

# Proyecto **PRODIGGEST**

PROtocolos asistenciales para mejorar la GESTión interdisciplinar  
de las enfermedades DIGestivas en el ámbito hospitalario



## **DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN**

Francesc Balaguer, Barcelona

Luis Bujanda, San Sebastián

## **SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Miguel Montoro, Huesca

## **COMITÉ CIENTÍFICO**

Ángeles P. Aisa, Marbella

Javier Alcedo, Zaragoza

Joaquín Cubiella, Orense

Silvia Delgado, Barcelona

Valle García, Córdoba

Carlos Guarner, Barcelona

Antonio López Serrano, Valencia

Miguel Minguez, Valencia

Javier Molina, Cáceres

Eva Vaquero, Barcelona

© De los textos 2018 - AEG (Asociación Española de Gastroenterología)

© Diseño y maquetación: Eva Cepeda González

Queda totalmente prohibida la reproducción total o parcial de los datos, textos y fotografías, sin autorización expresa de AEG

PROtocolos asistenciales para mejorar la GESTión interdisciplinar  
de las enfermedades DIGestivas en el ámbito hospitalario

Proyecto **PRODIGGEST**



Tratamiento del dolor abdominal  
en el síndrome del intestino irritable



## Responsable del grupo

### Fermín Mearin

Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos.  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Centro Médico Teknon. Barcelona.

El Dr. Mearin se ha dedicado durante más de 30 años a la investigación, tratamiento y difusión del conocimiento de los trastornos funcionales digestivos. Ha contribuido al mejor conocimiento de la fisiopatología de trastornos tan prevalentes como la dispepsia funcional o el síndrome del intestino irritable, siendo autor de estudios publicados en revistas de mucho prestigio. Fue miembro del comité asesor de Roma III para trastornos funcionales intestinales, y actualmente es el director de Roma IV.

## Secretario de redacción

### Miguel Montoro

Unidad de Gastroenterología y Hepatología.  
Hospital san Jorge. Huesca.

Coordinador de Docencia y Formación de AEG.

## Ámbito de aplicación

- ✗ Atención primaria
- ✗ Atención hospitalaria
- ✗ Unicéntrico

Multicéntrico

Implica a una única Unidad o Servicio

Implica a varias Unidades o Servicios

## Actividad a protocolizar

Promoción de la salud

Prevención de la enfermedad

✗ Diagnóstico

✗ Tratamiento

Rehabilitación

Cuidados paliativos

## Profesionales implicados

✗ **Ámbito médico**

Enfermería

Única especialidad

Múltiples especialidades

## Índice

Población diana .....	4	TABLA 1. Nombres comerciales y dosis de los fármacos espasmolíticos más utilizados en España para el síndrome del intestino irritable .....	18
Criterios de exclusión .....	4	TABLA 2. Cuestionarios para evaluar la CVRS en pacientes con SII .....	19
Definición de la actividad a realizar.....	4	Recursos necesarios .....	20
Fuentes de consulta principales .....	5	LOCAL .....	20
Documento teórico o conceptual.....	6	PERSONAL .....	20
INTRODUCCIÓN .....	6	MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.....	20
TRATAMIENTO DEL SII .....	6	RECURSOS ECONÓMICOS.....	20
Documentos operativos .....	13	APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES .....	20
SECUENCIA DE ACTUACIÓN PARA OBTENER ALIVIO DEL DOLOR ABDOMINAL ASOCIADO AL SII.....	13	ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO .....	21
FIGURA 1. La presencia de dolor en el abdomen es obligatoria para considerar que un paciente padece SII.....	15	Sistema de registro .....	21
FIGURA 2. Recursos farmacológicos para el manejo del síndrome de intestino irritable, de acuerdo al subtipo dominante.....	16	Evaluación del protocolo .....	21
FIGURA 3. Secuencia de actuación ante el paciente con dolor abdominal asociado al SII .....	17	Bibliografía .....	22
		Abreviaturas .....	26

## Definición del problema

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional intestinal (TFI) que cursa con dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo deposicional, ya sea en forma de estreñimiento, de diarrea, o de ambas. Si el dolor abdominal no forma parte de los síntomas referidos por el paciente, el cuadro no puede ser conceptualmente catalogado como un SII. El diagnóstico exige el cumplimiento de unos criterios (actualmente Roma IV) (ver más adelante) y una aproximación racional y coste-efectiva para la exclusión de dolencias orgánicas cuya presentación clínica a menudo se solapa con la del propio SII.

No es infrecuente, que el médico práctico centre su atención en el manejo y tratamiento de las alteraciones del ritmo intestinal que caracterizan al SII (diarrea, estreñimiento) así como de los síntomas extraintestinales y extradigestivos que a menudo acompañan al cuadro. El dolor abdominal, sin embargo, es uno de los síntomas que más influyen en el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de estos pacientes, contribuyendo de manera importante al malestar psicológico y propiciando cambios en el estado de ánimo que agravan los síntomas. El médico que diagnostica y trata el SII debe conocer, por tanto, los recursos terapéuticos actualmente disponibles para eliminar o al menos atenuar la magnitud con la que el paciente percibe el dolor, el impacto del mismo sobre su bienestar global, y el modo en que interfiere en sus actividades cotidianas. No debe olvidarse que el dolor en sí mismo, constituye un motivo de preocupación e incertidumbre respecto a la naturaleza y origen del síntoma.

## Población diana

Población adulta que acude a un centro sanitario (centro de Salud o consulta externa especializada en gastroenterología o medicina interna) por presentar dolor abdominal relacionado con un cambio en la frecuencia, ritmo y consistencia de las deposiciones y que cumple criterios de Roma IV para el diagnóstico de SII.

## Criterios de exclusión

- Pacientes que tras haber sido sometidos a una evaluación médica específica han sido finalmente diagnosticados de una condición clínica diferente del SII.
- Población pediátrica.

## Definición de la actividad a realizar

1. Revisar el estado actual del manejo clínico y farmacológico del dolor abdominal asociado al SII.
2. Proporcionar consejo al médico práctico acerca de un manejo integral del SII.
3. Facilitar un protocolo asistencial centrado en el manejo del dolor abdominal relacionado con el SII, incluyendo, medidas higiénicas.

co-dietéticas, y el uso escalonado de espasmolíticos, fitoterapia, antibióticos-probióticos, fármacos con propiedades moduladoras de la percepción visceral y psicoterapia.

4. Informar de las ventajas y limitaciones de los fármacos disponibles para el tratamiento del dolor en el SII.
5. Proporcionar una guía de manejo y un algoritmo con los puntos clave para la toma de decisiones.

## Fuentes de consulta principales

1. Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg GK, Eriksson HT. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015;21:11439-49.
2. Boehn L, Stoersrud S, Liljebo TM, Lindfors P, Toernblom H, Simren M. A Randomized, controlled trial comparing a diet low in FOD-MAPs with traditional dietary advice in patients with IBS. *Gastroenterology* 2015;149:1399-407.
3. Johannesson E, Simren 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.
4. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM *et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 1):S1-35.
5. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61.
6. Mueller-Lissner S, Tytgat GN, Paulo LG, Quigley EM, Bubeck J, Peil H, *et al.* Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1741-8.
7. Clavé P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J 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.
8. 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.
9. Quigley EMM TJ, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, *et al.* Randomised clinical trial: efficacy of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation – an analysis of two double-blind, placebo-controlled phase 3 trials based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49-61.
10. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.



11. Ford AC, Quigley EM, 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.

## Documento teórico o conceptual

### INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) se define como un trastorno funcional intestinal (TFI) caracterizado por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo deposicional, ya sea en forma de estreñimiento, de diarrea, o de ambas; además, el hinchazón y la distensión abdominal son muy frecuentes en el SII<sup>1</sup>. Por tanto, la presencia de dolor en el abdomen es obligatoria para considerar que un paciente padece SII (**Figura 1**). En caso de que no exista dolor o este no sea el síntoma predominante, pero haya alteraciones del ritmo deposicional o hinchazón/distensión abdominal, el diagnóstico no debe ser de SII sino de otro TFI: estreñimiento funcional (EF), diarrea funcional (DF) o hinchazón/distensión abdominal funcional (H/D-AF)<sup>1</sup>. De acuerdo a los criterios de Roma IV el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recurrente que debe estar presente al menos un día a la semana, 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. Está relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones.

En cuanto a los requerimientos de duración de las molestias deben estar presentes durante los últimos tres meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de seis meses antes del diagnóstico<sup>1</sup>.

El solapamiento del SII con otros TFI (como el EF o la DF), otros trastornos funcionales digestivos no intestinales (como la dispepsia funcional o la pirosis funcional) o extradigestivos (como la fibromialgia o la cistitis intersticial) es muy frecuente<sup>2,3</sup>.

El diagnóstico debe fundamentarse en los síntomas característicos que se han sistematizado en los criterios de Roma IV, aunque ello no exime de realizar las exploraciones pertinentes para establecer el diagnóstico diferencial con algunas patologías orgánicas que pueden manifestarse de forma similar.

### TRATAMIENTO DEL SII

El tratamiento del SII puede variar dependiendo de diversos factores:

1. El tipo de síntoma predominante.
2. Su frecuencia e intensidad.
3. La preocupación que suscita en el paciente.
4. La repercusión sobre la calidad de vida.
5. La asociación con otros trastornos digestivos o extradigestivos.
6. La posible existencia de trastornos psicológicos concomitantes.

Todas estas variables influyen de manera sustancial en las decisiones terapéuticas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de medidas sencillas, incluyendo consejos dietéticos o cambios en el estilo de vida. Otros pacientes requerirán tratamiento farmacológico para atenuar la intensidad de los síntomas en períodos de exacerbación. Con frecuencia los tratamientos pueden prolongarse, o ser precisos para evitar exacerbaciones. Finalmente, algunos pacientes requerirán de una aproximación terapéutica más compleja asociando a los fármacos el tratamiento psicológico.

### TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL SII

Como se ha comentado anteriormente el dolor abdominal está presente en todos los subtipos de SII. Por tanto, en el tratamiento del SII siempre debe tenerse en cuenta este síntoma (Figura 2). Se asociarán, si es preciso, otras medidas (incluidas las dietéticas y farmacológicas) para tratar los síntomas acompañantes: estreñimiento, diarrea, hinchazón/distensión abdominal, etc.

#### MEDIDAS GENERALES

##### Relación médico-paciente

Es importante que el paciente comprenda por qué tiene dolor abdominal en ausencia de lesiones digestivas evidentes. Por tanto, el médico debe comenzar por una explicación somera, pero eficiente, acerca de los mecanismos que contribuyen a producir sus síntomas, utilizando términos coloquiales y fáciles de comprender. Es útil aplicar modelos explicativos, preferiblemente acompañados de gráficas, esquemas o dibujos, para referirse a las posibles alteraciones en los movimien-

tos del intestino o a la excesiva sensibilidad de éste. Debe explicarse también que sufrir un trastorno funcional digestivo no condiciona un mayor riesgo de padecer posteriormente una enfermedad orgánica grave, en especial un cáncer.

Mostrar interés por ciertos aspectos emocionales, relacionados con el entorno familiar, social o laboral, ayuda a aumentar la confianza del enfermo en su médico, al percibir que se está haciendo un abordaje integral de su problema de salud, y a obtener una información que puede ser básica. Ciertamente estos pacientes precisan dedicación y tiempo, y muchos médicos no disponen del tiempo (¿o del interés?) necesario. Una forma de optimizar el tiempo es entregar al paciente información escrita que pueda resolver muchos de sus interrogantes y evitar con ello preguntas, a menudo tediosas y repetitivas, que restan eficiencia a las visitas sucesivas. Otra posibilidad es remitirles a páginas de Internet fiables donde puedan encontrar información de calidad. Esto no quiere decir, de ningún modo, que la información escrita o Internet puedan suplir la conversación médico-paciente; son un apoyo no un sustitutivo.

##### Dieta

La mayoría de pacientes solicitan consejos sobre la dieta que les pueda ser más beneficiosa<sup>4</sup>. Los cambios dietéticos son más útiles para el estreñimiento, la diarrea o la hinchazón, que para el dolor abdominal. No obstante, proporcionar un diario de evaluación clínica puede ayudar a identificar qué supuestos alimentos ejercen una influencia negativa en un paciente concreto. Sin embargo, a menudo las percepciones del enfermo se correlacionan escasamente con verdaderas malabsorciones o intolerancias alimentarias. Además, en ciertos casos, apuntar de

manera pormenorizada y diaria los alimentos y los síntomas puede aumentar la focalización (hipervigilancia) en las molestias.

Recordar que aunque el aporte de fibra puede ser beneficioso en algunos pacientes con SII y estreñimiento (SII-E) su uso (o sobreuso) puede exacerbar la flatulencia, la distensión o el dolor abdominal.

Por otra parte, debido al posible aumento de la frecuencia de malabsorción de carbohidratos en pacientes con SII se planteó hace ya unos años aplicar una dieta exenta de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (acrónimo en inglés: FODMAP). Los estudios iniciales, incluido un ensayo clínico aleatorizado, parecían ser muy prometedores. Al comparar la dieta baja en FODMAP y la dieta habitual el 68% de los pacientes del primer grupo refirió un control adecuado de los síntomas (incluido el dolor abdominal), en comparación con un 23% del segundo grupo ( $p=0,005$ )<sup>5</sup>. No obstante, un estudio posterior comprobó que la dieta baja en FODMAP no era superior al consejo dietético clásico en el SII<sup>6</sup>. Aún más, algunas revisiones sistemáticas ponen en duda la utilidad de esta dieta, muy restrictiva, compleja y no exenta de riesgos<sup>7,8</sup>.

### Estilo de vida

Algunos pacientes pueden obtener un beneficio, tangible y demostrado, adquiriendo hábitos saludables como el ejercicio físico regular<sup>9</sup>.

### Factores psicosociales

El tratamiento de cualquier paciente con SII debería incluir la consideración de los posibles factores psicosociales que puedan afectar la percepción sintomática. Aunque la intervención psicológica por un

experto se valora como una posibilidad terapéutica, la enorme prevalencia de estos trastornos en la población general hace inviable esta opción en todos los pacientes. Sin embargo, el médico práctico puede y debe hacer una introspección en el entorno psicosocial del enfermo con el propósito de identificar factores ambientales que puedan ejercer una influencia negativa sobre los síntomas y también evaluar posibles indicadores de maladaptación a la enfermedad. Estos indicadores incluyen la incapacidad del paciente para comprender su dolencia, la dificultad para expresar sus sentimientos, o el sentimiento de frustración exacerbada (“catastrofismo”) ante determinados síntomas. Es igualmente importante considerar cualquier comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión, neuroticismo, somatización), el antecedente de una historia de maltratos o abusos, y la posible carencia de apoyo sociofamiliar.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los tratamientos utilizados en el SII son muchos y muy diferentes. Algunos tienen una única acción sobre un síntoma determinado, mientras que otros pueden mejorar varios síntomas (**Figura 2**). En este protocolo se revisan especialmente aquellos cuya indicación fundamental es el dolor abdominal.

### AGENTES QUE ACTÚAN A NIVEL PERIFÉRICO

#### ● ESPASMOLÍTICOS

Los agentes con propiedades relajantes del músculo liso se utilizan en el SII con la intención de obtener alivio del dolor “espasmódico” (**Tabla I**). La mayoría de ensayos clínicos con estos fármacos se reali-

zaron hace muchos años y tienen importantes limitaciones metodológicas. Aun así, hay varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que comprueban su eficacia en el tratamiento del dolor y en la mejoría global. Una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos, llevada a cabo por la ACG-IBS Task Force <sup>10</sup>, analizó 22 estudios con un total de 1.778 pacientes. Las conclusiones fueron que los espasmolíticos logran un beneficio en el control del dolor cuando se comparan con placebo. Otro metaanálisis que evaluó el efecto de los antiespasmódicos en 23 estudios aleatorizados, concluyó que los relajantes del músculo liso proporcionan mejoría global y alivio del dolor en 56 y 53% de los casos, respectivamente, comparado con el 38 y 41% en el grupo placebo <sup>11</sup>.

De los pocos ensayos clínicos con espasmolíticos realizados en el siglo actual cabe destacar tres. Un estudio que comparó butilbromuro de escopolamina versus placebo (y paracetamol), en el que se incluyeron más de 1.000 pacientes y que mostró que el butilbromuro de escopolamina fue muy superior al placebo en el control tanto de la intensidad como de la frecuencia del dolor en pacientes con dolor cólico abdominal recurrente <sup>12</sup>. En el segundo estudio se comparó bromuro de otilonio versus placebo, de una manera aleatorizada y doble ciego, en un considerable número de pacientes con SII; se comprobó nuevamente la superioridad del espasmolítico <sup>13</sup>. En el tercero la comparación fue entre bromuro de pinaverio y placebo, evaluando específicamente su efecto sobre el dolor abdominal y las alteraciones defecatorias; los resultados fueron claramente superiores para el antiespasmódico en ambos casos <sup>14</sup>.

En las guías más recientes publicadas por la Organización Mundial de Gastroenterología (Eamonn M.M. Quigley *et al.* WGO Global Guidelines SII), los antiespasmódicos son incluidos como agentes de primera línea en el tratamiento sintomático del dolor en pacientes con SII (acceso libre a través de <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-spanish-2015.pdf>).

#### ● STW 5 (FITOTERAPIA)

El STW 5 está compuesto por la combinación de extractos de 9 plantas diferentes. Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación han comprobado su acción sobre la motilidad digestiva, la sensibilidad visceral, la secreción ácida gástrica y la inflamación intestinal <sup>15</sup>. Su eficacia se ha demostrado especialmente en la dispepsia funcional <sup>16</sup> pero también existe un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, contra placebo, en pacientes con SII, en el que se evidenció una mejoría significativa del dolor abdominal en el grupo que tomaba STW 5 <sup>17</sup>.

Hoy en día, la fitoterapia ha venido a enriquecer el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento sintomático de los pacientes con SII y podría considerarse como una opción complementaria al tratamiento espasmolítico.

#### ● FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN RECEPTORES DE SEROTONINA

La serotonina es una excelente diana terapéutica en pacientes con trastornos funcionales digestivos. Los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> causan un enlentecimiento del tránsito y de la secreción intestinal, a la vez que disminuyen el tono y tránsito cólicos. Por el contrario, los agonistas de los receptores 5-HT<sub>4</sub> son capaces de acelerar el vaciamiento

gástrico, mejorar la acomodación del fundus, favorecer el tránsito del intestino delgado y del colon, y posiblemente disminuir la sensibilidad visceral. Por tanto, los primeros estarían indicados en pacientes con SII-D y los segundos en SII-E. En el caso del dolor abdominal, los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> podrían tener un efecto beneficioso; desgraciadamente, fármacos como el alosetrón nunca llegaron a estar disponibles en España debido a su retirada del mercado por favorecer la aparición de la colitis isquémica<sup>18</sup>. Otro antagonista 5-HT<sub>3</sub>, ramosetrón, también ha demostrado su eficacia sobre dolor y diarrea en pacientes con SII-D<sup>19</sup>. Este fármaco no ha sido comercializado en Europa. Además en un estudio clínico no fue superior a un espasmolítico clásico como es meveberina<sup>20</sup>.

### ◉ FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA SECRECIÓN INTESTINAL

#### Linaclotida

Linaclotida actúa estimulando los receptores del subtipo C de la guanilato-ciclasa que estimula la producción de monofosfato de guanosina cíclica (GMPC), que, a su vez, activa una cascada de acontecimientos intracelulares que resultan finalmente en la secreción transepitelial de iones Cl<sup>-</sup> y K<sup>+</sup> desde los enterocitos, aumentando el arrastre pasivo de agua a la luz del intestino. Su efecto es local y tras su administración oral apenas se detectan niveles en sangre. Linaclotida incrementa el flujo de electrolitos a través de la pared intestinal, acelera el tiempo de tránsito intestinal y, de forma interesante, reduce la hiperalgesia visceral. De esta actividad dual, sobre el estreñimiento y el dolor abdominal, se deriva la eficacia de linaclotida en el tratamiento de los pacientes con SII-E<sup>21</sup>.

En dos ensayos clínicos fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo se evaluó el número de pacientes que experimentaron

una mejoría del dolor y de las molestias de al menos el 30% y el número de pacientes que consiguió un alivio considerable o completo de todos los síntomas del SII-E durante al menos 6 de las 12 semanas de tratamiento<sup>22,23</sup>. Uno de los estudios también examinó los efectos de linaclotida tras 26 semanas de tratamiento<sup>24</sup>. Se consiguieron dichos objetivos en ambos estudios. Además, después de 26 semanas de tratamiento, los resultados demostraron mejoría en el dolor en más del 50% de los pacientes. Un metaanálisis posterior refuerza la eficacia de linaclotida en el SII-E<sup>25</sup>.

### ◉ FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES OPIOIDES

#### Eluxadolina

Eluxadolina actúa de manera local en el intestino mediante su actividad mixta en los receptores opioides: agonista de receptores  $\mu$  y antagonista de receptores  $\delta$ . Un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, evaluó la eficacia de eluxadolina en el SII-D. La proporción de pacientes que mejoró tanto del dolor abdominal como de la diarrea fue significativamente mayor en los que recibieron eluxadolina 100 mg dos veces al día que en los que recibieron placebo, a las 12 y a las 26 semanas. Otros síntomas, tales como la hinchazón y la urgencia defecatoria, así como la calidad de vida también mejoraron con eluxadolina. Su efecto adverso más frecuente es el estreñimiento, pero hay que destacar que apareció pancreatitis aguda en 5 de los 2.425 pacientes<sup>26</sup>. El factor de riesgo fundamental para desarrollar pancreatitis parece ser la ausencia de vesícula biliar, por tanto está contraindicado en enfermos con colecistectomía previa, y también en casos de pancreatopatías o abuso de alcohol.

## AGENTES QUE ACTÚAN A NIVEL CENTRAL

### ● AGENTES PSICOTROPOS Y TERAPIAS PSICOLÓGICAS

Diversos ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado la eficacia de los antidepresivos en el SII, y en especial sobre el dolor abdominal<sup>27,28</sup>. Además, se ha observado que los antidepresivos (y posiblemente las intervenciones psicológicas) puede actuar sobre la neuroplasticidad (y la pérdida neuronal atribuida a un trauma psíquico), mejorando la neurogénesis y contribuir a la recuperación del bienestar psicológico<sup>29</sup>.

#### Agentes psicotropos

En el SII se han ensayado cuatro tipos diferentes de psicofármacos: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de recaptación de serotonina-noradrenalina y antipsicóticos atípicos.

#### **Antidepresivos tricíclicos (ATC)**

Los ATC son los psicofármacos que han sido más ampliamente estudiados en el manejo de los pacientes con SII<sup>30</sup>. Sus efectos beneficiosos se basan en su capacidad para modular la percepción del dolor a nivel central. Sus efectos secundarios más frecuentes se derivan de sus propiedades anticolinérgicas (estreñimiento, taquicardia, retención urinaria y xerostomía) y de sus efectos centrales (insomnio, agitación y pesadillas nocturnas). No obstante, estos efectos adversos se minimizan al ser utilizados a dosis bajas, inferiores a las precisas para obtener efectos antidepresivos. Los ATC están especialmente indicados en pacientes con SII y diarrea que no responden a otros tratamientos.

#### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

Los ISRS pueden ser de utilidad en los trastornos funcionales digestivos debido a diversas razones: a) disminuyen la sensibilidad visceral; b) mejoran la sensación de bienestar global; c) poseen propiedades ansiolíticas; d) potencian el efecto analgésico de otros agentes como los ATC y e) actúan como tratamiento de posibles comorbilidades psiquiátricas. Los ISRS pueden estar indicados en pacientes con SII sin estreñimiento que no mejoran con otras medicaciones<sup>31,32</sup>.

#### **Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN)**

Este grupo terapéutico incluye la venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina. Así, la duloxetina ha sido estudiada en pacientes con SII: a dosis de 60 mg/día demostró su efectividad en el control del dolor y mejoró la consistencia de las deposiciones, con un efecto positivo sobre la calidad de vida y la productividad laboral. Algunos pacientes abandonaron el estudio por presentar estreñimiento como efecto secundario<sup>33</sup>. La venlafaxina es un IRSN que mejora la acomodación postprandial y disminuye la sensibilidad rectal a la distensión<sup>34</sup>.

#### **Antipsicóticos atípicos**

Algunos antipsicóticos, a dosis más bajas que las empleadas para el tratamiento del trastorno bipolar y la esquizofrenia, pueden ser de utilidad en el tratamiento de los trastornos funcionales digestivos (solos o en combinación con antidepresivos) debido a sus propiedades analgésicas y sus efectos sedantes y ansiolíticos. La quetiapina es un agente antipsicótico atípico con efectos dopaminérgicos que a dosis de 25-100 mg/día logra mejorar los síntomas del SII y del dolor abdominal funcional en pacientes que no han respondido al tratamiento con antidepresivos<sup>35</sup>.

### Terapias psicológicas

Diferentes modalidades de psicoterapia han demostrado su utilidad en pacientes con SII. Entre ellas se incluyen las terapias cognitivo-conductuales, técnicas de relajación, terapias psicodinámicas interpersonales, meditación e hipnoterapia. Entre sus objetivos están establecer un modelo racional de enfermedad, atenuar los efectos de una respuesta exagerada al estrés, modificar las respuestas psicológicas maladaptativas (ansiedad, catastrofismo, sentimientos de culpa o vergüenza) y modificar los comportamientos negativos ante los síntomas (agorafobia, búsqueda persistente de pruebas diagnósticas, etc). Todas ellas han demostrado ser eficaces en el manejo de síntomas graves y refractarios<sup>36,37</sup>.

### Terapias dirigidas a la modulación de la microbiota

La hipótesis de que determinadas alteraciones en la microbiota intestinal y/o estados de inflamación de bajo grado puedan desempeñar un papel relevante en algunos pacientes con SII, ha conducido al desarrollo de estrategias que incluyen antibióticos, prebióticos, probióticos y simbióticos.

En lo que se refiere a los antibióticos, la rifaximina –cuya absorción es muy escasa– ha demostrado su eficacia tanto en los síntomas globales (ganancia terapéutica del 8-13%), como en el hinchazón abdominal (ganancia terapéutica del 4-8%) en pacientes con SII-D con predominio de diarrea<sup>38,39</sup>. Por tanto, su indicación fundamental no es el dolor abdominal, aunque puede asociarse a otros fármacos como coadyuvante. El tratamiento debe repetirse de manera periódica, con una media de tres meses, ya que la duración de sus efectos es limitada<sup>40</sup>.

Es importante recordar que los diferentes probióticos tienen distintas propiedades y, por tanto, actúan de manera diversa en los síntomas individuales del SII. Se ha comprobado cómo algunos probióticos, incluyendo *Lactobacillus GG*, *L. Plantarum*, *L. acidophilus*, *L casei*, así como la mezcla de varios de VSL#3 y *Bifidobacterium animalis*, proporcionan alivio de algunos síntomas del SII tales como hinchazón, flatulencia y estreñimiento. Pocos productos, sin embargo, han demostrado ser capaces de proporcionar un alivio sintomático global, especialmente del dolor abdominal. Entre ellos, destacan los ensayos realizados con *Bifidobacterium infantis*<sup>41</sup>.

Desde un punto de vista teórico los prebióticos y los simbióticos podrían ser de utilidad en el SII, pero las evidencias clínicas son escasas<sup>42</sup>. En cualquier caso, en pacientes con dolor abdominal moderado o intenso, deberían asociarse a otros fármacos con mayor actividad analgésica.

### ELECCIÓN Y ORGANIZACIÓN DE LAS DISTINTAS TERAPIAS PARA EL DOLOR DEL SII

No hay ninguna terapia que sea eficaz en todos los pacientes con SII. Por tanto, es imprescindible buscar la terapia adecuada para cada paciente, o la asociación de los tratamientos precisos. Desgraciadamente, por motivos obvios (y comerciales), no hay estudios que comparen la eficacia y la seguridad de las distintas alternativas. Las recomendaciones vertidas en los algoritmos de tratamiento, revisiones y guías de práctica clínica están basadas fundamentalmente en las experiencias y opiniones de expertos. La elección y el orden de utilización dependerán de tres factores fundamentales:

1. El subtipo de SII.

2. Su gravedad global, y la de los síntomas individuales.
3. El fracaso de tratamientos previos.

Por tanto, la elección y adecuación temporal de las distintas terapias no sigue, ni puede seguir, un esquema rígido si no que debe adecuarse de manera individual. En la **figura 3** se expone un algoritmo (tan arbitrario como cualquier otro) con la intención de ayudar al médico práctico en el tratamiento del dolor del SII.

## Documentos operativos

### SECUENCIA DE ACTUACIÓN PARA OBTENER ALIVIO DEL DOLOR ABDOMINAL ASOCIADO AL SII

#### 1. RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

- Establecer el diagnóstico.
- Explicar de forma somera la naturaleza y mecanismos que explican los síntomas (apoyarse en esquemas, dibujos, que faciliten la comprensión).
- Tranquilizar e informar sobre la naturaleza benigna del cuadro.
- Interrogar acerca de alimentos que puedan precipitar o empeorar los síntomas.
- Investigar entorno socio-familiar y factores emocionales causantes de estrés o disconfort psicológico y su influencia sobre los síntomas.
- Valorar posibles comorbilidades psiquiátricas (ansiedad, depresión...).

#### 2. MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

- Dieta saludable (ver recomendaciones dietéticas en páginas informativas para pacientes en [www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)).
- Ejercicio físico moderado, pero regular.

- Estilo de vida saludable: dieta mediterránea, horas de sueño suficientes, actividades al aire libre, evitar la vida sedentaria, uso racional de antibióticos...

#### 3. ESPASMOLÍTICOS

- La **tabla 1** refleja los espasmolíticos más utilizados en España en el tratamiento del SII, así como sus nombres comerciales, dosis y vías de administración.

#### 4. FITOTERAPIA

- La fitoterapia (STW-5) se contempla como una opción complementaria al tratamiento espasmolítico, especialmente en los pacientes con «gas y distensión abdominal» como síntomas prominentes.

#### 5. ANTIBIÓTICOS Y/O PROBIÓTICOS

- Ante la falta de respuesta, valorar la asociación de antibióticos (ej: rifaximina) y/o probióticos a los tratamientos anteriores, especialmente si presentan diarrea y/o hinchazón abdominal (Ver apartado “terapias dirigidas a la modulación de la microbiota”).

#### 6. AGONISTAS DE GMPC

Si la respuesta a los puntos 1-4 es insuficiente o no adecuada, valorar la administración de activadores de GMPC, especialmente en casos de estreñimiento asociado a sensación de dolor/distensión abdominal, por sus efectos secretagogos y el bloqueo de nociceptores sensibles a la distensión visceral.

#### 7. ANTIDEPRESIVOS

- Ante el fracaso de las medidas anteriores ensayar la administración de antidepresivos. A dosis inferiores a las necesarias para el tratamiento de la depresión, elevan el umbral de percepción visceral.



- IRSS/IRSN en caso de estreñimiento y tricíclicos en caso de diarrea.

Fármaco	Mecanismo de acción	Tipo de SII	Dosis/día recomendada inicialmente	Presentaciones
Amitriptilina	ADT	SII-D	10-25 mg	10 mg; 25 mg; 75 mg
Desipramina	ADT	SII-D	50-150 mg	10 mg; 25 mg; 50 mg; 75 mg; 100 mg; 150 mg
Paroxetina	IRSS	SII-E	10-30 mg	10 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg
Citalopram	IRSS	SII-E	10-30 mg	20 mg*; 30 mg
Duloxetina	IRSN	SII-E o D	60 mg	30 mg, 60 mg
Venlafaxina	IRSN	SII-E o D	25-37,5 mg	25 mg; 37,5 mg; 50 mg; 75mg; 150 mg

ADT: Antidepresivos tricíclicos. IRSS: Inhibidores de recaptación de serotonina IRSN: Inhibidores de recaptación de serotonina-noradrenalina.  
\*Comprimidos ranurados: permiten la dosificación de 10 mg la primera semana.

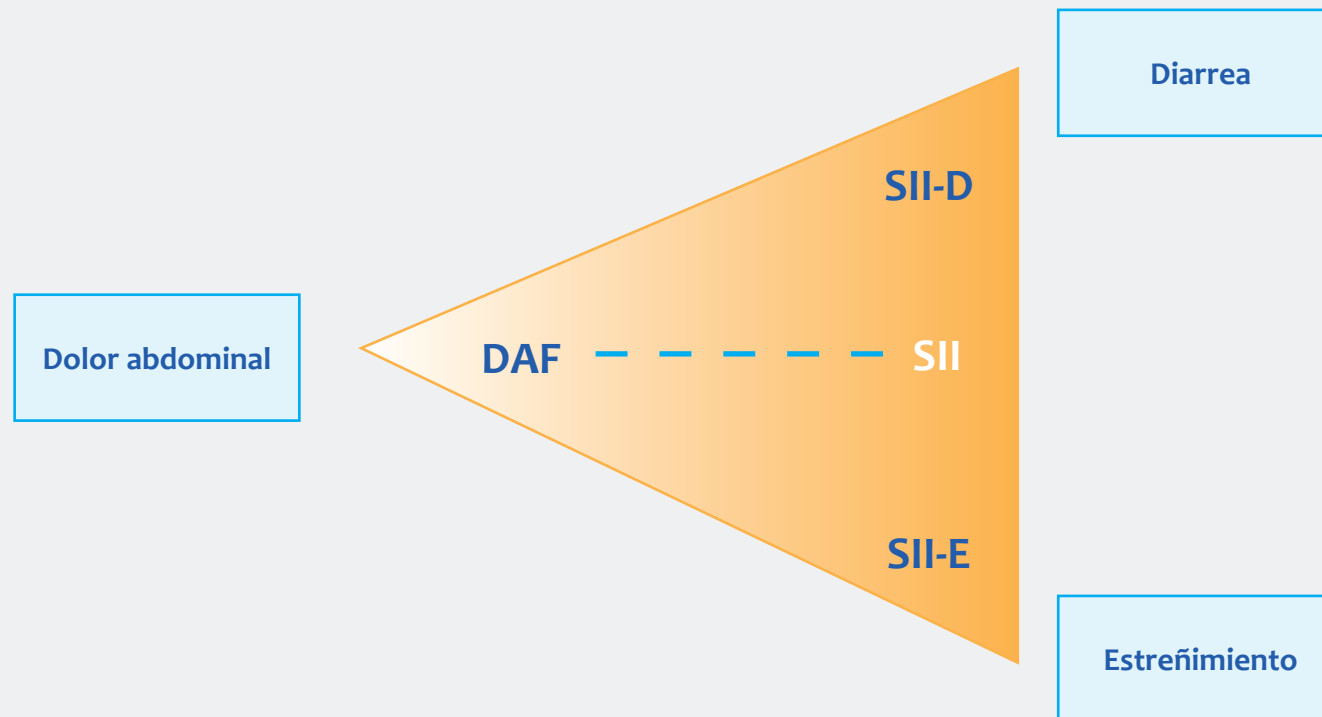
## 8. TERAPIAS PSICOLÓGICAS

Requieren la colaboración de psicólogos y/o psiquiatras.

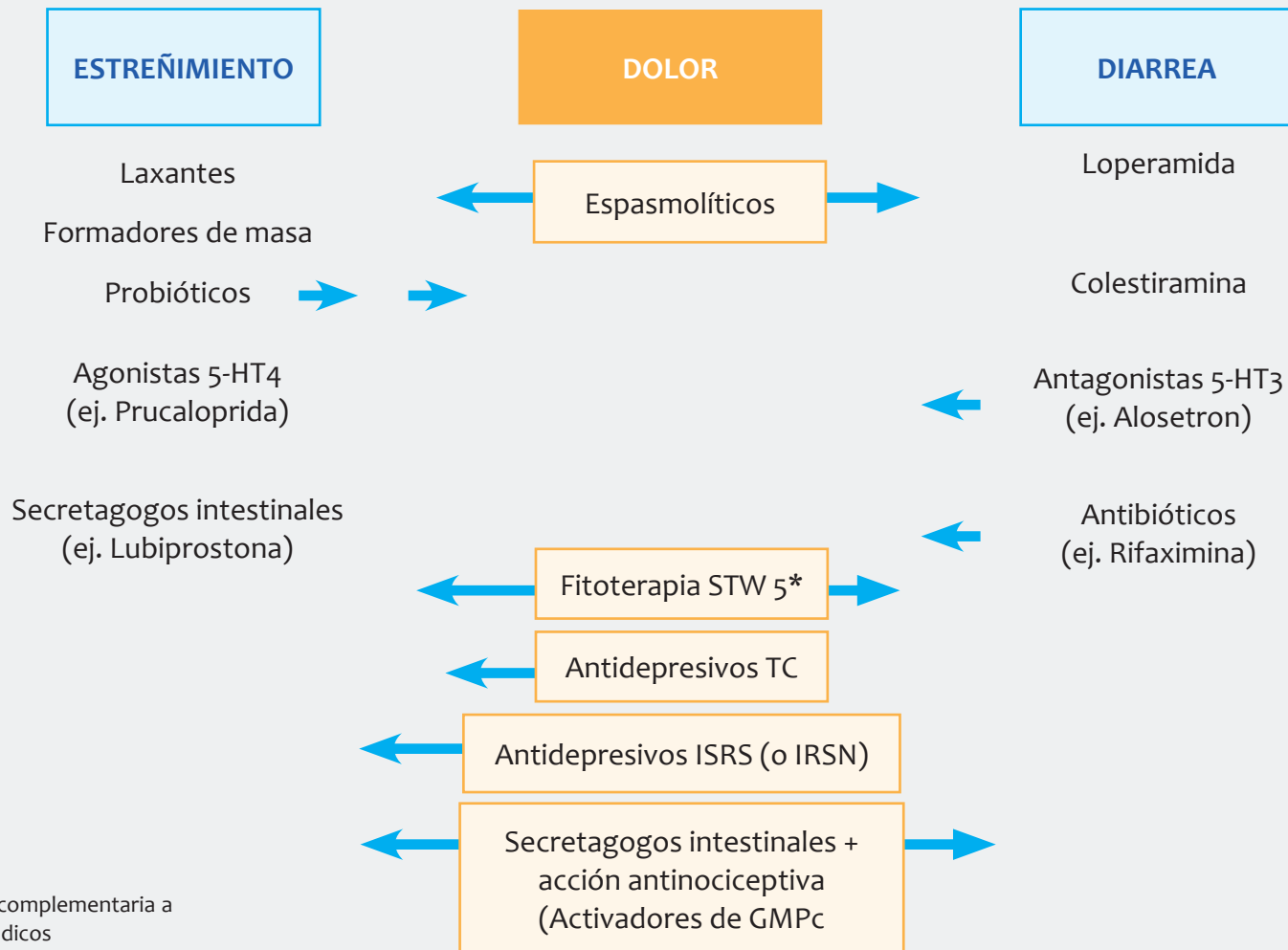
- Técnicas de relajación.

- Cognitivo-conductual.
- Psicodinámica.
- Meditación.
- Hipnosis.

**FIGURA 1. LA PRESENCIA DE DOLOR EN EL ABDOMEN ES OBLIGATORIA PARA CONSIDERAR QUE UN PACIENTE PADECE SII**

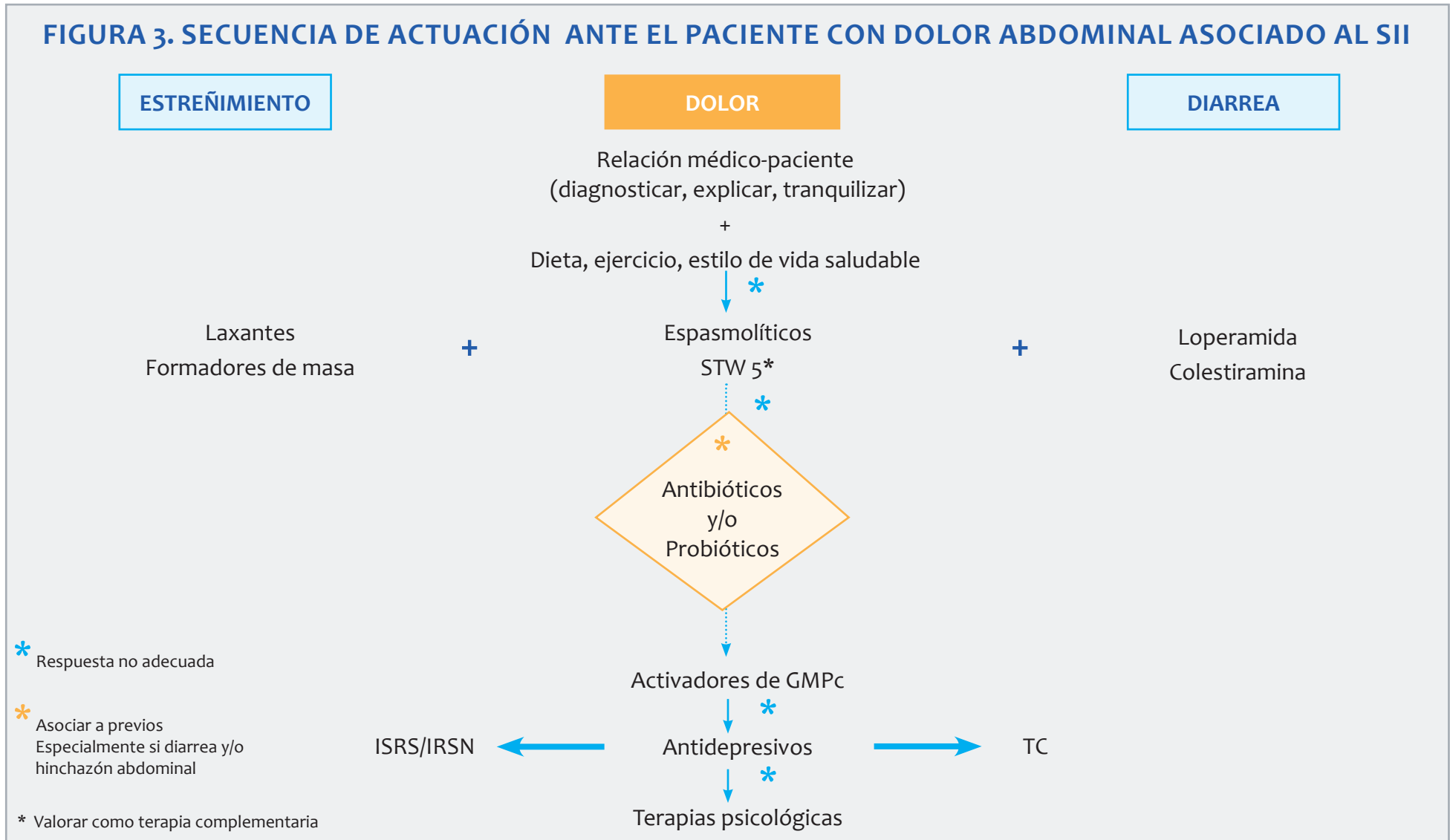


**FIGURA 2. RECURSOS FARMACOLÓGICOS PARA EL MANEJO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE, DE ACUERDO AL SUBTIPO DOMINANTE**



\* Valorar como terapia complementaria a los agentes antiespasmódicos

FIGURA 3. SECUENCIA DE ACTUACIÓN ANTE EL PACIENTE CON DOLOR ABDOMINAL ASOCIADO AL SII



**TABLA 1. NOMBRES COMERCIALES Y DOSIS DE LOS FÁRMACOS ESPASMOLÍTICOS MÁS UTILIZADOS EN ESPAÑA PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

	Nombre comercial	Dosis
Bromuro de butilescolamina	Buscapina	10 mg/8h
Bromuro de cimetropro	No disponible	
Bromuro de otilonio	Spasmocetyl	40 mg/8h
Bromuro de pinaverio	Eldicet	50 mg/8h
Mebeverina	Duspatalin	135 mg/8h
Trimebutina	Polibutin	100 mg/8h

## TABLA 2. CUESTIONARIOS PARA EVALUAR LA CVRS EN PACIENTES CON SII<sup>43</sup>

### CUESTIONARIOS GENÉRICOS

SF-36 (*Short-Form 36*).

Perfil de Impacto de la Enfermedad (*Sickness Impact Profile, SIP*).

Índice de Bienestar General Psicológico (*Psychological General Well-Being Index, PGWB*).

### CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

Cuestionario de Calidad de Vida del Síndrome del Intestino Irritable (*Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Questionnaire, IBSQOL*).

Medida de la Calidad de Vida del Síndrome del Intestino Irritable (*Irritable Bowel Síndrome-Quality of Life Measure, IBS-QOL*).

Cuestionario de Calidad de Vida de los Trastornos Funcionales Digestivos (*Functional Digestive Disorder Quality of Life Questionnaire, FDDQL*).

Cuestionario del Síndrome del Intestino Irritable (*Irritable Bowel Syndrome Questionnaire, IBSQ*).

Síndrome del Intestino Irritable-36 (*Irritable Bowel Syndrome-36, IBS-36*).

Escala Breve de Salud (*The Short Health Scale, SHS*).

Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (*Gastrointestinal Symptoms Rate Scale, GSRS*).

## Recursos necesarios

[Se especifican de forma somera los recursos mínimos para desarrollar el protocolo].

Se trata de un protocolo destinado a guiar la asistencia clínica y a estructurar la toma de decisiones relacionadas con el manejo clínico del dolor abdominal asociado al SII en práctica habitual. Por este motivo, es adaptable a los recursos específicos de cada centro.

### LOCAL

La prescripción de fármacos dirigidos al control del dolor abdominal asociado al SII se realiza en centros sanitarios del ámbito público o privado, con las garantías de seguridad que comporta la legislación vigente. Algunos de los productos referidos en el protocolo se dispensan sin receta médica.

### PERSONAL

El manejo clínico del SII se lleva a cabo esencialmente por médicos de familia en Centros de Salud, especialistas en Aparato Digestivo y médicos internistas. Excepcionalmente pueden ser atendidos por médicos de Urgencia (urgenciólogos), cuando el dolor abdominal es percibido con una magnitud desproporcionada a la naturaleza y pronóstico de la condición clínica que lo origina, especialmente en pacientes con ansiedad o depresión. Psicólogos, psiquiatras y enfermeras también participan del proceso.

## MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

La aplicación del protocolo únicamente precisa de:

- Infraestructura adecuada para la prescripción de fármacos dirigidos al control del dolor (incluyendo psicótropos y moduladores de la percepción visceral), en las condiciones de seguridad estipuladas por la legislación.
- Material ordinario de laboratorio para estudios básicos de hematimetría, bioquímica, hemostasia, inmunología y microbiología, dirigidos a la detección de cualquier signo de alarma (por ej: anemia o ferropenia, elevación de proteína C reactiva (PCR), serología de enfermedad celíaca, calprotectina elevada en heces... etc), cuya presencia obligaría a la aplicación de otros protocolos destinados a la exclusión de organicidad.

## RECURSOS ECONÓMICOS

- El protocolo no comporta la utilización de recursos económicos específicos, salvo los contemplados en la cartera de Servicios de los Centros de Salud y hospitales públicos o privados que atienden pacientes con SII.

## APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES

- El tratamiento del SII implica en ocasiones la colaboración de profesionales de otras disciplinas diferentes de las mencionadas en el apartado de “personal”. Así, en casos seleccionados puede ser necesario el concurso de psicólogos o psiquiatras (ya mencionados

con anterioridad), así como de dietistas-nutricionistas capacitados para asesorar, monitorizar y vigilar los efectos de algunas dietas, especialmente cuando implica la exclusión de alimentos que el propio paciente identifica como agentes que precipitan o exacerban el dolor abdominal (FODMAPs, gluten, lactosa, etc).

## ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO

- El SII es una condición clínica que con frecuencia requerirá la validación del diagnóstico por parte de un especialista en Aparato Digestivo, y en no pocas ocasiones, por expertos en trastornos funcionales digestivos que asisten a estos pacientes en consultas monográficas. Se asume que el gastroenterólogo actuará como consultor en una proporción significativa de casos en quienes las medidas iniciales señaladas en el protocolo (dieta, ejercicio, estilo de vida saludable...) no hayan obtenido una respuesta satisfactoria y/o cuando se requiera la exclusión de una dolencia orgánica.
- La administración de espasmolíticos con propiedades analgésicas, fitoterapia, antibióticos (ej: rifaximina), y/o probióticos es decisión y potestad del médico de familia, internista y gastroenterólogo, de forma indistinta.
- La decisión de prescribir fármacos con propiedades secretagogas y/o moduladoras de la percepción visceral (ej: psicofármacos) es igualmente compartida por todos los sectores mencionados, pero a menudo será necesario contrastar esta decisión con gastroenterólogos expertos, que deben asumir su liderazgo en el manejo integral de esta patología, especialmente los casos que revisten mayor complejidad o que requieran de intervención psicológica avanzada.

- Investigar aspectos relativos al entorno sociofamiliar, laboral o emocional que puedan estar modulando al alza la percepción sintomática de los pacientes con SII es competencia de cualquier profesional que atiende a estos pacientes. El médico de familia es quien mejor conoce a su paciente y puede y debe participar activamente en este proceso.

## Sistema de registro

- El protocolo queda abierto a la posibilidad de un registro de casos en REDcap-AEG que permita explorar de un modo prospectivo sus diferentes dimensiones y diseñar estudios prospectivos orientados a mejorar los niveles de evidencia y la calidad de las recomendaciones establecidas en el mismo.

## Evaluación del protocolo

Los profesionales de Centros de Salud y hospitales públicos o privados que se adhieran a este protocolo asistencial podrán evaluar su cumplimiento mediante el análisis de indicadores apropiados. A su vez, el resultado de las diferentes terapias indicadas puede medirse mediante cuestionarios de CVRS adecuados para medir la percepción sintomática, el impacto de los síntomas sobre el bienestar psicológico, la preocupación que suscitan en el paciente y su interferencia con las actividades cotidianas (Tabla 2)<sup>43</sup>.



## Bibliografía

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
2. 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.
3. 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.
4. Mearin F, Peña E, Balboa A. Importancia de la dieta en el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol. Gastroenterol Hepatol* 2014;37:302-10.
5. 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.
6. Boehn L, Stoersrud S, Liljebo TM, Lindfors P, Toernblom H, Simren M. A Randomized, controlled trial comparing a diet low in FODMAPs with traditional dietary advice in patients with IBS. *Gastroenterology* 2015;149:1399-1407.
7. Molina-Infante J, Serra J, Fernández-Bañares F, Mearin F. Dieta con bajo contenido en FODMAP para el síndrome del intestino irritable: luces y sombras. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39:55-65.
8. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017;13:36-45.
9. Johannesson E, Simren 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.
10. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 1):S1-35.
11. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61. Mueller-Lissner S, Tytgat GN, Paulo LG, Quigley EM, Bubeck J, Peil H, et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1741-8.
12. Clavé P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J. 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.
13. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, rando-

- mized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1285-1292.
14. Wegener T, Wagner H. The active components and the pharmacological multi-target principle of STW 5 (Iberogast). *Phytomedicine* 2006;13(Suppl. 5):20-35.
  15. Gundermann K, Godehardt E, Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv Ther* 2003;20:43-9.
  16. Madisch A, Holtmann G, Plein K. 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.
  17. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangell AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-40.
  18. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1202-11.
  19. Lee KJ, Kim NY, Kwon JK, Huh KC, Lee OY, Lee JS, et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:1098-1104.
  20. Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010;138:886-95.
  21. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010;139:1877-86.
  22. Quigley EMM TJ, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, et al. Randomised clinical trial: efficacy of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation – an analysis of two double-blind, placebo-controlled phase 3 trials based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49-61.
  23. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
  24. 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;11:1084-92.
  25. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242-53.

26. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:1169-80.
27. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
28. 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.
29. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
30. 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.
31. Masand PS, Pae CU, Krulewicz 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.
32. 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. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:423-8.
33. Chial HJ, Camilleri M, Ferber I, Delgado-Aros S, Burton D, McKinzie S, et al. Effects of venlafaxine, buspirone, and placebo on colonic sensorimotor functions in healthy humans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:211-8.
34. Grover M, Dorn SD, Weinland SR, Dalton CB, Gaynes BN, Drossman DA, et al. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2009;54:1284-91.
35. 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.
36. Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg GK, Eriksson HT. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015;21:11439-49.
37. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
38. 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.

39. 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.
40. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind comparison of the probiotic bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome (IBS): symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
41. Ford AC, Quigley EM, 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.
42. Mearin F, Balboa A, Perelló A. Calidad de vida en el Síndrome de intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27 (Suppl 3 ):24-31.

## Abreviaturas

- ⦿ ATC: antidepresivos tricíclicos.
- ⦿ DF: diarrea funcional .
- ⦿ EF: estreñimiento funcional.
- ⦿ FODMAP: dieta exenta de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.
- ⦿ GMPc: monofosfato de guanosina cíclica.
- ⦿ H/D-AF: hinchazón/distensión abdominal funcional.
- ⦿ IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina.
- ⦿ ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- ⦿ SII-E: SII y estreñimiento.
- ⦿ SII: síndrome del intestino irritable.
- ⦿ TFI: trastorno funcional intestinal.