes, en la práctica pueden resultar muy parecidos e incluso indistinguibles; en realidad forman un espectro en el que en un extremo estarían los pacientes con dolor abdominal importante junto con estreñimiento y en el otro aquellos con estreñimiento y ausencia absoluta de dolor^(3, 4). Este mismo modelo puede aplicarse al SII con diarrea (SII-D) en comparación con la DrF⁽⁴⁾ (figura 2).

El SII se define como la presencia de dolor abdominal recidivante asociado a alteraciones del ritmo deposicional, sea en forma de estreñimiento, de diarrea o de ambos; la hinchazón y la distensión abdominal son muy frecuentes en el SII⁽¹⁾. Lógicamente, como en cualquier otro TFI, no debe existir ninguna enfermedad orgánica, metabólica o neurológica que pueda causar los síntomas.

Figura 2



Elaboración propia.

Los trastornos funcionales intestinales pueden subdividirse, además de según la manera clásica (clasificación de Roma IV), de acuerdo con la presencia o ausencia de dolor abdominal.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La escasa sensibilidad y especificidad de los síntomas individuales para diagnosticar el SII llevó al desarrollo de diversos criterios clínicos a lo largo del tiempo⁽⁵⁻⁹⁾ (tabla 1). El primero lo publicaron en 1978 Manning et al.⁽⁵⁾. Los llamados *criterios de Manning* han perdurado durante más de 30 años y han sido muy útiles. Sorprendentemente, se desarrollaron utilizando datos de tan solo 32 pacientes con SII y otros 33 con enfermedades orgánicas. Se comprobó que cuatro síntomas

Tabla 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Crterios de Manning (1978)

≥ 3 de los siguientes síntomas:

- Mejoría del dolor con la defecación
- Comienzo del dolor asociado con deposiciones más frecuentes
- Comienzo del dolor asociado con deposiciones más blandas
- Moco al defecar
- Sensación de evacuación incompleta
- El paciente refiere distensión abdominal visible

Crterios de Kruis (1984)

A. Cuestionario que debe rellenar el paciente:

Puntuación

- | | |
|--|-----|
| 1. ¿Es la consulta por dolor abdominal?
¿Padece usted flatulencia?
¿Padece usted deposiciones irregulares? | +34 |
| 2. ¿Tiene estas molestias desde ≥ 2 años? | +16 |
| 3. Descripción del dolor | +23 |
| 4. Alternancia de estreñimiento y diarrea | +14 |

B. Listado que debe completar el médico:

- | | |
|--|-----|
| 1. Exploración física y/o historia que sugiera otros diagnósticos no SII | -47 |
| 2. VSG > 20 mm/2 h | -13 |
| 3. Leucocitosis > 10.000/cm | -50 |
| 4. Hemoglobina: mujeres < 12 g, hombres < 14 g | -98 |
| 5. Historia de sangre en las heces | -98 |

Crterios de Roma I (1990)

Dolor o molestia abdominal permanente que:

- ✓ Mejora con la defecación
- ✓ y/o se asocia con alteración en la frecuencia de las deposiciones
- ✓ y/o se asocia con alteración en la consistencia de las deposiciones

+ ≥ 2 de las siguientes ≥ 25 % de las ocasiones:

- Alteración en la frecuencia deposicional
- Alteración en la forma de las heces
- Alteración al defecar (esfuerzo, urgencia o tenesmo)
- Moco en la deposición
- Hinchazón o sensación de distensión abdominal

Crterios de Roma II (1999)

Dolor/molestia abdominal

+ 2 o más de:

≥ 12 semanas en el último año

Mejora con la defecación

Se asocia con cambio en la frecuencia deposicional

Se asocia con cambio en la consistencia deposicional

Tabla 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (continuación)

Criterios de Roma III (2006)		
Dolor/molestia abdominal recidivante (≥ 3 días/mes en los últimos 3 meses)		
+ 2 o más de:		
Mejora con la defecación	Se asocia con cambio en la frecuencia deposicional	Se asocia con cambio en la consistencia deposicional

Elaboración propia.

eran significativamente más frecuentes en los pacientes con SII y que cuando se añadían otros dos, la capacidad discriminadora entre los dos grupos aumentaba aún más.

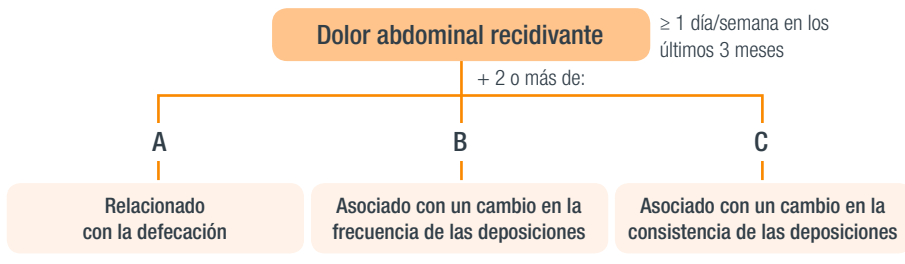
En 1984 Kruis et al.⁽⁶⁾ demostraron que la combinación de varios síntomas en ausencia de manifestaciones de alarma y análisis de sangre sencillos con resultado normal ayudaban a establecer el diagnóstico de SII. Emplearon un sistema de puntuación para identificar a los pacientes con SII asignando puntos positivos a los síntomas funcionales y negativos a los correspondientes a las señales de alarma.

Los criterios de Roma, con sus tres versiones iniciales en 15 años (Roma I-III), se divulgaron ampliamente⁽⁷⁻⁹⁾. En este punto hay que resaltar que, a pesar de todas sus posibles deficiencias, los criterios de Roma son actualmente los únicos aceptados por las agencias reguladoras (la Food and Drug Administration [FDA] incluida), las compañías farmacéuticas y la mayoría de los investigadores académicos.

En mayo de 2016 se publicaron los Criterios de Roma IV, que son los que actualmente se usan⁽¹⁾. De acuerdo con ellos, el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recidivante que ha de estar presente al menos 1 día a la semana y con dos o más de las siguientes características: 1. Se asocia a la defecación; 2. Está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; 3. Se asocia con un cambio en la consistencia de las deposiciones (figura 3). En cuanto a los requerimientos temporales, hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico.

Roma IV aconseja establecer los subtipos del SII de acuerdo con la consistencia de las deposiciones evaluada según la escala de Bristol (figura 4)⁽¹⁰⁾. De esta forma, si más del 25 % de las deposiciones corresponden a los tipos 1 o 2, se considera

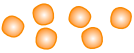





Figura 3 CRITERIOS DE ROMA IV PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE



Elaboración propia.

que el paciente tiene SII-E; cuando más del 25 % de las deposiciones son del tipo 6 o 7, padece SII-D; si existe más del 25 % de ambas (tanto 1 o 2 como 6 o 7), se establece el diagnóstico de SII con hábito deposicional mixto, y cuando hay menos del 25 % de ambas se habla de *hábito deposicional no clasificable*. El término *alternante* se reserva para los cambios a lo largo de períodos prolongados de tiempo. Es importante recordar que para establecer el subtipo deben tenerse en cuenta solo los días en los que las deposiciones no tienen una consistencia normal y realizarse cuando el paciente no está tomando medicaciones que alteren la consistencia de las heces (en especial laxantes o antidiarreicos)⁽¹⁾.

Figura 4 ESCALA DE BRISTOL PARA ESTABLECER LA CONSISTENCIA DE LAS HECES

Tipo 1		<div style="margin-bottom: 100px;">Tránsito lento (ej: 100 horas)</div> <div>Tránsito rápido (ej: 10 horas)</div>
Tipo 2		
Tipo 3		
Tipo 4		
Tipo 5		
Tipo 6		
Tipo 7	Completamente líquidas	

Elaboración propia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tal y como consta en la definición, las manifestaciones clínicas fundamentales del SII son: dolor abdominal, distensión/hinchazón y alteraciones del ritmo deposicional, sea en forma de estreñimiento, de diarrea o de ambas. El dolor es un síntoma exigido sin el que no puede establecerse el diagnóstico de SII; puede ser cólico o constante, aparecer de manera impredecible, ser de localización variable y tener una intensidad que se modifica con la defecación o las ventosidades. La hinchazón y la distensión abdominal son muy frecuentes, predominan en mujeres y a menudo aumentan progresivamente a lo largo del día y tras las comidas⁽¹¹⁾. El estreñimiento puede presentarse en cualquiera de sus manifestaciones: deposiciones infrecuentes, heces duras, sensación de evacuación incompleta, excesivo esfuerzo defecatorio, sensación de obstrucción al defecar o necesidad de ayuda manual. En cuanto a la diarrea, suele ser diurna, con frecuencia matutina y/o posprandial, semilíquida o líquida y va acompañada en muchas ocasiones de urgencia defecatoria. La presencia de moco en las heces resulta habitual y no ha de considerarse un signo de alarma.

El SII se asocia a la presencia de otros síntomas digestivos, como la pirosis, u otros TFD, como la dispepsia funcional. Algunas manifestaciones clínicas extradigestivas también son significativamente más frecuentes en los pacientes con SII que en la población general^(12, 13) (tabla 2). Cabe destacar la asociación del SII con la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, la cistitis intersticial, el dolor abdominal pélvico crónico o la disfunción de la articulación temporomandibular.

El curso clínico del SII se caracteriza por la presencia de épocas con síntomas alternando con períodos asintomáticos. Cabe resaltar que pueden sufrir intervenciones quirúrgicas innecesarias (ej.: apendicectomía, colecistectomía o histerectomía) por una mala apreciación diagnóstica⁽¹⁴⁾.

Tabla 2 SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y NO GASTROINTESTINALES FRECUENTES EN PACIENTES CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Otros síntomas intestinales	Otros síntomas digestivos	Síntomas extraintestinales
<ul style="list-style-type: none"> · Moco en las heces · Esfuerzo defecatorio · Urgencia · Sensación de evacuación incompleta 	<ul style="list-style-type: none"> · Pirosis · Dolor epigástrico · Saciedad precoz · Pesadez posprandial · Náuseas 	<ul style="list-style-type: none"> · Fibromialgia · Síndrome de fatiga crónica · Dolor pélvico crónico · Trastorno de la articulación temporomandibular · Cefalea · Dolor de cuello y espalda · Dolores musculares · Palpitaciones, dolor torácico · Insomnio · Disminución del apetito sexual · Dispareunia · Aumento de la frecuencia miccional · Ansiedad, depresión · Asma, tos · Prurito · Mal aliento, mal sabor de boca

Elaboración propia.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

2

Dr. Agustín Balboa

INTRODUCCIÓN

El SII es uno de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes en la consulta médica. En un estudio español que evaluó la importancia del SII en la consulta del gastroenterólogo, el 55 % de los más de 500 especialistas consultados afirmó que los pacientes con SII suponían entre el 25 y el 50 % del total de sus consultas, mientras que el 29 % afirmó que representaban entre el 50 y el 75 %⁽¹⁵⁾.

Para conocer la prevalencia del SII debemos saber qué tipo de criterios diagnósticos se han empleado porque puede haber una gran diferencia entre los distintos criterios. Así, aplicando sobre la misma población de estudio diferentes criterios diagnósticos se pueden obtener unas prevalencias tan dispares del SII como del 12,1 % si se aplican los criterios de Roma I o del 3,3 % cuando se aplican los criterios de Roma II⁽¹⁶⁾.

PREVALENCIA

Se han publicado varios estudios epidemiológicos en diversos países, aunque la mayor parte de los datos provienen del ámbito anglosajón. Estos estudios muestran prevalencias variadas que dependen principalmente de la muestra de la población estudiada y de los criterios diagnósticos empleados⁽¹⁷⁾. En cuanto al tipo de muestra estudiada, obviamente tienen mucho más valor los estudios realizados sobre muestras de población amplias, aleatorizadas y extraídas de la población general que los llevados a cabo en grupos limitados, como estudiantes o trabajadores de hospitales. En la tabla 3 se refleja la prevalencia del SII según los distintos países y criterios diagnósticos.

Vale la pena comentar los resultados de recientes estudios epidemiológicos que comparan los nuevos criterios diagnósticos de Roma IV con los anteriores de Roma III. El primero se presentó simultáneamente en el mismo congreso que

dio a conocer los nuevos criterios de Roma IV y se obtuvieron datos sobre población general en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá. El estudio incluyó casi 2.000 sujetos en cada uno de los países, con un total de casi 6.000 con encuestas válidas. Los resultados fueron coherentes en los tres países, de forma que en Estados Unidos la prevalencia del SII según Roma IV resultó del 6,1 % y según Roma III fue del 11,1 %; en Canadá resultó, respectivamente, del 5,8 y del 11,7 %, y en Reino Unido del 5,5 y del 10,6 %. En los tres países la prevalencia del SII fue mayor en mujeres que en hombres y se observó una disminución progresiva según se incrementaba la edad de la población estudiada. Por tanto, queda claro que la prevalencia obtenida con Roma IV es menor que con Roma III. Si se valoran los diferentes subtipos de SII se observa una variación significativa con Roma IV especialmente evidente en una disminución del subtipo mixto: SII-E: un 27,9 % con Roma IV frente a un 16,6 % con Roma III; SII-D: un 34,3 % con Roma IV frente a un 20,6 % con Roma III; SII mixto: un 33,3 % con Roma IV frente a un 60,1 % con Roma III, y SII inclasificable: un 4,7 % con Roma IV frente a un 2,1 % con Roma III⁽¹⁸⁾.

Otro estudio todavía más reciente realizado sobre población general en China confirma los datos del estudio anterior y obtiene una prevalencia de SII según Roma III del 12,4 %, mientras que según Roma IV es de aproximadamente la mitad: un 6,1 %⁽¹⁹⁾.

Tabla 3 PREVALENCIA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE EN EL MUNDO SOBRE POBLACIÓN GENERAL APLICANDO LOS DISTINTOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

	Manning (≥ 2)	Manning (≥ 3)	Roma I	Roma II	Roma III	Roma IV
Estados Unidos						
· Talley, 1991 (n: 835)	17,0	12,8				
· Drossman, 1993 (n: 5.430)			9,4			
· Hahn, 1997 (n: 42.392)	8		3			
· Saito, 2000 (n: 643)	20,4	15,7	8,5			
· Saito, 2003 (n: 643)			6,8	4,7		
· Andrews, 2005 (n: 25.986)				6,6		
· Jung, 2007 (n: 2.273)					11,1	
· Choung, 2012 (n: 3.517)					19,4	
· Palsson, 2016 (n: 1.949)					11,1	6,1
Canadá						
· Thompson, 2002 (n: 1.149)			13,5	12,1		
· Li, 2003 (n: 437)				25,2		
· Palsson, 2016 (n: 1.988)					11,7	5,8
Australia						
· Talley, 1997 (n: 730)	13,1		12,3			
· Boyce, 2000 (n: 2.910)	13,6		4,4	6,9		

	Manning (≥ 2)	Manning (≥ 3)	Roma I	Roma II	Roma III	Roma IV
Reino Unido						
· Jones, 1992 (n: 1.620)	21,6					
· Heaton, 1992 (n: 1.896)		9,5				
· Kennedy, 1998 (n: 3.169)		17,2				
· Wilson, 2004 (n: 4.807)				8,1		
· Aggarwal, 2006 (n: 2.299)				9,2		
· Nicholl, 2008 (n: 6.094)				13,8		
· Lin, 2014 (n: 1.002)					6,0	
· Palssson, 2016 (n: 1.994)					10,6	5,5
Italia						
· Gaburri, 1989 (n: 533)	8,6					
· Usai, 2010 (n: 1.900)				7,2		
· Zagari, 2010 (n: 1.033)			7,1			
Suecia						
· Agreus, 1995 (n: 1.290)	12,5					
· Agreus, 2000 (n: 1.139)	21,9		16,9			
· Osterberg, 2000 (n: 2.707)			10,6			
· Walter, 2010 (n: 226)		15,5		12,8		
Alemania						
· Holtmann, 1994 (n: 423)			11,8			
· Hersbach, 1999 (n: 2.201)			2,1			
· Müller-Lissner, 2001 (n: 33.186)			9,7			
· Icks, 2002 (n: 1.265)				11,8		
Francia						
· Bommelaer, 1986 (n: 1.200)		14,2				
· Bommelaer, 2002 (n: 11.131)			4			
· Bommelaer, 2004 (n: 8.221)		2,5	2,1	1,1		
· Dapoigny, 2004 (n: 15.120)				4,7		
Finlandia						
· Hillilä, 2004 (n: 3.650)	16,2	9,7	5,5	5,1		
Croacia						
· Baretic, 2002 (n: 500)			28,2			
· Ebling, 2011 (n: 703)					29,2	
España						
· Caballero, 1999 (n: 264)			13,6			
· Mearin, 2001 (n: 2.000)	10,3		12,1	3,3		
Bangladesh						
· Masud, 2001 (n: 2.426)			24,5			
· Perveen, 2009 (n: 1.503)				7,7		
· Makharia, 2011 (n: 4.767)					4,0	
· Perveen, 2014 (n: 3.000)					12,9	
China						
· Pan, 2000 (n: 2.486)		8,7	1,1			
· Wei, 2001 (n: 2.892)	11,5			5,6		
· Kwan, 2002 (n: 1.000)				6,6		
· Lau, 2002 (n: 1.298)				3,7		
· Xiong, 2004 (n: 4.178)		11,5		3,7		
· Cheung, 2007 (n: 1.649)			4,1			
· Lee, 2009 (n: 2.005)					5,4	
· Zhao, 2010 (n: 16.078)				4,6		
· Bai T, 2017 (n: 1.376)					12,4	6,1

Tabla 3	PREVALENCIA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE EN EL MUNDO SOBRE POBLACIÓN GENERAL APLICANDO LOS DISTINTOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (continuación)					
	Manning (≥ 2)	Manning (≥ 3)	Roma I	Roma II	Roma III	Roma IV
Hong Kong						
· Kwan, 2002 (n: 1.000)				6,6		
Malasia						
· Rajendra, 2004 (n: 949)				15,6		
Singapur						
· Ho, 1998 (n: 696)		2,7				
· Chen, 2000 (n: 271)		2,6				
· Gwee, 2004 (n: 2.276)	11,0		10,4	8,6		
Corea del Sur						
· Choo, 2000 (n: 420)	15,5		8,6			
· Han, 2006 (n: 1.066)				6,6		
· Jeong, 2008 (n: 1.417)				2,2		
· Lee, 2009 (n: 1.443)				9,5		
· Noh, 2010 (n: 2.388)					10,1	
Rumania						
· Drug, 2000 (n: 338)			14,5			
Turquía						
· Karaman, 2003 (n: 1.000)				19,1		
· Celebi, 2004 (n: 1.766)				6,3		
· Yilmaz, 2005 (n: 3.000)				10,3		
· Basaranoglu, 2008 (n: 707)				8,6		
Japón						
· Kumano, 2004 (n: 4.000)				6,2		
· Miwa, 2008 (n: 10.000)					13,1	
· Kaji, 2010 (n: 2.680)					14,2	
· Kubo, 2011 (n: 2.717)					13,5	
· Miwa, 2012 (n: 15.000)					14,0	
Islandia						
· Olafsdottir, 2005 (n: 1.336)	30,9					
Irán						
· Amra, 2006 (n: 4.762)				7,1		
· Khosrood, 2009 (n: 18.180)					1,1	
· khademolho, 2011 (n: 1.978)				10,9		
Pakistán						
· Jafri, 2007 (n: 1.048)				45,0		
· Husain, 2008 (n: 880)				13,3		
Israel						
· Sperber, 2007 (n: 981)				2,9	11,4	
Colombia						
· Gómez, 2009 (n: 558)					19,9	
Nigeria						
· Okeke, 2009 (n: 443)				31,6		
Rusia						
· Reshetnikov, 2009 (n: 1.040)			19,0			
Taiwán						
· Chang, 2012 (n: 4.275)					4,4	
Dinamarca						
· Krosggaard, 2013 (n: 6.112)					16,0	
· Rasmussen, 2014 (n: 47.090)					10,5	

Elaboración propia.

INCIDENCIA

No se han publicado estudios prospectivos que evalúen la tasa de incidencia del SII, aunque a partir de estudios de prevalencia en la población general, en los que se vuelve a interrogar a los sujetos al cabo de un tiempo suficiente, se puede establecer el porcentaje de pacientes que en el primer interrogatorio estaban asintomáticos y que posteriormente desarrollaron síntomas. En estudios de esta índole realizados sobre población de Estados Unidos a los 12-20 meses del primer control se obtuvieron tasas de incidencia del 6,6 % anual⁽²⁰⁾. Otro estudio efectuado también de esta manera pero a los 5 años y sobre población danesa ofrece una tasa de incidencia anual del 2 % en varones y del 4 % en mujeres⁽²¹⁾.

IMPACTO PERSONAL Y SOCIAL

Las molestias del SII tienen una importante repercusión sobre las actividades personales y sociales de los pacientes. En los estudios que las han valorado se ha demostrado que las personas que sufren este síndrome tienen un empobrecimiento de su calidad de vida relacionada con la salud en comparación con la población general^(22, 23). De hecho, su calidad de vida relacionada con la salud es tan mala o incluso peor que la de otros pacientes con patologías crónicas como el asma, la migraña, la artritis reumatoide o trastornos de pánico⁽²⁴⁾. Curiosamente, esta afectación de la calidad de vida resulta mayor en los pacientes europeos que en los norteamericanos⁽²²⁾. El grado de afectación de la calidad de vida parece estar relacionado con la intensidad de los síntomas y con la presencia de trastornos psicológicos⁽²⁵⁾. Cabe destacar que la calidad de vida de estos pacientes mejora en función del alivio o de la desaparición de las molestias digestivas⁽²⁶⁾.

IMPACTO ECONÓMICO

La repercusión económica del SII es elevada. Para su cálculo han de tenerse en cuenta tanto los costes directos (ej.: visitas médicas, procedimientos diagnósticos, precio del tratamiento, visitas de urgencia o ingresos hospitalarios) como indirectos (ej.: absentismo laboral, disminución de la productividad o cirugía innecesaria). Para hacerse una idea de cuál es el impacto económico de la enfermedad basta presentar el resultado de una revisión que analizó el coste del SII en Estados Unidos: solo en gastos médicos directos (excluyendo el consumo

de fármacos fuera de prescripción) el gasto total en 2004 fue de 1.700-10.000 millones de dólares y los costes indirectos alcanzaron los 20.000 millones⁽²⁷⁾. Este importante dispendio económico se debe en parte a que el gasto sanitario de los pacientes con SII (visitas médicas más frecuentes y mayor utilización de recursos) resulta casi el doble que el de las personas asintomáticas, aun sin tener en cuenta la medicación ambulatoria y los costes indirectos⁽²⁸⁾. La causa en parte radica en la realización de exploraciones innecesarias o repetidas, muchas veces condicionadas por la ausencia de una respuesta terapéutica adecuada. Por estos motivos no es raro que los pacientes visiten también a otros especialistas y que, por desgracia, puedan acabar en el quirófano⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, también deben tenerse en cuenta los gastos paramédicos que pueden correr a cargo del enfermo. De hecho, en un estudio realizado en Estados Unidos el 20 % de los pacientes habían acudido a la medicina alternativa para controlar sus síntomas de SII⁽²⁹⁾. Además, hay que considerar gastos indirectos como el absentismo laboral, como se demostró en un estudio epidemiológico efectuado en nuestro país, en el que se observó que entre un 11 y un 21,5 % de los pacientes con SII (dependiendo del criterio diagnóstico utilizado) dejan de asistir a su trabajo al menos 1 día al año por la sintomatología derivada del SII⁽³⁰⁾.

En una completa y reciente revisión se resume el impacto económico del SII en 18 artículos que valoran este aspecto⁽³¹⁾. Concluyen que entre un tercio y la mitad de las personas con síntomas de SII buscarán consejo médico y que las que lo hagan lo harán regularmente. Casi la mitad de los pacientes con SII incurrirán en algún gasto médico en el período de 1 año y, si se tienen en cuenta problemas extraintestinales, alrededor del 90 % harán algún uso de los recursos sanitarios. Lógicamente, los sistemas sanitarios no resultan iguales y no se pueden comparar costes entre ellos pero, para hacerse una idea, en Estados Unidos el coste anual por paciente oscila entre 742 y 7.547 dólares, lo que supone un coste para el país de unos 1.353 millones de dólares anuales; en Reino Unido el coste anual por paciente oscila entre 90 y 316 libras esterlinas, y en Francia entre 567 y 862 euros⁽³¹⁾. Si se consideran los costes de la comorbilidad del SII, estas cifras pueden multiplicarse por 14⁽³²⁾. Con estos datos, la proyección del coste anual de los pacientes con SII está entre 45,6 y 200 millones de libras esterlinas en Reino Unido y entre 3.100 y 4.100 millones de euros en Alemania⁽³¹⁾.

ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Dra. Sílvia Delgado-Aros

INTRODUCCIÓN

Llamamos SII, como ya se ha mencionado en este documento, a un conjunto de síntomas para los que no encontramos una causa subyacente clara o detectable con las técnicas diagnósticas hoy disponibles. Por ello puede parecer contradictorio un capítulo sobre su etiopatogenia si decimos que nos resulta desconocida. Sin embargo, lo que expondremos aquí son los mecanismos fisiopatológicos que pueden intervenir en los síntomas que conocemos como SII y que pueden ponerse en marcha por distintas causas o etiologías. Así, la hipersensibilidad visceral y la disfunción motora intestinal que caracterizan el SII se pueden establecer tras un proceso inflamatorio, sea de causa infecciosa, autoinmune o como respuesta a un alérgeno, que afecte a cualquiera de las estructuras que componen el eje cerebro-intestino, que hace referencia al eje funcional y bidireccional entre estructuras intestinales que incluyen la barrera intestinal con su componente epitelial, neuroendocrino, inmunológico y microbiota y estructuras supraespinales, centrales o cerebrales.

HIPERSENSIBILIDAD Y DISFUNCIÓN MOTORA

La alteración en el procesamiento central o periférico de las señales sensoriales viscerales, así como las numerosas disfunciones motoras descritas en el SII, han constituido durante muchos años la fisiopatología de este síndrome, a pesar de existir un completo desconocimiento sobre qué causas y mecanismos serían sus causantes.

Este procesamiento distorsionado de la señal entérica resultaría en una alteración de la sensación (brazo aferente) visceral y una perturbación de la señal eferente que cursaría con la consecuente disfunción motora del tracto digestivo afectado. Efectivamente, estos pacientes perciben como dolorosos o molestos eventos fisiológicos como la ingesta, la presencia de gas o contracciones intestinales propias del complejo motor migratorio durante el ayuno⁽³³⁾.

También perciben como nociceptivos estímulos viscerales como la distensión⁽³⁴⁾ o la estimulación eléctrica⁽³⁵⁾ o con nutrientes⁽³⁶⁾ de la mucosa digestiva; estímulos que son bien tolerados por personas sanas.

Como se ha dicho, frecuentemente los pacientes con SII presentan, junto con la alteración visceral, alteraciones motoras que incluyen contracción colónica de gran amplitud en respuesta a la ingesta⁽³⁷⁾ o alteraciones del tránsito y de la función motora del intestino delgado y del colon^(38, 39). En los últimos años se han ido dilucidando varios de los mecanismos fisiopatológicos que mediarían estas modificaciones en el procesamiento central o periférico, de las señales recibidas por las neuronas entéricas en los pacientes con SII.

Microinflamación

La presencia de inflamación de la mucosa intestinal es una de las causas conocidas de alteración de la sensibilidad y de las respuestas motoras en el tracto gastrointestinal. Así, la invasión de la mucosa o la pared intestinal por un patógeno⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ o brotes de inflamación en la pared intestinal como los que ocurren en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), por ejemplo, inducen mayor excitabilidad de las neuronas del propio sistema nervioso entérico, así como de las extrínsecas que regulan el movimiento peristáltico y la transmisión de señales sensitivas al córtex cerebral⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Así, las neuronas intrínsecas aferentes primarias y las neuronas extrínsecas aferentes de la pared intestinal modifican su función ante la presencia de lesión tisular y de sustancias como bradicininas, taquicininas, factores de crecimiento neuronal, prostaglandinas y proteasas, entre otras, dando lugar a la percepción nociceptiva y a reflejos motores aumentados⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, actualmente cuando se habla de SII se hace referencia a la presencia de estas alteraciones sensitivomotoras de forma persistente en el tiempo y en ausencia de procesos inflamatorios detectables con las técnicas disponibles en la práctica clínica. Ahora bien, en el SII se ha demostrado la existencia de procesos microinflamatorios persistentes en ausencia de noxa aguda⁽⁴⁹⁻⁵²⁾ y tras episodios de enteritis infecciosa^(49, 53-55) o de colitis de origen autoinmune, como en el caso de la EII en remisión⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Sensibilización

No todos los pacientes con SII presentan signos de activación inmunológica anómala. En estos pacientes la hipersensibilidad visceral y la alteración motora intestinal se pueden explicar por fenómenos de sensibilización tanto periférica como central.

Periférica

La alteración estructural y funcional que se produce en el circuito nervioso entérico y extrínseco que modulan sensación y función motora durante el proceso inflamatorio puede persistir sin necesidad de que la respuesta inflamatoria se perpetúe. Se denomina sensibilización periférica, que se produce debido a las propiedades de plasticidad de las neuronas; cambios inicialmente reversibles pueden evolucionar hacia otros persistentes en el tiempo. Esto incluye modificaciones en la expresión de receptores, canales iónicos, neurotransmisores, etc., de manera que el binomio estímulo-respuesta de la neurona puede quedar modificado a largo plazo⁽⁵⁹⁻⁶³⁾. Este mecanismo explicaría la persistencia de la alteración sensorial y motora visceral en pacientes con SII posinfeccioso o en el caso del SII en la EII quiescente o en remisión incluso en ausencia de inflamación mantenida⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Central

Además de los fenómenos inmunoinflamatorios repetidos como mecanismo de modificación persistente de la estructura y la función del eje neurológico digestivo-cerebro, se han descrito mecanismos espinales y supraespinales que pueden conducir a hipersensibilidad visceral. Esto se conoce como *sensibilización central*.

Hipervigilancia

Dentro de los mecanismos que pueden dar lugar a un aumento de la percepción visceral se ha descrito la activación anómala de vías nociceptivas descendentes facilitadoras^(67, 68). En estados de alerta o hipervigilancia dichas vías se activan facilitando la llegada de la señal nociceptiva al sistema nervioso central (SNC). Así, en pacientes con SII se ha descrito mayor activación de las áreas cerebrales relacionadas con la hipervigilancia antes y durante un estímulo fisiológico esperado^(69, 70).

Estrés

Las vías espinales moduladoras del dolor visceral también se hallan influenciadas por el conocido como *sistema motor emocional* (SME), que engloba estructuras cerebrales que se activan en respuesta al estrés, como el sistema nervioso autónomo y el eje hipotalámico-adrenal, además de vías espinales nociceptivas ascendentes^(71, 72).

Modelos animales de estrés han demostrado que situaciones de estrés mantenido conducen a una hiperrespuesta del SME que se manifiesta con hiperalgesia visceral y alteración de respuestas motoras⁽⁷³⁾.

Hay mucha evidencia acumulada que muestra alteraciones de la respuesta del SME en los pacientes con SII en relación con episodios traumáticos durante la etapa del desarrollo⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

La presencia de estresores psicosociales sostenidos se ha descrito también como factor de riesgo para el desarrollo del SII tras un proceso infeccioso digestivo^(55, 77).

La comunicación entre cerebro e intestino es bidireccional y, como se ve seguidamente, no está restringida al sistema nervioso. El llamado *eje cerebro-intestino* incluye también el epitelio, el microbioma y el sistema inmunoendocrino de la pared intestinal. Así, alteraciones de la secreción de factor liberador de corticotropina (CRF) en el cerebro, como ocurre en situaciones de estrés, se acompañan de alteración de la permeabilidad intestinal mediada por catecolaminas⁽⁷⁸⁾. Un ejemplo de la bidireccionalidad de esta relación cerebro-intestino está en la mejora de la permeabilidad intestinal y los cambios en el sistema inmunológico de la mucosa intestinal en respuesta a la estimulación eléctrica de fibras eferentes vagales^(79, 80).

ALTERACIONES DEL EJE BARRERA INTESTINAL-MICROBIOTA

Barrera intestinal

La coevolución de los mamíferos y los microorganismos intestinales ha dado lugar a una mucosa altamente especializada que puede ejercer las funciones de digestión y absorción de nutrientes mientras mantiene una relación simbiótica con dichos microorganismos y a la vez es capaz de proteger de la invasión por parte de estos u otros organismos exógenos. Por ello los componentes físicos y químicos de la llamada *barrera intestinal* resultan cruciales para una correcta homeostasis intestinal.

Para que la barrera intestinal funcione de forma óptima se requiere la integridad de la capa epitelial y de mucina, además de una adecuada producción de inmunoglobina (Ig) A secretora y de péptidos antimicrobianos por parte de los enterocitos y las células de Paneth. La capa epitelial se renueva de forma frecuente como mecanismo protector ante la presencia de posibles células dañadas o de gérmenes adheridos⁽⁸¹⁾. Las uniones estrechas u ocluyentes (*tight junctions*) y, más apicalmente, las uniones adherentes regulan la permeabilidad paracelular evitando con ello que moléculas de gran tamaño puedan atravesar el epitelio mientras que permiten el paso de iones, agua y moléculas de pequeño tamaño⁽⁸²⁾. El moco producido por las células caliciformes del epitelio intestinal cubre la mucosa y constituye una barrera física a la penetración de antígenos proinflamatorios, además de limitar la invasión por parte de microorganismos externos^(83, 84). Esta última función se ve reforzada por la producción de IgA secretora, que previene la colonización por parte de los microorganismos invasores mediante mecanismos de aglutinación⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾, y la

producción de péptidos antimicrobianos por parte de los enterocitos y las células de Paneth⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾. Cuando esta barrera falla, se produce una mayor exposición del medio interno a agentes externos sean microorganismos, tóxicos, péptidos u otras sustancias contenidas en los alimentos que se ingieren. Es lo que se llama hoy frecuentemente *aumento de la permeabilidad intestinal*. Este defecto en la barrera epitelial da lugar a una respuesta inmunoinflamatoria anómala y persistente y se ha asociado a diferentes trastornos gastrointestinales, como EII, colitis y enteritis microinflamatorias, cáncer de colon o SII^(91, 92).

Volvemos pues a la inflamación, pero en este caso ya hablamos de una circunstancia o un mecanismo fisiopatológico previo, una barrera intestinal disfuncional, que explicaría la respuesta inmunológica anómala o hipertrofiada en algunos pacientes con SII ante determinados estímulos nocivos, sean infecciones, fármacos o antígenos alimentarios, que explicarían la persistencia de microinflamación crónica en ausencia de una noxa clara desencadenante.

Microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal humano alberga un abundante y complejo ecosistema microbiano que se estima que contiene más de 35.000 especies⁽⁹³⁾ con densidades que varían del estómago al colon, siendo de 10^7 - 10^8 céls./ml en el íleon y 10^{10} - 10^{11} céls./ml en el colon⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

Hoy tenemos claro que la microbiota intestinal desempeña un papel destacado en el desarrollo del sistema inmune⁽⁹⁷⁻¹⁰¹⁾, en el mantenimiento de las uniones estrechas y en la secreción de moco⁽¹⁰²⁻¹⁰⁷⁾ y de IgA⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁵⁾. Muchos de los efectos fisiológicos descritos de la microbiota intestinal se atribuyen a los productos que las distintas especies generan tras la fermentación de sustancias que se ingieren. Por ejemplo, los carbohidratos complejos de la dieta sufren una fermentación anaerobia que dan lugar a la formación de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC)⁽¹¹⁶⁾. Los AGCC tienen un papel muy importante en la fisiología de la barrera intestinal al inhibir la inflamación y el crecimiento de tumores⁽¹¹⁷⁾. La degradación de proteínas produce en cambio aminoácidos, ácidos grasos saturados, así como compuestos fenólicos, entre otros, que tienen un efecto lesivo sobre la barrera intestinal⁽¹¹⁸⁾.

Numerosos estudios dan soporte a la existencia de alteraciones en la microbiota intestinal en pacientes con SII⁽¹¹⁹⁻¹²²⁾. Datos recientes sugieren que estos presentarían menor diversidad de especies, con mayor abundancia de enterotipos proinflamatorios comparado con la población sana, y que estas alteraciones se correlacionan con la gravedad del SII⁽¹²³⁾.

Malabsorción de nutrientes

En el intestino sano los azúcares fermentables de cadena corta y los polialcoholes presentes en numerosos alimentos conocidos por sus siglas en inglés como *FODMAP* (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) se absorben pobremente. Estos carbohidratos no absorbidos son fermentados por las bacterias que constituyen la microbiota de intestino delgado y colónica, que da lugar a AGCC, como se ha mencionado previamente.

En pacientes con SII se encuentra malabsorción de *FODMAP* y carbohidratos como la lactosa o la fructosa en un porcentaje superior al de la población general⁽¹²⁴⁾. También se ha descrito un aumento de AGCC en muestras fecales de pacientes con SII⁽¹²⁵⁾. Estos datos apoyarían la hipótesis de una menor absorción de carbohidratos complejos en estos pacientes, con el consecuente aumento de la producción de AGCC por parte de las bacterias intestinales, lo que produciría incremento de la producción de gas, menor consistencia de las heces por arrastre de agua y aumento del tránsito intestinal, como el que se observa en el SII-D⁽¹²⁶⁻¹²⁹⁾. Esta alteración en la capacidad de absorción intestinal de azúcares podría estar indicando alteración estructural de la barrera intestinal, como ocurre en los pacientes con EII⁽¹³⁰⁻¹³²⁾, aunque los defectos exactos de la barrera intestinal que causarían esta malabsorción en pacientes con SII aún están por aclarar.

Aumento intracolónico de sales biliares

El aumento de la concentración de sales biliares, por hipersecreción o malabsorción, se ha descrito también en el 30 % de los pacientes con SII-D⁽¹³³⁻¹³⁵⁾. Las alteraciones descritas en estos pacientes incluyen un defecto en la secreción por parte de los enterocitos del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19 en inglés)⁽¹³⁶⁾. El FGF19 se secreta hacia la circulación portal para unirse en la superficie de los hepatocitos a los receptores 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4) y KLB, donde actúa como inhibidor de la síntesis de ácidos biliares. También se han descrito mutaciones del gen que codifica el receptor KLB del hepatocito en pacientes con SII-D⁽¹³⁷⁾. Aunque más raro, existen casos que presentan una mutación de la proteína ileal transportadora de ácido biliar (IBAT en inglés) que resulta en una malabsorción de ácidos biliares^(138, 139). En cualquiera de estos casos la presencia de una concentración aumentada de sales biliares en el lumen del colon produciría hipersensibilidad visceral⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾ y la diarrea, por mecanismos osmóticos, propia de estos pacientes.

MANEJO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO

Dra. Constanza Ciriza

CRITERIOS CLÍNICOS: HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El diagnóstico de SII-E se establece mediante una cuidadosa historia clínica que incluye el cumplimiento de los criterios de Roma IV⁽¹⁾ (tabla 4), además de excluir otras enfermedades intestinales y extraintestinales (tabla 5) o la toma de fármacos (tabla 6) que justifiquen los síntomas. Para ello se debe realizar una exhaustiva anamnesis y exploración física que incluya un tacto rectal, que permitirá determinar alteraciones orgánicas anorrectales, así como la evaluación de las presiones del canal anal e identificar disinergia defecatoria⁽¹⁾. Asimismo, hay que determinar si se cumplen criterios de alarma (tabla 7) que conlleven la realización específica de determinados estudios complementarios. En este sentido, los criterios diagnósticos basados en síntomas permiten establecer el diagnóstico positivo del SII-E en enfermos sin datos de alarma ni factores de riesgo. Sin embargo, hay que tener presente que aproximadamente un 15 % de los pacientes con síntomas de SII y sin síntomas de alarma pueden presentar

Tabla 4 CRITERIOS DE ROMA IV PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO

Dolor abdominal recidivante, como media, al menos 1 día a la semana en los últimos 3 meses relacionado con 2 o más de los siguientes criterios:

- Defecación
- Cambio en la frecuencia de las deposiciones
- Cambio en la forma (aparición) de las deposiciones

En el síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento:

- Más de un 25 % de las deposiciones con heces tipo 1 o 2 de Bristol y menos del 25 % con heces tipo 6 o 7 de Bristol (el paciente refiere que sus deposiciones alteradas son habitualmente como estreñimiento)
- El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en los días con al menos 1 deposición alterada
- El predominio de estreñimiento solo puede establecerse con seguridad cuando el paciente es evaluado sin tomar medicación para tratar alteraciones del hábito intestinal

Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos 3 meses y los síntomas haberse iniciado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico

Tomada de referencia 145.

Tabla 5 ENFERMEDADES EXTRAINTESTINALES QUE PUEDEN ORIGINAR ESTREÑIMIENTO

Metabólicas y endocrinas:	Neurológicas centrales:	Neurológicas periféricas:
<ul style="list-style-type: none"> · Diabetes <i>mellitus</i> · Hipotiroidismo · Insuficiencia renal crónica · Hiperparatiroidismo · Hipercalcemia · Hipopotasemia · Porfiria 	<ul style="list-style-type: none"> · Enfermedad de Parkinson · Accidente vascular cerebral · Enfermedades psiquiátricas · Esclerosis múltiple · Traumatismo medular · Tumores de la cola de caballo · Mielomeningocele · Tumores cerebrales · Síndrome de Shy-Drager · Tabes dorsal 	<ul style="list-style-type: none"> · Neuropatía autonómica (paraneoplásica, pseudobstrucción) · Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung) · Hipoganglioneosis · Hiperanglioneosis · Ganglioneuromatosis (primaria, enfermedad de Von Recklinghausen, neoplasia endocrina múltiple 2B) · Enfermedad de Chagas

Tomada de referencia 145.

Tabla 6 FÁRMACOS QUE PROVOCAN ESTREÑIMIENTO

<ul style="list-style-type: none"> · Analgésicos: <ul style="list-style-type: none"> - Opiáceos - Antiinflamatorios no esteroideos · Anticolinérgicos · Antidepresivos tricíclicos · Antipsicóticos · Antiparkinsonianos · Espasmolíticos · Anticonvulsivantes 	<ul style="list-style-type: none"> · Fármacos que contienen cationes (ej.: sucralfato), antiácidos que contienen aluminio, suplementos de hierro, litio, bismuto · Antihipertensivos: <ul style="list-style-type: none"> - Bloqueadores de los canales del calcio - Diuréticos - Antiarrítmicos · Quelantes de las sales biliares · Adrenérgicos · Bifosfonatos
--	--

Tomada de referencia 145.

Tabla 7 CRITERIOS DE ALARMA

<ul style="list-style-type: none"> · Antecedentes familiares o personales de cáncer colorrectal, poliposis intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca · Inicio de los síntomas a partir de los 50 años · Cambios recientes del ritmo deposicional habitual · Presencia de signos y síntomas que pueden indicar organicidad: <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas nocturnos - Fiebre - Anemia, leucocitosis - Pérdida de peso no intencionada y no explicable por otras causas 	<ul style="list-style-type: none"> - Sangre en las heces - Dolor abdominal importante - Exploración física con datos patológicos como: masa abdominal palpable, visceromegalias, adenopatías, bocio o tacto rectal patológico
--	--

Tomada de referencia 145.

una enfermedad orgánica, aunque la probabilidad de que esto ocurra resulta menor en el subtipo SII-E que en la diarrea⁽¹⁴³⁾. El agravamiento de los síntomas de SII que presenta el paciente también podría indicar la presencia de enfermedad orgánica⁽¹⁴⁴⁾.

Por otra parte, ciertos datos clínicos apoyan el diagnóstico de SII, como cronicidad de los síntomas, asociación con otros trastornos funcionales digestivos (dispepsia funcional y síntomas de reflujo gastroesofágico) y extradigestivos (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor pélvico crónico, etc.) y ciertos determinantes psicológicos⁽¹⁾.

Hay que tener en cuenta que puede existir solapamiento entre el SII-E y otros trastornos funcionales, especialmente con el EF; entre ambas entidades se

encuentran más similitudes que diferencias^(3, 145). De hecho, puede ser difícil, incluso para médicos expertos en el SII, la diferenciación clara de ambas entidades en la práctica clínica⁽¹⁴⁶⁾. Por ello la concepción de los trastornos funcionales como un espectro continuo facilita el diagnóstico de los pacientes, como se ha mencionado anteriormente⁽¹⁾.

En conclusión, los criterios diagnósticos Roma IV permiten establecer el diagnóstico positivo del SII-E en los enfermos sin datos de alarma ni factores de riesgo. Hay que considerar que un pequeño grupo de pacientes sin criterios de alarma pueden presentar una enfermedad orgánica, pero esta posibilidad es baja en el SII-E.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Una vez que se verifican los criterios específicos que constituyen el diagnóstico, se debe plantear de forma razonada qué estudios complementarios se requieren teniendo en cuenta que el estreñimiento sin síntomas de alarma no se asocia a mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal (CCR)⁽¹⁴⁷⁾.

Pruebas de laboratorio

En ausencia de criterios de alarma, un hemograma y parámetros bioquímicos como proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) son suficientes.

El hemograma permite evaluar la existencia de anemia y/o infección y la PCR y la VSG la actividad inflamatoria. La realización rutinaria de estudios en los que se determinen hormonas tiroideas y perfil bioquímico completo resulta poco precisa para discriminar entre SII-E y enfermedad orgánica⁽¹⁴⁸⁾ y tampoco es costeefficaz^(145, 148). En una revisión sistemática la prevalencia de enfermedad tiroidea y CCR en pacientes con SII fue similar a la población general⁽¹⁴⁹⁾. Por todo ello este tipo de pruebas deben solicitarse cuando exista sospecha de alguna patología específica.

Los síntomas de la enfermedad celíaca pueden resultar similares a los del SII al cursar con dolor abdominal (77 %), hinchazón (73 %), diarrea (52 %), estreñimiento (7 %) y un patrón alternante en el ritmo de evacuación (24 %). La mayoría de las guías clínicas consideran que el cribado de la enfermedad celíaca mediante serología resulta costeeffectivo en pacientes con síntomas de SII no asociado a estreñimiento y, por lo tanto, no se recomienda de rutina en este subgrupo de pacientes^(150, 151).

Otros marcadores de inflamación, como la calprotectina fecal, no parecen de utilidad en pacientes con estreñimiento⁽¹⁾.

Pruebas radiológicas

No se ha demostrado que la radiología simple de abdomen⁽¹⁵²⁾ u otras pruebas radiológicas^(145, 153-155) tengan utilidad para encontrar características morfológicas que discriminen entre los pacientes con SII-E y la población general. Tampoco se ha demostrado que sea necesaria la realización rutinaria de ecografía abdominal en pacientes con SII⁽¹⁵²⁾.

Colonoscopia

Ninguna evidencia soporta la utilidad de su realización en pacientes con clínica de estreñimiento sin otros síntomas de alarma asociados u otros factores de riesgo^(143, 156). Sin embargo, la colonoscopia debe realizarse en pacientes con criterios de SII que tengan síntomas de alarma, factores de riesgo para cáncer de colon, inicio de los síntomas en etapas tardías de la vida, agravamiento de los síntomas y si no hay respuesta al tratamiento^(144, 154, 157).

Biomarcadores

La fisiopatología multifactorial del SII hace difícil que se pueda disponer de un biomarcador único; en este sentido, el avance en este campo ha sido mayor en el SII-D^(154, 158). La producción de metano en el test de hidrógeno espirado con lactulosa se ha relacionado con el SII-E; se ha señalado una sensibilidad del 91 % y una especificidad del 81,3 %^(158, 159). En un metaanálisis en el que se incluyó a 1.277 sujetos (319 productores de metano y 958 no productores) se concluyó que la producción de metano se asociaba de forma significativa con el SII-E⁽¹⁶⁰⁾. Sin embargo, estos resultados no se han confirmado en otros estudios^(161, 162), por lo que la producción de metano no se puede considerar en el momento actual un biomarcador para el SII-E.

En conclusión, en el diagnóstico del SII-E no se recomienda realizar de rutina estudios de laboratorio (salvo hemograma y bioquímica básica) ni pruebas de imagen excepto que el médico observe criterios de riesgo o sospecha clínica de patología orgánica o metabólica^(151, 163).

Sin embargo, en caso de presentar algún síntoma o signo de alarma, además de pedir las pruebas específicas en función del hallazgo guía de alarma, en la mayoría de los casos deberá hacerse una colonoscopia.

Hasta el momento no se dispone de biomarcadores específicos para el SII-E.

Estudios funcionales

Algunos pacientes con SII-E pueden presentar alguna alteración funcional anorrectal o de la motilidad del colon que no responde a las medidas habituales, por lo que requerirá estudios funcionales para establecer un diagnóstico específico.

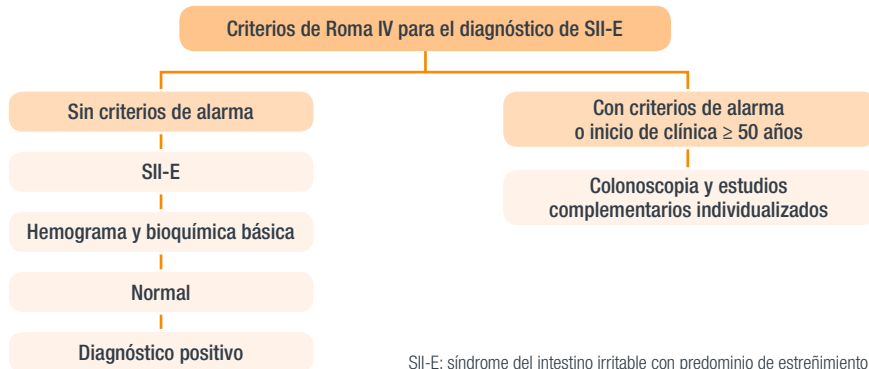
El trastorno funcional anorrectal más frecuente es la disinergia defecatoria⁽¹⁶⁴⁾, que consiste en la alteración de la apertura del ano y/o en la insuficiente propulsión rectal al realizar una maniobra defecatoria. El diagnóstico precoz de este trastorno resulta importante dado que precisa tratamiento específico con *biofeedback*. El tacto rectal es determinante al objetivar una contracción paradójica del ano durante el esfuerzo defecatorio⁽¹⁶⁵⁾. En este caso lo aconsejable consiste en realizar un test de expulsión del balón y, si este resulta patológico, una manometría anorrectal para confirmar el diagnóstico de disinergia. Las guías de práctica clínica estiman que estas pruebas deben solicitarse ante cualquier paciente que no haya respondido a medidas terapéuticas con fármacos de primera línea (fibra, laxantes), e incluso de segunda línea (secretagogos) y en los que, por los síntomas o el tacto rectal, se sospeche la existencia de disinergia^(151, 163, 164).

Por otra parte, en pacientes diagnosticados de SII-E que no responden a las medidas terapéuticas y en los que se ha descartado la existencia de disinergia defecatoria, se puede hacer un tiempo de tránsito colónico^(151, 163).

En conclusión, los estudios funcionales en un paciente con SII-E pueden estar indicados en pacientes con estreñimiento que no responden a las medidas terapéuticas para descartar disinergia anorrectal o tiempo de tránsito lento.

El esquema del diagnóstico en el SII-E se expresa en las figuras 5 y 6.

Figura 5 ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO

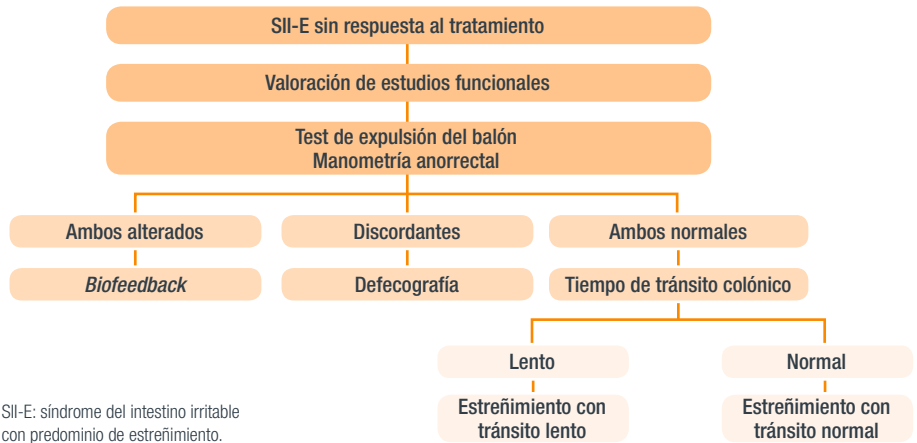


SII-E: síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento.

Elaboración propia.

Figura
6

ALGORITMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y QUE PUEDEN PRECISAR ESTUDIOS FUNCIONALES



SII-E: síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento.

Elaboración propia.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON ESTREÑIMIENTO

Si un paciente ya está diagnosticado de SII-E de varios años de evolución y se mantiene estable, sin cambios en los síntomas ni aparición de otros nuevos, incluidos los datos de alarma, no se recomienda ningún control adicional salvo que cumpla criterios poblacionales de cribado de CCR (edad o antecedente familiar de CCR). En este supuesto, se realizarán estudio de sangre oculta en las heces (SOH) o colonoscopia según cada caso⁽¹⁵¹⁾.

Sin embargo, si un paciente presenta cambio en sus síntomas o su intensificación con mala respuesta al tratamiento, hay que investigar de forma individualizada la presencia de patología asociada que lo justifique⁽¹⁴⁴⁾. Además de una exploración física completa, es importante tener en cuenta cuándo se hicieron los últimos estudios diagnósticos y si se han modificado las características epidemiológicas familiares⁽¹⁴⁵⁾.

MANEJO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA

5

Dr. Fernando Fernández-Bañares

El diagnóstico del SII-D o de la DrF se basa en tres aspectos clave: historia clínica, exploración física y un número limitado de pruebas diagnósticas. Se han descrito entidades con un cuadro clínico indistinguible del SII-D o de la DrF, como la enfermedad celíaca, la colitis microscópica, la diarrea por ácidos biliares y la intolerancia a la lactosa y a la fructosa⁽¹⁶⁶⁾. Por ello se recomienda realizar las pruebas necesarias para descartar estas entidades.

Obviamente, la presencia de señales de alarma, como pérdida de peso no intencionada, diarrea que despierta al paciente, uso reciente de antibióticos, rectorragias (sin evidencia de fisura anal o hemorroides sangrantes), diarrea de volumen elevado (> 250 ml/día), frecuencia de deposiciones muy elevada (> 6-10/día), evidencia de malnutrición o historia familiar de CCR, celiaquía o EII, debería generar la realización de las pruebas apropiadas⁽¹⁾.

Por otro lado, la exploración física y la analítica de rutina en los pacientes con SII-D o DrF han de ser normales. La PCR y el recuento leucocitario tienen que evaluarse en todos los pacientes con diarrea crónica. El perfil tiroideo debe hacerse si hay sospecha clínica de hipertiroidismo. La serología para enfermedad celíaca (anticuerpos antitransglutaminasa tisular [tTG] IgA o IgG si hay déficit de IgA) ha de investigarse en los pacientes que no han mejorado con el tratamiento empírico. Si la serología es positiva o la sospecha clínica elevada, hay que considerar la realización de una gastroscopia con biopsias duodenales. En estos pacientes hacer previamente el estudio genético HLA-DQ2/8 puede resultar de gran utilidad dado su elevado valor predictivo negativo (> 99 %)⁽¹⁶⁷⁾. Los estudios de parásitos en las heces (ej.: para descartar *Giardia lamblia*) y la calprotectina fecal (sospecha de proceso inflamatorio) también pueden ser útiles.

Diversos metaanálisis sugieren que la determinación de calprotectina fecal posee una elevada sensibilidad y especificidad (> 90 %) para diferenciar EII y SII⁽¹⁶⁸⁾. Sin embargo, en dos estudios de práctica clínica habitual en Medicina primaria la sensibilidad y especificidad de este biomarcador resultaron inferiores, tan solo del 79-82 y del 49-77 %, respectivamente⁽¹⁶⁸⁾. Recientemente se ha descrito un

biomarcador específico para el SII-D: los anticuerpos anti-CdtB⁽¹⁶⁹⁾, que se producen durante una gastroenteritis aguda por diversos patógenos intestinales y supondría un biomarcador de SII-D posinfeccioso. En el estudio inicial se describió una sensibilidad del 44 % y una especificidad del 92 % para diferenciar entre SII-D y EII. Sin embargo, la especificidad para distinguir SII-D y enfermedad celíaca fue menor (sensibilidad del 29 % y especificidad del 82 %). Se requieren más estudios para evaluar la utilidad de este biomarcador en la práctica clínica habitual.

La colonoscopia está indicada cuando falla el tratamiento empírico, si hay señales de alarma y en todos los pacientes de 50 años o más con finalidad de cribado de cáncer de colon. En estos casos, si la mucosa del colon es macroscópicamente normal (o con cambios mínimos de edema/eritema), hay que tomar biopsias escalonadas del colon para descartar una colitis microscópica. Se recomienda tomar dos biopsias del colon izquierdo, dos del transverso y otros dos del derecho en botes separados⁽¹⁷⁰⁾.

La diarrea por ácidos biliares se diagnostica mediante el test de 75SeHCAT^(166, 171). Si no se dispone de él puede realizarse una prueba diagnóstica con colestiramina (8 g/día durante 7-10 días), aunque no se conoce su precisión diagnóstica.

Debe hacerse una historia dietética para valorar la ingesta de lactosa y fructosa/sorbitol. La prueba del aliento de hidrógeno puede identificar la malabsorción de estos azúcares⁽¹⁶⁶⁾; si no está disponible, puede efectuarse una prueba terapéutica de exclusión durante 3-4 semanas.

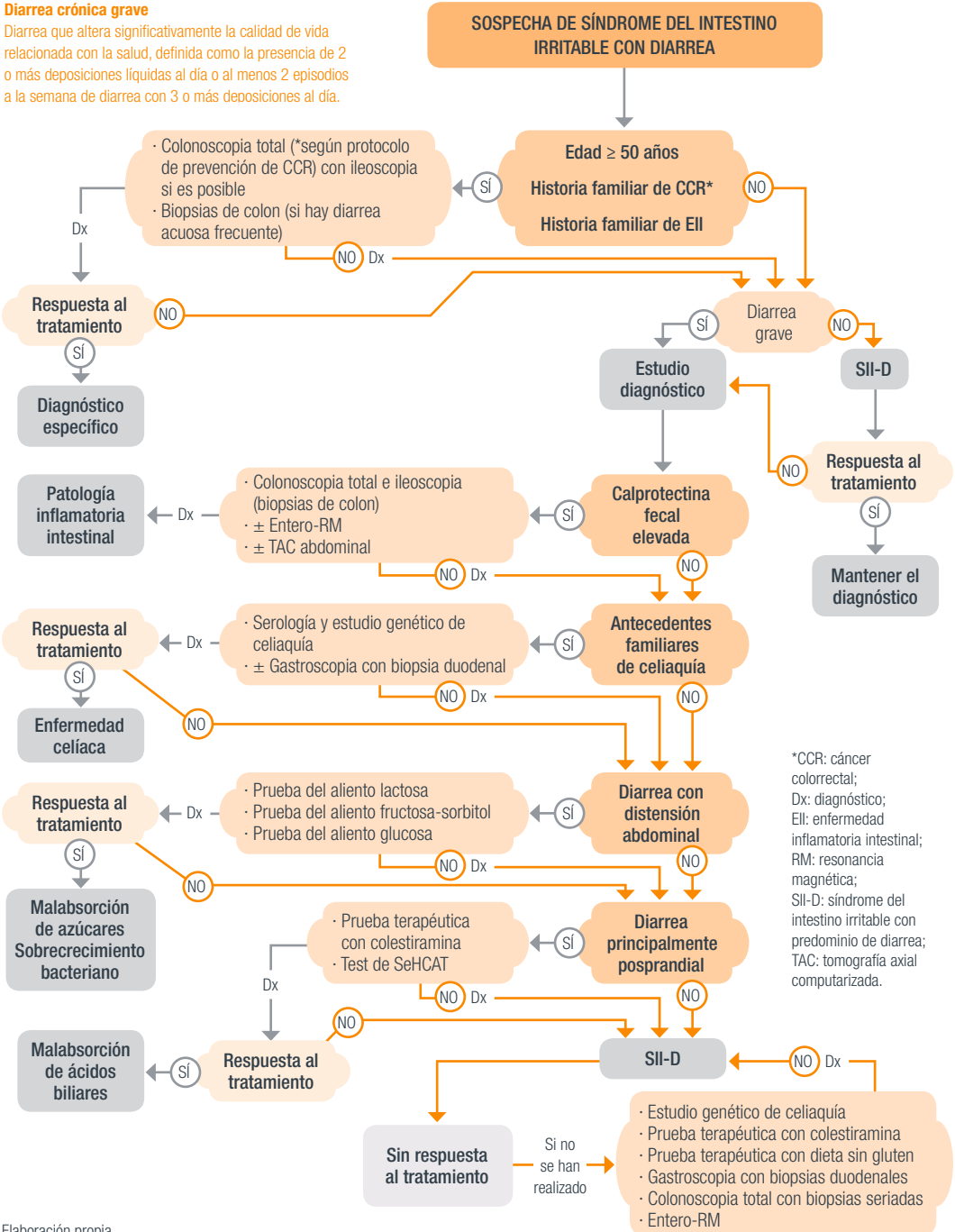
En algunos pacientes con todas las pruebas mencionadas normales debería valorarse la respuesta clínica a una dieta sin gluten para descartar la sensibilidad al gluten no celíaca⁽¹⁷²⁾. En el diagnóstico diferencial de un paciente con sensibilidad al gluten, es decir, que presenta mejoría sintomática con una dieta sin gluten, hay que tener en cuenta que existe la enfermedad celíaca con serología negativa (anticuerpos tTG y antiendomiso negativos [EMA])⁽¹⁶⁷⁾. Por ello, si en la biopsia intestinal se demuestra la presencia de enteropatía (enteritis linfocítica o atrofia de vellosidades) y el estudio genético HLA-DQ2/8 es positivo, se ha de valorar el diagnóstico de enfermedad celíaca mediante la regla 4 de 5 de Cattasi⁽¹⁷³⁾. En casos dudosos el linfograma intraepitelial celíaco con aumento de linfocitos intraepiteliales con receptor de linfocitos T (TCR) $\gamma\delta$ positivo (valorado por citometría de flujo)^(174, 175) y la presencia de depósitos subepiteliales de transglutaminasa IgA^(174, 176) pueden ser de ayuda para apoyar el diagnóstico de celiaquía.

En la figura 7 se describe un algoritmo diagnóstico del paciente con sospecha de SII-D. En él la necesidad de hacer pruebas diagnósticas en pacientes con una diarrea crónica acuosa de características funcionales se ha establecido

Figura 7 ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA

Diarrea crónica grave

Diarrea que altera significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, definida como la presencia de 2 o más deposiciones líquidas al día o al menos 2 episodios a la semana de diarrea con 3 o más deposiciones al día.



*CCR: cáncer colorrectal;
Dx: diagnóstico;
EII: enfermedad inflamatoria intestinal;
RM: resonancia magnética;
SII-D: síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea;
TAC: tomografía axial computerizada.

Elaboración propia.

dependiendo de la edad del paciente, la historia familiar y la gravedad de la diarrea. Así, en los pacientes jóvenes sin historia familiar ni síntomas o signos de alarma, con exploración física normal y diarrea leve sin síntomas nocturnos y con escaso impacto de estos en las actividades cotidianas, bastaría con efectuar una analítica general que incluya serología para enfermedad celíaca y una determinación de parásitos en las heces. Cuando el paciente tiene 50 años o más, hay historia familiar de cáncer de colon, celiacía o EII o los síntomas son persistentes, incapacitantes y con alteración significativa de la calidad de vida, es necesario realizar otras exploraciones para descartar organicidad.

MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO

6

Dr. Miguel Mínguez

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con SII-E la evaluación individualizada de los síntomas predominantes, la comorbilidad psiquiátrica, la experiencia con tratamientos previos y la relación dieta/síntomas resultaron esenciales para establecer el tratamiento y su intensidad.

RELACIÓN MÉDICO-ENFERMO

El efecto de la relación terapéutica que establece el médico con el paciente se asocia a descenso en el número de consultas, disminución de la sintomatología e incremento en la satisfacción del paciente⁽¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾. Los elementos más importantes para conseguir una relación terapéutica dependen de la eficacia de una consulta estructurada en la que se explique en lenguaje asequible la enfermedad, se escuche atentamente al paciente respondiendo cualquier duda que tenga respecto a causas y pronóstico del síndrome y se aborden las expectativas del paciente en cuanto al tratamiento (estableciendo límites realistas y consistentes) intentado implicarle al máximo en él^(180, 181). Esta estrategia se ha demostrado eficaz en ensayos controlados respecto a pacientes en los que no hay intervención (lista de espera) o que reciben una acupuntura simulada y se considera que constituye el factor más importante del efecto terapéutico placebo⁽¹⁸¹⁾.

FIBRA

La soluble ha demostrado ser beneficiosa en el SII-E fundamentalmente sobre el estreñimiento^(182, 183) pero puede incrementar el dolor abdominal, la distensión y el meteorismo⁽¹⁸³⁻¹⁸⁶⁾. Los suplementos con Isphagula administrados de forma progresiva (iniciar pautas pequeñas hasta alcanzar dosis de 20-30 g/día)⁽¹⁸⁵⁾ son

más eficaces que el placebo en la mejoría del estreñimiento (consistencia de las heces y frecuencia defecatoria) pero de dudosa utilidad respecto al dolor o la distensión abdominal⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾.

DIETA

La mayoría de los pacientes con SII-E consideran responsable de los síntomas a elementos de la dieta^(187, 188), por lo que es importante intentar identificar qué alimento o grupos de alimentos pueden desencadenar o incrementar los síntomas y distinguir entre pacientes con criterios diagnósticos de SII y los que cumplen además criterios de intolerancia/malabsorción a la lactosa, al sorbitol o a la fructosa o son sensibles al gluten pero no celíacos.

Importancia de la restricción de lactosa

Los pacientes con SII-E no tienen más incidencia de malabsorción a la lactosa que la población control pero expresan en mayor porcentaje síntomas de intolerancia⁽¹⁸⁹⁾; asimismo, los pacientes con SII y malabsorción que siguen una dieta restrictiva en lácteos experimentan una mejoría sintomática significativa mantenida a largo plazo⁽¹⁹⁰⁾. Por ello en la actualidad, independientemente de conocer mediante técnicas específicas (ej.: test del aliento) si un paciente presenta intolerancia y/o malabsorción, se considera útil intentar una dieta restrictiva en lactosa para intentar evaluar si la toma de lácteos se relaciona con la presencia o el incremento de los síntomas.

Dieta exenta de FODMAP

Los FODMAP (tabla 8) constituyen una serie de carbohidratos de cadena corta que son mal absorbidos en el intestino y pueden producir por su actividad osmótica y por la fermentación de las bacterias intestinales (exceso de producción de gas) síntomas como diarrea, distensión y/o dolor abdominal y meteorismo. Algunos pacientes con SII-E, por malabsorción o por hipersensibilidad visceral, pueden manifestar una exacerbación de estos síntomas y por tanto una dieta restrictiva podría resultar significativamente beneficiosa. Existen 7 estudios que evalúan la eficacia de una dieta restrictiva en FODMAP en pacientes con SII (4 randomizados y 3 no)⁽¹⁹¹⁻¹⁹⁷⁾ y en todos se observa mejoría clínica de todos los síntomas, por lo que recientemente se ha planteado que la dieta restrictiva podría

Tabla 8 ALIMENTOS QUE CONTIENEN FODMAP

	Alimentos
Monosacáridos (fructosa)	<ul style="list-style-type: none"> · Frutas: manzana, pera, melocotón, sandía, uva, cereza, mango, guayaba, papaya, caqui, lichi, piña, chirimoya · Miel · Zumos de fruta naturales o comerciales · Higo, dátil, albaricoque, ciruela · Salsas precocinadas (tomate, barbacoa, etc.) · Barras de muesli con frutos secos · Cualquier producto de repostería/mermelada elaborado con fructosa como edulcorante · Vinos dulces (jerez, oporto, vermut), wiski, brandi · Refrescos de cola, naranja y limón, <i>ginger ale</i>
Disacáridos (lactosa)	<ul style="list-style-type: none"> · Productos lácteos provenientes de vaca, oveja o cabra (leche, yogures, queso, mantequilla, helados)
Oligosacáridos (fructanos y/o galactanos)	<ul style="list-style-type: none"> · Hortalizas y verduras: cebolla, ajo, puerro, brócoli, alcachofa, coles de Bruselas, espárrago, champiñón, endivia, rúcula, concentrado de tomate · Cereales: trigo, centeno · Legumbres: lentejas, garbanzos, judías blancas, pintas y verdes, habas, guisantes · Frutos secos: pistachos
Poliol (sorbitol, manitol, maltitol, isomaltitol, xylitol)	<ul style="list-style-type: none"> · Frutas: nectarina, albaricoque, caqui · Verduras y hortalizas: coliflor, aguacate · Caramelos y chicles sin azúcar

Elaboración propia.

constituir una medida de primera línea en el tratamiento del SII, sin apreciar diferencias por subtipos (estreñimiento, diarrea, alternancia). Dado que se trata de una dieta excesivamente restrictiva y mantenida durante bastante tiempo puede ocasionar alteraciones nutricionales, deben controlarla expertos en nutrición. Un estudio⁽¹⁹⁷⁾ ha evidenciado que no hay diferencias significativas en la mejoría de los síntomas al comparar una dieta restrictiva en FODMAP con otra basada en las recomendaciones habituales que se dan a pacientes con SII de acuerdo con la guía de The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁽¹⁹⁸⁾ (evitar comidas copiosas, establecer un horario regular en las comidas y reducir la ingesta de grasas, fibra insoluble, cafeína y alimentos productores de gas, como cebolla, alubias y el repollo) (tabla 9), que es menos restrictiva que la no FODMAP y más sencilla de controlar por pacientes y facultativos.

**Tabla
9**

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DEL NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

- Hacer las comidas en horarios regulares tomando el tiempo necesario en cada una
- No olvidarse ninguna comida y evitar períodos prolongados de tiempo entre comidas
- Tomar como mínimo el equivalente a 8 vasos de líquido al día, especialmente de agua o de bebidas sin cafeína
- Restringir la ingesta de té o de café a un máximo de 3 tazas al día
- Reducir la ingesta de bebidas gaseosas o que contengan alcohol
- Limitar la ingesta de alimentos ricos en fibra (pan integral, cereales ricos en salvado, arroz integral)
- Reducir la ingesta de alimentos ricos en almidón resistente (no es digerido en el intestino delgado y alcanza el intestino grueso intacto), que a menudo se encuentran en alimentos procesados o recocinados (patatas o maíz cocinado, legumbres, arroz frío)
- Limitar las frutas frescas a 3 piezas al día
- Los pacientes con diarrea deben evitar el sorbitol, edulcorante artificial que se utiliza en los alimentos sin azúcar incluyendo chicles, bebidas y algunos productos para diabéticos y alimentos para adelgazar
- Los pacientes con meteorismo y flatulencia pueden beneficiarse de tomar productos con avena (cereales de avena en el desayuno) o semillas de lino (1 cucharadita al día)

Tomada de NICE Guidance. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/chapter/1-Recommendations#dietary-and-lifestyle-advice>.

Dieta sin gluten

Numerosos estudios no controlados han demostrado que los pacientes con SII mejoran con dieta restrictiva en gluten⁽¹⁹⁹⁾. Hasta un tercio de pacientes con SII no celíacos mejoran con dieta de exclusión de gluten⁽²⁰⁰⁾ y estudios controlados con placebo evidencian que esta mejoría se observa fundamentalmente en pacientes con SII-D pero también en aquellos que tienen estreñimiento⁽²⁰¹⁾. Sin embargo, la importancia del gluten en el desencadenamiento de los síntomas se ha cuestionado en un estudio en el que se evaluó en pacientes diagnosticados de sensibilidad al gluten no celíaca (con HLA-DQ2 y HLA-DQ8 negativos) que cumplieran criterios de SII el efecto de la administración de gluten puro en diferentes concentraciones frente al placebo de forma ciega y aleatorizada. En dicho estudio se apreció que los pacientes no eran capaces de distinguir en función de los síntomas expresados qué tipo de dieta se reintroducía (placebo, baja o alta en gluten)⁽²⁰²⁾. El resultado de este estudio demuestra la dificultad de evaluar la importancia del gluten en el desencadenamiento de los síntomas de pacientes con SII, ya que posiblemente componentes diferentes al gluten que posiblemente formen parte del trigo sean los responsables de los síntomas.

EJERCICIO FÍSICO

En pacientes con vida sedentaria la realización de ejercicio físico (20-60 minutos al día, durante 3-5 días a la semana) mejora la consistencia de las heces y disminuye

la intensidad de los síntomas del SII y también la gravedad de la ansiedad y de la depresión^(203, 204). Además, en pacientes con distensión abdominal el ejercicio físico reduce la distensión y aumenta la eliminación de gas⁽²⁰⁵⁾. Por ello, aunque no hay ninguna evidencia, se considera aconsejable en pacientes con SII-E recomendar la realización de ejercicio físico para mejorar el estreñimiento y la distensión abdominal, siempre adaptado a las condiciones físicas individuales del paciente.

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

En una revisión sistemática en la que se ha evaluado en 15 ensayos clínicos randomizados (ECR) (1.352 pacientes) la eficacia del tratamiento con psicoterapia (cognitivo-conductual y cuerpo-mente) en pacientes con SII, se ha demostrado que resulta eficaz en mejorar la intensidad de los síntomas globales del SII, el dolor abdominal y la calidad de vida relacionada, pero no hay cambios respecto al estreñimiento⁽²⁰⁶⁾.

HIPNOTERAPIA

Una revisión sistemática ha evidenciado evaluando 8 ECR en los que se han realizado 5-12 sesiones (de 30 y 60 minutos de duración) durante 12 semanas que la hipnoterapia mejora el dolor y la distensión abdominal, así como el hábito defecatorio, en comparación con la psicoterapia, la no intervención (lista de espera) y el tratamiento médico habitual en el 24-73 % de los pacientes tratados; el efecto se mantiene durante un período prolongado de tiempo (1-5 años)⁽²⁰⁷⁾. No se han observado factores predictores de respuesta. Aunque se trata de una técnica segura, debe efectuarla personal experto, resulta costosa y exige múltiples sesiones, por lo que ha de reservarse para pacientes en los que ha fracasado el tratamiento habitual incluyendo fármacos.

ACUPUNTURA

En un estudio controlado que evalúa la eficacia clínica en pacientes con SII comparando la verdadera acupuntura (puntos de inyección específicos) con la simulada (puntos y métodos de aguja considerados placebo) y la no intervención

(lista de espera) se observó que ambos métodos de acupuntura (verdadera y simulada) obtienen beneficio sintomático en aproximadamente en el 50 % de pacientes respecto a la no intervención, sin diferencias entre ambas técnicas⁽²⁰⁸⁾. Se han apreciado resultados similares en un metaanálisis⁽²⁰⁹⁾ en el que se evaluaron 17 ECR controlados (1.806 pacientes) y donde no se apreció mejoría de la verdadera acupuntura respecto a la simulada en la intensidad de los síntomas ni en la calidad de vida. Tampoco se vio que la acupuntura fuera superior al tratamiento con psicoterapia o con *Bifidobacterium*. Sin embargo se observa beneficio respecto al tratamiento con la medicina tradicional china. Con los datos existentes se puede asumir que el beneficio observado podría ser el esperado de una buena relación acupuntor-paciente y por tanto resultar similar al efecto placebo.

ACEITE DE MENTA

Se han publicado 5 ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo⁽²⁰⁹⁻²¹⁴⁾ y un metaanálisis⁽²¹⁵⁾ que han demostrado que es significativamente más eficaz que el placebo en pacientes con SII en disminuir el dolor abdominal; en algunos estudios se observa también mejoría en la flatulencia y los borborigmos. Sin embargo, no existe eficacia demostrada sobre el estreñimiento.

LAXANTES

Su eficacia, independientemente de su mecanismo de acción (osmóticos o estimulantes), está bien documentada para el tratamiento del estreñimiento, pero tienen muchas limitaciones para los síntomas asociados en el SII, dado que no mejoran el dolor ni la distensión abdominal y la mayoría pueden incrementarlos.

El polietilenglicol (PEG) es el único laxante que se ha evaluado en pacientes con SII-E en dos ECR controlados con placebo, ambos de corta duración (4 semanas). El primer estudio objetivó mejoría del estreñimiento y de los síntomas asociados (dolor, meteorismo y distensión) pero sin diferencias respecto al placebo⁽²¹⁶⁾. En el segundo el PEG fue superior al placebo en mejorar el estreñimiento, pero no el dolor y la distensión abdominal⁽²¹⁷⁾. El PEG ha evidenciado ser más eficaz que la lactulosa⁽²¹⁸⁾ y puede administrarse durante largos períodos de tiempo con un buen perfil de seguridad⁽²¹⁹⁾.

Los laxantes estimulantes (picosulfato sódico, bisacodilo, senósidos, etc.) resultan muy eficaces para el estreñimiento⁽²²⁰⁻²²²⁾ pero no se han evaluado en pacientes con SII-E y tienen como efectos secundarios frecuentes el dolor abdominal, la distensión y la diarrea, por lo que deben emplearse con precaución en pacientes con SII.

PROBIÓTICOS

Basándose en las revisiones sistemáticas y en los metaanálisis existentes^(220, 223), algunos producen una mejoría significativa sobre la percepción global de los síntomas en pacientes con SII y selectivamente sobre el dolor, la distensión y el meteorismo, pero no hay datos concluyentes sobre la mejoría del estreñimiento. La gran heterogeneidad en la composición de los probióticos comercializados en cuanto a cepas (únicas o múltiples), cantidad y formas de presentación hace que en la actualidad no se pueda recomendar su uso en pacientes con SII-E.

ESPASMOLÍTICOS

La mayoría, independientemente de su mecanismo de acción, antagonistas de canales del calcio (otilonio y pinaverio), relajantes directos del músculo liso (mebeverina) y anticolinérgicos/antimuscarínicos (hioscina, cimetropro, hidrocloreuro de dicitolomina), han demostrado ser más eficaces que el placebo en la mejoría del dolor y la distensión abdominal en pacientes con SII^(215, 220, 224, 225). Una revisión sistemática que analizó mediante metaanálisis la eficacia de seis fármacos (bromuro de cimetropro, bromuro de butilescopolamina, mebeverina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio y trimebutina) evidenció una mejoría global de los síntomas en pacientes con SII con los espasmolíticos (56 %) respecto al placebo (38 %) (*odds ratio* [OR]: 2,13 con IC 95 %: 1,77-2,58), sin diferencias respecto a los efectos adversos⁽²²⁵⁾. Otras dos revisiones sistemáticas también han apreciado beneficio terapéutico para el bromuro de otilonio y la hioscina⁽²¹⁵⁾, el bromuro de cimetropro y de pinaverio y el hidrocloreuro de dicitolomina⁽²²⁰⁾. En dosis altas los espasmolíticos anticolinérgicos (bromuro de butilescopolamina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio y trimebutina) pueden producir alteraciones visuales, retención urinaria, estreñimiento y sequedad de boca⁽²²⁶⁾. Por todo ello se aconseja que la prescripción de espasmolíticos en pacientes con SII-E se oriente a la mejoría del dolor y la distensión abdominal y se eviten dosis altas de anticolinérgicos.

FÁRMACOS SECRETAGOGOS

Linaclotida

Es una agonista de la guanilato ciclasa C (GC-C) que actúa aumentando la secreción de bicarbonato y cloro hacia la luz intestinal (incrementa el contenido intestinal, acelerando así el tiempo de tránsito) y disminuyendo la sensibilidad visceral^(227, 228).

Los ensayos clínicos y metaanálisis en pacientes con SII-E que comparan linaclotida con placebo^(229, 230) demuestran una significativa superioridad de la linaclotida (RR: 1,95 con IC 95 %: 1,3-2,9) tanto en el estreñimiento como en los síntomas asociados (dolor y distensión abdominal). El único efecto adverso significativo es la diarrea (cerca del 20 %), que suele aparecer en los primeros días de tratamiento y únicamente motiva la retirada en el 4,5 % de pacientes. Es un fármaco que no se absorbe y muy seguro en cualquier edad cuyo efecto sobre el estreñimiento se detecta en la primera semana pero cuyo beneficio sobre el dolor y la distensión puede aparecer tardíamente, por lo que se recomienda un mínimo de 4-10 semanas de tratamiento para obtener beneficio sobre todos los síntomas⁽²³¹⁾.

La linaclotida representa el fármaco de elección para pacientes con SII-E en los que la fibra soluble, los laxantes y/o los espasmolíticos han fracasado o cuando existe intolerancia o contraindicación a cualquiera de ellos⁽²²⁹⁻²³¹⁾.

Lubiprostona

Se trata de un derivado de la prostaglandina (PG) E1 que activa los canales del cloro tipo 2 de la membrana luminal del enterocito aumentando de la secreción activa de cloro y pasiva de sodio y agua hacia la luz intestinal, acelerando así el tránsito intestinal.

En los ensayos clínicos en pacientes con SII-E se ha demostrado un efecto beneficioso frente al placebo en el número y la consistencia de las deposiciones, el esfuerzo defecatorio, el dolor abdominal y la calidad de vida^(232, 233). Los principales efectos adversos son la diarrea y las náuseas; estas últimas ocurren hasta en un 15 % de los pacientes que reciben tratamiento activo. La lubiprostona no está comercializada en Europa.

ANTIDEPRESIVOS

En función de su mecanismo de acción se pueden agrupar en:

- Antidepresivos tricíclicos (ADT) (amitriptilina, nortriptilina y desipramina), que disminuyen el dolor visceral por inhibición o modulación de la percepción del dolor a nivel central.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina, paroxetina, citalopram y escitalopram), que, además de mejorar el dolor, tienen un efecto ansiolítico e incrementan la sensación de bienestar global.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) (duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina), que reducen la percepción del dolor mediante bloqueo dual (serotonina y de noradrenalina).

Los ADT y los ISRS han demostrado en un metaanálisis⁽²³⁴⁾ que mejoran de forma global el dolor y la distensión abdominal pero los ADT incrementan el estreñimiento. Por ello en el SII-E deben evitarse.

La fluoxetina (ISRS) a dosis bajas mejora de forma global todos los síntomas asociados de SII-E (dolor, distensión abdominal y consistencia de las heces)⁽²³⁵⁾, pero la paroxetina y el citalopram no mejoran el dolor abdominal, aunque disminuyen globalmente la gravedad de los síntomas percibidos y mejoran la ansiedad y la depresión^(236, 237).

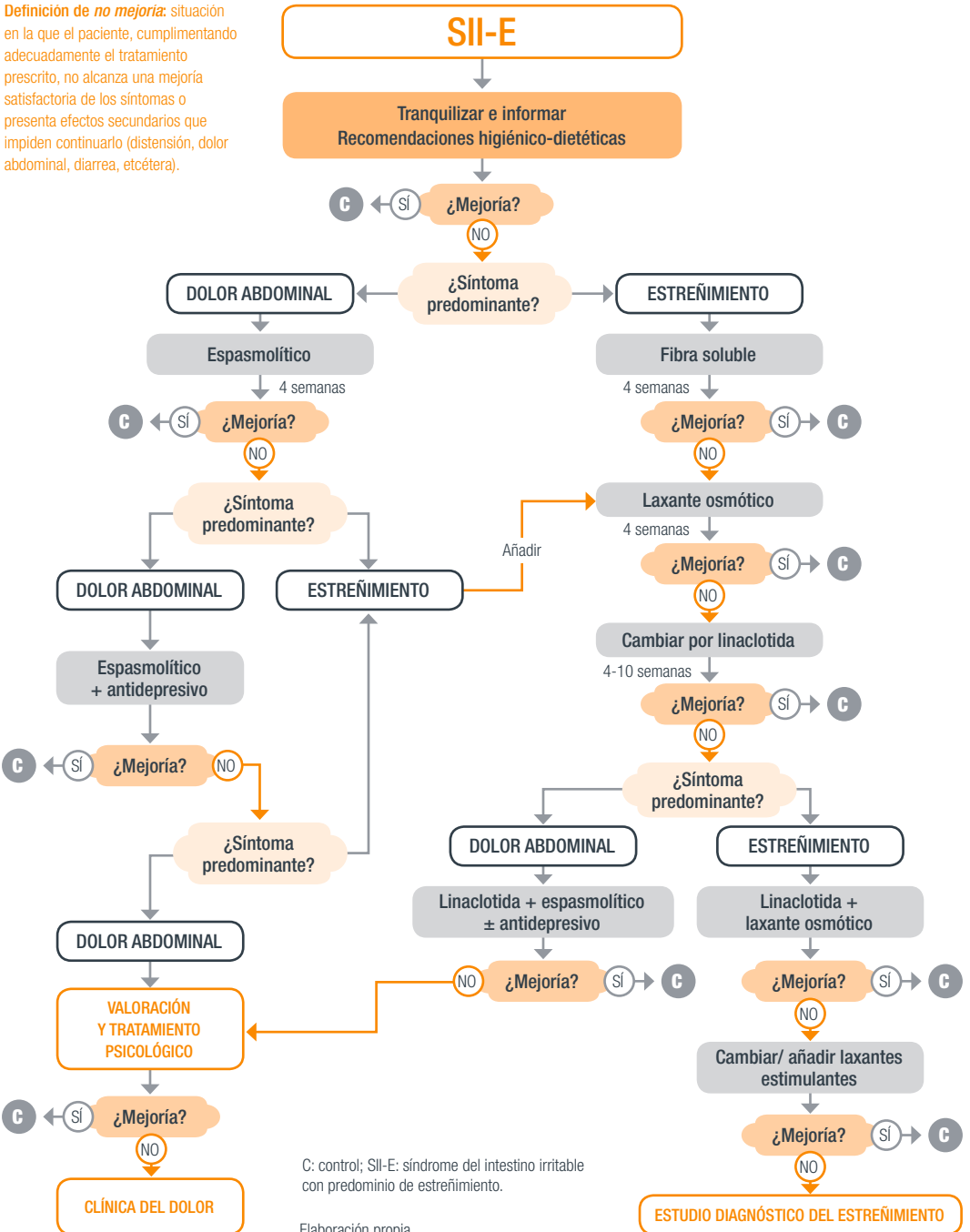
De los IRSN solo la duloxetina (en un estudio abierto) se ha estudiado en pacientes con SII y se ha observado una mejoría del dolor abdominal y de la consistencia de las deposiciones⁽²³⁸⁾.

El uso de antidepresivos a dosis inferiores a las usadas para las alteraciones psiquiátricas puede estar indicado (siempre con precaución porque pueden causar estreñimiento como efecto secundario, descartando los ADT) en el tratamiento de los síntomas persistentes de distensión y dolor abdominal en el SII-E. Debería reservarse su utilización a la persistencia de estos síntomas tras medidas higiénico-dietéticas y el empleo de laxantes, así como a la existencia de una psicopatología asociada que haga necesario su uso.

En el algoritmo de manejo (figura 8) se especifican las posibilidades de tratamiento en función de la respuesta.

Figura 8 ALGORITMO DE MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO

Definición de no mejoría: situación en la que el paciente, cumplimentando adecuadamente el tratamiento prescrito, no alcanza una mejoría satisfactoria de los síntomas o presenta efectos secundarios que impiden continuarlo (distensión, dolor abdominal, diarrea, etcétera).



MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA

Dr. Enrique Rey

MODIFICACIONES HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

Son ampliamente utilizadas en la práctica clínica e incluyen el ejercicio físico y la restricción de determinados alimentos y de algunos estimulantes y tóxicos.

Ejercicio físico

Un programa de ejercicio físico moderado se ha mostrado eficaz para mejorar globalmente la intensidad y gravedad de los síntomas del SII⁽²⁰³⁾ y se ha evidenciado que dicha eficacia se mantiene a largo plazo⁽²⁰⁴⁾. Aunque dichos estudios no realizan un análisis separado de subgrupos, otro estudio aleatorizado comparando un programa de ejercicio con cuidados estándar sugiere que el ejercicio resulta especialmente eficaz para el síntoma estreñimiento⁽²³⁹⁾.

Modificaciones dietéticas generales

Aunque ningún estudio ha comparado de forma aleatorizada las recomendaciones dietéticas generales con la no intervención, un estudio de cohorte escandinavo⁽²⁴⁰⁾ mostró que el consejo dietético general (proporcionado en el estudio por un nutricionista) ejercía un efecto beneficioso sobre los síntomas del SII a largo plazo (6 meses) comparado con la ausencia de consejo, especialmente en pacientes con SII-D.

Si bien no existen estudios de intervención respecto a la restricción de determinados estimulantes, hay una asociación epidemiológica entre SII y café, alcohol y picantes.

Aunque hay escasa evidencia, se recomienda proporcionar a los pacientes con SII, y específicamente a los pacientes con SII-D, un consejo de modificación de los hábitos de vida, incluyendo ejercicio físico moderado, cambios dietéticos y supresión de hábitos, especialmente si los relaciona con la presentación de síntomas.

Modificaciones dietéticas específicas (dietas de eliminación)

Dieta sin FODMAP

El mecanismo de acción que sostiene la utilización de la dieta libre de FODMAP es la eliminación de sustratos fermentables que alcanzan el colon.

Dos metaanálisis han mostrado que la dieta libre de FODMAP es más eficaz para el alivio global de los síntomas del SII que la dieta habitual. Uno⁽²⁴¹⁾ incluye 4 estudios aleatorizados (OR: 9,9 con IC 95 %: 7-20,3; número de pacientes que es necesario tratar [NNT] 2,2) y el otro⁽²⁴²⁾ 6 (OR: 1,81 con IC 95 %: 1,11-2,95). Un estudio aleatorizado y bien diseñado escandinavo ha evidenciado que la mejoría global del SII que se consigue con la dieta FODMAP resulta similar a la que se obtiene con los consejos dietéticos clásicos (siguiendo la guía NICE)⁽¹⁹⁷⁾, aunque un estudio multicéntrico estadounidense con un diseño similar pero específicamente en el SII- D muestra que, a pesar de que no hay diferencias globales en la respuesta clínica, la mejoría individual de los síntomas que se obtiene con la dieta FODMAP es mayor que con los consejos tradicionales⁽²⁴³⁾.

Aunque la dieta libre de FODMAP se ha mostrado eficaz en estudios clínicos, su pequeña ventaja en eficacia en los pacientes con SII-D respecto a las recomendaciones clásicas, las dificultades de adherencia para el paciente, la potencial restricción nutricional y el desconocimiento sobre sus efectos a largo plazo sobre la microbiota no hacen aconsejable su recomendación como medida inicial. Puede resultar útil en la práctica para pacientes con dificultades en su tratamiento y bajo una adecuada supervisión nutricional.

Dieta libre de gluten

Su eficacia no se ha evaluado formalmente en ningún ensayo controlado en pacientes con SII no seleccionados. Todos los estudios realizados evalúan de forma aleatorizada y ciega la reaparición de síntomas con una reexposición o no en pacientes que habían mejorado previamente con una dieta sin gluten⁽²⁴⁴⁾, lo que en realidad supone el diagnóstico de una sensibilidad al trigo no celíaca y no propiamente el tratamiento del SII.

No obstante, un reciente estudio abierto observa que un 70 % de los pacientes con SII-D tienen una mejoría de la escala de gravedad del síndrome del colon irritable (IBSSS) de 50 puntos o más con una dieta libre de gluten⁽²⁴⁵⁾, aunque dicha respuesta no se ha comparado en ningún estudio con placebo ni con consejos dietéticos estándar. Por tanto, no se recomienda la dieta libre de glu-

ten en pacientes con SII-D de forma sistemática al no existir evidencia de su eficacia en comparación con otras medidas dietéticas, especialmente teniendo en cuenta las dificultades de adherencia y el coste añadido para el paciente.

Suplementos de fibra y agentes aumentadores del bolo

El mecanismo de acción de la fibra propuesto es el incremento de la masa fecal y la adsorción de agua, que se presume que actúa como prebiótico modificando el metabolismo y la fermentación colónica. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado estos mecanismos en pacientes con SII-D.

Se han publicado 4 metaanálisis que evalúan la eficacia de la fibra en el SII^(183, 246-248). Tres demuestran la eficacia de la fibra para el alivio global de los síntomas del SII y que la fibra soluble resulta eficaz mientras que la insoluble no (tabla 10). Ningún estudio ha evaluado específicamente la fibra (soluble o insoluble) en pacientes con SII-D. Cuatro estudios⁽²⁴⁹⁻²⁵²⁾ han incluido a pacientes con SII-D pero no realizan ni reportan un análisis de eficacia en este subgrupo ni en los metaanálisis se hace ningún subanálisis de eficacia respecto al síntoma diarrea. Por ello, aunque hay evidencia de que la fibra soluble puede mejorar globalmente los síntomas del SII, no existe evidencia específica para los pacientes con SII-D. No se recomienda la utilización de fibra de forma sistemática en pacientes con SII-D.

Tabla 10 METAANÁLISIS QUE EVALÚAN LA EFICACIA DE LA FIBRA EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

	Estudios incluidos	N	Fibra OR (95 % IC)	Fibra soluble OR (95 % IC)	Fibra insoluble OR (95 % IC)
Bijkerk, 2004	17	1.363	1,33 (1,19-1,50)	1,55 (1,35-1,78)	0,89 (0,72-1,11)
Cochrane, 2011	11	565	1,10 (0,91-1,33)	1,28 (0,91-1,78)	0,95 (0,76-1,19)
Moayyedi, 2014	14	906	0,86 (0,80-0,94)	0,83 (0,73-0,94)	0,90 (0,79-1,03)
Nagarajan, 2015	15	1.048	1,27 (1,05-1,54)	1,49 (1,09-2,03)	1,08 (0,89-1,31)

Elaboración propia.

COLESTIRAMINA

Su mecanismo de acción es la adsorción de las sales biliares, evitando así su efecto estimulante sobre la motilidad colónica.

La malabsorción de ácidos biliares (MAB) tiene alta prevalencia en pacientes que se presentan clínicamente con SII-D⁽¹³⁵⁾, por lo que la colestiramina es un fármaco que hay que considerar en su tratamiento. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado de forma específica su eficacia en pacientes no seleccionados con SII-D. Tan solo un estudio⁽²⁵³⁾ ha evaluado su eficacia en un grupo de pacientes con diarrea crónica que incluía a pacientes con MAB identificados mediante SeHCAT y pacientes con clínica de SII-D sin causa conocida para la diarrea después de un estudio exhaustivo; dicho estudio ha demostrado en este grupo que mejora la diarrea en comparación con la hemicelulosa.

Pese a la escasa evidencia científica y dada la alta prevalencia de la MAB en estos pacientes, se puede utilizar la colestiramina como tratamiento del SII-D. Además, su empleo como alternativa diagnóstica de MAB (diagnóstico *ex juvantibus*) resulta razonable si no se dispone de métodos objetivos de diagnóstico (SeHCAT).

LOPERAMIDA

Es un agonista de los receptores μ opioides cuyo mecanismo de acción consiste en enlentecer el tránsito intestinal. Su eficacia se ha evaluado frente al placebo en dos ECA^(254, 255) con un tamaño muestral pequeño y baja calidad y ha evidenciado ser efectivo para mejorar la diarrea, pero carecer de eficacia para los síntomas globales del SII y el dolor. La dosis necesaria para un adecuado control de la diarrea resulta variable entre pacientes⁽²⁵⁶⁾ y debe usarse con precaución en enfermos con síntomas alternantes. Aunque la evidencia es de baja calidad, se recomienda el uso de la loperamida en pacientes con SII-D, especialmente si se asocia con urgencia defecatoria e incontinencia.

ESPASMOLÍTICOS

Su mecanismo de acción es la inhibición de la motilidad intestinal por antagonismo de receptores μ , por antagonismo competitivo o no competitivo de receptores muscarínicos M3 o por bloqueo de los canales del calcio.

La eficacia de los espasmolíticos en el SII se ha evaluado en tres metaanálisis^(215, 246, 257) y todos han concluido que son eficaces para mejorar globalmente los síntomas, en especial el dolor abdominal (tabla 11). Se han publicado tres ECA de alta calidad no incluidos en los metaanálisis, dos con bromuro de otilonio^(258, 259) y otro con pinaverio⁽²⁶⁰⁾, que demuestran su eficacia frente al placebo para mejorar el dolor en pacientes con SII. Aunque los datos proporcionados por los ECA son limitados en muchos casos, los espasmolíticos resultan bien tolerados y los principales efectos adversos se refieren a los efectos anticolinérgicos⁽²⁶¹⁾. Los espasmolíticos son eficaces en el SII para mejorar el dolor abdominal, por lo que se recomienda su utilización en pacientes en los que este resulte el síntoma predominante.

Tabla 11 METAANÁLISIS QUE EVALÚAN LA EFICACIA DE LOS ESPASMOLÍTICOS EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

	Variable de eficacia	Estudios incluidos	N	OR (95 % IC)
Lesbros (todos los estudios), 2004	Dolor abdominal	24	2.263	2,1 (1,8-2,19)
Lesbros (estudios de calidad), 2004	Dolor abdominal	12	1.227	1,5 (1,2-1,9)
Ford, 2008	Dolor abdominal o mejoría global	22	1.808	0,68 (0,57-0,81)
Cochrane, 2011	Dolor abdominal	13	1.392	1,32 (1,12-1,55)
Cochrane, 2011	Mejoría global	22	1.983	1,49 (1,25-1,77)

Elaboración propia.

RIFAXIMINA

Su utilización se basa en la hipótesis del sobrecrecimiento bacteriano en el SII, pero su mecanismo de acción no está completamente aclarado. Dos metaanálisis han evaluado la eficacia de la rifaximina en el SII. Li et al. incluyen 4 ECA en su metaanálisis⁽²⁶²⁾ y concluyen que es más eficaz que el placebo para la mejoría global de los síntomas (1,36 con IC 95 %: 1,18-1,58), especialmente para la distensión abdominal al final del período de estudio (1,69 con IC 95 %: 1,27-2,23).

En el metaanálisis de Menees et al.⁽²⁶³⁾ se incluyen 5 ECA y se muestra una mejoría global de los síntomas con la rifaximina (1,57 con IC 95 %: 1,22-2,01), destacándose también su eficacia para mejorar la distensión abdominal (1,55 con IC 95 %: 1,23-1,96). En un reciente estudio se ha demostrado que en pacientes donde la rifaximina resultó eficaz los cursos de tratamiento subsecuentes siguen siendo eficaces⁽²⁶⁴⁾. Se ha realizado asimismo un análisis conjunto de efectos adversos de todos los ECA con rifaximina y se ha concluido que no se asocia con mayores efectos adversos que el placebo⁽²⁶⁵⁾. La rifaximina es un fármaco seguro y eficaz en pacientes con SII sin estreñimiento y resulta especialmente útil en pacientes en los que predomina la distensión.

ANTIDEPRESIVOS

Se ha evaluado la eficacia de los antidepresivos en 5 metaanálisis:

- Jackson et al.⁽²⁶⁶⁾ incluyeron 11 ensayos clínicos con ADT en pacientes con trastornos funcionales digestivos (9 SII y 2 dispepsia funcional) y mostraron que para el resultado evaluado (mejoría con el tratamiento) los antidepresivos eran superiores al placebo (OR: 4,2 con IC 95 %: 2,3-7,9)
- En su metaanálisis Ford et al.⁽²³⁴⁾ analizan ADT e ISRS por separado; con 9 estudios (575 pacientes) los ADT se muestran más eficaces que el placebo (OR: 0,68 con IC 95 %: 0,56-0,83) para la mejoría del dolor o la mejoría global del SII. Los ISRS también se mostraron más eficaces que el placebo para el mismo resultado (OR: 0,62 con IC 95 %: 0,45-0,87).
- En el metaanálisis de Rahimi⁽²⁶⁷⁾ se incluyeron 7 estudios con 257 pacientes con SII y se demostró una respuesta favorable comparada con placebo para la mejoría global de los síntomas (OR: 1,93 con IC 95 %: 1,44-2,6).
- Xie et al.⁽²⁶⁸⁾ en su metaanálisis evidencian que los ADT producen mayor mejoría global de los síntomas que el placebo (OR: 1,36 con IC 95 %: 1,07-1,71), mientras que los ISRS no (OR: 1,38 con IC 95 %: 0,83-2,28).
- Finalmente, en el metaanálisis de la Cochrane⁽²⁴⁶⁾ los ISRS muestran eficacia para la mejoría global de los síntomas mientras que los ADT son eficaces para la mejoría del dolor.

En resumen, los antidepresivos, específicamente los ADT, resultan eficaces para la mejoría de los síntomas del SII-D.

NORMALIZADORES DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

El aumento de permeabilidad es un mecanismo fisiopatológico bien caracterizado en pacientes con SII-D. Recientemente se ha autorizado la comercialización de un producto sanitario compuesto de xiloglucano, proteína vegetal reticulada y xylooligosacáridos que actúa sobre este mecanismo de acción de forma mecánica. Sus componentes han demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* en animales su capacidad para normalizar la permeabilidad en varios modelos animales^(269, 270) y se ha evidenciado un efecto antidiarreico en modelos experimentales de diarrea⁽²⁶⁹⁾. En la clínica se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego en pacientes con SII-D⁽²⁷¹⁾ con una formulación parcial del compuesto y se ha apreciado disminución de la diarrea, alivio del dolor y reducción de la distensión abdominal. No se observaron efectos adversos y las autoridades regulatorias lo consideran seguro por su composición y mecanismo de acción.

A falta de ensayos clínicos con el producto final comercializado, supone una opción terapéutica que hay que considerar. Si bien resulta difícil situarlo actualmente en el algoritmo terapéutico, dada su seguridad y su acción sobre un mecanismo fisiopatológico diferente al resto de fármacos podría ser una opción de primera línea cuando el síntoma predominante sea la diarrea solo o en asociación a fármacos.

ELUXADOLINA

Es un fármaco aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aún no comercializado en nuestro país. Ese trata de un agonista μ opioide y antagonista δ opioide. Se han realizado dos estudios de fase III⁽²⁷²⁾ que incluyen a más de 2.400 pacientes y se ha apreciado una respuesta clínica de acuerdo con el objetivo primario (objetivo compuesto de mejoría de la diarrea y del dolor) del 26,7 y 31 % con 75 y 100 mg, respectivamente, significativamente superior al 19,5 % alcanzado con el placebo a las 26 semanas. Los objetivos secundarios muestran mayor eficacia para el síntoma diarrea que para el síntoma dolor.

Desde el punto de vista de la seguridad el efecto adverso más frecuente es el estreñimiento, pero el más limitante consiste en la posibilidad de una pancreatitis aguda (0,2 % con 75 mg y 0,4 % con 100 mg), que contraindica su

utilización en pacientes con antecedentes de pancreatitis y consumo elevado de alcohol o colecistectomizados.

En resumen, la eluxadolina resulta eficaz en pacientes con SII-D pero deben tenerse en cuenta sus contraindicaciones.

TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS

Su eficacia se ha evaluado en varios metaanálisis. Laird et al.⁽²⁷³⁾ han observado en 14 estudios que evalúan el resultado entre 1 y 6 meses un efecto medio sobre el control de los síntomas del SII favorable al tratamiento psicológico comparado con la intervención control (diferencia media [dm] de 0,76 con IC 95 %: 0,54-0,97). También lo han apreciado en 10 estudios que evalúan el efecto en 6-12 meses (dm 0,73, $p < 0,001$; IC 95 %: 0,43-1,03). Las tres modalidades con más estudios (terapia cognitiva o cognitivo-conductual [20 estudios], técnicas de relajación [6 estudios] e hipnosis [5 estudios]), mostraron una eficacia similar.

Altayar et al.⁽²⁰⁶⁾ incluyen en su metaanálisis 15 estudios. En 9 se proporcionan índices compuestos de gravedad de síntomas del SII, en 8 se evalúa alguna escala de calidad de vida y en otros 8 alguna escala de dolor; para todos los resultados se ha encontrado un cambio favorable a los tratamientos psicológicos, aunque con una evidencia moderada fuerte de heterogeneidad.

Probablemente el metaanálisis más exhaustivo es el de Ford et al.⁽²⁷⁴⁾, que incluye 32 ECR con alguna modalidad de tratamiento psicológico. En conjunto los síntomas del SII no mejoran en el 51,9 % de los pacientes que reciben tratamiento psicológico en comparación con el 76 % de los que reciben intervención control (RR: 0,68 con IC 95 %: 0,61-0,76), aunque con una heterogeneidad importante. Todas las modalidades terapéuticas se mostraron más eficaces que la intervención control.

En el metaanálisis de la Cochrane, donde Zijdenbos et al. incluyen 25 estudios⁽²⁷⁵⁾, destaca que los resultados son favorables a los tratamientos psicológicos cuando se comparan con tratamiento habitual o lista de espera, pero no hay diferencia con placebo, tanto para resultado dicotómico (mejoría global) como si se evalúa con escalas sintomáticas.

Las distintas modalidades de tratamiento psicológico muestran eficacia para los síntomas del SII; aunque no se han demostrado diferencias entre ellos, los más ampliamente estudiados son la terapia cognitiva y la hipnosis. Dada la es-

caso disponibilidad se recomienda en pacientes graves que no responden a otros tratamientos. No se ha evidenciado una eficacia diferente en los distintos subtipos del SII.

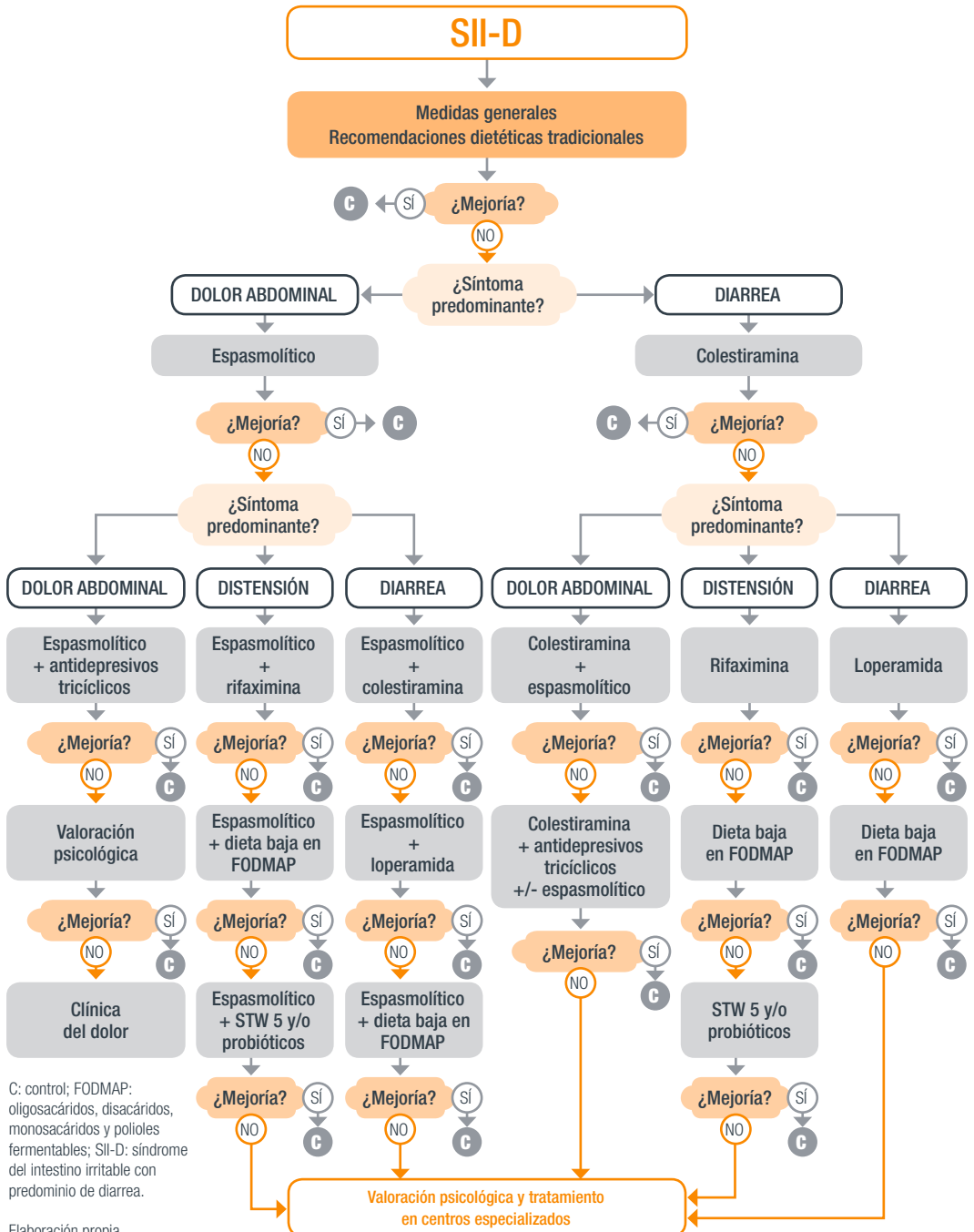
ACUPUNTURA

Se han aportado dos metaanálisis de su eficacia en el SII. Manheimer et al.⁽²⁰⁹⁾ incluyen 17 ECR, de los que 4 comparan la acupuntura con acupuntura simulada, sin que se demuestre un efecto favorable en la gravedad de los síntomas ni en la calidad de vida. Chao et al.⁽²⁷⁶⁾ incluyen 6 ECR que muestran un efecto favorable a la acupuntura, aunque solo en 4 la intervención control era una acupuntura simulada. Por tanto, no existe suficiente evidencia para avalar la eficacia de la acupuntura en el SII y no hay estudios específicos en SII-D.

En el algoritmo de manejo (figura 9) se especifican las posibilidades de tratamiento en función de la respuesta.

Figura 9

ALGORITMO DE MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA



MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA DISTENSIÓN ABDOMINAL ASOCIADA AL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

8

Dr. Jordi Serra

INTRODUCCIÓN

La distensión abdominal es uno de los síntomas referidos con mayor frecuencia por los pacientes con trastornos funcionales digestivos. Estudios de población han cifrado la presencia crónica de sensación de distensión abdominal en un 15-20 % de la población general^(277, 278). Además de su frecuencia, la importancia de este síntoma está realzada por el hecho de que los pacientes con trastornos funcionales digestivos a menudo lo consideran el más molesto entre los diferentes síntomas que presentan. Así, en un estudio realizado en el área de Los Ángeles a más de 400 pacientes con SII, la sensación de hinchazón y distensión abdominal era el síntoma predominante en el 70 % de los pacientes y la mayoría lo consideraba el más molesto, por encima del dolor abdominal⁽²⁷⁹⁾. Un reciente estudio poblacional realizado en Japón con entrevistas a 30.000 personas confirma que la sensación de distensión abdominal es el síntoma más molesto para los pacientes con SII-E, también en este estudio muy por encima del dolor abdominal⁽²⁸⁰⁾. A pesar de ser un síntoma muy inespecífico, ya que lo pueden compartir distintos trastornos funcionales digestivos, la última edición de los criterios de Roma incorpora la distensión abdominal como un factor coadyuvante importante para el diagnóstico del SII⁽¹⁾. En este capítulo revisamos los conocimientos actuales sobre los posibles mecanismos implicados en la fisiopatología de la distensión abdominal y las flatulencias, en qué circunstancias hay que realizar estudios específicos para descartar organicidad en estos pacientes y las posibilidades terapéuticas en el manejo de estos trastornos.

DEFINICIÓN

Al hablar de *distensión abdominal* hay que advertir que en general en español se utiliza esta expresión para referirse a lo que los anglosajones consideran *bloating* (hinchazón), que es más bien la sensación de estar lleno o hinchado.

Por ello dentro del término *distensión abdominal* se pueden encontrar dos situaciones:

1. Sensación subjetiva de distensión o hinchazón abdominal.
2. Distensión abdominal objetiva.

La sensación subjetiva de distensión puede o no asociarse a distensión abdominal objetivable. La mayoría de estudios publicados se refieren a esta sensación subjetiva (*bloating*). Debido a que se trata de una percepción, los mecanismos patofisiológicos implicados pueden estar relacionados con una alteración de la sensibilidad visceral o con un incremento de la estimulación de los receptores sensoriales asociada a cambios en el contenido intraluminal de las vísceras por incrementos de volumen o por cambios en la composición química del contenido.

La distensión abdominal objetiva resulta mucho más difícil de valorar y por ello existen menos estudios publicados. Se han desarrollado métodos de pletismografía que permiten la valoración ambulatoria del perímetro abdominal^(281, 282), pero su uso no se ha extendido. El resto de estudios se han realizado con mediciones mediante cinta métrica o métodos radiológicos llevados a cabo en el laboratorio en condiciones experimentales⁽²⁸³⁻²⁸⁵⁾. El mecanismo implicado en la distensión objetiva se ha relacionado con respuestas reflejas anómalas de la musculatura abdominal y diafrágica en respuesta a estímulos intestinales^(284, 286, 287).

PATOFISIOLOGÍA DE LA DISTENSIÓN ABDOMINAL FUNCIONAL

Papel del contenido intraluminal

El contenido intestinal consiste en sustancias sólidas o semisólidas, líquidas y gaseosas. De estos componentes los pacientes refieren frecuentemente el gas como el supuesto causante de la distensión abdominal. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el volumen normal de gas intestinal resulta muy pequeño a pesar de la gran cantidad de gas que diariamente entra o se produce en el intestino^(285, 288). El volumen de gas presente en el intestino en cada momento es la resultante entre el volumen producido o ingresado y el eliminado. El gas intestinal tiene fundamentalmente cuatro orígenes⁽²⁸⁹⁻²⁹²⁾: gas ingerido; gas producido por reacciones químicas, como el CO₂ producido en el duodeno por la reacción de los radicales ácidos (H⁺) excedentes del estómago con el bi-

carbonato duodenal; difusión de los gases entre el tubo digestivo y el torrente sanguíneo (que viene determinada por el gradiente de presión de los gases y la difusibilidad de cada gas a través de las membranas lipídicas celulares), y fermentación bacteriana. De estos mecanismos los más estudiados son el gas ingerido y el producido en el colon por la fermentación bacteriana.

Gas ingerido

En condiciones normales se elimina mayoritariamente por vía rectal y, cuando esta vía falla o el gas llega al estómago de forma rápida, como al beber deprisa una bebida gaseosa, se estimula el reflejo del eructo, que permite eliminar rápidamente un exceso de gas⁽²⁹³⁾. Estudios recientes utilizando impedanciometría intraesofágica han mostrado que durante un día normal se ingiere gas unas 80 veces durante las comidas y cerca de 200 fuera de ellas⁽²⁹⁴⁾ y que los pacientes que refieren eructos excesivos y distensión abdominal presentan un incremento significativo en el número de degluciones de gas realizadas^(294, 295). Asimismo, estudios del tránsito de gas realizados mediante infusión directa de gas en el intestino han evidenciado que los pacientes con trastornos funcionales digestivos presentan una alteración del tránsito de gas intestinal que favorece tanto la retención de gas en el intestino como los síntomas abdominales⁽²⁸³⁾. Esta alteración motora se asocia a una alteración de los mecanismos reflejos que modulan normalmente el tránsito intestinal de gas. Por ejemplo, en condiciones normales la distensión del intestino produce un reflejo de aceleración del tránsito y evacuación de gas que previene la acumulación de gases en el intestino, pero los pacientes con hinchazón abdominal presentan respuestas reflejas anómalas a la distensión intestinal y no consiguen acelerar el tránsito de gas y prevenir la retención de gas, como hacen las personas sanas^(296, 297). Asimismo, los pacientes con SII presentan respuestas reflejas exageradas a los lípidos intestinales, de manera que concentraciones muy bajas de lípidos en el duodeno que no alteran el tránsito de gas en personas sanas enlentecen el tránsito de gas en estos pacientes, lo que favorece la retención de gas intestinal y la distensión abdominal posprandial⁽²⁹⁸⁾.

Fermentación bacteriana

La ingesta de polisacáridos no absorbibles produce grandes incrementos en la producción de gases, así como de ácidos grasos de cadena corta, debido a que estos azúcares al llegar al tubo digestivo son fermentados por las bacterias

colónicas. Simultáneamente, la llegada de azúcares al colon tiene un efecto osmótico que favorece la retención de líquidos y el consiguiente aumento en el volumen, tanto líquido como gaseoso, del contenido intestinal⁽²⁹⁹⁾. Los gases que se producen durante la fermentación bacteriana son mayoritariamente H₂, CH₄ y CO₂. Estos gases tienen buena difusión a través de las membranas, por lo que una parte importante se absorbe hacia el torrente sanguíneo y se elimina por vía pulmonar. El resto de gas se elimina por vía rectal mediante flatos^(300, 301).

La fermentación bacteriana depende de dos factores principales: la llegada de azúcares al colon y las bacterias colónicas.

Sustratos fermentables

En determinados trastornos, como en el déficit de lactasa o la enfermedad celíaca, la ingesta de lácteos produce fermentación bacteriana⁽³⁰²⁾. Se ha descrito que los pacientes con SII pueden resultar especialmente sensibles a estos cambios inducidos por la fermentación, ya que la hipersensibilidad visceral de muchos de estos pacientes hace que estos cambios en el volumen colónico sean muy mal tolerados⁽³⁰³⁾. Algunos estudios han descrito que los pacientes con SII tienen un sobrecrecimiento bacteriano que podría favorecer la fermentación en otros segmentos intestinales, como el intestino delgado; sin embargo estos estudios, muchos realizados con test del aliento con lactulosa, que no es un test óptimo para diagnosticar el sobrecrecimiento bacteriano, no han sido confirmados por otros autores utilizando técnicas más precisas, como la aspiración directa de líquido duodenal⁽³⁰⁴⁻³⁰⁶⁾.

Microbiota intestinal

En los últimos años el desarrollo de modernas técnicas de secuenciación basadas en la determinación del DNA bacteriano está permitiendo la investigación a fondo de la microbiota intestinal en humanos. Estos estudios han mostrado que los pacientes con SII tienen alteraciones cuantitativas de diferentes especies bacterianas en comparación con las personas sanas, así como menor biodiversidad bacteriana⁽³⁰⁷⁻³⁰⁹⁾. Estas alteraciones en la composición de la flora bacteriana pueden condicionar alteraciones en la función digestiva y producir síntomas en los pacientes con SII. Estudios recientes han evidenciado que los pacientes con distensión abdominal presentan alteraciones en la flora bacteriana y se ha descrito una composición específica de la microbiota que se asocia con la gravedad del SII^(310, 311).

Respuestas de la musculatura abdominofrénica al incremento del volumen intestinal

Cuando se produce un incremento en el contenido intestinal, la musculatura del abdomen responde con una contracción de los músculos de la pared anterior del abdomen y una relajación del diafragma⁽³¹²⁾. Esta combinación permite adaptarse al aumento del volumen abdominal sin que se produzca distensión del abdomen. Estudios recientes demuestran que los pacientes con distensión abdominal presentan una alteración en estas respuestas reflejas: los incrementos de volumen del abdomen causan una relajación paradójica de la musculatura de la pared abdominal y una contracción del diafragma y de la musculatura torácica⁽³¹³⁾. Como consecuencia de esta disfunción de las respuestas reflejas viscerosomáticas, pequeños cambios en el volumen intraabdominal, que no producen distensión en condiciones normales, son suficientes para causarla en estos pacientes⁽³¹⁴⁾.

Sensibilidad visceral

Desde hace años se conoce que los pacientes con trastornos funcionales digestivos presentan de forma característica hipersensibilidad a estímulos viscerales que puede afectar a cualquier territorio del tracto digestivo⁽³¹⁵⁾. Este incremento de la sensibilidad visceral hace que estímulos que pasan completamente desapercibidos para personas sanas se perciban como síntomas abdominales por parte de estos pacientes. Esto implica que el simple tránsito de gas por el intestino, aun sin retención de gas ni aumento en el volumen total de gas presente en el intestino, puede inducir la sensación de hinchazón o plenitud abdominal en estos pacientes, que a menudo refieren como distensión abdominal^(291, 314). Un reciente estudio utilizando resonancia magnética y cromatografía de gases muestra que la fermentación bacteriana inducida por la ingesta de azúcares en pacientes con SII resulta similar que en controles sanos, pero el factor diferencial para la producción de síntomas abdominales entre ambos grupos es la hipersensibilidad visceral de los pacientes⁽³⁰³⁾.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON DISTENSIÓN ABDOMINAL

Descartar enfermedad orgánica debe de ser el primer paso que hay que dar ante un paciente que refiere distensión abdominal. El proceso diagnóstico básico ha de seguir los mismos pasos que para el SII en general: certificar la presencia de criterios diagnósticos de SII y comprobar la ausencia de signos de

alarma⁽¹⁾. En general la distensión de origen funcional es fácil de diagnosticar mediante anamnesis: se trata de una distensión fluctuante, de larga evolución, a menudo asociada a otros síntomas característicos de trastorno funcional y sin síntomas de alarma, como pérdida de peso o presencia de productos patológicos en las heces⁽¹⁾. Estudios utilizando pletismografía ambulatoria han demostrado la característica fluctuación de la distensión abdominal funcional, mejor al levantarse pero que va empeorando a lo largo del día, especialmente tras las comidas^(281, 316). Finalmente, la exploración física resulta esencial para descartar ascitis u otras causas de distensión abdominal orgánica.

Generalmente con la anamnesis y la exploración es suficiente para establecer el origen funcional de la distensión. Sin embargo, ante un paciente con clínica de distensión abdominal y SII (dolor más alteración del hábito deposicional) parece razonable realizar una analítica básica, que suele incluir determinación de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y anticuerpos tTG. Respecto a la utilidad de la serología de la celiaquía en el SII hay cierta controversia, ya que unos primeros estudios que mostraron la utilidad de esta determinación en pacientes con SII no se han confirmado posteriormente⁽³¹⁷⁻³¹⁹⁾.

Una placa simple de abdomen puede resultar útil para descartar signos de obstrucción.

La malabsorción de azúcares puede ser otra causa de distensión abdominal y debe considerarse especialmente en los pacientes con SII-D⁽³²⁰⁻³²²⁾. Los test de hidrógeno espirado permiten descartar malabsorción de lactosa y de fructosa/sorbitol. Sin embargo hay que tener en cuenta que el déficit de lactasa resulta muy frecuente en España (afecta a más del 30 % de la población)⁽³²³⁾ pero no siempre esta malabsorción va asociada a intolerancia a la lactosa. Es decir, hay pacientes con déficit de lactasa que toleran perfectamente el consumo de lácteos⁽³²²⁾ porque la fermentación bacteriana es solo un factor en el desarrollo de síntomas, pero otros factores, como la hipersensibilidad visceral, son determinantes para el desarrollo de intolerancia^(303, 322). Asimismo, puede valorarse la posibilidad de un sobrecrecimiento bacteriano, que puede descartarse mediante test de hidrógeno espirado con glucosa o aspirado y cultivo de líquido duodenal.

TRATAMIENTO

Debe de ir encaminado a paliar los factores favorecedores de la distensión y la sensación de hinchazón. Por un lado, se intentará reducir el volumen del contenido intestinal y de los procesos de fermentación bacteriana y, por otro,

se actuará sobre la función motora y sensorial del intestino, como se hace en el manejo general del SII. Además, en algunos pacientes se pueden intentar terapias de reeducación mediante *biofeedback* que permitan corregir disenergias visceromotoras causantes de los síntomas.

Medidas dietéticas y estilo de vida

Dietas de exclusión

Se ha demostrado que se pueden disminuir de forma efectiva la producción de gas intestinal y las flatulencias mediante una dieta pobre en fibra⁽³²⁴⁾. En los últimos años se han publicado diversos trabajos realizados en Australia sobre los beneficios que una dieta baja en FODMAP tiene sobre los síntomas del SII en general y sobre la distensión abdominal de estos pacientes en particular^(192, 325, 326). El problema de estas dietas consiste en que son tremendamente restrictivas y requieren la supervisión de un nutricionista para evitar que se produzcan síndromes carenciales. Recientemente se ha publicado un trabajo europeo que muestra que una dieta mucho más sencilla (la dieta recomendada por la NICE) es igualmente efectiva para los pacientes con SII⁽¹⁹⁷⁾; sin embargo, estos resultados no se han reproducido por un estudio estadounidense en el que la dieta baja en FODMAP resultó más efectiva que la de la NICE en la reducción de la sensación de distensión abdominal⁽²⁴³⁾. Por ello nuestra primera recomendación es dar unos consejos dietéticos sencillos (tabla 9) y reservar la dieta baja en FODMAP como última línea de tratamiento dietético.

Cada sujeto puede tener intolerancias a alimentos específicos, pero hay dos que se refieren con mayor frecuencia: la leche y el gluten. Como se ha comentado anteriormente, no existe una asociación directa entre la malabsorción de lactosa y la intolerancia a la lactosa⁽³²²⁾, por lo que en algunos pacientes se puede probar la exclusión empírica de lácteos de la dieta.

Respecto al gluten, además de la enfermedad celíaca, en los últimos años se han publicado diversos trabajos que muestran que hay un subgrupo de pacientes que no tienen enfermedad celíaca pero que mejoran al hacer una dieta sin gluten^(327, 328). Estudios recientes han mostrado que no parece que sea el gluten el inductor de los síntomas de estos pacientes, sino que otras proteínas del trigo diferentes al gluten parecen las implicadas en estos síntomas⁽³²⁹⁾. Dado que no existe ningún test diagnóstico para esta intolerancia al trigo, en caso de sospecha de que los síntomas sean inducidos o exacerbados por la ingesta de este cereal, se puede intentar empíricamente una dieta excluyéndolo.

Suplementos alimenticios (probióticos y prebióticos)

Paralelamente a los avances en el conocimiento del papel de la microbiota intestinal como moduladora de diferentes aspectos de la función digestiva, se ha generado evidencia creciente de que la modulación de la flora intestinal mediante la introducción en los alimentos de diversas bacterias con acción probiótica (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) tiene un efecto beneficioso sobre estos síntomas. Tanto estudios utilizando una única cepa de probióticos como otros empleando combinaciones de probióticos han mostrado resultados positivos. En un excelente metaanálisis publicado por Moayyedi⁽³³⁰⁾ se analizaron 19 estudios randomizados de alta calidad que incluían estudios realizados a 1.650 pacientes tratados con probióticos aislados, *Lactobacillus* (6 estudios), *Bifidobacterium* (3 estudios), *Streptococcus* (1 estudio) y combinaciones de varios probióticos (9 estudios). Cuando se analizó la mejoría global de los síntomas digestivos se evidenció que los tratamientos con probióticos se asociaron a mejoría global del SII significativa frente al placebo. Si bien se observó cierta asimetría entre los estudios y las combinaciones con probióticos tuvieron los mejores resultados, todos los tratamientos mostraron superioridad respecto al placebo en la mejoría global de los síntomas. Cuando se analizaron los síntomas individuales, se apreció que el tratamiento con probióticos mejoró de forma significativa el dolor abdominal y las flatulencias y mostró tendencia a mejorar la sensación de hinchazón respecto al tratamiento con placebo. No se reportaron diferencias significativas entre los efectos adversos en los pacientes tratados con probióticos o con placebo. Los autores concluyen que los probióticos parecen ser beneficiosos en el tratamiento del SII. Resultados similares se han publicado más recientemente en un metaanálisis realizado por Ford et al.⁽²²³⁾, donde se encontró superioridad del tratamiento probiótico respecto al placebo tanto para los síntomas globales del SII como para los individuales, como dolor abdominal, distensión y flatulencias. Además de los efectos sobre los síntomas digestivos *per se*, estudios recientes han mostrado que combinaciones de probióticos pueden tener efectos beneficiosos sobre la calidad de vida de estos pacientes⁽³³¹⁾.

Hábitos de vida

Es importante que estos pacientes presenten hábitos intestinales regulares y combatir el estreñimiento con medidas que no incrementen la producción de gas. En caso de defecto expulsivo el *biofeedback* anorrectal puede ser muy útil ya que se combate el estreñimiento al tiempo que se previene el consumo de fármacos, como la lactulosa o las fibras, que aumentan la producción de gas.

Es recomendable evitar el sedentarismo ya que, al igual que ocurre con el estreñimiento, el ejercicio físico favorece el tránsito y la evacuación de gas⁽²⁰⁵⁾.

Tratamiento farmacológico

Fármacos reductores del gas intestinal

Su finalidad es reducir el volumen de gas en el intestino. Los fármacos más usados dentro de este grupo son las siliconas, como la simeticona, y el carbono activado. Diversos estudios publicados analizan el efecto de simeticonas asociadas a otros fármacos⁽³³²⁻³³⁴⁾. Un metaanálisis de 27 estudios comparando el uso de simeticona asociada a espasmolíticos mostró que la adición de simeticona mejoraba el efecto de los espasmolíticos, especialmente sobre la sensación de distensión abdominal⁽³³⁵⁾.

Fármacos favorecedores del tránsito y de la evacuación

Básicamente hay tres tipos:

1. Procinéticos

Entre ellos los más estudiados son la cisaprida y el tegaserod, ambos eficaces en el tratamiento de síntomas funcionales en general; en especial el tegaserod se ha mostrado eficaz para reducir la plenitud y distensión abdominal⁽³³⁶⁾. Pero la presencia de efectos secundarios graves obligó a la retirada del mercado de ambos. En España se dispone de fármacos procinéticos como la cinitaprida o la levosulpirida y de combinaciones de simeticonas con antieméticos, como domperidona y cleboprida; sin embargo, no existen estudios controlados amplios sobre su eficacia en estos síntomas. La prucaloprida es un agonista altamente selectivo de los receptores tipo 4 de la serotonina aprobado en Europa para el tratamiento de EF en mujeres. La alta afinidad por los receptores 5HT₄ le proporciona un alto nivel de seguridad. Al igual que otros agonistas 5HT₄, la prucaloprida ha mostrado mejoría de la sensación de distensión abdominal en los ensayos clínicos fase 3 publicados⁽³³⁷⁻³³⁹⁾.

2. Laxantes

Su uso se reserva para pacientes que refieren SII-E. En ellos debería considerarse la presencia concomitante de distensión abdominal, ya que en este caso sería aconsejable utilizar laxantes que no empeoren este síntoma. En este sentido, los laxantes que inducen fermentación bacteriana, como las fibras no absorbibles o azúcares como la lactulosa, deben ser administrados con precaución; posi-

blemente resulten preferibles otros laxantes, como el polietilenglicol, que se ha mostrado superior a la lactulosa en una revisión sistemática Cochrane en cuanto a frecuencia de deposiciones por semana, consistencia de las heces, alivio del dolor abdominal y necesidad de productos adicionales contra el estreñimiento⁽³⁴⁰⁾.

3. Secretagogos

En España se dispone actualmente de un fármaco secretagogo, la linaclotida, aprobada para el tratamiento del SII-E, que actúa de forma local estimulando los receptores del subtipo C de la GC-C situados en la superficie luminal del epitelio intestinal. Al unirse a ellos aumenta el umbral sensorial del colon y se activa la secreción intestinal⁽³⁴¹⁾. Los ECA publicados en más de 1.600 pacientes han mostrado que la linaclotida es superior al placebo en la mejoría de la sensación de distensión abdominal de los pacientes con SII-E^(342, 343). Este efecto se logró de forma paulatina durante las primeras 12 semanas de tratamiento y fue sostenido durante los 6 meses de duración del ensayo⁽³⁴³⁾. Debido a su diversidad de acción (dolor, estreñimiento y distensión abdominal), la linaclotida representa un fármaco muy atractivo para el manejo de la distensión abdominal en los pacientes con SII-E.

Fármacos favorecedores de la tolerancia intestinal

Los fármacos más utilizados para disminuir los síntomas abdominales son los espasmolíticos. Estudios experimentales con infusión de gas en el intestino han demostrado que la inhibición de la actividad motora del intestino mejora la tolerancia al gas intestinal, esto es, la sensación de distensión abdominal o hinchazón, aunque no previene la distensión abdominal objetiva⁽³⁴⁴⁾. Un estudio europeo en 356 pacientes con SII ha evidenciado que, además de sus efectos beneficiosos sobre el dolor abdominal, el bromuro de otilonio mejora la sensación de distensión abdominal respecto al placebo⁽²⁵⁸⁾.

El aceite de menta es una sustancia que posee actividad espasmolítica y ha mostrado mejoría de la sensación subjetiva de distensión abdominal en diferentes estudios controlados con placebo^(211, 213).

El empleo de una combinación de extractos de diversas plantas medicinales se ha utilizado en pacientes con SII, de forma que mejoran significativamente tanto el dolor como la hinchazón abdominal, como se ha reflejado en un ensayo controlado con placebo con STW 5 (Iberogast®)⁽³⁴⁵⁾.

Los fármacos antidepresivos han evidenciado su efectividad sobre el SII en general⁽²⁷¹⁾. Sin embargo, los efectos de los antidepresivos sobre la distensión abdo-

minal no están tan claros. En un estudio cruzado en 23 pacientes con SII el citalopram mejoró el número de días sin sensación de distensión abdominal⁽²³⁷⁾. Se requieren estudios sobre un mayor número de pacientes antes de dar un consejo generalizado sobre el uso de estos fármacos respecto a la distensión abdominal.

Antibióticos

En los últimos años se han publicado trabajos que han valorado su efecto sobre los síntomas en los pacientes con SII. El efecto de la rifaximina sobre la sensación de distensión abdominal en pacientes con SII se ha analizado en un metaanálisis que ha mostrado que fue superior al placebo (OR: 1,55 con IC 95 %: 1,23-1,96; NNT: 10,1)⁽²⁶³⁾.

Reeducación de las respuestas visceromotoras

Estudios publicados por el equipo de Vall d'Hebrón de Barcelona han demostrado que los pacientes con distensión abdominal tienen una alteración en las respuestas reflejas visceromotoras^(283, 284). Recientemente este grupo ha publicado una serie de 15 pacientes a los que se les realizó reeducación mediante electromiografía de los músculos abdominotorácicos por técnica de *biofeedback* y mostraron mejoría de la distensión abdominal objetiva. Esto no ocurrió cuando se realizaron sesiones de control a 11 de ellos⁽³⁴⁶⁾. Estos datos preliminares abren la puerta a un nuevo enfoque terapéutico para los pacientes que presentan distensión abdominal objetiva, si bien antes se debe simplificar y estandarizar la metodología para que su uso pueda generalizarse.



BIBLIOGRAFÍA

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-407.
2. Mearin F, Lacy BE. Diagnostic criteria in IBS: useful or not? *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(9):791-801.
3. Rey E, Balboa A, Mearin F. Chronic constipation, irritable bowel syndrome with constipation and constipation with pain/discomfort: similarities and differences. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:876-84.
4. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sánchez MI, Moayyedi P. Characteristics of functional bowel disorder patients: a cross-sectional survey using the Rome III criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;39:312-21.
5. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*. 1978;2(6138):653-4.
6. 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):1-7.
7. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int*. 1990;3:159-72.
8. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton K, Irvine E, Muller-Lissner S. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999;45(Suppl 2):II43-7.
9. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Mearin F, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91.
10. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4.
11. Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders: epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Gastroenterology*. 2008;134:1882-9.
12. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, Farup PG. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1195-203.
13. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2767-76.
14. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004;126:1665-73.
15. Almansa C, Díaz-Rubio M, Rey E. Manejo clínico de los pacientes con síndrome de intestino irritable: resultados de una encuesta entre gastroenterólogos españoles. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103:570-5.
16. Mearin M, Badía X, Balboa A, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1155-61.
17. Balboa A, Mearin F. Características epidemiológicas e importancia socioeconómica del síndrome del intestino irritable. *Rev Esp Enferm Dig*. 2000;92:806-12.
18. Palsson OS, van Tilburg MA, Simren M, Sperber AD, Whitehead WE. Population prevalence of Rome IV and Rome III Irritable Bowel Syndrome (IBS) in the United States (US), Canada and the United Kingdom (UK). *Gastroenterology*. 2016;150 (Suppl 1):S739-40.
19. Bai T, Xia J, Jiang Y, Cao H, Zhao Y, Zhang L, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: a cross-sectional study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1018-25.
20. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol*. 1992;136:165-77.
21. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med*. 1994;236:23-30.
22. Hahn B, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion*. 1999;60:77-81.
23. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119:654-60.
24. Quigley EMM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis*. 2006;38:717-23.
25. Hahn BA, Kirchoefer LJ, Fullerton S, Mayer E. Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:553-9.

26. Mangel AW, Hahn BA, Heath AT, Northcutt AT, Kong S, Dukes GE, et al. Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *J Int Med Res.* 1998;26:76-81.
27. Hulisz D. The burden of illness of irritable bowel syndrome: current challenges and hope for the future. *J Manag Care Pharm.* 2004;10:299-309.
28. Talley NJ, Sherine EG, Harmsen WS, Zeinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109:1736-41.
29. Koloski NA, Talley NJ, Huskie SS, Boyce PM. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:841-51.
30. Badía X, Mearin F, Balboa A, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Burden of illness in irritable bowel syndrome comparing Rome I and Rome II criteria. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:749-58.
31. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1023-34.
32. Johansson PA, Farup PG, Bracco A, Vandvik PO. How does comorbidity affect cost of health care in patients with irritable bowel syndrome? A cohort study in general practice. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:31.
33. Kellow JE, Eckersley CM, Jones MP. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1991;101:1621-7.
34. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109:40-52.
35. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Symptomatic responses to stimulation of sensory pathways in the jejunum. *Am J Physiol.* 1992;263:G673-7.
36. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion.* 2001;63:108-15.
37. Choi MG, Camilleri M, O'Brien MD, Kammer PP, Hanson RB. A pilot study of motility and tone of the left colon in patients with diarrhea due to functional disorders and dysautonomia. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:297-302.
38. Kellow JE, Phillips SF, Miller LJ, Zinsmeister AR. Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut.* 1988;29:1236-43.
39. Sullivan MA, Cohen S, Snape WJ Jr. Colonic myoelectrical activity in irritable-bowel syndrome. Effect of eating and anticholinergics. *N Engl J Med.* 1978;298:878-83.
40. Castex N, Fioramonti J, Ducos dL, Luffau G, More J, Bueno L. Brain Fos expression and intestinal motor alterations during nematode-induced inflammation in the rat. *Am J Physiol.* 1998;274:G210-6.
41. Castro GA, Badial-Aceves F, Smith JW, Dudrick SJ, Weisbrodt NW. Altered small bowel propulsion associated with parasitism. *Gastroenterology.* 1976;71:620-5.
42. Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. Increased intestinal muscle contractility and worm expulsion in nematode-infected mice. *Am J Physiol.* 1997;272:G321-7.
43. Farmer SG, Brown JM, Pollock D. Increased responsiveness of intestinal and vascular smooth muscle to agonists in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1983;263:217-27.
44. Clerc N, Furness JB, Kunze WA, Thomas EA, Bertrand PP. Long-term effects of synaptic activation at low frequency on excitability of myenteric AH neurons. *Neuroscience.* 1999;90:279-89.
45. Linden DR, Sharkey KA, Mawe GM. Enhanced excitability of myenteric AH neurones in the inflamed guinea-pig distal colon. *J Physiol.* 2003;547:589-601.
46. Beyak MJ, Vanner S. Inflammation-induced hyperexcitability of nociceptive gastrointestinal DRG neurones: the role of voltage-gated ion channels. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:175-86.
47. Lakhani SE, Kirchgessner A. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease. *J Neuroinflammation.* 2010;7:37.
48. Sharkey KA, Mawe GM. Neuroimmune and epithelial interactions in intestinal inflammation. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:669-77.
49. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;122:1778-83.
50. Barbara G, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693-702.
51. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2000;12:449-57.
52. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1590-5.
53. Rodríguez LA, Ruigómez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ.* 1999;318:565-6.
54. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47:804-11.

55. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibáñez A, Co-dersch J, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:98-104.
56. Mearin F, Perelló A, Balboa A. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: is there a connection? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:364-72.
57. Van Hoboken EA, Thijssen AY, Verhaaren R, van der Veek PP, Prins FA, Verspaget HW, et al. Symptoms in patients with ulcerative colitis in remission are associated with visceral hypersensitivity and mast cell activity. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:981-7.
58. Spiller R, Major G. IBS and IBD: separate entities or on a spectrum? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:613-21.
59. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999;353:2145-8.
60. Al-Chaer ED, Traub RJ. Biological basis of visceral pain: recent developments. *Pain*. 2002;96:221-5.
61. McMahon SB. Sensitisation of gastrointestinal tract afferents. *Gut*. 2004;53 Suppl 2:13-5.
62. Delgado-Aros S, Camilleri M. Visceral hypersensitivity. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39 (5 Suppl 3) :S194-203.
63. Farmer AD, Aziz Q. Gut pain & visceral hypersensitivity. *Br J Pain*. 2013;7:39-47.
64. Hughes PA, Brierley SM, Blackshaw LA. Post-inflammatory modification of colonic afferent mechanosensitivity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36:1034-40.
65. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Brydon WG, Walters JR, Anand P, et al. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. *Gut*. 2010;59:767-74.
66. Lapointe TK, Basso L, Iftinca MC, Flynn R, Chapman K, Dietrich G, et al. TRPV1 sensitization mediates postinflammatory visceral pain following acute colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309:G87-99.
67. Roza C, Laird JM, Cervero F. Spinal mechanisms underlying persistent pain and referred hyperalgesia in rats with an experimental ureteric stone. *J Neurophysiol*. 1998;79:1603-12.
68. Manning BH, Mayer DJ. The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine antinociception in the formalin test. *Pain*. 1995;63:141-52.
69. Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, et al. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med*. 2001;63:365-75.
70. Berman SM, Naliboff BD, Chang L, FitzGerald L, Antolin T, Camplo-ne A, et al. Enhanced preattentive central nervous system reactivity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2791-7.
71. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47:861-9.
72. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV. V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280:G519-24.
73. Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Miller JC, Zhou H, Bayati AI, et al. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G307-16.
74. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:373-80.
75. Jorgensen LS, Bonlokke L, Christensen NJ. Life strain, life events, and autonomic response to a psychological stressor in patients with chronic upper abdominal pain. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21:605-13.
76. Lowman BC, Drossman DA, Cramer EM, McKee DC. Recollection of childhood events in adults with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9:324-30.
77. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1042-54.
78. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschuere S, Houben E, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63:1293-9.
79. Costantini TW, Bansal V, Peterson CY, Loomis WH, Putnam JG, Rankin F, et al. Efferent vagal nerve stimulation attenuates gut barrier injury after burn: modulation of intestinal occludin expression. *J Trauma*. 2010;68:1349-54.
80. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62.
81. Eisenhoffer GT, Loftus PD, Yoshigi M, Otsuna H, Chien CB, Morcos PA, et al. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature*. 2012;484:546-9.
82. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141:769-76.
83. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:319-30.
84. McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:265-78.

85. Kadaoui KA, Corthésy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment. *J Immunol.* 2007;179:7751-7.
86. Baumann J, Park CG, Mantis NJ. Recognition of secretory IgA by DC-SIGN: implications for immune surveillance in the intestine. *Immunol Lett.* 2010;131:59-66.
87. Kaetzel CS. Cooperativity among secretory IgA, the polymeric immunoglobulin receptor, and the gut microbiota promotes host-microbial mutualism. *Immunol Lett.* 2014;162:10-21.
88. Wehkamp J, Chu H, Shen B, Feathers RW, Kays RJ, Lee SK, et al. Paneth cell antimicrobial peptides: topographical distribution and quantification in human gastrointestinal tissues. *FEBS Lett.* 2006;580:5344-50.
89. Karlsson J, Pütsep K, Chu H, Kays RJ, Bevins CL, Andersson M. Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along the mouse intestinal tract. *BMC Immunol.* 2008;9:37.
90. Mastroianni JR, Ouellette AJ. Alpha-defensins in enteric innate immunity: functional Paneth cell alpha-defensins in mouse colonic lumen. *J Biol Chem.* 2009;284:27848-56.
91. Barbara G. Mucosal barrier defects in irritable bowel syndrome. Who left the door open? *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1295-8.
92. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2165-73.
93. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:13780-5.
94. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol.* 2004;268:491-502.
95. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:859-904.
96. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124:837-48.
97. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:131-44.
98. Wells JM, Loonen LM, Karczewski JM. The role of innate signaling in the homeostasis of tolerance and immunity in the intestine. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:41-8.
99. Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baaren P. Epithelial cross-talk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108, Suppl 1:4607-14.
100. Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology.* 2014;146:1477-88.
101. Kubinak JL, Petersen C, Stephens WZ, Soto R, Bake E, O'Connell RM, et al. MyD88 signaling in T cells directs IgA-mediated control of the microbiota to promote health. *Cell Host Microbe.* 2015;17:153-63.
102. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2420-8.
103. Ringel Y, Maharshak N, Ringel-Kulka T, Wolber EA, Sartor RB, Carroll IM. High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals. *Gut Microbes.* 2015;6:173-81.
104. Barcelo A, Claustre J, Moro F, Chayvialle JA, Cuber JC, Plaisancié P. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut.* 2000;46:218-24.
105. Smirnova MG, Guo L, Birchall JP, Pearson JP. LPS up-regulates mucin and cytokine mRNA expression and stimulates mucin and cytokine secretion in goblet cells. *Cell Immunol.* 2003;221:42-9.
106. Willemsen LE, Koetsier MA, van Deventer SJ, van Tol EA. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut.* 2003;52:1442-7.
107. Schluter J, Nadelh CD, Bassler BL, Foster KR. Adhesion as a weapon in microbial competition. *ISME J.* 2015;9:139-49.
108. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29:130-6.
109. García-Ródenas CL, Bergonzelli GE, Nutten S, Schumann A, Cherbut C, Turini M, et al. Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:16-24.
110. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem.* 2001;276:5707-13.
111. Liu AY, Destoumieux D, Wong AV, Park CH, Valore EV, Liu L, et al. Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *J Invest Dermatol.* 2002;118:275-81.
112. Menéndez A, Willing BP, Montero M, Wlodarska M, So CC, Bhandar G, et al. Bacterial stimulation of the TLRMyD88 pathway modulates the homeostatic expression of ileal Paneth cell-defensins. *J Innate Immun.* 2013;5:39-49.

113. Jenkins RT, Goodacre RL, Rooney PJ, Bienenstock J, Sivakumaran T, Walker WH. Studies of intestinal permeability in inflammatory diseases using polyethylene glycol 400. *Clin Biochem.* 1986;19:298-302.
114. Vaishnav S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:20858-63.
115. Viswanathan VK. Muramyl dipeptide: not just another brick in the wall. *Gut Microbes.* 2014;5:275-6.
116. Karasov WH, Carey HV. Metabolic teamwork between gut microbes and hosts. *Microbe.* 2009;4:323-8.
117. Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev.* 2010;23:366-84.
118. Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:S16-22.
119. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007;133(1):24-33.
120. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1792-801.
121. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012;61(7):997-1006.
122. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Artacho A, Garrigues V, Ortiz V, et al. Instability of the faecal microbiota in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;86(3):581-9.
123. Tap J, Derrien M, Törblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152:111-23.
124. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterology.* 1988;95:694-700.
125. Treem WR, Ahsan N, Kastoff G, Hyams JS. Fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: in vitro studies of carbohydrate fermentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23:280-6.
126. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:R1269-76.
127. Mitsui R, Ono S, Karaki S, Kuwahara A. Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:585-94.
128. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:765-71.
129. Karaki S, Kuwahara A. Propionate-induced epithelial K(+) and Cl(-)/HCO3(-) secretion and free fatty acid receptor 2 (FFA2, GPR43) expression in the guinea pig distal colon. *Pflugers Arch.* 2011;461:141-52.
130. Cox SR, Prince AC, Myers CE, Irving PM, Lindsay JO, Lomer MC, et al. Fermentable carbohydrates (FODMAPs) exacerbate functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, re-challenge trial. *J Crohns Colitis.* 2017 May 19.
131. Zhan YL, Zhan YA, Dai SX. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin Nutr.* 2017 May 24.
132. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3356-66.
133. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:3-11.
134. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2016;65:1951-9.
135. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:707-17.
136. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, le Roux CW. A new mechanism for bile acid diarrhoea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1189-94.
137. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Guicciardi ME, Burton D, McKinzie S, et al. A Klotho β variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology.* 2011;140(7):1934-42.
138. Montagnani M, Love MW, Rössel P, Dawson PA, Qvist P. Absence of dysfunctional ileal sodium-bile acid cotransporter gene mutations in patients with adult-onset idiopathic bile acid malabsorption. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1077-80.

139. Montagnani M, Abrahamsson A, Gälman C, Eggertsen G, Marschall HU, Ravaioli E, et al. Analysis of ileal sodium/bile acid cotransporter and related nuclear receptor genes in a family with multiple cases of idiopathic bile acid malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7710-4.
140. Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. The proximal colonic motor response to rectal mechanical and chemical stimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(3):G443-9.
141. Mekjian HS, Phillips SF, Hofmann AF. Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. *J Clin Invest*. 1971;50:1569-77.
142. Wingate DL, Phillips SF, Hofmann AF. Effect of glycine-conjugated bile acids with and without lecithin on water and glucose absorption in perfused human jejunum. *J Clin Invest*. 1973;52:1230-6.
143. Patel P, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sánchez MI, Moayyedi P, et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:816-23.
144. Carter D, Beer-Gabel M, Derazne E, Tzur D, Bardan E. The Severity of Symptoms related to irritable bowel syndrome is a risk factor for the misclassification of significant organic disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jun 24. [Epub ahead of print].
145. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Pena E, et al. Clinical practice guideline: irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:332-63.
146. Andresen V, Whorwell P, Fortea J, Auziere S. An exploration of the barriers to the confident diagnosis of irritable bowel syndrome: a survey among general practitioners, gastroenterologists and experts in five european countries. *UEG J*. 2015;3:39-52.
147. Park JY, Miltrow P, Luben R, Khaw KT, Bingham SA. Is bowel habit linked to colorectal cancer? Results from the EPIC-Norfolk study. *Eur J Cancer*. 2009;45:139-45.
148. Park JH, Byeon JS, Shin WG, Yoon YH, Cheon JH, Lee KJ, et al. Diagnosis of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Korean J Gastroenterol*. 2010;55:308-15.
149. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2812-9.
150. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:651-8.
151. Bharucha AE, Dorn S, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144:211-7.
152. Moylan S, Armstrong J, Díaz-Saldano D, Saker M, Yerkes EB, Lindgren BW. Are abdominal x-rays a reliable way to assess for constipation? *J Urology*. 2010;184(4 Suppl):1692-8.
153. O'Connor OJ, McSweeney SE, McWilliams S, O'Neill S, Shanahan F, Quigley EM, et al. Role of radiologic imaging in irritable bowel syndrome: evidence-based review. *Radiology*. 2012;262:485-94.
154. Carmona Sánchez R, Icaza Chávez ME, Bielsa Fernández MV, Gómez Escudero O, Bosques Padilla F, Coss Adame E, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:149-67.
155. Remes Troche JM, Bernal Reyes R, Valladares Lepine MA, Alonso Larraga O, Gómez Escudero O, Meléndez Mena D. Gastroenterology diagnosis and treatment guidelines of irritable bowel syndrome; clinical features and diagnostic criteria. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74:58-62.
156. Gupta M, Holub J, Knigge K, Eisen G. Constipation is not associated with an increased rate of findings on colonoscopy: results from a national endoscopy consortium. *Endoscopy*. 2010;42:208-12.
157. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007;56:1770-98.
158. Kim JH, Lin E, Pimentel M. Biomarkers of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:20-6.
159. Hwang L, Low K, Khoshini R, Melmed G, Sahakian A, Makhani M, et al. Evaluating breath methane as a diagnostic test for constipation-predominant IBS. *Dig Dis Sci*. 2010;55:398-403.
160. Kunkel D, Basseri R, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1612-8.
161. DuPont AW, Jiang Z, Harold SA, Snyder N, Galler GW, García-Torres F, et al. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2014;89:119-23.
162. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1074-83.
163. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation. An European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:697-710.
164. Videlock EJ, Lembo A, Cremonini F. Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:509-20.
165. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:955-60.

166. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, García-Planella E, et al. Chronic diarrhoea: definition, classification and diagnosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:535-59.
167. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656-76.
168. Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:21-9.
169. Kim JH, Lin E, Pimentel M. Biomarkers of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:20-6.
170. Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:400-26.
171. Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, Saenger A. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1232-9.
172. Barmeyer C, Schumann M, Meyer T, Zielinski C, Zuberbier T, Siegmund B, et al. Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:29-39.
173. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010;123:691-3.
174. Fernández-Bañares F, Carrasco A, García-Puig R, Rosinach M, González C, Alsina M, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. *PLoS One*. 2014;9:e101249.
175. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods*. 2011;363:177-86.
176. Maglio M, Tosco A, Auricchio R, Paparo F, Colicchio B, Miele E, et al. Intestinal deposits of anti-tissue transglutaminase IgA in childhood celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43:604-8.
177. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med*. 1995;122:107-12.
178. Jackson JL, Kroenke K. The effect of unmet expectations among adults presenting with physical symptoms. *Ann Intern Med*. 2001;134:889-97.
179. Drossman DA. Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;12 (Suppl 2):3-14.
180. Ilnyckyy A, Graff LA, Blanchard JF, Bernstein CN. Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:871-80.
181. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336(7651):999-1003.
182. Lever E, Cole J, Scott SM, Emery PW, Whelan K. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:750-8.
183. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:245-51.
184. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1256-70.
185. Yang J, Wang H-P, Zhou L, Xu C-F. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:7378-83.
186. Soares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:895-901.
187. Mearin F, Peña E, Balboa A. Importancia de la dieta en el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:302-10.
188. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome: etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2005;60:667-72.
189. Vesa T, Seppo L, Marteau P, Sahi T, Korpela R. Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:710-5.
190. Böhmer C, Tuynman H. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:941-4.
191. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24:487-95.
192. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, 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(8):1366-73.
193. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O'Brien LA, Leeper JA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract*. 2013;67(9):895-903.

194. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145(2):320-8.
195. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67-75.
196. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, et al. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16215-26.
197. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1399-407.
198. Blanchard-Smith J, Bullock I, Dalrymple J, et al. NICE Guidelines: irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Published February 2008. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61>. Accessed September, 2015.
199. Ulrich R, Ulrich E, Riecken O, Schulzke J. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with Irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2001;121:1329-38.
200. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1898-906.
201. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):508-14.
202. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145:320-8.
203. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:915-22.
204. Johannesson E, Ringstrom G, Abrahamsson H, Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol*. 2015;21:600-8.
205. Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2552-7.
206. Altayar O, Sharma V, Prokop LJ, Sood A, Murad M. Psychological therapies in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;549308.
207. Peters SL, Muir JG, Gibson PR. Review article: gut-directed hypnotherapy in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1104-15.
208. Lembo AJ, Conboy L, Kelley JM, Schnyer RS, McManus CA, Quilty MT, et al. A treatment trial of acupuncture in IBS patients. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1489-97.
209. Manheimer E, Wieland LS, Cheng K, Li SM, Shen X, Berman BM, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):835-47.
210. Capanni M, Surrenti E, Biagini M, Milani S, Surrenti C, Galli A. Efficacy of peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Gazz Med Ital*. 2005;164:119-26.
211. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis*. 2007;39:530-6.
212. Lech Y, Olesen KM, Hey H, Rask-Pedersen E, Vilien M, Ostergaard O, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with peppermint oil. A double-blind investigation with a placebo. *Ugeskr Laeger*. 1988;150(40):2388-9.
213. Liu J-H, Chen G-H, Yeh H-Z, Huang CK, Poon SK. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol*. 1997;32:765-8.
214. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, Ghorbani A, Ansari R, Malekzadeh R. The effect of enteric-coated, delayed release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1385-90.
215. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;338:b1881.
216. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Disease*. 2010;12:1131-8.
217. 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.
218. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007570.

219. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. An open-label study of chronic polyethylene glycol laxative use in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(6):703-8.
220. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:S2-26.
221. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:577-83.
222. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:897-903.
223. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, 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;109:1547-61.
224. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003460.
225. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Metaanalysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:355-61.
226. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:S7-26.
227. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol.* 2010;649:328-35.
228. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:312-e84.
229. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1084-92.e3.
230. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y. Effect of linaclotide in Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C): a systematic review and metaanalysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:499-509.
231. Rey E, Mearin F, Alcedo J, Ciriza C, Delgado-Aros S, Freitas T, et al. Optimizing the use of linaclotide in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: an expert consensus report. *Adv Ther.* 2017;34:587-98.
232. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011;60:209-18.
233. Wilson N, Schey R. Lubiprostone in constipation: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:40-50.
234. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EMM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009;58:367-78.
235. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:381-5.
236. Masand PS, Pae C-U, Krulwicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics.* 2009;50:78-86.
237. Tack J, Broekaert D, Fischler B, van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2006;55:1095-103.
238. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG Jr, Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Human Psychopharmacol Clin Exper.* 2009;24:423-8.
239. Daley AJ, Grimmer C, Roberts L, Wilson S, Fatek M, Roalfe A, et al. The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Sports Med.* 2008;29:778-82.
240. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. The value of a general therapeutic approach in subjects with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:21-7.
241. Khan MA, Nusrat S, Khan MI, Nawras A, Bielefeldt K. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: is it ready for prime time? *Dig Dis Sci.* 2015;60:1169-77.
242. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016;55:897-906.
243. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1824-32.

244. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:339-48.
245. Aziz I, Trott N, Briggs R, North JR, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Efficacy of a gluten-free diet in subjects with irritable bowel syndrome-diarrhea unaware of their HLA-DQ2/8 genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:696-703 e1.
246. Ruepert L, Quatero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD003460.
247. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1367-74.
248. Nagarajan N, Morden A, Bischof D, King EA, Kosztowski M, Wick EC, et al. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:1002-10.
249. Cockerell KM, Watkins AS, Reeves LB, Goddard L, Lomer MC. Effects of linseeds on the symptoms of irritable bowel syndrome: a pilot randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25:435-43.
250. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b3154.
251. Prior A, Whorwell PJ. Double blind study of isphagula in irritable bowel syndrome. *Gut*. 1987;28:1510-3.
252. Jalihal A, Kurian G. Isphagula therapy in irritable bowel syndrome: improvement in overall well-being is related to reduction in bowel dissatisfaction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5:507-13.
253. Fernández-Banarés F, Rosinach M, Piqueras M, Ruiz-Cerulla A, Modolell I, Zabana Y, et al. Randomised clinical trial: colestyramine vs. hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1132-40.
254. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:463-8.
255. Lavo B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 1987;130(Suppl):77-81.
256. Ragnarsson G, Bodemar G. Treatment of irritable bowel syndrome with loperamide oxide. An open study to determine optimal dosage [letter]. *J Intern Med*. 2000;248:165-6.
257. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1253-69.
258. Clave P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:432-42.
259. Chmielewska-Wilkon D, Reggiardo G, Egan CG. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a dose-ranging randomized double-blind placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20:12283-91.
260. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1285-92 e1.
261. Heading R, Bardhan K, Hollerbach S, Lanas A, Fisher G. Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome: a european perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:207-36.
262. Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2534.
263. Menees SB, 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.
264. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-21.
265. Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1161-8.
266. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2000;108:65-72.
267. 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.
268. Xie C, Tang Y, Wang Y, Yu T, Wang Y, Jiang L, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0127815.
269. Bueno L, Theodorou V, Sekkal S. Xyloglucan: a new agent to protect the intestinal mucosa and to prevent bacterially-mediated alteration of tight junction permeability. *UEG. Vienna*. 2014;2(Suppl 1):P1675.

270. Eutamene H, et al. Undissociated gelatin tannate and xyloglucan prevent gut leakiness and mucosal inflammation induced by LPS: insights in the mechanism of action. *UEG J.* 2016;4(5S):P1449:A651.
271. Alexea O, Bacarea V, Piqué N. The combination of oligo- and polysaccharides and reticulated protein for the control of symptoms in patients with irritable bowel syndrome: results of a randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel group, multicentre clinical trial. *UEG J.* 2016;4(3):455-65.
272. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med.* 2016;374:242-53.
273. Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. Short-term and long-term efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:937-47 e4.
274. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, 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.
275. Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Quartero AO. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006442.
276. Chao GQ, Zhang S. Effectiveness of acupuncture to treat irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1871-7.
277. Sandler RS, Stewart WF, Liberman JN, Ricci JA, Zorich NL. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1166-71.
278. Jiang X, Locke GR, Choung RS, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Prevalence and risk factors for abdominal bloating and visible distention: a population-based study. *Gut.* 2008;57:756-63.
279. Chang L, Lee OY, Nailboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3341-7.
280. Kanazawa M, Miwa H, Nakagawa A, Kosako M, Akiho H, Fukudo S. Abdominal bloating is the most bothersome symptom in Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C): a large population-based internet survey in Japan. *Biopsychosoc Med.* 2016;10:19.
281. Lewis MJ, Reilly B, Houghton LA, Whorwell PJ. Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2001;48:216-20.
282. Reilly BP, Bolton MP, Lewis MJ, Houghton LA, Whorwell PJ. A device for 24 hour ambulatory monitoring of abdominal girth using inductive plethysmography. *Physiol Meas.* 2002;23(4):661-70.
283. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut.* 2001;48:14-9.
284. Villoria A, Azpiroz F, Soldevilla A, Pérez F, Malagelada JR. Abdominal accommodation: a coordinated adaptation of the abdominal wall to its content. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2807-15.
285. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology.* 1998;115:542-50.
286. Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F, Serra J, Agudé S, Malagelada JR. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal-wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology.* 2006;130:1062-8.
287. Villoria A, Azpiroz F, Burri E, Cisternas D, Soldevilla A, Malagelada JR. Abdomino-phrenic dysynergia in patients with abdominal bloating and distension. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:815-9.
288. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technic. *N Engl J Med.* 1971;284:1394-8.
289. Serra Pueyo J. Gas intestinal y enfermedad funcional del tracto digestivo. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:263-9.
290. Serra J. Intestinal gas. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;489-93.
291. Vicario M, Alonso C, Guilarte M, Serra J, Martínez C, González-Castro AM, et al. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:65-77.
292. Levitt MD, Bond JH. Volume, composition, and source of intestinal gas. *Gastroenterology.* 1970;59:921-9.
293. Caballero N, Marin I, Serra J. Gastric gas dynamics in healthy humans. *Neurogastroenterol Mot.* 2016;28:16.
294. Caballero N, Julia C, Serra J. Association between gas swallow during meals, gastric belching and supragastric belching. *Neurogastroenterol Mot.* 2016;28:66.
295. Hemmink GJM, Weusten BLAM, Bredenoord AJ, Timmer R, Smout AJPM. Aerophagia: excessive air swallowing demonstrated by esophageal impedance monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1127-9.
296. Harder H, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Reflex control of intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286:G89-94.
297. Passos MC, Serra J, Azpiroz F, Tremolaterra F, Malagelada JR. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut.* 2005;54:344-8.

298. Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123:700-6.
299. Molina-Infante J, Serra J, Fernández-Bañares F, Mearin F. The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: lights and shadows. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:55-65.
300. Pogrud RS, Steggerda FR. Influence of gaseous transfer between the colon and blood stream on percentage gas compositions of intestinal flatus in man. *Am J Physiol*. 1948;153:475-82.
301. Steggerda FR. Gastrointestinal gas following food consumption. *Ann N Y Acad Sci*. 1968;150:57-66.
302. Hertzler SR, Savaiano DA, Levitt MD. Fecal hydrogen production and consumption measurements. Response to daily lactose ingestion by lactose maldigesters. *Dig Dis Sci*. 1997;42:348-53.
303. Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152:124-33.
304. Pimentel M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: IBS vs healthy controls (not historical definitions). *Gut*. 2008;57:1334-5.
305. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pylaris E, Barbatzas C, Pistiki A, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:67.
306. Posserud I, Stotzer P-O, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56:802-8.
307. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62:159-76.
308. Ringel Y, Ringel-Kulka T. The intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1:S56-9.
309. Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305:G529-41.
310. Ringel-Kulka T, Benson AK, Carroll IM, Kim J, Legge RM, Ringel Y. Molecular characterization of the intestinal microbiota in patients with and without abdominal bloating. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310:G417-26.
311. Tap J, Derrien M, Törblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152:111-23.
312. Burri E, Cisternas D, Villoria A, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada JR, et al. Accommodation of the abdomen to its content: integrated abdomino-thoracic response. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:312-e162.
313. Barba E, Burri E, Accarino A, Cisternas D, Quiroga S, Monclus E, et al. Abdominothoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. *Gastroenterology*. 2015;148:732-9.
314. Serra J, Villoria A, Azpiroz F, Lobo B, Santos J, Accarino A, et al. Impaired intestinal gas propulsion in manometrically proven dysmotility and in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22.
315. Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer E, Poitras P, Serra J, et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(Suppl 1):62-88.
316. Houghton LA, Whorwell PJ. Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17:500-11.
317. Luthra P, Ford AC. Screening for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: still a worthwhile exercise. *Gastroenterology*. 2016;151:368-70.
318. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology*. 2011;141:1187-93.
319. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:65-76.
320. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr*. 2006;25:824-31.
321. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2520-8.
322. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med*. 1995;333:1-4.
323. Guix J, Rodrigo JM, Aparisi L, Serra MA, García-Conde FJ. Lactose intolerance in the Spanish population. *Rev Esp Enferm Dig*. 1974;42:367-82.
324. Tomlin J, Lewis C, Read NW. Investigation of normal flatus production in healthy volunteers. *Gut*. 1991;32:665-9.
325. Muir JG, Gibson PR. The Low FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2013;9:450-2.

326. Foley A, Burgell R, Barrett JS, Gibson PR. Management strategies for abdominal bloating and distension. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014;10:561-71.
327. Zanzwar VG, Pawar S V, Gambhire PA, Jain SS, Surude RG, Shah VB, et al. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: a prospective, randomized, double blinded placebo controlled trial. *Intest Res*. 2016;14:343-50.
328. Volta U, Pinto-Sánchez MI, Boschetti E, Caio G, de Giorgio R, Verdu EF. Dietary triggers in irritable bowel syndrome: is there a role for gluten? *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22:547-57.
329. Di Liberto D, Mansueto P, D'Alcamo A, lo Pizzo M, lo Presti E, Geraci G, et al. Predominance of type 1 innate lymphoid cells in the rectal mucosa of patients with non-celiac wheat sensitivity: reversal after a wheat-free diet. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e178.
330. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325-32.
331. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Álvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8709-16.
332. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract*. 2014;68:245-54.
333. Coffin B, Bortolotti C, Bourgeois O, Denicourt L. Efficacy of a simethicone, activated charcoal and magnesium oxide combination (Carbosymag®) in functional dyspepsia: results of a general practice-based randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:494-9.
334. Azpiroz F, Serra J. Treatment of excessive intestinal gas. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004;7:299-305.
335. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. 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.
336. 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.
337. Tack J, Quigley E, Camilleri M, Vandeplassche L, Kerstens R. Efficacy and safety of oral prucalopride in women with chronic constipation in whom laxatives have failed: an integrated analysis. *UEG J*. 2013;1:48-59.
338. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, Joseph A, Vandeplassche L, Kerstens R. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:21-7.
339. Camilleri M, Piessevaux H, Yiannakou Y, Tack J, Kerstens R, Quigley EMM, et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2357-72.
340. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. Lee-Robichaud H (ed.). *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons;2010;(7):CD007570.
341. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology*. 2013;145:1334-46.
342. Rao SSC, Quigley EMM, Shiff SJ, Lavins BJ, Kurtz CB, MacDougall JE, et al. Effect of linaclotide on severe abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:616-23.
343. Quigley EMM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, 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.
344. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Mechanisms of intestinal gas retention in humans: impaired propulsion versus obstructed evacuation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281:G138-43.
345. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:271-9.
346. Barba E, Burri E, Accarino A, Malagelada C, Rodríguez-Urrutia A, Soldevilla A, et al. Biofeedback-guided control of abdominothoracic muscular activity reduces regurgitation episodes in patients with rumination. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:100-6.

TEST DE EVALUACIÓN PARA ACREDITACIÓN


Actualización en el síndrome del intestino irritable
es una actividad de

FORMACIÓN CONTINUADA Y ACREDITADA.

Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a:

www.manejo-sii.com

La evaluación se compone de 20 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80 % de respuestas correctas



**Documento de actualización
de la Guía de Práctica Clínica
sobre el síndrome
del intestino irritable**
