



---

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

---

---

---

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

---

---



## Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable

Octavio Gómez-Escudero

### ANTECEDENTES

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

### Antiespasmódicos

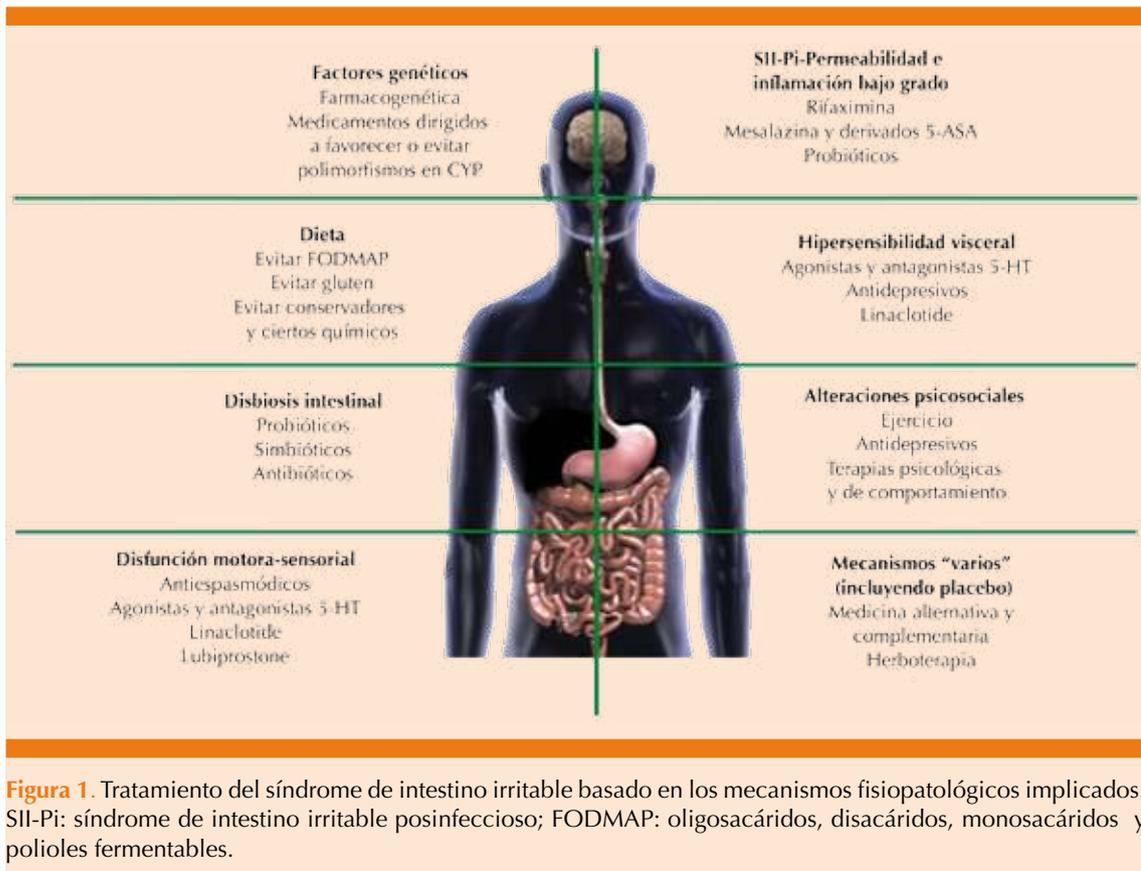
Los antiespasmódicos son un grupo de medicamentos que compiten con la acetilcolina en las terminaciones posganglionares parasimpáticas al inhibir la contracción del músculo liso.<sup>6,7</sup> Se dividen en varios subgrupos:

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

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

#### Correspondencia

octavio\_gomezmd@yahoo.com.mx



**Figura 1.** Tratamiento del síndrome de intestino irritable basado en los mecanismos fisiopatológicos implicados. SII-Pi: síndrome de intestino irritable posinfeccioso; FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

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

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

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



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

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

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

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

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

---

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

---

alivio estadísticamente significativo del dolor abdominal y distensión abdominal comparados con placebo (pinaverio, otilonio, cimetropio, trimebutina, rociverina y mebeverina), tres encontraron evidencia de alivio global de los síntomas (los tres con cimetropio) y dos mejoría de la función intestinal (uno con pinaverio, uno con cimetropio). Se asignó un nivel de evidencia grado II debido a la heterogeneidad entre estudios, y sin el sustento suficiente para concluir alivio global sintomático en el síndrome de intestino irritable.<sup>12</sup> La segunda revisión, publicada en 2008, incluyó 22 estudios que evaluaron al menos una semana de tratamiento activo con 12 diferentes antiespasmódicos, y se encontró evidencia consistente de eficacia con bromuro de otilonio (4 estudios), cimetropio (3 estudios), hioscina (3 estudios) y pinaverio (3 estudios), con riesgo relativo de persistencia de síntomas de 0.55 (0.31-0.97), 0.38 (0.20-0.71), 0.63 (0.51-0.78) y 0.47 (0.63-0.67), respectivamente. El número necesario a tratar (NNT) global fue de 5 (IC95% 4-9) y de acuerdo con cada antiespasmódico: 4.5 (otilonio), 3.0 (cimetropio), 3.5 (hioscina) y 3.0 (pinaverio). No se observó diferencia estadística con el placebo y otros antiespasmódicos. Los efectos secundarios más comunes fueron: resequedad de boca, mareo y visión borrosa, con un número necesario para dañar (NNH) de 17.5.<sup>13</sup>

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

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

---

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

---

---

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

---



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

### Aceite de menta

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

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

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

---

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

---

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

---

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

---

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

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



### Antagonistas 5-HT<sub>3</sub>: alosetrón, cilansetrón, ramosetrón, ondansetrón

Se han ensayado varios antagonistas 5-HT<sub>3</sub> con indicación en pacientes con síndrome de intestino irritable, incluidos: alosetrón, cilansetrón, ramosetrón y ondansetrón. La mayor evidencia proviene de los estudios con alosetrón, antagonista 5-HT<sub>3</sub> que induce la reducción del reflejo gastro-cólico y está aprobado en Estados Unidos solo para mujeres con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea severo, porque se ha asociado con formas graves de estreñimiento e incluso colitis isquémica, razón por la que la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) la retiró temporalmente en noviembre de 2000 y hoy día está restringido a un programa de prescripción de la misma agencia. Diversos estudios controlados han demostrado su efectividad en el alivio global de los síntomas, alivio adecuado del dolor y malestar abdominal, aumento de la consistencia fecal y reducción de la frecuencia de las evacuaciones.<sup>24</sup> Dos metanálisis recientes demostraron su eficacia en síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. El primero incluyó 10 estudios y 6,232 pacientes con RR de respuesta adecuada significativamente superior con alosetrón: 1.23 (1.15-1.32) para alivio del dolor y del malestar abdominal y 1.55 (1.40-1.72) para mejoría global.<sup>25</sup> En un metanálisis posterior de ocho estudios con distribución al azar, controlados con placebo (80% mujeres), conducido en centros terciarios o secundarios, el alosetrón, a dosis de 1 mg al día, fue superior a placebo en alivio global de síntomas, alivio de dolor o malestar abdominal en mujeres y en varones, con persistencia sintomática de 49% del grupo de alosetrón *versus* 64% del grupo placebo (RR=0.79, IC95% 0.69-0.90) y número necesario a tratar de 7.7. En este análisis el NNH fue 10 (IC95% 7-15) y 2.4% tuvo efectos secundarios severos, incluidos cuatro casos de colitis isquémica.<sup>23</sup>

---

El alosetrón es un antagonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, un subtipo de receptores dopaminérgicos ampliamente distribuidos en las neuronas entéricas del aparato digestivo y en las células enterocromafínicas y en las células del músculo liso intestinal.

---

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

del dolor durante el tratamiento de 12 semanas.<sup>26</sup> El segundo ensayo incluyó 576 mujeres con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (Roma III) y comparó ramosetrón 2.5 mg al día o placebo durante 12 semanas. Un número significativamente mayor de pacientes que recibieron alosetrón cumplieron los desenlaces primarios del estudio: mejoría global (50.7 vs 32%,  $p < 0.001$ , RR 1.58, NNT=6) y mejoría en la consistencia de las evacuaciones (40.8 vs 24.3%,  $p < 0.001$ ). Los desenlaces secundarios (dolor y mejoría en la calidad de vida) fueron significativamente mayores con ramosetrón ( $p = 0.001$  y  $p = 0.002$ , respectivamente).<sup>27</sup> Por último, ondansetrón es un antagonista 5-HT<sub>3</sub> prescrito con frecuencia para control del vómito severo asociado con quimioterapia y otros problemas clínicos que, a diferencia de los medicamentos previamente descritos, está disponible en nuestro país. Ondansetrón se evaluó en un estudio controlado con placebo durante cinco semanas en 120 pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea y concluyó que, titulado según la respuesta, mejoró la consistencia ( $p < 0.001$ ) y disminuyó la frecuencia ( $p = 0.02$ ) y urgencia de las evacuaciones ( $p < 0.001$ ), además de aliviar la distensión ( $p < 0.001$ ) y tuvo una respuesta sintomática mayor (RR 4.7, IC95% 2.6-8.5,  $p < 0.001$ ) al compararlo con placebo.<sup>28</sup> El nivel de evidencia y fuerza de la recomendación en el Consenso Mexicano de Antagonistas 5-HT<sub>3</sub> en general fue B1, fuerte a favor de la intervención.<sup>8</sup>

#### Agonistas 5-HT<sub>4</sub>: tegaserod, prucaloprida, mosaprida

Los agonistas de los receptores 5-HT<sub>4</sub> incrementan la motilidad colónica y la secreción de líquidos y electrolitos, por lo que pueden ser de utilidad en el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.<sup>7,8</sup> El agonista 5-HT<sub>4</sub> más estudiado durante muchos años ha sido tegaserod, en estreñimiento crónico idiopático y en síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento. Tegaserod ha demostrado ventajas en la mejoría global (NNT=14), alivio del dolor abdominal y mejoría en el hábito intestinal (NNT=20) en pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.<sup>29</sup> En la revisión sistemática y metanálisis de Ford, que incluyó 11 estudios y 9,242 pacientes, tegaserod (0.5-12 mg BID 4-20 semanas) se asoció con menor persistencia de síntomas comparado con placebo (55 vs 63.5%, RR 0.85, IC95% 0.80-0.90), con un número necesario a tratar de 10. El NNH fue 20.<sup>23</sup> En 2007, tegaserod se retiró de la mayor parte de los mercados internacionales debido a reportes de frecuencia estadísticamente mayor de efectos adversos cardiovasculares (0.11 vs 0.01%), que incluían infarto agudo de miocardio, angina de

---

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

---



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

Otros dos agonistas 5-HT<sub>4</sub> disponibles en México son prucaloprida y mosaprida. El primero ha demostrado beneficio en el estreñimiento crónico idiopático (NNT=6), pero no se ha evaluado en el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento. Existe poca evidencia de utilidad de mosaprida en el síndrome de intestino irritable y se ha limitado a mejoría en umbrales de dolor y percepción rectal en respuesta a baróstato tras la administración de mosaprida.<sup>31</sup>

### Laxantes: polietilenglicol

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

---

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

---

## Secretagogos

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

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

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

---

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

---



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

### Agonistas de canales de cloro tipo 2: lubiprostone

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

---

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

---

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

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

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

#### Antibióticos sistémicos y de acción local: rifaximina

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

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

---

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

---



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

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

#### **Antiinflamatorios e inmunomoduladores: mesalazina (mesalamina), esteroides**

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

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

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

---

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

---

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

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

#### Agentes que actúan en la absorción de sales biliares: colestiramina

Incluso 50% de los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, y la mayoría de quienes padecen síndrome de intestino irritable posinfeccioso, pueden tener malabsorción de ácidos biliares.<sup>56,57</sup> Se desconoce si la malabsorción es el defecto primario o si el tránsito intestinal acelerado ocasionan malabsorción de manera secundaria. Varias revisiones recientes describen múltiples mecanismos fisiopatológicos potenciales, incluidos el aumento en la permeabilidad de la mucosa, secreción aumentada a través del regulador de transmembrana de la fibrosis quística vía adenilato ciclasa, secreción de moco y alteraciones en la motilidad del colon.<sup>58,59</sup> Este grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable y malabsorción biliar puede beneficiarse con los medicamentos secuestradores de ácidos biliares como: colestiramina, colestipol, colesevelam, hidróxido de aluminio o ácido obeticolico. Sin embargo, la evidencia es indirecta<sup>59</sup> porque no hay estudios que evalúen, específicamente, la administración de colestiramina en síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea<sup>60</sup> y la disponibilidad de la prueba diagnóstica de malabsorción biliar (SeHCAT: ácido tauroselcolico selénico) es baja.

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

---

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

---



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

### Agonistas opioides selectivos y mixtos

Los agonistas de los receptores  $\mu$ -opioides disminuyen la peristalsis y aumentan la reabsorción de líquidos intestinales. El más conocido es loperamida, un agonista  $\mu$ -opioides periférico con propiedades antisecretoras que se prescribe con mucha frecuencia para tratar exacerbaciones de diarrea, a dosis de 2-16 mg al día. Dos estudios pequeños demostraron su utilidad en síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea.<sup>62,63</sup> En el primero de ellos se inició una dosis de 2 mg por la noche ajustando con base en la respuesta y durante cinco semanas fue superior a placebo en el control del dolor, urgencia y en mejoría de la consistencia de las evacuaciones.<sup>62</sup> En el segundo no hubo efecto en el dolor.<sup>63</sup> La eluxadolina es un medicamento de acción mixta: agonista  $\mu$ -opioides periférico y antagonista  $\delta$ -opioides. Este segundo efecto antagonista disminuye varios efectos secundarios asociados con el primer efecto con motilidad y sensibilidad visceral. En dos estudios recientes fase III (IBS3001 e IBS3002), 2,428 pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea se distribuyeron al azar para recibir eluxadolina, 75 o 100 mg dos veces al día o placebo, como desenlace primario se evaluó el alivio diario de dolor abdominal y mejoría en la consistencia de las evacuaciones en más de 50% de los días de tratamiento durante las primeras 12 semanas (desenlace FDA) y 26 semanas (desenlace EMA). El estudio IBS3001 continuó el tratamiento hasta 52 semanas. La eluxadolina fue superior a placebo en eficacia en ambos desenlaces: alivio del dolor abdominal y mejoría de la consistencia de las heces ( $p < 0.005$ ), menor número de evacuaciones diarias ( $p < 0.05$ ) y menor urgencia ( $p < 0.05$ ) al compararse con placebo,<sup>64,65</sup> con un número necesario a tratar combinado de alivio del dolor y mejoría en la consistencia de las evacuaciones de 8.<sup>65</sup> Un trabajo más reciente demostró la eficacia de eluxadolina en el control sintomático en pacientes con falla previa del tratamiento con loperamida.<sup>66</sup> El medicamento fue aprobado por la FDA en 2015 para tratamiento del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea;<sup>67</sup> sin embargo, este año la FDA emitió una alerta debido a mayor riesgo de pancreatitis aguda en pacientes previamente colecistectomizados, por lo que su administración está

---

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

---

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

### Antidepresivos

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

---

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

---

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



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

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

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

---

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

---

### Medicamentos en investigación

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

### Trasplante de microbiota fecal

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

---

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

---



## CONCLUSIONES

Si bien existen múltiples opciones terapéuticas dirigidas a tratar los principales síntomas del síndrome de intestino irritable, la compleja fisiopatología que implica múltiples vías de transmisión de dolor, receptores intestinales, interacción con microbiota intestinal, infecciones intestinales, activación inmunitaria, inflamación de bajo grado, permeabilidad intestinal e hipersensibilidad visceral, hace virtualmente imposible que un medicamento cubra todas las posibilidades de génesis de síntomas, por lo que un abordaje basado en cada mecanismo fisiopatológico parece ser el futuro del tratamiento. La evidencia actual apoya la prescripción de diferentes medicamentos, aunque el beneficio parece estar restringido a subgrupos de pacientes con subtipos de síndrome de intestino irritable y con síntomas particulares (**Cuadro 1**). Finalmente, el Consenso Mexicano de Síndrome de Intestino Irritable publicado recientemente<sup>8</sup> ofrece una revisión de los grados de evidencia para cada tratamiento (**Cuadro 2**), de acuerdo con el sistema GRADE.<sup>85,86</sup> Los medicamentos con evidencia surgida después del inicio del Consenso (por ejemplo, eluxadolina) no se consideraron.

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

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

**Cuadro 2.** Grados de evidencia para utilidad del tratamiento farmacológico de pacientes con síndrome de intestino irritable (sistema GRADE)<sup>85,86</sup>

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

## REFERENCIAS

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
2. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407
3. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:5151-63.
4. Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011 ;40: 21-43.
5. Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 772-81.
6. Ford AC, Talley NF. Irritable bowel syndrome. *BMJ* 2012; 345:e5836.
7. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 42-66.
8. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81: 149-67.
9. Camilleri M, Boeckstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut* 2017; 66: 966-7.
10. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 691-9.
11. Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *J Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 13-23.
12. Tack J, Fried M, Houghton LA, et al. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 183-205.
13. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al. Effect of fiber, antispasmodics, and peppermint oil in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:1388-92.
14. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepresants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003460.
15. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012; 77: 82-90.
16. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:6031-43.
17. Clavé P, Acalovachi M, Triantafilidis JK, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 432-42.



18. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 505-12.
19. Hubner WD, Moser EH. Charcoal tablets in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Adv Ther* 2002; 19: 245-52.
20. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simethicone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome –a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 615-24.
21. Manzano B, Hernandez A, Herrera JA, et al. Estudio de la eficacia y seguridad de la combinación de citrato de alverina y simeticona en el tratamiento del síndrome de intestino irritable en población mexicana. *Rev Mex Gastroenterol* 2006; 71: 177-8.
22. Schmulson M, Lopez-Alvarenga JC, Vargas J, et al. Improvement in the IBS-QOL scores of IBS-Rome III patients after 4 weeks of treatment with oral pinaverium bromide 100 mg + simeticona 300 mg BID. A preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008 ;20 (suppl 1): 72.
23. Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT<sub>3</sub> antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-43.
24. Chey WD, Chey WY, Heath A, et al. Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2195-2203.
25. Andresen V, Montori V, Keller J, et al. Effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 545-55.
26. Fukudo S, Ida M, Ahiko H, et al. Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 12:953-9.
27. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. Ramosetron reduces symptoms of irritable bowel syndrome with diarrhea and improves quality of pain in women. *Gastroenterology* 2016; 150: 358-66.
28. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014; 63: 1617-25.
29. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD003960.
30. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT<sub>4</sub> agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-67.
31. Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Komuro H, Aoki M, Fukudo S. Effect of 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 754-e332.
32. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 1508-15.
33. Leyer P, Stanghellini V. Review article: linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 371-84.
34. Rao S, Lembo AJ, Schiff SJ, et al. A 12 week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-24.
35. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-12.

36. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Abreu AT, et al. Linaclotide for the treatment of patients with IBS-C and FC in clinical practice in Mexico. *Gastroenterology* 2017; 152 (suppl 5): S515.
37. Quigley EMM, Tack J, Choi HS, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C: a prespecified further analysis based on European Medicines Agency specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 49-61.
38. Jarmuz A, Zielinska M, Storr M, Fichna J. Emerging treatments in neurogastroenterology: perspectives of guanylyl cyclase C agonists use in functional gastrointestinal disorders and inflammatory bowel diseases. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1057-68.
39. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 685-96.
40. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 587-99.
41. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-41.
42. Chang L, Chey WD, Drossman D, et al. Effects of baseline abdominal pain and bloating on response to lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1144-1122.
43. Li F, Fu T, Tong WD, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proceed* 2016; 91: 456-68.
44. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134.
45. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9.
46. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32.
47. Menees S, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28-35.
48. Lembo A, Pimentel M, Rao SSC, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS): results of the TARGET 3 study. Annual Scientific meeting of the American College of Gastroenterology 17-22 October, Philadelphia, PA, Abstract 45.
49. Chey WD, Chang L, Lembo A, et al. Effects of rifaximin on urgency, bloating, and abdominal pain in patients with IBS-D: a randomized, controlled, repeat treatment study. *Gastroenterology* 2015; 148: 569.
50. Acosta A, Camilleri M, Shin A, et al. Effects of rifaximin on transit, permeability, fecal microbiome, and organic acid excretion in irritable bowel syndrome. *Clin Trans Gastroenterol* 2016; 7: e173.
51. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 245-52.
52. Andrews CN, Griffiths TA, Kaufman J, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 374-83.
53. Tuteja AK, Fang JC, Al-Suqi M, et al. Double-blind placebo-controlled study of mesalazine in post-infective irritable bowel syndrome – a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1159-64.



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

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