

## Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones

José María Remes-Troche\*

### RESUMEN

Aunque se desconoce la causa del síndrome de intestino irritable, en la actualidad se cree que esta enfermedad se origina por múltiples causas entre las que participan varios agentes que interactúan produciendo alteraciones sensitivas y motoras dentro del sistema nervioso entérico. Las infecciones, los trastornos emocionales y la dieta son algunos de los factores que más se han relacionado con estas alteraciones. La probabilidad de que las alteraciones en la flora entérica o microbiota puedan jugar un papel en la patogénesis del síndrome de intestino irritable ha comenzado a atraer la atención científica, a raíz de la descripción del síndrome de intestino irritable posinfeccioso, el papel del sobrecrecimiento bacteriano y la prescripción de antibióticos y probióticos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable. En esta revisión se analiza la información más relevante acerca de los aspectos más novedosos de la fisiopatología del síndrome de intestino irritable y su relación con las infecciones.

**Palabras clave:** intestino irritable, antibióticos, probióticos, prebióticos, infecciones.

### ABSTRACT

Although it is not clearly known what causes irritable bowel syndrome (IBS), it has been proposed that this disease has a multifactorial etiology in which multiple agents interact to produce motor and sensory disturbances in the enteric nervous system. Infections, emotional disorders and diet are some of the factors that have been associated with IBS. The probability that the alterations in the intestinal flora or microbiota may play a role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), has begun to attract scientific attention recently, following the description of post-infectious IBS, the role of bacterial overgrowth and the use of antibiotics and probiotics in the management of IBS. This review discusses the most relevant information about innovative aspects of the pathophysiology of IBS and its relationship to infection.

**Key words:** irritable bowel, antibiotics, probiotics, prebiotics, infections

**E**l síndrome de intestino irritable es un trastorno heterogéneo que puede afectar de 10 a 20% de la población.<sup>1</sup> Debido a su alta prevalencia, la cronicidad de sus síntomas y su repercusión en la calidad de vida, sus costos son enormes.<sup>2,3</sup> Por ejemplo, múltiples estudios han mostrado que los pacientes con síndrome

de intestino irritable utilizan más los servicios de salud (más consultas, más exámenes de laboratorio, más medicamentos, e incluso más cirugías), que los pacientes con enfermedades orgánicas sin síndrome de intestino irritable.<sup>4,5</sup> Otro hecho relevante es que la mayoría de los sujetos que padecen este trastorno se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida, lo que afecta considerablemente su productividad.<sup>6</sup> Después que se diagnostica este problema, 75% de los sujetos permanece sintomático al menos por un promedio de cinco años.<sup>7</sup> Todos estos factores contribuyen a que el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes sea elevado, y por ejemplo los costos directos e indirectos en Estados Unidos por tratamiento del síndrome de intestino irritable son cercanos a los 30 mil millones de dólares por año.<sup>8,9</sup>

En este trabajo se revisa la información más relevante acerca de los aspectos más novedosos de la fisiopatología del síndrome de intestino irritable y su relación con las infecciones.

\* Investigador titular de tiempo completo, Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana.

Correspondencia: Dr. José María Remes-Troche. Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide s/n, Veracruz 91400, Ver. Correo electrónico: joremes@uv.mx  
Recibido: 21 de febrero 2012. Aceptado: mayo 2102.

Este artículo debe citarse como: Remes-Troche JM. Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. Med Int Mex 2012;28(5):461-472.

### Definición y aspectos epidemiológicos del síndrome de intestino irritable en México

La definición más reciente es la basada en los criterios de Roma III. Estos criterios señalan que el síndrome de intestino irritable es un trastorno funcional intestinal en el que el dolor o malestar abdominal se asocia con cambios en el hábito intestinal o alteraciones en la defecación.<sup>10</sup> La manifestación principal es dolor o malestar abdominal crónico, asociado con alteraciones en el hábito intestinal, como: estreñimiento o diarrea y a otros síntomas gastrointestinales como distensión abdominal y sensación de inflamación (96%), evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo. En la actualidad se reconocen cuatro subtipos según el comportamiento del hábito intestinal: síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento, síndrome de intestino irritable mixto y síndrome de intestino irritable no clasificable.

Una condición particular de este síndrome es la inestabilidad de los síntomas, heterogeneidad y sobreposición con otros trastornos funcionales gastrointestinales como, por ejemplo: dispepsia funcional (28-57%), pirosis funcional (56%), dolor torácico funcional de probable origen esofágico (27%) y trastornos anorrectales (8-10%).<sup>11-14</sup> Aún más, existe asociación con otros trastornos funcionales no gastrointestinales, como: fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor pélvico crónico, trastornos de la articulación témporo-mandibular y cistitis intersticial (21-61%).

La prevalencia del síndrome de intestino irritable en nuestro país es similar a lo reportado en la bibliografía mundial y, al menos, existen tres trabajos. Uno realizado con voluntarios universitarios en el Distrito Federal en el que, mediante un cuestionario con los criterios de Roma II, se encontró una prevalencia de 35.5% (IC 95% 30.4-41.0).<sup>15</sup> Otro estudio que utilizó el mismo cuestionario se realizó en población abierta del estado de Tlaxcala y mostró una prevalencia de síndrome de intestino irritable de 16.0% (IC 95% 12.9-19.5).<sup>1</sup> Uno más se efectuó en población abierta de la ciudad de Veracruz, que reportó una prevalencia de 16.7%.<sup>16</sup> Los subtipos más comunes encontrados son: síndrome de intestino irritable asociado con estreñimiento y síndrome de intestino irritable mixto. Al igual que en otros países, la prevalencia de esta enfermedad es mayor en mujeres que en hombres y más común entre los 30 y 50 años de edad.

### Fisiopatología del síndrome de intestino irritable y el papel de los agentes infecciosos

Aunque no se conoce cuál es la causa del síndrome de intestino irritable, en la actualidad se cree que esta enfermedad es de origen multifactorial en la que interactúan varios factores que alteran la sensación y motores del sistema nervioso entérico. Las infecciones, los trastornos emocionales y la dieta son algunos de los factores más relacionados con estas alteraciones.

Los agentes infecciosos han cobrado relevancia en los últimos años y este nuevo paradigma es muy interesante pero controvertido. La probabilidad de que la flora entérica o microbiótica puede jugar un papel en la patogénesis del síndrome de intestino irritable ha comenzado a atraer la atención científica, a pesar de que existen pruebas que sugieren un vínculo entre estos:

1. Existe evidencia epidemiológica de que los antibióticos pueden predisponer a síndrome de intestino irritable o a exacerbaciones del mismo.
2. Existe evidencia epidemiológica, clínica y experimental para la aparición de síntomas de síndrome de intestino irritable posterior a infecciones.
3. Evidencias experimentales y clínicas demuestran que existe inflamación de bajo grado (quizá provocada por bacterias lumenales) en pacientes que padecen síndrome de intestino irritable.
4. Múltiples trabajos demuestran que el síndrome de intestino irritable puede estar asociado con el sobrecrecimiento bacteriano intestinal o algunos otros cambios en la flora intestinal y que estas alteraciones son reversibles con tratamiento con antibióticos no absorbibles.
5. Hay evidencia que indica que la manipulación de la flora intestinal con probióticos puede disminuir los síntomas del síndrome de intestino irritable.

**Abuso de antibióticos y síndrome de intestino irritable.** La prescripción inadecuada de antibióticos, situación a la que se expone nuestra población general, se ha asociado con la aparición de los síntomas gastrointestinales. Los antibióticos representan la causa más común y significativa de alteración de la microbiota intestinal.<sup>17</sup> El potencial de un agente antimicrobiano para afectar la flora intestinal radica en varios factores como: espectro de su actividad, dosis, farmacocinética y tiempo de administración. Así, pues, por ejemplo, los antibióticos contra bacterias

grampositivas y gramnegativas tienen mayor efecto en la flora intestinal.<sup>17</sup> Respecto a su vía de administración es importante recalcar que la vía parenteral no está exenta de afectar la microbiota porque muchos de estos medicamentos (ceftriaxona) pueden excretarse en la bilis y la saliva. En el Cuadro 1 se mencionan algunos efectos en la flora intestinal de los antibióticos de prescripción más común.

Aunque no es el objetivo de esta revisión, el ejemplo más importante acerca del abuso de antibióticos y enfermedades digestivas lo representa la infección por *Clostridium difficile*, una infección caracterizada por diarrea aguda que, en algunos casos, su morbilidad y mortalidad son elevadas. Otro efecto descrito posterior a la administración de antibióticos es la disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de los colonocitos, un mecanismo asociado con la diarrea por antibióticos. También se ha descrito que posterior a la ingestión de antibióticos disminuyen las beta-glicosidasas de origen bacteriano, grupo de enzimas indispensable para la digestión y degradación de productos como la soya.<sup>17</sup>

Respecto a la evidencia del abuso de antibióticos y aparición de síntomas digestivos, existe un estudio tipo

encuesta realizada a 421 sujetos en una institución de atención primaria en el Reino Unido que recibieron antibióticos incluso durante cuatro meses. En ese estudio se demostró que el tratamiento con antibióticos se asoció estrechamente con el incremento de síntomas de síndrome de intestino irritable de hasta tres veces más que los sujetos que no tomaron antibióticos (RM 3.7).<sup>18</sup>

Aunque los efectos en la flora intestinal de los antibióticos es evidente, es importante recalcar que este no es el único factor. Las condiciones de vida, como el desarrollo en un medio socioeconómico favorable y sin deficiencias higiénicas, también son un factor de riesgo que, según algunos autores, predisponen con mayor frecuencia a condiciones alérgicas y de baja tolerancia inmunitaria que pone a los pacientes en riesgo de infecciones gastrointestinales.

## 2. Síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

Aunque este concepto resulta ser novedoso desde el punto de vista de solidez científica, hace más de 40 años McKendrick y Read<sup>19</sup> reportaron por primera vez la aparición de síntomas gastrointestinales de forma tardía después de episodios de gastroenteritis agudas bacteriológicamente

**Cuadro 1.** Efecto de algunos antibióticos frecuentemente usados en la flora intestinal

Antibiótico	Efecto sobre Enterobacterias	Efecto sobre Enterococos	Efecto sobre Anaerobios	Efecto sobre <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterias</i>	Días para normalizar la flora intestinal post-administración
Ampicilina	↓↓	↓↓	↓↓	↓	Se desconoce
Ampicilina-sulbactam	↓	↓	↓	↓	14
Amoxicilina	↓		↓	Se desconoce pero incrementa <i>Candida</i> sp.	Se desconoce
Amoxicilina-ácido clavulánico	---	---	---	Se desconoce	Se desconoce
Cefixima	↓↓	↓	↓↓	Disminuye <i>Bifidobacterias</i>	14
Cefotaxima	↓		---	Se desconoce	Se desconoce
Ceftazidima	↓	---	---	Disminuye <i>Lactobacilos</i>	Se desconoce
Ceftriaxona	↓↓	↓↓	↓	Disminuye <i>Bifidobacterias</i>	28
Ciprofloxacina	↓↓	↓↓	↓	Incrementa <i>Candida</i> sp	7
Imipenem-cilastatina	↓↓	↓↓	↓↓	Disminución de <i>Lactobacilos</i> y <i>Bifidobacterias</i>	14
Metronidazol	---	---	---	Sin cambios importantes	Se desconoce
Norfloxacina	↓↓	---	---	Se desconoce	14
Ofloxacina	↓↓	↓	---	Disminuye <i>Lactobacilos</i> e incrementa <i>Candida</i> sp	Se desconoce
Piperacilina	↓		↓	Se desconoce	Se desconoce
Tetraciclina	---	---	---	Disminuye <i>Lactobacilos</i>	Se desconoce
Tinidazol	---	---	---	Sin cambios importantes	Se desconoce

↓↓ = Supresión importante (> 4 log<sup>10</sup> UFC/g heces); ↓ = supresión moderada (2-4 log<sup>10</sup> UFC/g heces), --- = sin cambios significativos

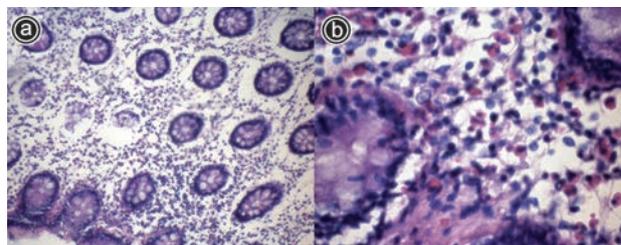
confirmadas. Desde entonces, múltiples estudios han confirmado la existencia de este padecimiento muy peculiar. En una revisión sistemática, Thabane y su grupo<sup>20</sup> concluyeron que el riesgo global de padecer síndrome de intestino irritable se incrementa incluso seis veces más después de una gastroenteritis bacteriana en sujetos jóvenes. Otros factores asociados con el síndrome de intestino irritable postinfeccioso son: el hecho de haber tenido fiebre prolongada (más de 72 horas) durante el episodio de gastroenteritis, el género femenino y la coexistencia de ansiedad y depresión.

Quizá el estudio más relevante al respecto es el publicado por Marshall y sus colaboradores en 2006,<sup>21</sup> en donde se describe la incidencia del síndrome de intestino irritable postinfeccioso en una cohorte de 2,069 sujetos residentes del condado de Walkerton, Canadá, que ingirieron agua potable contaminada con *E. coli* 0157:H7 y *Campylobacter jejuni* y a quienes dos años después del episodio agudo se les evaluó la incidencia de síndrome de intestino irritable con los criterios de Roma I. En ese estudio se demostró que la prevalencia de síndrome de intestino irritable en sujetos con evidencia de gastroenteritis aguda fue de 36.2%, en sujetos con sospecha de gastroenteritis fue de 27.5% y en un grupo control sólo de 10.1% ( $p=0.0001$ ). Lo importante de este grupo de investigadores es que han seguido esta cohorte de pacientes hasta ocho años después del episodio y demostraron que la incidencia de síndrome de intestino irritable disminuyó 15.4%, pero permanece significativamente mayor que la población control (RM 3.12; 95% CI 1.99 - 5.04).<sup>22</sup> Otro dato importante de esta cohorte es que pudo identificarse que los individuos con síndrome de intestino irritable postinfeccioso tienen predisposición genética, específicamente para dos genes localizados en la región del TLR9 (que codifica proteínas que reconocen antígenos bacterianos), un gen en la región CDH1 (que codifica proteínas responsables de mantener las uniones estrechas intercelulares) y un gen más para IL-6.<sup>23</sup>

El agente natural de la infección no parece conferir un riesgo adicional, e incluso se ha asociado el mismo riesgo con bacterias y virus. Por ejemplo, el grupo de investigación de Marshall,<sup>24</sup> en una cohorte de 197 sujetos infectados de forma aguda por un virus parecido al Norwalk que tuvieron gastroenteritis, encontró que 19% de los pacientes infectados a los dos años tuvieron síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

El papel de las parasitosis en el síndrome de intestino irritable también es controvertido y mucho se ha dicho que quizá algunos parásitos sean responsables de síntomas atribuibles a síndrome de intestino irritable. Un estudio que resulta muy interesante es el realizado por Wensaas KA y sus colaboradores<sup>25</sup> en Noruega en donde posterior a un brote de giardiasis ( $n=1250$ ) se reportó que a tres años ( $n=818$ ), 45.3% de los pacientes tuvieron síndrome de intestino irritable (RR 3.31, IC 95% 2.80-3.92), 19.3% dispepsia funcional (RR 3.37, IC 95% 2.55-4.45) y 46.2% síntomas atribuibles a síndrome de fatiga crónica (RR 3.80, IC 95% 3.18-4.532). Esto es interesante porque existe una alta prevalencia de síndrome de intestino irritable asociada con otros trastornos funcionales. Aunque algunos parásitos como *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* y *Blastocytis hominis* pueden estar asociados con los síntomas crónicos gastrointestinales que pueden simular síndrome de intestino irritable, se desconoce si en ausencia de esos parásitos también puede desencadenarse síndrome de intestino irritable.

**Inflamación de bajo grado y síndrome de intestino irritable.** El mecanismo asociado con el síndrome de intestino irritable postinfeccioso, al parecer, es la perpetuación de una respuesta inflamatoria de bajo grado que persiste a lo largo del tiempo.<sup>26</sup> En esta respuesta, la liberación de citocinas, el incremento de linfocitos intraepiteliales y la infiltración por mastocitos y eosinófilos (Figura 1) en la mucosa yeyunal y colónica (incluso en las capas más profundas en donde se localizan las terminaciones nerviosas) juegan un papel fundamental. No obstante, no debe olvidarse que el síndrome de intestino irritable es una



**Figura 1.** Biopsia de colon de un paciente con síndrome de intestino irritable postinfeccioso secundario a Rotavirus. Se aprecia en el panel A (10x, hematoxilina-eosina) abundante infiltrado inflamatorio en las criptas y glándulas colónicas. En el panel B (40x, hematoxilina-eosina) se aprecia un abundante infiltrado inflamatorio por eosinófilos (más de 40 por campo). Estos hallazgos se han descrito en sujetos con síndrome de intestino irritable postinfeccioso (Fotografías originales Dr. José María Remes Troche).

enfermedad multifactorial, en donde los síntomas postinfecciosos explican algunos casos de síndrome de intestino irritable (incluso 7%) y que otros mecanismos, como la predisposición genética y las alteraciones psicológicas, pueden explicar los síntomas en otros casos.<sup>27</sup>

Sin duda, la evidencia para el papel de la inflamación de la mucosa en el síndrome de intestino irritable proviene de estudios como el de Chadwick y sus coautores.<sup>28</sup> Estos autores evaluaron las muestras mucosas de colon de 77 pacientes con síndrome de intestino irritable y demostraron que 31 tuvieron inflamación microscópica y mediante inmunohistología encontraron incremento de linfocitos intraepiteliales y de células CD3+ y CD25+ en la lámina propia, todo esto como muestra de activación de mecanismos inmunitarios.<sup>28</sup> Es atractivo pensar que estos cambios inflamatorios pueden resultar de la exposición a antígenos bacterianos o a componentes de los alimentos.<sup>29,30</sup> Puede existir una predisposición a una respuesta inflamatoria intraluminal exagerada; esto se basa en los estudios que han demostrado la existencia de polimorfismos de genes que codifican para la producción de citocinas antiinflamatorias.

**Alteraciones en la flora entérica y sobrepoblación bacteriana.** Varios estudios han demostrado la existencia de cambios en la flora colónica en pacientes con síndrome de intestino irritable cuando se comparan con sujetos normales; la relativa disminución en la población de bifidobacterias es el hallazgo más consistente.<sup>31</sup> Estos hallazgos no siempre se encuentran y los métodos empleados no han sido siempre los mismos. Existe evidencia que sugiere que puede haber aumento de especies que producen más gas<sup>32,33</sup> y cambios en la fermentación de ácidos grasos y en la descomposición de ácidos biliares.

Hace poco renació el interés en el estudio de la participación de las bacterias como responsables del síndrome de intestino irritable, como consecuencia de la hipótesis de que existe un sobrecrecimiento de bacterias hasta en 80% de los pacientes que sufren síndrome de intestino irritable.<sup>34-37</sup> Este nuevo paradigma, aún muy controvertido, sugiere que el sobrecrecimiento bacteriano puede estar asociado con anomalías en la función motora del intestino delgado y ser la causa de los síntomas (sobre todo distensión-inflamación abdominal) y, más aún, que la erradicación de esta sobrepoblación bacteriana con antibióticos no absorbibles (neomicina, rifaximina) se acompaña de disminución de los síntomas superior a 80%.<sup>34-37</sup> En la

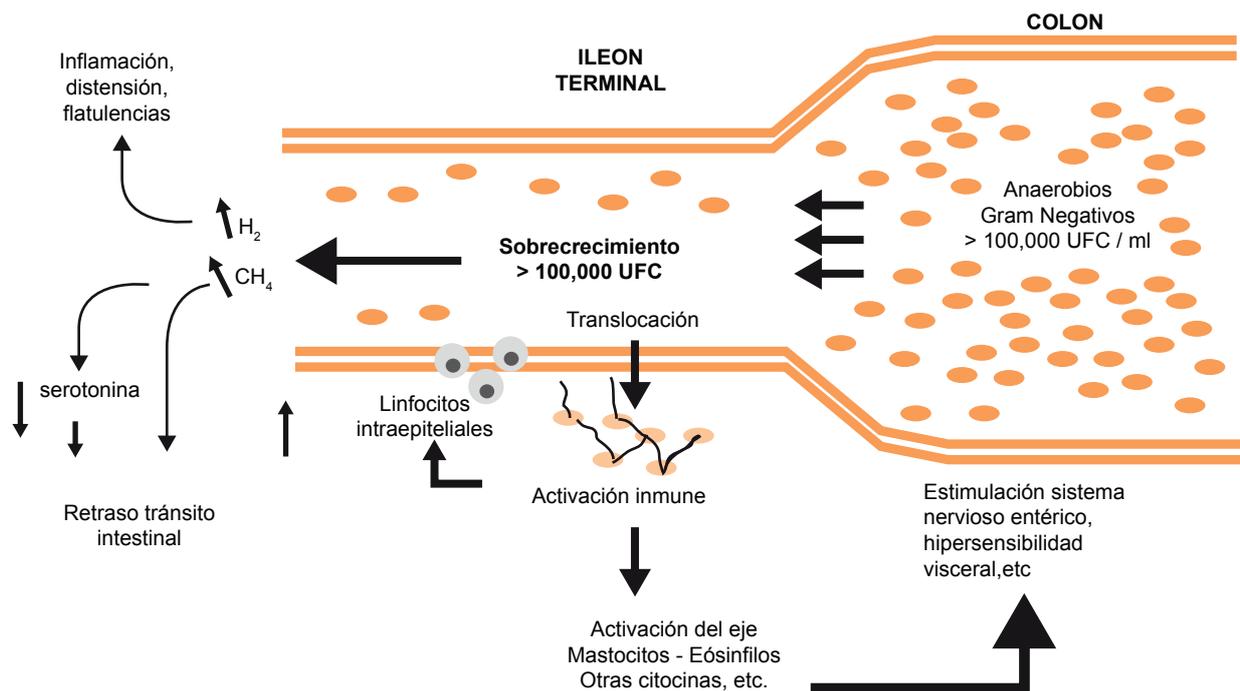
Figura 2 se ilustran cuáles pudieran ser los mecanismos fisiopatológicos asociados con el síndrome de intestino irritable y el sobrecrecimiento bacteriano.

Si bien no es claro si la sobrepoblación bacteriana es causa o consecuencia de las alteraciones motoras, los estudios fisiopatológicos realizados por Pimentel y sus colaboradores han demostrado que los sujetos con sobrepoblación bacteriana tienen un número significativamente menor (68%) de complejos de la fase III del complejo motor migratorio y que su duración es menor cuando se compara con voluntarios sanos.<sup>36</sup>

Quizá el estudio más completo para evaluar el papel del sobrecrecimiento de bacterias en el síndrome de intestino irritable fue el realizado por Posserud y sus colegas<sup>38</sup> en donde a 162 sujetos con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, de acuerdo con los criterios de Roma II, se les hicieron pruebas de aliento con lactulosa, manometría antro duodenal, aspirado y cultivo duodenal. Si bien en ese estudio la prevalencia de sobrepoblación bacteriana mediante cultivo (definición de > de 100,000 UFC) en sujetos con síndrome de intestino irritable no fue diferente a los sujetos normales (6 vs 4%) cuando se hizo un subanálisis con puntos de corte menor, como más de 10,000 UFC y más de 5,000 UFC en el cultivo, se demostró que la prevalencia de sobrecrecimiento fue mayor en los pacientes con síndrome de intestino irritable que en los controles, 24 vs 4% (p=0.02) y 43 vs 13% (p=0.002), respectivamente. Este hallazgo es sumamente importante porque demuestra que los pacientes con síndrome de intestino irritable, efectivamente, tienen incremento en la flora patógena intestinal.

El estudio seminal publicado por Pimentel y sus colaboradores<sup>37</sup> consistió en un ensayo clínico controlado doblemente cegado en el que se compararon 400 mg t.i.d de rifaximina contra placebo durante 10 días en 87 sujetos con diagnóstico de síndrome de intestino irritable. El estudio demostró que la administración de rifaximina fue superior que el placebo (p=0.020). Al inicio, estos resultados recibieron múltiples críticas porque se cuestionó la reproducibilidad de los datos, se utilizó un patrón de referencia imperfecto para el diagnóstico de sobrepoblación, como las pruebas de aliento con lactulosa y la disminución de los síntomas y se evaluó a corto plazo con instrumentos que evalúan múltiples síntomas.

Sin embargo, los estudios posteriores demostraron que la administración de rifaximina a pacientes debidamente



**Figura 2.** Mecanismos fisiopatológicos asociados con sobrecrecimiento bacteriano y síndrome de intestino irritable.

seleccionados, como los que se quejan primordialmente de distensión abdominal o pertenecen al grupo de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, puede ser una medida muy efectiva.

En dos estudios multicéntricos (TARGET 1 y 2) en los que se trató a 1,260 sujetos que se compararon con dosis de 550 mg t.i.d de rifaximina vs placebo durante 14 días y con seguimiento a 12 semanas se demostró el porcentaje de pacientes libres de síntomas, que fue significativamente mayor en el grupo que recibió rifaximina ( $p=0.001$ ).<sup>39</sup> El alivio global de síntomas a las cuatro semanas fue de 40.7 vs 31.7%,  $p < 0.001$ , en los dos estudios combinados. Del mismo modo, más pacientes en el grupo de rifaximina que en el grupo placebo tuvieron un alivio adecuado de la sensación de distensión abdominal (40.2% contra 30.3%,  $p < 0.001$ ). La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos.

Hace poco, en un metanálisis de cinco estudios que incluyó a 1,803 sujetos, se estableció que el porcentaje de pacientes que mejoran con el tratamiento con rifaximina fue mayor que con placebo.<sup>40</sup> De acuerdo con ese metanálisis, la administración de rifaximina fue más eficaz que placebo para la disminución global de síntomas del síndro-

me de intestino irritable (RM = 1.57, IC 95% = 1.22-2.01; ganancia terapéutica = 9.8%; número necesario a tratar (NNT) = 10.2).<sup>40</sup> También se demostró que la rifaximina fue significativamente mejor para el alivio de la distensión abdominal cuando se comparó con el placebo (RM = 1.55, IC 95% = 1.23-1.96; ganancia terapéutica = 9.9%; NNT = 10,1). Los efectos adversos fueron similares entre los pacientes tratados con rifaximina o placebo en todos los estudios incluidos en este metanálisis. Los eventos adversos más comunes (AES) ( $\leq 10\%$ ) con rifaximina fueron: cefalea, infección respiratoria superior, náuseas, faringitis, diarrea y dolor abdominal. Así, pues, el número necesario a tratar asociado con rifaximina es similar al que ofrecen otros tratamientos, como los antiespasmódicos, bloqueadores de canales de calcio y relajantes del músculo liso.

Hace poco, Pimentel y su grupo<sup>41</sup> demostraron que en los pacientes con síndrome de intestino irritable que requieren retratamientos con rifaximina por falla al primer tratamiento, la probabilidad de disminución de los síntomas se incrementa de forma importante sin aparición de resistencias bacterianas. En este estudio se revisaron 522 expedientes clínicos de sujetos con síndrome de intestino irritable y se encontró que 71 pacientes recibieron, al menos,

un retratamiento con rifaximina. De estos, 48 recibieron el segundo tratamiento, 22 el tercer tratamiento, siete cuatro tratamientos distintos, y cuatro cinco tratamientos.<sup>41</sup> Más de 75% de los pacientes que inicialmente reaccionaron a la rifaximina también lo hicieron a cualquier nuevo tratamiento y, aún más, se demostró una reducción significativa en los sucesivos retratamientos. Además, no hubo ningún cambio en la duración del beneficio (tiempo medio entre tratamientos) con cada retratamiento. Así, pues, en este estudio se concluye que en la práctica clínica el retratamiento con rifaximina tiene éxito hasta cinco veces sin disminución de la duración o el efecto.

Si bien inicialmente se indicó neomicina por sus propiedades de antibiótico no absorbible, en la actualidad el medicamento más apropiado es la rifaximina. Ésta es un antibiótico oral no absorbible, análogo semisintético de la rifamicina, con un anillo piridimidazol que evita su absorción gastrointestinal.<sup>42,43</sup> La rifaximina se une de manera irreversible a la subunidad beta de la polimerasa de ARN e inhibe la síntesis del ARN bacteriano y la síntesis de proteínas.<sup>44-47</sup> La rifaximina tiene mínima absorción gastrointestinal (0.4%), lo que se asocia con un efecto local en el intestino en los agentes patógenos enterales y bajo riesgo de efectos adversos (0.7 a 2%). La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro, con actividad contra bacterias enterales grampositivas y gramnegativas, incluidas las aerobias y anaerobias. Después de su administración por vía oral actúa localmente en el intestino, donde alcanza concentraciones mucho más altas que las inhibitorias mínimas de los enteropatógenos intestinales. El 97% de la dosis se excreta en la evacuación. No se ha observado resistencia bacteriana con relevancia clínica al antibiótico en los más de 20 años de prescripción en Europa, ni hay evidencia de colitis por *Clostridium difficile* en pacientes tratados con rifaximina.<sup>44-47</sup>

**Probióticos y prebióticos en pacientes con síndrome de intestino irritable.** El término probiótico (del griego pro, en favor, y biosis, vida) se refiere a microorganismos vivos, apatógenos, que al ser ingeridos ejercen una influencia positiva en la salud y la fisiología del huésped.<sup>48</sup> Las características que los probióticos deben reunir y por las que ejercen un beneficio son:<sup>49</sup>

- \* Capacidad de adherencia a la mucosa e inhibición de la adherencia de bacterias patógenas.
- \* Mejoría de la función de barrera del epitelio.
- \* Secreción de bacteriocinas.

- \* Acidificación del colon por la fermentación de nutrientes.
- \* Acciones inmunomoduladoras.
- \* Alteración de la mucosa en respuesta al estrés.
- \* Resistencia a la digestión por el ácido gástrico y la bilis.
- \* Capacidad de colonizar el tubo gastrointestinal.
- \* En caso de síndrome de intestino irritable disminución de la hipersensibilidad visceral.
- \* Tener origen humano.

La acción benéfica de la flora intestinal también puede estimularse por alimentos no absorbibles (prebióticos) que favorecen al huésped al estimular de forma selectiva el crecimiento y la actividad de una o más bacterias en el colon.<sup>50,51</sup> Los criterios que deben reunir son: *a)* resistencia a la acidez gástrica, hidrólisis enzimática y absorción gastrointestinal; *b)* fermentación por la microflora intestinal; *c)* estimulación selectiva del crecimiento, y *d)* actividad de bacterias intestinales que contribuyen a la salud y bienestar del huésped.

Aunque por lo regular son compuestos seguros y con mínimos efectos secundarios, excepcionalmente se reportan efectos adversos como: incremento de los síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, náusea y dolor epigástrico), epistaxis, ansiedad y dolor torácico. Otros efectos más raros son las infecciones en pacientes inmunocomprometidos.<sup>52,53</sup>

Existen diversos ensayos clínicos acerca de la efectividad de los probióticos en el síndrome de intestino irritable (Cuadro 2); sin embargo, los resultados son controvertidos, algunos con efectos benéficos<sup>54,55</sup> y otros sin poder demostrar que son superiores al placebo en el síndrome de intestino irritable.<sup>56,59</sup> Nifkar y colaboradores<sup>60</sup> realizaron un metanálisis de ocho estudios en pacientes con síndrome de intestino irritable tratados con probióticos que valoraron los estudios con adecuada calidad metodológica y basados en el diagnóstico establecido por los criterios de Roma. Se evaluaron 1,011 pacientes que recibieron probióticos o placebo de manera aleatoria. La mejoría clínica en el grupo de pacientes que recibieron probióticos fue de 53.1% (292/550) y en el grupo placebo de 44.9% (167/372). La razón de momios para la mejoría clínica en los estudios fue de 1.22 (IC 95%: 1.07- 1.04). Se concluyó, mediante estos resultados, que los probióticos disminuyen los síntomas al

**Cuadro 2.** Resumen de ensayos clínicos aleatorizados de probióticos indicados como parte del tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable (continúa en la siguiente página)

<i>Estudio</i>	<i>Probiótico</i>	<i>Dosis (UFC/mL)</i>	<i>n= (Criterios Diagnósticos)</i>	<i>Duración del Tratamiento</i>	<i>Comentario</i>
Sinn et al <sup>61</sup>	L. acidophilus SDC 2012, 2013	2 × 10 <sup>9</sup>	40 (Roma III)	4	Disminución significativa de la inflamación y dolor abdominal (p = 0.011)
Sen et al <sup>57</sup>	L. plantarum 299V	5 × 10 <sup>7</sup>	12 (Roma II)	4	Sin mejoría sintomática
Niedzielin et al <sup>62</sup>	L. plantarum 299V	5 × 10 <sup>7</sup>	40	4	Disminución de síntomas asociados con el síndrome de intestino irritable (dolor, estreñimiento, diarrea, flatulencias): 95% vs 15% (p < 0.001)
Nobaek et al <sup>63</sup>	L. plantarum 299V	5 × 10 <sup>7</sup>	60 (Roma II)	4	Disminución significativa de las flatulencias: 44% vs 18% (p < 0.05)
Bausserman et al <sup>56</sup>	L. rhamnosus GG	1 × 10 <sup>10</sup>	50 niños (Roma II)	6	Sin mejoría comparado con placebo
Gawronska et al <sup>54</sup>	L. rhamnosus GG	3 × 10 <sup>9</sup>	37 niños (Roma II)	4	Disminución del dolor comparado con placebo: 33% vs 5.1% (p = 0.04)
O'Mahony et al <sup>55</sup>	L. salivarius UCC 4331	1 × 10 <sup>10</sup>	67 (Roma II)	8	Sin mejoría global comparado con placebo
Niv et al <sup>59</sup>	L. reuteri ATCC 55730	1 × 10 <sup>8</sup>	54 (Roma II)	24	Sin mejoría comparada con placebo
O'Mahony et al <sup>55</sup>	B. infantis 356724	1 × 10 <sup>10</sup>	67 (Roma II)	8	Disminución significativa del dolor abdominal, distensión y número de evacuaciones comparado con placebo (p < 0.05)
Whorwell et al <sup>64</sup>	B. infantis 356724	1 × 10 <sup>8</sup>	362 mujeres (Roma II)	4	Mejoría comparado con placebo (P < 0.01)
Guyonnet et al <sup>65</sup>	B. animalis DN 173010	1.2 × 10 <sup>10</sup>	274 (Roma II, solo síndrome de intestino irritable -E)	6	Aunque la calidad de vida y los síntomas digestivos con respecto a la basal, no hubo diferencia contra placebo
Enck et al <sup>66</sup>	E. coli DSM 17252	1.5 a 4.5 × 10 <sup>7</sup>	298 (Criterios de acuerdo a médicos de 1er contacto)	8	Disminución global de los síntomas y del dolor abdominal comparado con placebo: 18.4% vs 4.7%, 18.9% vs 6.67% (p < 0.001)
Kim et al <sup>67</sup>	VSL #3	4.5 × 10 <sup>11</sup>	25 (Roma II, solo síndrome de intestino irritable -D)	8	Disminución de la distensión abdominal (p = 0.046), no efecto sobre otros síntomas
Kim et al <sup>68</sup>	VSL #3	4.5 × 10 <sup>11</sup>	48 (Roma II)	4	Disminución de flatulencias (p = 0.011), retardo en el tránsito colónico (p = 0.05), falla en la disminución de síntomas de síndrome de intestino irritable, dolor y urgencia
Kajander et al <sup>69</sup>	L. rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, B. breve Bb99 and P. freudenreichii spp. shermanii JS	8-9 × 10 <sup>9</sup>	86 (Roma II)	20	Disminución significativa de los síntomas de síndrome de intestino irritable (dolor, distensión y borborrigmos) (p = 0.008)

**Cuadro 2.** Resumen de ensayos clínicos aleatorizados de probióticos indicados como parte del tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable (continuación)

Estudio	Probiótico	Dosis (UFC/mL)	n= (Criterios Diagnósticos)	Duración del Tratamiento	Comentario
Kajander et al <sup>70</sup>	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99 and <i>P. freudenreichii</i> spp. <i>shermanii</i> JS	8-9×10 <sup>9</sup>	103 (Roma I o II)	26	Disminución global de dolor, distensión y flatulencias (p < 0.015)
Williams et al <sup>71</sup>	<i>L. acidophilus</i> (NCIMB 30157 and NCIMB 30156), <i>B. lactis</i> (NCIMB 30172) and <i>B. bifidum</i> (NCIMB 30153)	2.5 × 10 <sup>10</sup>	52 (Roma II)	8	Disminución significativa en la intensidad y número de días con dolor, mejor calidad de vida comparado con placebo (p < 0.05)
Tsuchiya et al <sup>72</sup>	<i>L. helveticus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	10 mL t.i.d.	68 (Roma II)	12	Disminución del síntomas de síndrome de intestino irritable : 80% vs 10% (p < 0.01)
Drouault-Holowacz et al <sup>73</sup>	<i>B. longum</i> LA 101 (29%), <i>L. acidophilus</i> LA 102 (29%), <i>L. lactis</i> LA 103 (29%) and <i>S. thermophilus</i>	1 × 10 <sup>9</sup>	100 (Roma II)	4	Sin diferencias comparado con placebo
Hong et al <sup>74</sup>	<i>B. bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, <i>L. acidophilus</i> AD031 and <i>L. casei</i> IBS041	2 × 10 <sup>9</sup>	70 (Roma III)	8	Disminución significativa del dolor comparado con placebo (p = 0.045)

compararse con el placebo, aunque existen limitaciones en este metanálisis porque las características de los pacientes (edad, sexo, estilo de vida), dosis, cepas y duración del tratamiento son muy heterogéneas. Las cepas que más utilidad han demostrado para el control de los síntomas del síndrome de intestino irritable son: *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum* entre otras.

Hasta el momento, la información acerca de la indicación de prebióticos a pacientes con síndrome de intestino irritable es limitada y se están realizando estudios con: lactulosa, inulina, fructosa y sorbitol, que son carbohidratos que se absorben en escasa medida, alcanzan el colon y pueden actuar como sustratos para las bacterias intestinales. No obstante, su actividad osmótica puede promover diarrea y disminuir los síntomas asociados con estreñimiento.<sup>50,51</sup> De igual forma, la inulina y las oligofruktosas pueden incrementar la flatulencia en voluntarios sanos, lo que pudiera empeorar los síntomas de algunos sujetos con síndrome de intestino irritable. La posibilidad de respuesta favorable al combinarlos con los probióticos

aún es imprecisa, pero pudiera resultar una combinación muy benéfica.

## CONCLUSIONES

En los últimos años existe evidencia que demuestra que los agentes infecciosos, las alteraciones de la permeabilidad intestinal y la inapropiada intolerancia a los antígenos alimentarios juegan un papel fundamental en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable. Estos nuevos mecanismos plantean un nuevo abordaje terapéutico, como la indicación de antibióticos o agentes que modulen la respuesta inmunitaria intraluminal.

## REFERENCIAS

- López-Colombo A, Bravo-González D, Corona-Lopez A, et al. First community-based study of functional gastrointestinal disorders (FGID) in Mexico using the modular Rome II questionnaire. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl. 2): A508.

2. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119:654-660.
3. Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L, et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 134:860-868.
4. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:2108-2131.
5. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:7-26.
6. Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1987; 92:1282-1284.
7. Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: a five-year prospective study. *Lancet* 1987; 1:963-965.
8. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, et al. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1736-1741.
9. American Gastroenterological Association. The burden of gastrointestinal diseases. Bethesda, MD: American Gastroenterological Association, 2001.
10. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
11. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications. *Gastroenterology* 2002;122:1140-56.
12. Frissora CL, Koch KL. Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Curr Gastroenterol Reports* 2005;7:264-71.
13. Neumann H, Monkemuller K, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2008;26:243-7.
14. Mudipalli RS, Remes-Troche JM, Andersen L, Rao SC. Functional chest pain, esophageal or overlapping functional disorder. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:264.
15. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Robles-Diaz G, Morgan D. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006;24:342-7.
16. Valerio-Ureña J, Pérez-Sosa JA, Jiménez Pineda A, Cortázar-Benítez LF, Duarte-Velázquez ME, Prieto-Murguía EG y cols. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Méx* 2006;71 (Suppl 2):124.
17. Hawrelak JA, Mayer SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004, 9: 180-197.
18. Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:59-62.
19. McKendrick MW, Read MW. Irritable bowel syndrome-post-salmonella infection. *J Infect* 1994; 29:1-3.
20. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therp* 2007; 26:535-544.
21. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006 ;131(2):445-450.
22. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010 ;59(5):605-611.
23. Villani AC, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM, Franchimont D, Marshall JK. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138(4):1502-1513.
24. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(4):457-460.
25. Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, Mørch K, Eide GE, Rortveit G. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut* 2012;61(2):214-219.
26. Gwee KA; Leong YI, Graham C et al. The role of psychological and biological factors in post-infective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44: 400-06.
27. Borgaonkar MR, Ford DC, Marshall JK, Churchill E, Collins SM. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1026-32.
28. Chadwick V, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-83.
29. Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 2078-80.
30. Spiller RC. Role of nerves in enteric infection. *Gut* 2002; 51:759-62.
31. Bradley HK, Wyatt GM, Bayliss CE, Hunter JO. Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 1987; 23: 29-32.
32. Dear KL, Elia M, Hunter JO. Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome? *Dig Dis Sci* 2005; 50: 758.66.
33. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1187-9.
34. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small bowel bacterial overgrowth reduces symptom of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6.
35. Pimentel M, Chow E, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9.
36. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002;47:2639-2643.
37. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed antibiotic (rifaximin) on the symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:557-563.

38. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(6):802-8.
39. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364(1):22-32.
40. 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(1):28-35.
41. Pimentel M, Morales W, Chua K, Barlow G, Weitsman S, Kim G, Amichai MM, Pokkunuri V, Rook E, Mathur R, Marsh Z. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci* 2011; 56(7):2067-72.
42. Robins GW, Wellington K. Rifaximin: a review of its use in the management of traveller's diarrhoea. *Drugs*. 2005;65(12):1697-713.
43. Cremonini F, Lembo A. Rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(3):433-40.
44. Frissora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1271-81.
45. Fumi A, Katherine T. Rifaximin treatment for symptoms of irritable bowel syndrome. *Ann Pharmacother* 2008;42:408-12.
46. Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, Riopel L, Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2205-6.
47. Sharara Al, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, Elhadj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-33.
48. Schrezenemeir J, de Vrese M. Prebiotics, probiotics, and synbiotics approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361S-4S.
49. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:385-96.
50. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic micro- biota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-1.
51. Roberfroid M. Prebiotics the concept revisited . *J Nutr* 2007;137:830S-7S.
52. Adler SN. The probiotic agent *Escherichia coli* M-17 has a healing effect in patients with IBS with proximal inflammation of the small bowel. *Dig Liver Dis* 2006;38:713.
53. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, Amadini C, Campieri M. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002;34(suppl 2): S48-S53.
54. Garonska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajeska H. A randomized double- blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-84.
55. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
56. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
57. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lac- tobacillus plantarum* 299 v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002;47:2615-20.
58. O'Sullivan MA, O'Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Liver Dis* 2000;32:294-301.
59. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005;24:925-31.
60. Nifkar S, Rahimi R, Rahimi F, et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Col Rect* 2008;51:1775-80.
61. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714-2718.
62. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-1147.
63. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-1238
64. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
65. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475- 486.
66. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009;47:209-214.
67. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895-904.
68. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687-696.
69. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.
70. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-394.
71. Williams EA, Stimpson J, Wang D, et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:97-103.

72. Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, Kawakita S, Fesce E, Marotta F. Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis* 2004; 5:169-174.
73. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147-152.
74. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009;3:101-107.