

Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable

Tratamiento

Coordinador: Dr. Max J. Schmulson.

Participantes: Dra. Alejandra Noble Lugo, Dr. Víctor Manuel Valenzuela de la Cueva, Dr. Mauricio De Ariño Suárez, Dr. Luis Arturo de Jesús Guillermo Denis, Dr. Francisco Antonio Ramos Narváez.

¿Cuál debe ser el objetivo del tratamiento del SII?

Se recomienda un tratamiento integral dirigido a la mejoría global de los síntomas y de la calidad de vida del paciente y con un adecuado perfil de seguridad.

Otros niveles de evidencia, recomendación grado D

El tratamiento puede ser dirigido al síntoma más molesto para el paciente, al predominante y/o a la fisiopatología de la enfermedad.

Con relación al síntoma más molesto y/o predominante se puede clasificar en diarrea, estreñimiento, dolor, inflamación o distensión abdominal.

Con relación a la fisiopatología, se puede dividir en causas periféricas o de dominio intestinal como son inflamación, infección, sobrepoblación bacteriana, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la motilidad. Causas de origen central como alteraciones del eje cerebro-intestinal (alteraciones de la percepción cerebral, autonómicas), alteraciones psicológicas (ansiedad, depresión) y/o alteraciones cognitivas.

Otros niveles de evidencia, recomendación grado C

¿Qué importancia tiene la relación médico-paciente y un mensaje positivo o de confianza en el tratamiento del SII?

Se ha considerado tradicionalmente que la relación médico-paciente y un mensaje positivo y de confianza son la base fundamental del tratamiento

del paciente con SII.¹ Las evidencias han mostrado que en pacientes sin signos en el examen físico, un mensaje positivo independientemente de la presencia o no de tratamiento farmacológico, es superior a un mensaje negativo en la mejoría de los síntomas.²

Por otra parte, en México se demostró que la combinación del mensaje positivo con la educación acerca del SII, mejora significativamente de manera aguda, la autopercepción sobre la incapacidad en las actividades diarias, independientemente del grado de educación de los pacientes. Sin embargo, se desconoce el efecto a largo plazo.³ Se ha demostrado además que los pacientes con SII desean obtener más educación sobre su enfermedad de la que reciben, incluyendo alimentos que deben evitar, causas del SII, estrategias de adaptación, medicamentos, conocer si se trata de una enfermedad de por vida y sobre la existencia de estudios de investigación.^{4,5}

Nivel IV, recomendación grado C

¿Qué papel juega la dieta en el tratamiento del SII?

Los pacientes con SII comúnmente refieren que sus síntomas se exacerban con la ingesta de alimentos, sin embargo, no se ha establecido una mejoría con la supresión de alimentos, aunque sí pueden disminuir los síntomas.⁶

Fibra en la dieta

No hay estudios que hayan evaluado su efectividad en el tratamiento del SII dado que es una medida fácil de implementar, tradicionalmente se recomienda incrementar la fibra en la dieta,

principalmente en pacientes con SII con estreñimiento (SII-E).^{7,8}

Otros niveles de evidencia, recomendación grado D

Eliminación de lactosa

Un subgrupo de pacientes con SII refiere intolerancia a la lactosa, no obstante, la mayoría de los estudios han demostrado que esto no refleja una verdadera absorción deficiente de la misma. Por otra parte, hasta el momento no hay estudios en México que hayan evaluado esta intolerancia en SII. Por ese motivo no se recomienda una restricción de lácteos en estos pacientes y se sugiere primero realizar una prueba terapéutica con supresión de lácteos y de ser necesario, otra confirmatoria. Actualmente, se encuentra disponible un estudio de genotipificación para determinar la presencia del gen de la lactasa.⁹

Nivel IV, recomendación grado C

Eliminación de fructosa

Aproximadamente un tercio de los pacientes con SII son intolerantes a la fructosa y en este grupo, la restricción dietética de estos carbohidratos poco absorbibles puede mejorar los síntomas. Sin embargo, hasta el momento no existen evidencias suficientes que justifiquen suprimir la fructosa de la dieta y se esperan resultados a futuro.^{10,11}

No hay evidencias para recomendarla

Alergias a alimentos

Se ha informado que dietas de exclusión pueden mejorar el SII en 15 a 71% de los pacientes.¹² Por ejemplo, una dieta libre de los alimentos que los pacientes informan no tolerar con la presencia de niveles elevados de IgG a éstos, puede disminuir significativamente la gravedad de los síntomas.¹³ En general, es probable que pacientes con SII con una historia de alergia a alimentos, tengan un potencial de mejorar con dietas de exclusión, pero se requiere de mayores estudios para determinar la efectividad de esta modalidad terapéutica. Por lo anterior, es importante aclarar que el uso indiscriminado de pruebas para valorar intolerancia a los alimentos no se recomienda en este momento.

Otros niveles de evidencia, recomendación grado D

Tratamiento farmacológico

A. Fibra y agentes formadores de bolo fecal

Tradicionalmente se ha considerado que los suplementos de fibra y agentes formadores de bolo (solubles: isphaghula, policarbolfilo de calcio, *psyllium*; insolubles: salvado, maíz) son fundamentales en el SII-E, aunque su efectividad en el manejo global del SII es controversial. Un metaanálisis reciente de estudios controlados con placebo ha demostrado superioridad de la fibra en la mejoría global del SII, pero al excluir los estudios de baja calidad, no se alcanzó una diferencia significativa.^{14,15} Por otra parte, el salvado puede incrementar el dolor y la inflamación abdominal.¹⁴ Por el momento no se puede recomendar el uso de suplementos de fibra y agentes formadores de bolo en el tratamiento del SII sino sólo como coadyuvantes.

Nivel II, recomendación grado A

B. Antidiarreicos

Loperamida

El único antidiarreico que se ha evaluado en SII es la loperamida, un derivado sintético de los opioides sin efectos sobre el sistema nervioso central. Una revisión sistemática del Colegio Americano de Gastroenterología determinó que la loperamida mejora la consistencia y disminuye la frecuencia de las evacuaciones.¹⁶ Asimismo, una revisión europea¹⁷ ha informado una mejoría en la consistencia y en la ansiedad, pero no sobre síntomas generales. Adicionalmente, la loperamida puede mejorar el tono del esfínter anal interno.¹⁸

Nivel II, recomendación grado B

Colestiramina

Es un agente que se une a los ácidos biliares impidiendo su reabsorción, por lo que se utiliza con base en la premisa de la presencia de malabsorción de sales biliares, si bien esto no se ha demostrado en SII. No existen estudios clínicos que hayan evaluado su efectividad y se considera una recomendación de expertos.⁸

Otros niveles de evidencia, recomendación grado D

C. Antiespasmódicos

En un metaanálisis publicado en el 2001, se informó superioridad sobre el placebo en la mejoría global y dolor abdominal del bromuro de cimetropro, butilhioscina, mebeverina, bromuro de otilonio,

bromuro de pinaverio y trimebutina. La dicitolmina, si bien es comúnmente utilizada, no se incluyó en este análisis por su asociación con efectos adversos anticolinérgicos.¹⁹

Nivel II, recomendación grado B

En cuanto a la menta piperita, es otro espasmolítico que bloquea la entrada de calcio al músculo liso. En una serie de casos con SII-Roma II en México, se informó una mejoría del 69% de los pacientes con SII y al cabo de un año sólo 9% estaban asintomáticos.²⁰ No se ha establecido claramente su eficacia.²¹

Otros niveles de evidencia, recomendación grado D

Recientemente, en nuestro país se ha utilizado una combinación de bromuro de pinaverio y simeticona que se ha estudiado en una cohorte de más de 2000 pacientes en toda la República, demostrando mejoría del dolor abdominal y calidad de vida en todos los subgrupos, consistencia de las evacuaciones en SII-E y SII-M y frecuencia en SII-E y SII-D. Actualmente se encuentra en progreso un estudio controlado.^{22,23}

Nivel II, recomendación grado B

Otra combinación disponible en México es el citrato de alverina con simeticona que ha mostrado superioridad sobre la trimebutina en la mejoría del dolor abdominal, pero el estudio no ha sido controlado con placebo, por lo cual se recomienda realizar estas investigaciones.²⁴ En un estudio abierto en México en pacientes con SII-Roma II, se informó mejoría en el dolor y distensión abdominal. Asimismo, se encontró una mejoría significativa en pacientes con dificultad en el paso de las evacuaciones, pero no en la mejoría en aquellos con diarrea.²⁵

Nivel II, recomendación grado C

La fenoverina es un espasmolítico que modula la entrada de calcio al músculo liso. Si bien existe un estudio controlado en pacientes con trastornos gastrointestinales espásticos que informó que la fenoverina fue superior a la trimebutina en mejorar el dolor abdominal, éste fue un estudio que incluyó un número pequeño de pacientes por 20 días, no definió específicamente SII y no fue controlado con placebo.²⁶ No existen evidencias para recomendar el uso de fenoverina en SII y se debe

tener precaución por el riesgo de producir rabdomiolisis, principalmente en pacientes con antecedentes de hepatopatías y/o musculopatías.^{27,28}

D. Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina

Quizá los datos más robustos sobre eficacia en el SII se derivan de los agentes serotoninérgicos, los cuales revisaremos a continuación.

Alosetrón

Es un antagonista de receptores de serotonina 3 (5-HT₃) que en estudios bien controlados ha mostrado efectividad en mujeres con SII con predominio de diarrea (SII-D) grave refractaria a otros tratamientos. Además, es efectivo en la mejoría global de los síntomas, logra un alivio adecuado del dolor y malestar abdominal, restablecimiento de la urgencia, aumento de la consistencia y disminución de la frecuencia de las evacuaciones.^{29,30,31} Debido a efectos graves como colitis isquémica y estreñimiento grave, fue retirado del mercado estadounidense y reintroducido bajo un programa restringido. No está disponible en México. Por otra parte, también ha mostrado efectividad en hombres con SII-D en dosis de 1.0 mg dos veces al día.³² También es seguro en el seguimiento a largo plazo (48 semanas).³³

Nivel I, Recomendación grado A

Tegaserod

Es un agonista de receptores 5-HT₄ que fue aprobado en el 2001 en México para pacientes con SII-E. Su eficacia se ha establecido en grandes estudios multicéntricos bien controlados en dosis de 2.0 y 6.0 mg dos veces al día en SII a partir de la primera semana de tratamiento y en forma sostenida durante 12 semanas. Además, mostró superioridad en malestar/dolor abdominal, consistencia de las evacuaciones y frecuencia de las mismas.^{34,35} Asimismo ha demostrado efectividad a un año de tratamiento.³⁶

En marzo del 2007, el tegaserod fue retirado del mercado estadounidense y de otros países luego de que un análisis de todos los estudios clínicos, evidenció un imbalance en la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en los pacientes asignados a tegaserod en comparación con placebo (0.10% vs. 0.01%).³⁷ En vista de que esta relación no era clara, en el 2007 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos

Sanitarios (COFEPRIS) en México, con base en una recomendación de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, decidió restringir su uso para pacientes menores de 55 años sin riesgo cardiovascular (hipertensión arterial y/o hipercolesterolemia) o enfermedad cardiovascular activa, incluyendo enfermedad cerebrovascular.³⁸

Un estudio reciente realizado en Estados Unidos, analizó de manera retrospectiva más de cincuenta y dos mil pacientes de práctica clínica que iniciaron tegaserod en comparación con un número igual que no lo iniciaron, no encontrando diferencias en la frecuencia de eventos cardiovasculares ni cerebrovasculares.³⁹ Es de notar que datos derivados de la práctica clínica en México, tampoco han encontrado ninguna diferencia.⁴⁰

Nivel 1, recomendación grado A

E. Agentes surfactantes

La dimeticona y la simeticona (dimeticona activa) son agentes fisiológicamente inertes, que no se absorben y que son eliminadas sin cambios en las heces. Actúan dispersando y previniendo la formación de burbujas de gas, al reducir la tensión superficial de las mismas. No existen estudios que demuestren que estos compuestos tengan utilidad como monoterapia en el SII y en la actualidad se emplean en combinación con antiespasmódicos para aliviar las molestias por el exceso de gas.^{41,42,43}

Otros niveles de evidencia, recomendación grado D

F. Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos (TC), inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS) e inhibidores de recaptura de serotonina-noradrenalina (IRSN), han demostrado ser promisorios en el tratamiento del SII. El mecanismo de acción de estos agentes en SII no ha sido bien aclarado, pero puede estar en relación con efectos sobre la motilidad, sensibilidad visceral, eje cerebro-intestino, el mismo efecto antidepresivo o antiansiedad.³¹

Antidepresivos tricíclicos

Tienen la mayor evidencia de efectividad sobre la remisión completa de los síntomas y mejoría del dolor abdominal.⁴⁴ La desipramina ha mostrado mejorar la frecuencia de las evacuaciones, diarrea, dolor abdominal, depresión y contracciones lentas, principalmente en pacientes con predominio de diarrea.^{45,46} La imipramina también ha mostrado

superioridad sobre el placebo en la mejoría global.⁴⁷ La amitriptilina es la más utilizada en nuestro medio. Reduce la activación de la corteza perigenual (límbica), anterior del giro cingulado y la corteza parietal durante la presencia de situaciones de estrés como el dolor.⁴⁸ En adolescentes con SII mejora la calidad de vida, la diarrea y el dolor abdominal.⁴⁹ Deben utilizarse en dosis no antidepresivas con ajustes desde rango de 2.5 a 100 mg/día.

Nivel II, recomendación grado B

Inhibidores de la recaptura de serotonina

Los estudios con IRS son pequeños y han mostrado alguna efectividad en el SII. La paroxetina comparada con dieta mejoró el bienestar general, dolor e inflamación abdominal.⁵⁰ La ansiedad no parece ser un factor predictor de la mejoría del dolor abdominal.⁵¹ Por otra parte, la paroxetina es igual de efectiva a la psicoterapia.⁵² La fluoxetina por su parte mejora el malestar abdominal, disminuye la sensación de inflamación abdominal, aumenta la frecuencia y disminuye la consistencia de las evacuaciones.⁵³ El citalopram ha mostrado reducción del dolor e inflamación abdominal, en la gravedad y frecuencia de los síntomas, así como en la mejoría en el impacto de los síntomas sobre la actividad diaria y el bienestar general.⁵⁴⁻⁵⁶ Finalmente, la venlafaxina ha mostrado mejorar factores fisiológicos en adultos sanos, pero hasta el momento no existen estudios clínicos en SII.⁵⁷ La duloxetina se encuentra en estudios de fase IV en pacientes con SII sin depresión.³¹ Los estudios anteriores, si bien son promisorios, incluyen pocos pacientes, presentan inconsistencia en los resultados y ausencia en la evaluación de la mejoría global del SII.

Nivel II-III, recomendación grado C

G. Antibióticos y probióticos

Antibióticos

Los antibióticos de acción luminal parecen tener un papel importante en el manejo del SII, debido al auge del concepto de infección e inflamación en la fisiopatología de esta enfermedad, así como por la posibilidad de sobrepoblación bacteriana al menos en un subgrupo de pacientes. La rifaximina en estudios pequeños controlados con limitaciones metodológicas, utilizada en dosis de 400 mg dos o tres veces al día, por 7 a 10 días, ha mostrado consistentemente mejoría de la inflamación y la distensión abdominal.^{58,59} Además, la superioridad sobre el placebo en la mejoría global, distensión y

diarrea, se mantuvo hasta por 10 semanas.^{58,59} Estudios recientes de fase II con dosis de 550 mg dos veces al día por 14 días demostraron efectividad en pacientes con SII-D sobre la mejoría adecuada de los síntomas y la inflamación abdominal con efectos sostenidos hasta por 12 semanas, principalmente en aquellos con síntomas leves a moderados.^{60,61}

Adicionalmente, los estudios que han evaluado la prueba de aliento en SII, han informado que la presencia de metano es más probable en pacientes con SII-E que SII-D, y el metano retarda el tránsito intestinal, por lo que la rifaximina puede ser de utilidad como coadyuvante en el SII-E.⁶²⁻⁶⁴

Nivel I, recomendación grado B

Probióticos

Estudios recientes sugieren una alteración en la relación de la flora bacteriana y el huésped en SII. Por lo tanto, los probióticos parecen ser útiles, ya que pueden mejorar la función de barrera del intestino, inhibir patógenos y modular la respuesta inflamatoria. Además, pueden reducir la hipersensibilidad visceral, alterar la fermentación colónica y estabilizar la flora bacteriana.⁶⁵ Sólo 2 probióticos han sido evaluados en múltiples estudios en SII, el *Lactobacillus rhamnosus GG* y el *Bifidobacterium infantis*. Un metaanálisis reciente ha determinado que existen evidencias de su efectividad en la respuesta global del SII y menor riesgo de dolor abdominal al final del tratamiento. Sin embargo, los resultados deben ser tomados con cautela debido a la heterogeneidad de los estudios y la falta de análisis de intención de tratar.⁶⁶ Por otra parte, el número limitado de sujetos y la presencia de estudios negativos limitan el nivel de recomendación.⁶⁷

Nivel I, recomendación grado B

H. Activadores de los canales de cloro

El lubiprostone es un activador de los canales de cloro 2 (ClC-2) que ha mostrado mejoría significativa en el malestar/dolor abdominal en SII-E. La dosis recomendada es de 8 µg dos veces al día.⁶⁸ Los estudios de fase 3 han mostrando una respuesta moderada o efectiva en la mejoría del SII, sostenida a las 12 semanas. La respuesta se mantuvo aún después de 4 semanas de haber suspendido el tratamiento.^{69,70,71} Hasta el momento no se encuentra disponible en México.

Nivel I, recomendación grado A

¿Qué papel tienen las terapias psicológicas?

Varias son las terapias psicológicas que se han utilizado en el SII incluyendo cognitiva conductual, psicoterapia introspectiva e hipnoterapia dirigida al intestino. Éstas han mostrado efectividad en la reducción de los síntomas del SII.⁷² La terapia cognitiva conductual es una de las que presenta mejores evidencias con efectividad en pacientes con depresión.⁴⁶

La hipnoterapia por su parte, parece tener un impacto sustancial en pacientes con SII que no responden a tratamientos convencionales, en cuanto a síntomas intestinales, psicológicos y sobre la calidad de vida, las cuales se mantienen a largo plazo.⁷³ Se requiere de estudios controlados con placebo que tengan alta validez interna para demostrar su efectividad.⁷⁴ Utilizando los lineamientos del grupo de Roma para estudios clínicos, las terapias psicológicas han mostrado mejoría de los síntomas principales del SII, síntomas extracolónicos, calidad de vida, ansiedad y depresión. Estos efectos se mantuvieron por 2 a 5 años.⁷⁵

Nivel II, recomendación grado B

Terapias alternativas

Herbolaria

Varios estudios han evaluado las preparaciones herbolarias informando mejoría de los síntomas intestinales evaluados por los pacientes y los gastroenterólogos, así como menor interferencia con la vida diaria. Además, se ha informado mejoría global del SII y efectividad en diarrea y estreñimiento.⁷⁶ Adicionalmente, el STW-5 (Iberogast) preparado de nueve extractos, ha mostrado mejoría del dolor abdominal y síntomas generales del SII.⁷⁷ La herbolaria parece tener un efecto benéfico en el SII, pero deben ser utilizadas con cautela. Se requiere de estudios más rigurosos y bien diseñados para evaluar su efectividad.⁷⁸

Nivel II, recomendación grado C

Acupuntura

No hay evidencias claras que apoyen el uso de este tratamiento en SII. En la actualidad, no se pueden hacer recomendaciones sobre acupuntura en SII y se requiere de mayores investigaciones.⁷⁹

No hay evidencia suficiente para recomendarla

Fármacos en investigación y desarrollo

Actualmente se encuentran en desarrollo varios medicamentos entre los cuales destaca el dextofisopán, un *R*-enantómero del tofisopán, que actúa sobre los receptores 2,3-benzodiazepina que son concentrados en los ganglios subcorticales, sustancia negra e hipotálamo, y no parecen estar presentes en el tracto gastrointestinal. Se ha postulado que pueden ser importantes en la modulación de función autonómica, incluyendo la actividad motora y sensorial gastrointestinal, sin producir ninguna sedación o cambio del sensorio como ocurren con agonistas clásicos 1,5-benzodiazepina.⁸⁰

El linaclotide, es un activador de cGMP que incrementa secreción, acelera el tránsito intestinal y mejora la sensibilidad visceral. Ha demostrado mejorar las evacuaciones espontáneas completas en SII.⁸¹

La asimadolina, es un agonista kappa opioide, que si bien no ha mostrado efectividad en SII en el análisis de intención de tratar, sí se ha observado mejoría en pacientes con dolor o malestar moderado a severo en pacientes con SII-D.⁸²

El crofelemer es un estimulante de la secreción intestinal derivado de la planta *Croton lechleri* que en estudios de fase II mostró mejoría en el dolor abdominal y una tendencia en mejorar la frecuencia de las evacuaciones en SII con estreñimiento.⁸³

Asimismo, el *R*-verapamil que es un antagonista de los canales de calcio, se encuentra en fase II y ha mostrado un beneficio en la mejoría global de los síntomas.⁸⁴

Los antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), reducen ansiedad, sensibilidad visceral y motilidad, encontrándose actualmente en evaluación clínica.³¹

Entre los agentes serotoninérgicos emergentes destacan el renzapride, un agonista 5-HT₄ y antagonista 5-HT₃ que se encuentra en estudios de fase III para SII con estreñimiento. El ramosetrón es un antagonista 5-HT₃ que se encuentra en evaluación para el SII-D. Asimismo, el TD-5108 un agonista altamente efectivo de receptores 5-HT₄ y el DDP-733 un agonista parcial de 5-HT₃ que se encuentra en fase II para SII-E. Los antagonistas de neurocinina se encuentran en varias fases de desarrollo y

podrían estar en relación con la motilidad, secreción y sensibilidad visceral.³¹

Otras modalidades terapéuticas

No hay evidencias de seguridad ni de efectividad para terapias como lavados intestinales, linaza, etc.

Guía práctica

Cascadas de acuerdo a síntoma predominante, niveles de evidencia y grados de recomendación, costo y disponibilidad en México

Para mayores detalles, se recomienda revisar cada maniobra terapéutica en el texto.

SII con diarrea

- Buena relación médico-paciente
- Educación sobre el SII
- Mensaje positivo
- Loperamida
- Amitriptilina
- Desipramina
- Rifaximina (periodos cortos)
- Colestiramina
- Combinación de agentes farmacéuticos
- Terapias psicológicas en pacientes refractarios (cognitiva conductual, hipnoterapia)

SII con estreñimiento

- Buena relación médico-paciente
- Educación sobre el SII
- Mensaje positivo
- Incrementar fibra en la dieta
- Suplementos de fibra (preferentemente ispaghula)
- Tegaserod
- Tegaserod + Rifaximina (periodos cortos)
- Otras combinaciones de agentes farmacéuticos
- Terapias psicológicas en pacientes refractarios (cognitiva conductual, hipnoterapia)

SII con dolor

- Buena relación médico-paciente
- Educación sobre el SII
- Mensaje positivo
- Bromuro de pinaverio, mebeverina, trimebutina

- Bromuro de pinaverio + simeticona
- Citrato de alverina + simeticona
- Tegaserod (SII no diarrea)
- Amitriptilina (SII no estreñimiento)
- Desipramina
- Citalopram
- Otros Inhibidores de recaptura de serotonina (SII no diarrea): paroxetina, fluoxetina
- Combinación de agentes farmacéuticos
- Terapias psicológicas en pacientes refractarios (cognitiva conductual, hipnoterapia)

SII con inflamación/distensión

- Buena relación médico-paciente
- Educación sobre el SII
- Mensaje positivo
- Tegaserod (SII no diarrea)
- Rifaximina (periodos cortos)
- Bromuro de pinaverio + simeticona
- Citrato de alverina + simeticona
- Combinación de agentes farmacéuticos
- Terapias psicológicas en pacientes refractarios (cognitiva conductual, hipnoterapia)

Bibliografía

- Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 1992;116:1009-16.
- Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1200-2.
- Schmulson M, Ortiz-Garrido OM, Hinojosa C, Arcila D. A single session of reassurance can acutely improve the self-perception of impairment in patients with IBS. *J Psychosom Res* 2006;61:461-7.
- Halpert A, Dalton CB, Palsson O et al. Patient Educational Media Preferences for Information About Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 2008;53:3184-90.
- Halpert A, Dalton CB, Palsson O, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S et al. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey on Patient Educational Needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol* 2007;102:1972-82.
- Tillisch K, Chang L. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: state of art. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:249-56.
- Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H et al. Un consenso latinoamericano sobre el síndrome del intestino irritable [Latin-American consensus document on irritable bowel syndrome]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:325-43.
- Schmulson M, Valenzuela J, Alvarado J et al. Consenso latinoamericano sobre el síndrome del intestino irritable: Algoritmo Diagnóstico y Tratamiento. [Latin-American consensus on irritable bowel syndrome: algorithm.] *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:635.
- Bernardes-Silva CF, Pereira AC, de Fatima Alves da Mota G, Krieger JE, Laudanna AA. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T_13910 and G/A_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin Chim Acta* 2007;386:7-11.
- Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:233-8.
- Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765-71.
- Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:595-607.
- Atkinson W, Sheldon TA, Shaat N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-64.
- Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1253-69.
- Quarero AO, Meineche-Schmidt W, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003460.
- Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100 (Suppl 1):S5-S21.
- Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome-a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205.
- Sun WM, Read NW, Verlinden M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:34-8.
- Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:499-510.
- Nogueira JR, San-Román A, Jiménez SG, Cervantes AG. El aceite de menta como tratamiento sintomático para el síndrome de intestino irritable. Estudio prospectivo, abierto, a largo plazo. *Rev Gastroenterol Méx* 2004;69(Supl 3):317.
- Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136-47.
- 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 + simeticone 300 mg BID. A preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20 (Suppl 1):72 [abstract].
- Schmulson M, Lopez-Alvarenga JC, Vargas J et al. Improvement in abdominal pain and stool consistency (Bristol scale) in IBS-Rome III patients after 4 weeks of treatment with Pinaverium Bromide 100 mg + Simeticone 300 mg BID: a preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(Suppl 1):91 [abstract].
- Barthet M, Mambrini P, Salducci J, Bouvier M, Chiarelli P, Grimaud JC. Efficacité de l'association citrate d'alverine-siméthicone dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. *Act Med Int Gastroenterol* 1996;10:S1-S7.
- Manzano B, Hernández A, Herrera JA, Male R, Novoa G. Estudio de la eficacia y seguridad de la combinación del citrato de alverina y simeticona en el tratamiento del síndrome de intestino irritable en población mexicana. *Pract Gastroenterol* (Ed. Mex.): en prensa.
- Camarri E. Fenoverine: smooth muscle synchronizer for the management of gastro-intestinal conditions. II. A trimebutine-controlled, double-blind, crossover clinical evaluation. *Curr Med Res Opin* 1986;10:52-7.
- Jouglard J, Kozak-Ribbens G, de Haro L, Cozzone PJ. Research into individual predisposition to develop acute rhabdomyolysis attributed to fenoverine. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:815-20.
- Chen CW, Chang MH. Rhabdomyolysis induced by fenoverine: a case report and literature review. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14:143-6.
- Leombo T, Wright RA, Bagby B et al. Lotronex Investigator Team. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2662-70.
- Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:79-86.
- Saad R, Chey WD. Recent developments in the treatments of the irritable bowel syndrome. *Expert Opin Invest Drugs* 2008;17:117-30.
- Chang L, Ameen VZ, Dukes GE, McSorley DJ, Carter EG, Mayer EA. A dosing-rang, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2005;100:115-23.
- 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;99:2195-203.
- Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-66.
- Kellow J, Lee OY, Chang FY et al. An Asia-Pacific, double-blind, placebo-controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:671-6.
- Tougas G, Snape WJ Jr, Otten MH et al. Long-term safety of tegaserod in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1701-8.
- Thompson CA. Novartis suspends tegaserod sales at FDA's request. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1020.
- Comunicado a los Profesionales de la Salud. Tegaserod (Zelmac) 18 de Junio de 2008. <http://www.cofepris.gob.mx/bv/tegaserod.pdf>
- Seeger J, Loughlin J, Rivero E et al. No evidence for association of tegaserod with cardiovascular adverse ischemic events (CVIE) in routine clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103(Suppl.1):S465 [abstract].
- Schmulson M, Pulido-London D. Comorbilidad cardiovascular, Tegaserod y otros tratamientos en pacientes con Trastornos Funcionales Gastrointestinales (TFGI), Síndrome de Intestino Irritable (SII) y Estreñimiento Crónico (EC). *Rev Gastroenterol Mex* 2007;(Supl 2):180 [abstract].
- Serra Pueyo J. [Intestinal gas and functional disorders of the gastrointestinal tract]. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:263-9.
- Fardy J, Sullivan S. Gastrointestinal gas. *CMAJ* 1988;139:1137-42.
- Azpiroz F, Serra J. Treatment of Excessive Intestinal Gas. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:299-305.
- Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:409-16.
- Greenbaum DS, Mayle JE, Vanegeren LE et al. Effects of desipramine on irritable bowel syndrome compared with atropine and placebo. *Dig Dis Sci* 1987;32:257-66.
- Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desimipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2004;125:249-53.

47. Abdul-Baki H, El Zahabi LMN, ElHajj II *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of imipramine in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S479 [abstract].
48. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005;54:601-7.
49. Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B, Ament ME. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2008;152:685-9.
50. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:914-20.
51. Masand PS, Gupta S, Schwartz TL *et al.* Does a preexisting anxiety disorder predict response to paroxetine in irritable bowel syndrome? *Psychosomatics* 2002;43:451-5.
52. Creed F, Fernandes L, Guthrie E *et al.* North of England IBS Research Group. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-17.
53. Vahedi H, Merat S, Rashidooon A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:381-5.
54. Masand PS, Gupta S, Schwartz TL, Virk S, Hameed A, Kaplan DS. Open-label treatment with citalopram in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:162-6.
55. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhoven L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095-103.
56. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008;53:108-15.
57. Chial HJ, Camilleri M, Ferber I *et al.* Effects of venlafaxine, buspirone, and placebo on colonic sensorimotor functions in healthy humans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:211-8.
58. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, ElHajj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-33.
59. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-63.
60. Lembo A, Zakkro SF, Ferreira NL *et al.* Rifaximin for the Treatment of Diarrhea-Associated Irritable Bowel Syndrome: Short Term Treatment Leading to Long Term Sustained Response. *Gastroenterology* 2008;134 (Suppl 1):A-545 [abstract].
61. Ringel Y, Zakkro SF, Ferreira NL, Bortey E, Wu T, Courtney K, Forbes WP, Lembo A, Pimentel M. Predictors of Clinical Response from a Phase 2 Multi-Center Efficacy Trial Using Rifaximin, a Gut-Selective, Nonabsorbed Antibiotic for the Treatment of Diarrhea-Associated Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl 1):A-550 [abstract].
62. Pimentel M, Lin HC, Enayati P *et al.* Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1089-95.
63. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007;52:139-42.
64. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:385-96.
65. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. **Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls.** *Am J Gastroenterol* 2008;103:958-63.
66. McFarland LV, Dublin S. **Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome.** *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-61.
67. Floch MH, Walker WA, Guandalini S *et al.* Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 (Suppl 2):S104-8.
68. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:685-96.
69. Chey WD, Drossman DA, Scott C, Panas RM, Ueno R. What Symptoms Drive Global Symptom Improvement with Lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome and constipation: Data from two multicenter, randomized, placebo-controlled trials. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl 1):A28 [abstract].
70. Chey WD, Drossman DA, Scott C, Panas RM, Ueno R. Lubiprostone is effective and well tolerated through 48 weeks of treatment in adults with irritable bowel syndrome and constipation. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl 1):A-215 [abstract].
71. Chey WD, Saad RJ, Panas RM, Wahle A, Ueno R. Discontinuation of lubiprostone treatment for irritable bowel syndrome with constipation is not associated with symptoms increase or recurrence: results from a randomised withdrawal study. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl 1):A401 [abstract].
72. Lackner JM, Mesmer C, Morley S, Dowzer C, Hamilton S. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1100-13.
73. Whitehead WE. Hypnosis for irritable bowel syndrome: the empirical evidence of therapeutic effects. *Int J Clin Exp Hypn* 2006;54:7-20.
74. Wilson S, Maddison T, Roberts L, Greenfield S, Singh S, Birmingham IBS Research Group. Systematic review: The effectiveness of hypnotherapy in the management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:769-80.
75. Gholamrezaei A, Ardestani SK, Emami MH. Where does hypnotherapy stand in the management of irritable bowel syndrome? A systematic review. *J Altern Complement Med* 2006;12:517-27.
76. Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, Menzies R, Guo A, Ngu M. Treatment of Irritable Bowel Syndrome With Chinese Herbal Medicine: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1998;280:1585-9.
77. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:271-9.
78. Liu J, Yang M, Liu Y, Wei M, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004116.
79. Lim B, Manheimer E, Lao L *et al.* Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005111. DOI: 10.1002/14651858.CD005111.pub2.
80. Leventer SM, Raudibaugh K, Frissora CL *et al.* Clinical trial: dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:197-206.
81. Mangel A. Asimadoline in the treatment of IBS [Abstract 682d]. Sesión de carteles presentada en DDW; 2008 mayo 17-22; San Diego, CA.
82. Lembo A. Linaclotide significantly improved bowel habits and relieved abdominal symptoms in adults with chronic constipation: Data from a larger four-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study [Abstract 682f]. Sesión de carteles presentada en DDW; 2008 mayo 17-22; San Diego, CA.
83. Lembo AJ, Rosenbaum DP, Chey WD, Drossman DA. Safety and efficacy of crofelemer in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS). *Gastroenterology* 2007;132:A141.
84. Quigley EM, Devane J, Young D, Butler J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of R-verapamil in non-constipated irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007;102(Suppl 2): S502 [abstract].