



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## GUÍAS Y CONSENSOS

# Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable en México. Posicionamiento de la Asociación Mexicana de Gastroenterología 2024



J.M. Remes-Troche<sup>a,\*</sup>, E. Coss-Adame<sup>b</sup>, M. Schmulson<sup>c</sup>, K.R. García-Zermeño<sup>d</sup>,  
M. Amieva-Balmori<sup>a</sup>, R. Carmona-Sánchez<sup>e</sup>, O. Gómez-Escudero<sup>f</sup>,  
P.C. Gómez-Castaños<sup>g</sup>, M.E. Icaza-Chávez<sup>h</sup>, A. López-Colombo<sup>i</sup>, E.C. Morel-Cerda<sup>j</sup>,  
M.Á. Valdovinos-Díaz<sup>k</sup>, L.R. Valdovinos-García<sup>l,m</sup> y A.S. Villar-Chávez<sup>n</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

<sup>b</sup> Departamento de Gastroenterología, Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Medicina Experimental Dr. Ruy Pérez Tamayo, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), CDMX, México

<sup>d</sup> Centro Integral de Gastroenterología y Motilidad Avanzada (CIGMA), Boca del Río, Veracruz, México

<sup>e</sup> Servicio de Gastroenterología, Práctica privada, San Luis Potosí, México

<sup>f</sup> Clínica de Gastroenterología, Endoscopia y Motilidad Gastrointestinal, Endoneurogastro, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México

<sup>g</sup> Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

<sup>h</sup> Hospital Christus Muguerza Faro del Mayab, Mérida, Yucatán, México

<sup>i</sup> Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México

<sup>j</sup> Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>k</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

<sup>l</sup> Servicio de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>m</sup> Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Ciudad de México, México

<sup>n</sup> Práctica privada, Hospital Ángeles Acoxta, Ciudad de México, México

Recibido el 12 de septiembre de 2024; aceptado el 30 de octubre de 2024

### PALABRAS CLAVE

0 Síndrome de intestino irritable;

### Resumen

**Introducción:** El objetivo de este posicionamiento es proporcionar a los profesionales de la salud una guía actualizada y basada en evidencia para el manejo farmacológico del síndrome del intestino irritable (SII) en México.

\* Autor para correspondencia. Dirección: Iturbide s/n entre Carmen Serdán y 20 de noviembre, col. centro, Veracruz, Veracruz. Teléfono: +52 2291 208692.

Correo electrónico: [jose.remes.troche@gmail.com](mailto:jose.remes.troche@gmail.com) (J.M. Remes-Troche).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.10.003>

0375-0906/© 2024 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Diarrea;  
Estreñimiento;  
Antiespasmódicos;  
Neuromoduladores;  
Rifaximina

**Material y métodos:** Se realizó en una revisión de la literatura, incluyendo guías y estudios relevantes hasta la fecha de su publicación. En cada clase terapéutica se evaluó su mecanismo de acción, indicaciones específicas en el SII, perfil de seguridad y disponibilidad. Las recomendaciones fueron desarrolladas por 14 expertos, considerando la realidad clínica de los pacientes con SII en México.

**Resultados:** Sobre cada clase se emitieron recomendaciones específicas. Los antiespasmódicos (solos o en combinación) se usan como primera línea para el manejo del dolor, mientras que los antidiarreicos como la loperamida, para reducir la diarrea en el SII con diarrea (SII-D) y los laxantes para el estreñimiento en el SII con esta variedad (SII-E). Los agonistas 5-HT<sub>4</sub> (prucaloprida y mosaprida) se recomiendan en el SII-E y los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón) en el SII-D. El único secretatogogo disponible en México es linaclotida y se usa en el SII-E. La rifaximina alfa destaca por su eficacia en un subgrupo de pacientes con SII-D o mixto. Los probióticos son recomendados como adyuvantes y de manera condicional debido a la evidencia heterogénea. Los neuromoduladores (tricíclicos, inhibidores de recaptura de serotonina, etc.) son recomendados como segunda línea para el manejo del dolor. Aunque se puede utilizar mesalazina en el SII-D, la evidencia es débil.

**Conclusión:** En conjunto, estas recomendaciones proporcionan un marco sólido para la personalización del tratamiento en función de las características clínicas del paciente mexicano con SII.

© 2024 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Irritable bowel syndrome;  
Diarrhea;  
Constipation;  
Antispasmodics;  
Neuromodulators;  
Rifaximin

## Pharmacologic treatment of irritable bowel syndrome. Position statement of the Asociación Mexicana de Gastroenterología, 2024

### Abstract

**Introduction:** The aim of this position statement is to provide health professionals with an updated and evidence-based guideline for the pharmacologic management of irritable bowel syndrome (IBS) in Mexico.

**Material and methods:** A literature review was conducted that included relevant guidelines and studies, up to the date of its publication. The mechanism of action, specific indications in IBS, safety profile, and availability of each therapeutic class were evaluated. The recommendations were developed by 14 experts, considering the clinical reality of IBS patients in Mexico.

**Results:** Specific recommendations were issued for each class. Antispasmodics (alone or combined) are used as first-line therapy for pain management, whereas antidiarrheals, such as loperamide, are used for reducing diarrhea in diarrhea-predominant IBS (IBS-D) and laxatives are used for constipation in constipation-predominant IBS (IBS-C). 5-HT<sub>4</sub> agonists (prucalopride and mosapride) are recommended in IBS-C and 5-HT<sub>3</sub> antagonists (ondansetron) are recommended in IBS-D. Linaclotide is the only secretagogue available in Mexico and is used in IBS-C. Rifaximin-alpha stands out for its efficacy in a subgroup of patients with IBS-D or mixed IBS. Probiotics are conditionally recommended as adjuvant therapy due to heterogeneous evidence. Neuromodulators (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, etc.) are recommended as second-line treatment for pain management. Mesalazine can be used in IBS-D, but the corresponding evidence is weak.

**Conclusion:** Overall, these recommendations provide a solid framework for personalizing treatment, based on the clinical characteristics of the Mexican patient with IBS.

© 2024 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción intestino-cerebro (TIIC) de curso benigno con episodios de exacerbación y remisión que afecta la calidad de vida, y se caracteriza por la presencia de dolor abdominal

relacionado con alteraciones en la frecuencia y en la consistencia de las evacuaciones<sup>1</sup>. Tradicionalmente se había considerado como un «trastorno funcional sintomático» por no estar asociado a alteraciones estructurales o bioquímicas, sin embargo, actualmente se reconocen distintos mecanismos fisiopatológicos involucrados que pueden explicar la

sintomatología, y esto en gran parte ha servido para ser más precisos en el tratamiento<sup>2</sup>.

En México, su prevalencia se estima entre el 4 y el 35%, siendo una de las enfermedades gastrointestinales más comunes en la población<sup>3-5</sup>. El tratamiento farmacológico del SII ha sido objeto de continua investigación y debate. En México existe una amplia gama de opciones farmacológicas cuyo acceso y disponibilidad ha sido variable en los últimos años. El objetivo de este posicionamiento es proporcionar a los profesionales de la salud una guía práctica y actualizada, basada en evidencias, para el manejo farmacológico del SII. Se abordan aspectos relevantes como la eficacia de los diferentes fármacos, su perfil de seguridad, recomendaciones de uso, y las limitaciones en cuanto a su acceso para los pacientes.

## Material y métodos

Este posicionamiento fue solicitado conjuntamente por el Comité Científico y la Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) 2023 para proporcionar orientación oportuna sobre un tema de alta importancia clínica para los miembros de la AMG. Se propuso hacer una revisión didáctica, exhaustiva y completa de los tratamientos farmacológicos disponibles para el SII en México mediante la designación de 2 coordinadores (ECA y JMRT) quienes a su vez convocaron a 12 expertos en el área del tratamiento del SII. Se dividió el trabajo en 14 secciones de acuerdo con las clases terapéuticas disponibles para el manejo del SII, y se solicitó a cada autor de la sección correspondiente, realizar una búsqueda cruzada a través de los portales de PubMed e IMBIOMED (hasta junio de 2024) de los términos correspondientes relacionados con los fármacos para el manejo del SII. En cada sección se pidió que se proporcionaran los mecanismos de acción correspondientes, las indicaciones, la evidencia clínica, los eventos adversos y su disponibilidad en México.

La invitación se realizó a todos los participantes el primero de julio de 2023, y el 10 de julio se realizó una reunión virtual para explicar el proceso de trabajo. Se dispuso de 3 meses, tiempo en el cual los autores enviaron el material a los coordinadores quienes lo integraron para ser presentados forma presencial el día 16 de noviembre de 2023. En la reunión presencial se discutió la información recabada en cada sección, y se decidió la información a presentarse en este documento. A continuación, se detalla en cada sección la información más relevante.

## Antiespasmódicos

Los antiespasmódicos, también llamados espasmolíticos, son un grupo de medicamentos que tradicionalmente se han usado para el manejo del dolor en el SII<sup>6,7</sup>.

### Mecanismos de acción

Los antiespasmódicos se dividen en varios subgrupos de acuerdo con su estructura química y mecanismo de acción:

a) *Agentes relajantes directos de músculo liso* (v.gr: mebeverina, trimebutina, derivados de la papaverina)

- b) *Derivados anticolinérgicos de escopolamina* (v.gr: butilhioscina, hioscina, levsina, hiosciamina, dicicloverina, bromuro de cimetropro, bromuro de propantelina, butilescopolamina)
- c) *Derivados de amonio* (v.gr: bromuro de otilonio, bromuro de prifinio)
- d) *Calcioantagonistas* (bromuro de pinaverio, citrato de alverina, fenoverina, rociverina, pirenzepina, aceite de menta o menta piperita)<sup>7-13</sup>

Algunos agentes pueden tener varios mecanismos de acción al actuar sobre uno o más receptores, y presentar efecto calcio antagonista, anticolinérgico, antimuscarínico, o sobre receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Para la mayoría de estas moléculas el mecanismo exacto de acción no está completamente establecido, aunque se cree tienen mecanismos de acción mixtos. El ejemplo típico es el bromuro de otilonio, una amina cuaternaria con efecto calcio antagonista que previene las contracciones intestinales excesivas, pero interfiere con respuestas muscarínicas y receptores de taquicinas, lo cual resulta en un efecto de modulación motora, pero al que también se le han descrito propiedades anti nociceptivas. Otro ejemplo es el aceite de menta piperita, que además de su efecto antiespasmódico tiene otros mecanismos, por lo cual en esta revisión hemos decidido mencionarlo en la sección de «terapias herbales»<sup>14-16</sup>.

## Indicaciones

Se recomienda su uso en *cualquier subtipo del SII* (diarrea: SII-D, estreñimiento: SII-E, mixto: SII-M) cuando el dolor sea el síntoma predominante. Debido a los efectos anticolinérgicos algunos antiespasmódicos (por ejemplo, antagonistas de calcio), pueden inducir cambios en el hábito intestinal hacia estreñimiento, por lo que podrían ser de mayor utilidad tanto en el SII-D como en el SII-M<sup>16-18</sup>.

## Evidencia clínica

La efectividad de los antiespasmódicos ha sido evaluada tanto en estudios abiertos como en ensayos clínicos controlados (ECC). Se han publicado al menos 7 revisiones sistémicas y metaanálisis que evalúan la utilidad de los antiespasmódicos en conjunto en el SII<sup>17,19-24</sup>. En el metaanálisis de Cochrane<sup>21</sup> se reporta superioridad de los antiespasmódicos como grupo en mejoría de dolor abdominal ( $p < 0.001$ ), mejoría global de síntomas ( $p < 0.001$ ), con una ganancia terapéutica de 12% (58 vs. 46%), y números necesarios a tratar (NNT) de 7 para dolor abdominal, 5 para mejoría global, y 3 para mejoría en el puntaje de síntomas. Otros meta-análisis han descrito los NNT para cada antiespasmódico, bromuro de otilonio: 5, bromuro de pinaverio: 4, bromuro de hioscina: 3, bromuro de cimetropro: 3, dicicloamina: 4, alverina: 4, y mebeverina: 5<sup>17,20</sup>. Por otra parte el número necesario para dañar (NND) fue de 17<sup>5,20</sup>. En un metaanálisis mexicano que incluyó 23 estudios y 2585 pacientes, los antiespasmódicos fueron superiores a placebo en la mejoría global (razón de momios [RM] 1.55; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.33-1.83), y dolor (RM: 1.52; IC 95%: 1.28-1.80)<sup>22</sup>. En este estudio, el bromuro de otilonio y la combinación de alverina con simeticona se asociaron en

forma significativa a mejoría global, mientras que el bromuro de pinaverio con simeticona, se asoció a mejoría en distensión. Finalmente, un metaanálisis de red publicado hace 3 años ranqueó en segundo lugar a los antiespasmódicos como grupo -por detrás de los neuromoduladores tricíclicos- en términos de mejoría de dolor a 4-12 semanas<sup>24</sup>.

La AMG en su último consenso sobre SII les ha asignado a los antiespasmódicos un nivel de evidencia y fuerza de la recomendación A1 fuerte a favor de la intervención<sup>25</sup>.

### Eventos adversos

Aunque se prescriben como fármacos seguros, los efectos más comunes son los relacionados con su efecto anticolinérgico (resequedad de boca, mareo, visión borrosa). La fenoverina es un fármaco que se ha reportado causa rabdomiólisis, por lo que ante la amplia disponibilidad de antiespasmódicos la recomendación es optar por aquellos que exhiben un mejor perfil de seguridad<sup>26</sup>.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En la [tabla 1](#) se muestran los antiespasmódicos disponibles en México y sus dosis recomendadas. La duración del tratamiento con antiespasmódicos es de forma inicial al menos 4 semanas, y pueden prescribirse hasta por de 8 a 12 semanas, aunque la evidencia sugiere que algunos (v.gr: otilonio, pinaverio) pueden ser efectivos hasta durante 15 semanas.

### Antiespasmódicos en combinación

Los antiespasmódicos en combinación son aquellos que con el objetivo de mejorar síntomas asociados (por ejemplo, distensión, flatulencias, etc.) o favorecer la digestión de carbohidratos, se combinan con antiespumantes como la simeticona o enzimas con el caso de la alfa-galactosidasa. A continuación, nos referimos a los antiespasmódicos en combinación con simeticona o enzimas, no sin antes aclarar que, aunque en nuestro país existen combinaciones de antiespasmódicos con antiinflamatorios (por ejemplo, con clonixinato de lisina) no recomendamos estos para su uso en el SII.

### Mecanismos de acción

La simeticona o dimeticona activada resulta de la combinación de dimeticona (dimetilpolisiloxano) y dióxido de silicio. Este compuesto tiene propiedades antiespumantes, por lo que disminuye la tensión superficial de las burbujas mucogaseosas, causando su coalescencia. En modelos animales también se ha demostrado que disminuye la permeabilidad paracelular colónica inducida por estrés<sup>27,28</sup>. Por su efecto exclusivo en la luz intestinal, se considera un fármaco muy seguro.

Por otra parte, la alfa D-galactosidasa (una enzima que descompone diferentes oligosacáridos no absorbibles), también llamada o galactosidasa alfa o melibiasa, es una enzima derivada de la fermentación selectiva del hongo *Aspergillus niger* que hidroliza los grupos alfa-galactosil terminales de glicolípidos y glicoproteínas<sup>29</sup>. Esta enzima hidroliza 3 carbohidratos complejos: rafinosa, estaquirosa, y verbascosa, y los convierte en monosacáridos: glucosa, galactosa y fructuosa, así como en el disacárido sucrosa, los cuales se absorben fácilmente<sup>30</sup>. Esto evita que estos azúcares complejos

lleguen al colon, donde son fermentados por bacterias generadoras de gas, lo que teóricamente evita síntomas como distensión y flatulencia<sup>31</sup>.

### Indicaciones

Las combinaciones con simeticona se recomienda en *cualquier subtipo del SII cuando, además de dolor, el paciente refiere distensión abdominal asociada*. Por otro lado, la combinación con alfa D-galactosidasa se recomienda cuando además de dolor el paciente refiere *distensión abdominal u otros síntomas relacionados con gases* (p. ej., flatulencias), en especial si han consumido abundantes carbohidratos altamente fermentables.

### Evidencia clínica

Actualmente los antiespasmódicos que se han combinado con simeticona son bromuro de pinaverio, citrato de alverina, trimebutina, y más recientemente mebeverina. El bromuro de pinaverio con simeticona ha sido estudiada en México. Un ECC de 12 semanas de duración, que incluyó 285 pacientes, mostró que el bromuro de pinaverio con simeticona fue superior a placebo para mejorar el dolor y la distensión abdominal subjetiva en los pacientes que reunieron criterios de Roma III para el SII<sup>32</sup>. También se reportó mejoría de la consistencia de las heces, particularmente en el SII-E y en el SII-M. Por otra parte, otro ECC de 4 semanas de duración, que incluyó 412 pacientes con criterios de Roma III para el SII, mostró que la combinación de citrato de alverina con simeticona fue superior a placebo para la mejoría global de los síntomas, así como el control del dolor y la distensión abdominal<sup>33</sup>. En otro estudio se compararon 2 estrategias: el uso de alverina con simeticona a demanda vs. el tratamiento convencional de médicos de primero contacto, y se demostró que la calidad de vida a los 6 meses fue superior en los pacientes que recibieron alverina con simeticona<sup>34</sup>. El NNT para alverina simeticona para la mejoría global de síntomas es de 8<sup>22</sup>.

En México se comercializa también la combinación de maleato de trimebutina con simeticona sola y con alfa D-galactosidasa. De forma aislada se ha demostrado que la alfa D-galactosidasa mejora los síntomas del SII. Por ejemplo, en un estudio con 125 pacientes con SII que recibieron alfa D-galactosidasa (400 unidades de galactosidasa [Ga] IU TID) o placebo en las comidas durante 12 semanas, se demostró que la administración de la enzima resultó en una tendencia a disminuir los síntomas de forma más prominente<sup>35</sup>. En otro estudio, Tuck et al.<sup>36</sup> administraron alfa D-galactosidasa en dosis de 300 GaIU TID, o 150 GaIU TID o placebo a 31 sujetos con SII que eran productores de hidrógeno en las pruebas de aliento mientras consumían una dieta alta en oligosacáridos durante 3 días. La adición de alimentos con alto contenido de oligosacáridos dio como resultado un aumento significativo de los síntomas generales con 21 pacientes que mostraron sensibilidad a estos alimentos (aumento > 10 mm para los síntomas generales). De ellos, la enzima en dosis completa redujo los síntomas generales (p=0.006) y la distensión abdominal (p=0.017).

Recientemente, en México se realizó un ensayo cruzado en los pacientes con distensión abdominal funcional (algunos con síntomas de SII) y controles que se sometieron a una dieta alta en fermentables y

**Tabla 1** Antiespasmódicos disponibles en México para el manejo del SII

Fármaco	Dosis recomendada	Duración
Bromuro de pinaverio	100 mg/2 a 3 veces al día	4 a 12 semanas
Bromuro de otilonio	40 mg/3 veces al día	4 a 12 semanas
Citrato de alverina	60 mg/3 veces al día	4 a 12 semanas
Trimebutina	100 mg/3 veces al día	4 a 12 semanas
	200 mg/3 veces al día	
Diciclomina/diclocloverina	10-20 mg/3 veces al día	4 a 12 semanas
Mebeverina	200 mg/3 veces al día	4 a 12 semanas
Fenoverina	200 mg/2 veces al día	4 a 12 semanas
Pargeverina	10 mg/3 veces al día	Una semana (sin evidencias para uso prolongado)
Hioscina	10 mg/3 veces al día	Una semana (sin evidencias para uso prolongado)

SII: síndrome de intestino irritable.

posteriormente recibieron de forma aleatorizada una tableta de trimebutina+simeticona+alfa D-galactosidasa (154 mg/75 mg/450 GalU) o placebo<sup>37</sup>. En el estudio se demostró que la triple combinación evitó de forma significativa la distensión abdominal objetiva y disminuyó la intensidad de las flatulencias y eructos en los sujetos controles. En los pacientes con distensión la combinación disminuyó la intensidad del dolor.

Finalmente, la combinación de mebeverina con simeticona es la más reciente disponible en nuestro país, sin embargo, aún no existe evidencia clínica al respecto.

#### Eventos adversos

En algunos casos las dosis altas de simeticona se asocian con diarrea. No se han descrito efectos adversos serios, ni con simeticona ni con alfa D-galactosidasa.

#### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En la [tabla 2](#) se muestra la disponibilidad en México y la forma de prescribir las combinaciones.

#### Laxantes

Los laxantes son alimentos o fármacos que, al ser ingeridos, actúan directamente en el intestino para aumentar la frecuencia de las deposiciones y facilitar la evacuación al mejorar la consistencia de las heces. En el manejo del SII, no todos los laxantes tienen las indicaciones ni las evidencias suficientes para recomendar su uso. Por ejemplo, los estimulantes se recomiendan para estreñimiento agudo u ocasional, pero no para el SII. Aunque las fibras dietarias tienen un efecto laxante como formadores de bolo, en este documento nos enfocaremos en particular a el uso de los laxantes osmóticos (polietilenglicol y lactulosa).

#### Mecanismos de acción

Polietilenglicol (macrogol 3350) es un polímero sintético no absorbible y altamente soluble que no genera absorción de sal (en contraparte del polímero 4000 de este compuesto), no presenta toxicidad en cantidades altas, y que es capaz de generar un efecto osmótico reteniendo agua en la luz intes-

tinal, incrementando el volumen de las heces y aumentando el tránsito intestinal<sup>38</sup>.

La lactulosa es un disacárido sintético, no digerible en el tracto gastrointestinal. Al no ser digerido, llega al colon y mediante un proceso de fermentación, se produce acidificación del colon, generando un efecto irritativo con potencial de promover contractilidad del colon. El efecto más conocido de su acción es el de retención osmótica, hidratación de las heces y aceleramiento del tránsito colónico<sup>39</sup>. El inicio de acción se espera en 24-48 h.

#### Indicaciones

El polietilenglicol está indicado para el manejo del estreñimiento asociado con el SII-E, pero no tiene efectos sobre el dolor abdominal. Aunque la lactulosa está indicada en el manejo del estreñimiento crónico, se puede utilizar también en el manejo del estreñimiento asociado con el SII-E, aunque al ser un disacárido no absorbible puede producir distensión abdominal empeorando los síntomas de los pacientes. Por otra parte, es importante mencionar que no existe evidencia para recomendar laxantes estimulantes o emolientes en el tratamiento de los pacientes con el SII-E, aunque se pueda usar como terapia de rescate.

#### Evidencia clínica

El grado de evidencia que respalda a macrogol 3350 en el tratamiento de estreñimiento crónico es alta, grado I A<sup>40</sup>. Sin embargo, la evidencia clínica del uso de macrogol 3350 en el SII-E es escasa y proviene de un solo ensayo clínico con duración de 4 semanas. Este ensayo comparó macrogol 3350 con placebo teniendo como desenlace primario al incremento en el número de evacuaciones por semana, encontrando que macrogol aumentó el número de evacuaciones por semana en comparación con placebo (4.40 ± 2.5; placebo, 3.11 ± 1.9; p < 0.0001). Se observaron valores ligeramente más bajos de dolor/distensión abdominal en los pacientes que usaron macrogol, pero esto no alcanzó significancia estadística. El dolor abdominal y la diarrea fueron los eventos adversos más frecuentes<sup>41</sup>. Con esto los autores concluyen que macrogol 3350 puede ser utilizado en el tratamiento del SII-E.

**Tabla 2** Antiespasmódicos en combinación disponibles en México para el manejo del SII

Fármaco	Dosis recomendada	Duración
Pinaverio/simeticona	100 mg/300 mg/2 a 3 veces al día	12 semanas
Alverina/simeticona	60 mg/300 mg/3 veces al día	4 semanas 6 meses dosis demanda
Trimebutina/simeticona	100 mg/75 mg/3 veces al día 200 mg/75 mg/3 veces al día	4 a 12 semanas
Trimebutina/simeticona/alfa D-galactosidasa	200 mg/75 mg/450 GaUI/3 veces al día	4 a 12 semanas
Mebeverina/simeticona	200 mg/300 mg/3 veces al día	4 a 12 semanas

SII: síndrome de intestino irritable.

Por otra parte, no hay estudios de adecuada calidad para el uso de lactulosa en los pacientes con SII-E.

#### Eventos adversos

El macrogol 3350 es bien tolerado y se asocia a efectos adversos leves a moderados comparado con placebo (38.8 vs. 32.9% respectivamente) y que en ocasiones llevan a discontinuar el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son la diarrea, distensión y dolor abdominal<sup>41</sup>. No se han reportado efectos adversos graves con el uso de macrogol 3350.

#### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En México el macrogol 3350 se encuentra en 2 presentaciones para el tratamiento de estreñimiento crónico. En forma de sobres de 17 gramos, que se disuelven en un vaso con agua y se titula la dosis a requerimiento del paciente. Se recomienda iniciar con una dosis al día y aumentarlo hasta 3 veces al día. También está la forma de frasco/polvo, en la que es posible utilizar cantidades variables para titular la dosis de manera más adecuada en situaciones donde el paciente requiere mayor o menor dosificación para obtener la respuesta. La evidencia en el SII-E es de 4 semanas. También se ha demostrado seguridad a largo plazo en estreñimiento crónico (52 semanas). Lactulosa está disponible en suspensión y existe una forma comercial de lactulosa más parafina. La dosis recomendada es una cucharada 1-3 veces al día.

#### Antidiarréicos

El uso de estos medicamentos puede beneficiar a algunos pacientes, sobre todo en la mejoría de la frecuencia y consistencia de las evacuaciones.

#### Mecanismos de acción

La loperamida es un agonista sintético de los receptores periféricos  $\mu$ opioides, que inhibe la peristalsis y la actividad antisecretora y aumenta el tiempo de tránsito intestinal con penetración limitada de la barrera hematoencefálica<sup>42</sup>. La lidamidina es un agente antidiarreico que actúa como agonista en los receptores alfa 2 adrenérgicos, inhibiendo así la secreción intestinal y modificando el tiempo de tránsito intestinal<sup>43</sup>. La colestiramina es insoluble y no se absorbe

por el tracto gastrointestinal. Su mecanismo de acción consiste en intercambiar iones cloruro con grupos carboxilo de los ácidos biliares en el intestino delgado, uniéndose a ellos e interfiriendo en su reabsorción por la circulación enterohepática, por lo que se usa como un secuestrador de ácidos biliares formando así complejos iónicos que son excretados por las heces<sup>44</sup>.

#### Indicaciones

La loperamida y la lidamidina están indicadas en los pacientes con SII-D para disminuir la frecuencia y mejorar la consistencia de las evacuaciones. La colestiramina se puede utilizar en los pacientes con SII-D con sospecha de malabsorción ileal de ácidos biliares<sup>45</sup>.

#### Evidencia clínica

**Loperamida:** Se han publicado algunos ECC con pocos pacientes y con criterios antiguos, en los que se ha evaluado la eficacia de loperamida en los pacientes con SII-D<sup>46,47</sup>. Comparada con placebo, la loperamida se asoció con un adecuado alivio del dolor abdominal (razón de riesgos [RR]: 0.41; IC 95%: 0.2-0.84), mejoría en la consistencia de las heces (RR: 0.06; IC 95%: 0.01-0.43), y mejoría global de síntomas (RR: 0.73; IC 95%: 0.29-1.86). No se ha informado mejoría en los síntomas de urgencia y no hay información acerca del impacto en la calidad de vida. Por lo tanto, la evidencia clínica con loperamida es muy baja.

**Lidamidina:** Existen publicaciones de algunos ECC en los que se evaluó la eficacia de la lidamidina en el SII-D; uno de ellos es un ensayo en el que participaron 72 sujetos con SII. Se sometieron a una fase de lavado de 2 semanas y posteriormente se aleatorizaron para recibir 8 mg/día de lidamidina durante 2 semanas y a continuación se aumentó la dosis a 16 mg/día; el otro grupo recibió placebo y posteriormente se cruzaron los grupos<sup>48</sup>. De acuerdo con este ensayo, no hubo beneficio del uso de lidamidina en el SII-D en cuanto a mejoría de la consistencia y frecuencia de las heces, así como de los síntomas globales. En un ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo realizado en México hace muchos años; se incluyeron 40 pacientes con criterios de Manning, coproparasitoscópico, rectosigmoidoscopia y colon por enema normales. Aleatoriamente se integraron 4 grupos de tratamiento: lidamidina con y sin psicoterapia de grupo, y placebo con y sin psicoterapia de grupo, durante 6 semanas, y posteriormente se realizó un cruce de grupos<sup>49</sup>. Fueron evaluados 38 pacientes que mostraron respuesta favora-

ble 94.7 y 68.4% de los que recibieron solo lidamidina y placebo, respectivamente, y en quienes se adicionó psicoterapia, 84.3 y 63.2%. La diferencia con y sin psicoterapia no fue significativa. En forma global, hubo mejor respuesta con lidamidina que con placebo (89.5 vs. 65.8%;  $p=0.02$ ). Con esto concluimos que la evidencia clínica de lidamidina es muy baja y su efectividad es discreta en el control de síntomas en el SII.

**Colestiramina:** Algunos pacientes con SII-D pueden tener sobreposición con malabsorción de ácidos biliares (aproximadamente 30%)<sup>50</sup>. Específicamente, este grupo de pacientes podría tener cierto beneficio de este medicamento. Sin embargo, no se cuenta con evidencia científica directa, ya que no hay estudios que evalúen específicamente la utilidad de colestiramina en el SII-D, y por otra parte las pruebas diagnósticas no están disponibles en todo el país y son costosas. Sin embargo, asumiendo que pueda existir malabsorción de ácidos biliares, se recomienda su uso iniciando con una prueba terapéutica.

### Eventos adversos

**Loperamida:** Los efectos adversos más frecuentes son estreñimiento, náusea, vómito, sequedad de boca, distensión abdominal, astenia, somnolencia, mareos y erupciones exantemáticas. En < 1% de los niños y a dosis altas, puede ocasionar depresión del sistema nervioso central (SNC) (somnolencia, miosis, depresión respiratoria y ataxia). En caso de sobredosis puede causar depresión respiratoria. Las dosis de loperamida superiores a las recomendadas pueden causar accidentes cardíacos graves, incluyendo una prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*, otras arritmias ventriculares, paros cardíacos, síncope y la muerte.

**Lidamidina:** A dosis terapéuticas, ocasionalmente se ha reportado sequedad de boca, náuseas, cefalea, mareo y estreñimiento leve y transitorio.

**Colestiramina:** Se han descrito efectos adversos como estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, vómito, diarrea, erupciones cutáneas y esteatorrea; por lo general estos efectos son poco frecuentes. Con mayor frecuencia los pacientes reportan intolerancia a la suspensión de colestiramina.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En la [tabla 3](#) se muestran los antidiarreicos y las dosis recomendadas que están disponibles en México.

### Agentes serotoninérgicos (antagonistas 5-HT<sub>3</sub> y agonistas 5-HT<sub>4</sub>)

Se denominan agentes serotoninérgicos a los fármacos que actúan a través del agonismo o antagonismo de los receptores de la serotonina (5-HT) y que pueden ser útiles en el manejo del SII-D y el SII-E dependiendo de que receptores estimulen.

### Mecanismos de acción

La serotonina (5-HT) es un señalizador de la transmisión celular y neurotransmisor sintetizado a partir del triptófano mediante la enzima triptófano hidroxilasa (TPH). El 95% de la producción de 5-HT se lleva a cabo en las células enterocromafines del intestino y un menor porcentaje en las neuronas serotoninérgicas de los plexos mientéricos<sup>51</sup>.

El paso limitante de la actividad de la 5-HT es el transportador selectivo de la recaptura de serotonina (SERT), ya que remueve a la 5-HT del espacio intersticial en la lámina propia hacia los enterocitos de la mucosa y las neuronas presinápticas, responsables de su catabolismo<sup>52</sup>. Por otra parte, existen 7 subtipos de receptores de 5-HT, entre ellos, son de importancia terapéutica para el SII, los receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>. Los primeros se localizan en los plexos intestinales, nervios sensoriales, nervios simpáticos y parasimpáticos; la serotonina al ligarse a los receptores 5-HT<sub>3</sub> en los ganglios parasimpáticos, estimula la contracción del músculo liso, la secreción intestinal mediada por la liberación de acetilcolina y la sensibilidad visceral<sup>53</sup>. Los receptores 5-HT<sub>4</sub> se localizan en las neuronas de plexos mientéricos, en aferencias primarias, células de músculo liso y enterocromafines. Estos receptores son mediadores de neurotransmisores liberados localmente que estimulan el reflejo peristáltico. Estos receptores son mediadores de la relajación y contracción del músculo liso circular y tienen efectos variables en el músculo longitudinal, así como en la secreción de fluidos en intestino delgado, y con menor extensión en el colon<sup>54</sup>. En el SII hay varios elementos de la señalización serotoninérgica que se encuentran alterados, incluyendo el número de células enterocromafines, el contenido de serotonina, los niveles de la TPH, niveles de ácido 5-hidroxiindolacético, y la expresión del SERT, cuyas variantes están determinadas genéticamente y pueden contribuir a su menor expresión en el SII-D, especialmente, lo cual disminuye la recaptura de serotonina y por consiguiente su mayor disponibilidad<sup>55</sup>.

En el SII-D se han utilizado diversos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> ya que producen inactivación de las neuronas con estos receptores, disminuyendo la actividad refleja motora y la secreción, y disminuyen la despolarización de las neuronas sensoriales extrínsecas que transmiten señales hacia el cerebro.

### Indicaciones

En el SII-D *está indicado el uso de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>* ya que reducen la frecuencia de las evacuaciones, mejoran la consistencia, y disminuyen síntomas como el dolor abdominal. Por otra parte, en el SII-E *se recomienda el uso de agonistas 5-HT<sub>4</sub>*.

### Evidencia clínica

**Antagonistas 5-HT<sub>3</sub>:** En cuanto a los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, actualmente existen el alosetrón, ramosetrón y ondansetrón<sup>56</sup>, sin embargo, solo el último está disponible en México. En el más reciente ECC (estudio TRITON), se evaluó ondansetrón en dosis de 4.0 mg/al día, el cual se ajustó en un período de 2 semanas subiendo la dosis cada 3 días hasta 8.0 mg/3 veces al día, o disminuyéndola hasta un mínimo de 4.0 mg/cada 3 días, en comparación con placebo<sup>57</sup>. La variable primaria fue la combinación de dolor abdominal y diarrea (de acuerdo con la *Food and Drug Administration* [FDA]) considerando un análisis de intención de tratar (ITT). Se calcularon 400 pacientes, sin embargo, debido a la pandemia y a la dificultad de reclutarlos, se terminó el estudio antes de tiempo, aleatorizando solo 80 pacientes (37 a ondansetrón y 43 a placebo). Posterior-

**Tabla 3** Antidiarreicos disponibles en México para el manejo del SII

Fármaco	Dosis recomendada	Duración
Loperamida	2 mg para ajustar de acuerdo con respuesta (dosis máxima 16 mg/día)	4 a 12 semanas
Lidamidina	4-8 mg/3 veces al día	4 a 6 semanas
Colestiramina	4 g/una a 4 veces al día (polvo para suspensión)	De acuerdo con respuesta

SII: síndrome de intestino irritable.

mente, se revisó la literatura y los datos de este ensayo se conjuntaron con los datos de los demás ensayos de ondansetrón controlados con placebo, y se llevó a cabo un metaanálisis para estimar RR, IC 95% y NNT<sup>58,59</sup>. En la ITT, 40.5% (IC 95%: 24.7-56.4%) alcanzó la variable primaria con ondansetrón vs. 27.9% (14.5-41.3%) con placebo, ( $p=0.19$ ). El ondansetrón mejoró la consistencia de las evacuaciones en comparación con placebo ( $p<0.001$ ). Así mismo, ondansetrón incrementó el tiempo de tránsito total entre el valor basal y la semana 12 (promedio [DE]: 3.8 [9.1] horas, vs. placebo  $-2.2$  [10.3] horas, [ $p=0.01$ ]). En cuanto al metaanálisis, se identificaron 2 estudios adicionales, uno de ellos cruzado de 10 semanas, pero para este metaanálisis, los autores solo obtuvieron los datos de las 5 primeras semanas del ensayo<sup>59</sup>. Con los pacientes del TRITON y los de estos 2 ensayos adicionales, se analizó un total de 327 pacientes en el metaanálisis. Se demostró que el ondansetrón fue superior al placebo en la variable de desenlace compuesta de la FDA (RR para no respuesta de los síntomas: 0.86; IC 95%: 0.75-0.98; NNT=9), y la respuesta en las evacuaciones fue (RR: 0.65; 0.52-0.82, NNT: 5). Sin embargo, no hubo diferencias en dolor abdominal (RR: 0.95; 0.74-1.20).

**Agonistas 5-HT<sub>4</sub>:** El citrato de mosaprida, es un agonista selectivo de receptores 5-HT<sub>4</sub> cuyo metabolito principal es un antagonista ligero 5-HT<sub>3</sub>. En un estudio piloto de 10 pacientes con SII-E con base en criterios de Roma III, se analizó la relación de tiempo de tránsito intestinal con síntomas, antes y después del tratamiento con 15 mg de mosaprida, una vez al día después del desayuno, por 4 semanas<sup>60</sup>. La variable primaria fue la correlación de los cambios sintomáticos de SII-E con los cambios del tiempo de tránsito. Los cambios sintomáticos fueron la gravedad del dolor abdominal, la escala de Bristol y el tiempo para evacuar. Luego de 4 semanas, la frecuencia de síntomas abdominales (3.7 a 2.6), la gravedad de dolor abdominal (3.8 a 2.0), disminuyeron de acuerdo con las escalas utilizadas. Así mismo, la consistencia de las evacuaciones aumentó de 2.5 a 3.5 de acuerdo con la escala de Bristol, y se aumentó la frecuencia de las evacuaciones predominando los pacientes que reportaron al menos una evacuación al día. Así mismo, estos cambios correlacionaron significativamente con el tránsito gástrico, pero no con el tránsito intestinal<sup>60</sup>. Otro estudio evaluó la función sensorimotora en 37 pacientes con SII Roma II y 17 controles y todos fueron sometidos a una prueba con baróstato para determinar la percepción al dolor<sup>61</sup>. Posteriormente, los pacientes con SII fueron aleatorizados a tomar mosaprida 15 mg ( $n=19$ ) o placebo ( $n=18$ ) por vía oral con 200 ml de agua y la percep-

ción y la motilidad se evaluaron nuevamente a los 60 min postratamiento. El tono y la contractilidad del rectosigmoide se determinaron cada 10 minutos. El umbral al dolor fue significativamente menor en el SII que en controles, pero no hubo diferencias en los parámetros sensoriomotoras entre los pacientes asignados a mosaprida o controles. Sin embargo, el volumen de la bolsa disminuyó y el número de contracciones aumentó en comparación con placebo, pero no modificó la percepción. Específicamente en los pacientes con SII-E asignados a mosaprida (9/19), mostraron un aumento significativo en el tono del rectosigmoide y en las contracciones, en comparación con el placebo<sup>61</sup>. Estos datos sugirieron que la mosaprida tiene un potencial de manejo del estreñimiento en los pacientes con SII-E.

Otro estudio aleatorizó 285 pacientes con SII sin diarrea según criterios de Roma III, a una combinación de probióticos (*Bacillus subtilis* y *Streptococcus faecium*) en una de 4 dosis, y mosaprida (10 mg/día en los 2 grupos con dosis bajas de probióticos y 15 mg/día en los 2 grupos con dosis más altas de probióticos) o placebo, por 4 semanas<sup>62</sup>. Comparado con placebo, la mejoría adecuada fue significativamente superior en todos los grupos de tratamiento (53.6 a 55.2%) en comparación con el placebo (35.1%). Así mismo, la mejoría global completa o la mejoría considerable fueron superiores en los grupos de tratamiento que con el placebo. El dolor/malestar abdominal mejoró significativamente en el grupo con dosis más alta de tratamiento vs. placebo, y en los pacientes con SII-E, la mejoría de la frecuencia y consistencia de las evacuaciones fueron superiores en los grupos con las dosis más alta y baja, pero no en los intermedios.

En cuanto a la prucaloprida, este es otro agonista selectivo de receptores 5-HT<sub>4</sub> con efectos colinérgicos que ha sido aprobado para el estreñimiento crónico.<sup>63</sup> Sin embargo, una revisión retrospectiva llevada a cabo en Sheffield en Gran Bretaña, analizó todos los pacientes que recibieron tratamiento con prucaloprida por al menos 4 semanas para determinar si había alguna asociación de la respuesta con el tipo de estreñimiento (estreñimiento de tránsito lento: 44%, estreñimiento obstructivo: 29%, combinación: 12% o SII-E: 15%)<sup>63</sup>. Identificaron 69 pacientes tratados, 59 eran mujeres, y el 65% de las recetas fueron de cirujanos colorrectales. Se consideró una respuesta positiva en caso de la satisfacción del paciente y la continuación del tratamiento. A las 4 semanas el 31, 59, 43 y 44% de los grupos anteriores respectivamente, reportaron mejoría de los síntomas, lo que indica que el grupo de estreñimiento no predice la respuesta positiva. En 2017 se publicó un análisis del diagnóstico y manejo de 878 pacientes consecutivos con estreñimiento en Italia,

la información fue colectada por 52 gastroenterólogos del país<sup>64</sup>. Los pacientes fueron clasificados en estreñimiento crónico, SII-E y estreñimiento no relacionado con criterios de Roma. Prucaloprida fue recetada al 14.4% de los pacientes, sin diferencias en los grupos. Esta baja frecuencia se puede atribuir a que, en el año del estudio, apenas se hizo disponible la prucaloprida en ese país, además de su alto costo, por lo cual se utilizó como un tratamiento de segunda línea. Sin embargo, esta revisión retrospectiva no determinó predictores de respuesta al tratamiento por lo cual no se puede sacar conclusiones sobre su efectividad en el SII-E.

En 2014 se publicaron los datos acumulados de los ensayos de fase III de prucaloprida en estreñimiento crónico, en mujeres tratadas con 2 mg al día de este procinético<sup>65</sup>. Datos de 936 mujeres mostraron que prucaloprida tuvo un alto tamaño del efecto (> 0.8) en todas las escalas de la evaluación del paciente de los síntomas del estreñimiento (PAC-SYM, por sus siglas en inglés) incluyendo dolor abdominal, malestar abdominal, distensión subjetiva, pujo, y evacuaciones dolorosas. Para los síntomas abdominales y de las evacuaciones, el tamaño del efecto con prucaloprida 2 mg fue mayor en 1.3 a 2.3 veces que con el placebo. Mucho más recientemente, un análisis *post hoc* de los pacientes con EC con distensión subjetiva moderada a grave incluidos en 6 estudios de fase 3 y 4, demostró que la proporción de respondedores ( $\geq 1$  punto de mejoría en la escala de distensión subjetiva a la semana 12) fue prucaloprida que con placebo (62.1 vs. 49.6%)<sup>66</sup>.

Los datos anteriores muestran que prucaloprida es frecuentemente utilizada en la práctica clínica de los pacientes con SII-E. Si bien no hay ensayos clínicos específicos en el SII-E, la mejoría de dolor, malestar abdominal y distensión subjetiva en pacientes con estreñimiento crónico, sugieren que también tiene el potencial de mejorar estos síntomas claves del SII-E. Mas aún, Roma IV considera al estreñimiento crónico y el SII-E como los extremos de un espectro y la diferenciación es artificial, así que no se puede determinar si muchos de los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos, en realidad tengan SII-E. Finalmente, debido a que no son ensayos en el SII-E, tampoco se puede proveer un NNT.

### Eventos adversos

En el TRITON, no se reportaron efectos adversos serios con ondansetrón, sin embargo, una mayor proporción de los pacientes tratados con este agente presentó estreñimiento en comparación con el placebo (45.9 vs. 25.6%), aunque en general fue leve; y solo 3% con ondansetrón y uno con placebo reportaron estreñimiento grave. Así mismo, un paciente en cada grupo discontinuó el tratamiento por el estreñimiento. Adicionalmente, mediante interrogatorio directo, se reportó sangrado rectal en 3 pacientes con ondansetrón y en 7 con placebo, considerándolo como un efecto menor, excepto en uno de los casos con placebo, pero en ninguno de ellos se juzgó necesario realizar una rectosigmoidoscopia.

En cuanto a los agonistas 5-HT<sub>4</sub>, en los estudios analizados anteriormente con mosaprida, los 2 estudios mecanísticos no mostraron efectos adversos, pero fueron ensayos con dosis única. En cuanto a prucaloprida en los ensayos pivotes en estreñimiento crónico, los efectos secundarios fueron muy frecuentes (71.4 a 80.2 vs. 67.1 a 78.4%);

y los más frecuentemente reportados fueron cefalea hasta en un 29% de los pacientes y dolor abdominal en uno de cada 5 pacientes.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En la [tabla 4](#) se muestran los agentes serotoninérgicos y las dosis recomendadas que están disponibles en México.

### Secretagogos

Los secretagogos son un grupo de fármacos utilizados específicamente en el SII-E y el estreñimiento crónico. Estos medicamentos actúan aumentando la secreción de fluidos en el intestino, lo que ayuda a suavizar las heces y promueve un tránsito intestinal más regular y fácil. Entre los secretagogos se encuentran lubiprostona, linaclotida, plecanatida. Solo los 2 primeros se han comercializado en México, pero en la actualidad linaclotida es el único disponible.

### Mecanismos de acción

**Linaclotida:** Es un péptido de 14 aminoácidos, estructuralmente similar a las hormonas endógenas humanas guanilina y uroguanilina, y funcionalmente análogo a la enterotoxina termoestable de cepas patógenas de *Escherichia coli* (*E. coli*). La linaclotida actúa como un agonista potente y altamente selectivo de la guanilato ciclasa-2C (GC-2C) y sus metabolitos activos se unen a los receptores transmembrana GC-C y funcionan localmente en la superficie luminal de la mucosa, en el revestimiento epitelial del intestino<sup>67,68</sup>. La activación de GC-C condiciona niveles elevados de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular y extracelular. Las concentraciones elevadas de cGMP intracelular estimulan la secreción de electrolitos, cloruro y bicarbonato, hacia la luz del intestino, principalmente mediante la activación del canal de iones llamado regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR); además, e inhiben la absorción de sodio, produciendo aumento del contenido de líquido intestinal y acelerando el tránsito. Por otra parte, las concentraciones elevadas de cGMP a nivel extracelular en la submucosa, inhiben los nociceptores colónicos mejorando el dolor abdominal<sup>69</sup>.

**Lubiprostona:** Es un ácido graso bicíclico derivado de un metabolito de la prostaglandina E1 (PGE1) que activa un canal de cloruro específico de tipo 2 (ClC-2) en la membrana apical del enterocito<sup>70,71</sup>. Una vez que los canales se abren, el cloruro ingresa al enterocito en la membrana basal mediante la acción de los co-transportadores Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> 2Cl<sup>-</sup> activos, que crean la fuerza impulsora que favorece la secreción de cloruro. Específicamente, un ion sodio y un ion potasio ingresan a la célula junto con cada 2 iones de cloruro. Los equilibrios isoeléctrico e isotónico continúan manteniéndose cuando los iones de sodio y el agua, respectivamente, siguen a los iones de cloruro hacia la luz intestinal a través de la vía paracelular, lo que lleva a un aumento general de la secreción de líquido intestinal dependiente de la concentración, sin alterar los niveles séricos de sodio y potasio<sup>72</sup>. Este flujo de iones de cloruro a su vez conduce a la secreción neta de líquido en la luz del intestino, aumentando el contenido líquido de las heces y mejorando el tránsito. Aunque hay evidencia suficiente sobre el mecanismo prima-

**Tabla 4** Agentes con acción en receptores de serotonina disponibles en México para el manejo del SII

Fármaco	Dosis recomendada	Duración
Ondansetrón	4 mg (media tableta) al día, hasta 8 mg (una tableta) 3 veces al día; o disminuir hasta 4 mg intercalados con días sin tratamiento de acuerdo con la respuesta	12 semanas, pero luego se puede utilizar por períodos según necesidad
Mosaprida	15 mg repartidos en 3 tomas al día, antes o después de los alimentos. Se puede disminuir a 7.5 mg en 3 tomas	4 -12 semanas
Prucaloprida	1 a 2 mg con el desayuno	12 semanas o más

SII: síndrome de intestino irritable.

rio de acción de la lubiprostona como agente prosecretor en el estreñimiento, su(s) mecanismo(s) exacto(s) de acción para mejorar los síntomas (incluido el dolor abdominal) en el SII-E, solo están parcialmente caracterizados<sup>73</sup>.

#### Indicaciones

Linaclotida y lubiprostona están aprobados para el manejo del SII-E en México.

#### Evidencia clínica

**Linaclotida:** La evidencia para el uso de este fármaco es adecuada y la mayoría de las guías lo consideran como una intervención con grado de evidencia A1. Uno de los ECC que incluyó a 420 pacientes con SII-E durante 12 semanas, evaluó la eficacia y seguridad de la linaclotida oral en dosis de 75, 150, 300 o 600 µg. Se reportó que todas las dosis de linaclotida mejoraron significativamente el hábito defecatorio, incluyendo la frecuencia de las evacuaciones espontáneas, la severidad del esfuerzo defecatorio y la consistencia de las heces<sup>74</sup>. El dolor abdominal disminuyó significativamente desde el inicio, en comparación con el placebo; los cambios promedio en el dolor abdominal (evaluado en una escala de 5 puntos) desde el inicio fueron -0.71, -0.71, -0.90 y -0.86 para las dosis de linaclotida de 75, 150, 300 y 600 µg, respectivamente, en comparación con -0.49 para el placebo. En otro ensayo de fase 3, se evaluó la eficacia y seguridad de la linaclotida en 804 pacientes con SII-E durante 26 semanas<sup>75</sup>. Se asignaron al azar para recibir placebo o 290 µg de linaclotida una vez al día. Durante las primeras 12 semanas, se reportó 33.7% de mejoría significativa de los síntomas (definida por la FDA como el incremento de  $\geq 1$  evacuación espontánea completa por semana desde el inicio del tratamiento y una reducción de  $\geq 30\%$  en el puntaje promedio del dolor abdominal por semana durante el 50% de las semanas de tratamiento) en el grupo de linaclotida vs. 13.9% en el grupo placebo ( $p < 0.0001$ ), con un NNT de 5.1 (IC 95%: 3.9-7.1)<sup>75</sup>. En ensayos subsecuentes se ha demostrado que linaclotida en dosis de 290 µg durante 12 semanas reduce significativamente el dolor abdominal ( $\geq 30\%$ ) y aumenta consistentemente el número de evacuaciones espontáneas<sup>76</sup>.

**Lubiprostona:** La eficacia terapéutica de la lubiprostona ha sido evaluada en múltiples ensayos, incluyendo un estudio realizado en población mexicana<sup>77</sup>. En el estudio pivote de Johanson et al.<sup>78</sup>, 195 pacientes recibieron dosis diarias de 16 µg [8 µg/2 veces al día (BID)], 32 (16 µg BID) o 48 µg (24 µg BID) de lubiprostona o placebo BID durante 3 meses. Después de 2 meses, todos los grupos de lubiprostona mostraron mejoras significativamente mayores en las puntuaciones medias de malestar/dolor abdominal ( $p \leq 0.039$ ), pero las dosis mayores a 16 µg se asociaron a mayores náuseas. En todos los estudios posteriores y de acuerdo con un metaanálisis de 9 ensayos con un total de 1,468 sujetos que recibieron lubiprostona y 841 que recibieron placebo, se ha demostrado que lubiprostona mejora significativamente la intensidad de los síntomas de estreñimiento, la consistencia de las evacuaciones y la calidad de vida<sup>79</sup>. Se estima que el NNT con lubiprostona es de 4 (IC 95%: 3-6)<sup>80</sup>. En el estudio mexicano que incluyó a 211 pacientes, se reportó una mejor respuesta dentro de las 24 h después de la primera dosis con lubiprostona en comparación con placebo (60.0 vs. 41.5%; OR: 2.08; IC 95%: 1.19-3.62;  $p = 0.009$ ), además de que lubiprostona también mostró una mejora significativa con respecto al esfuerzo, la consistencia de las heces y la distensión abdominal<sup>77</sup>.

#### Eventos adversos

**Linaclotida:** El efecto adverso más común es la diarrea<sup>81,82</sup>. Durante la vigilancia poscomercialización, se han informado casos de diarrea grave asociada con deshidratación. La deshidratación se manifestó con taquicardia, hipotensión, mareos, síncope y alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hiponatremia), lo que requirió hospitalización y terapia de fluidos intravenosos. La diarrea generalmente comienza durante las primeras 2 semanas de iniciar la terapia con linaclotida. La frecuencia de diarrea grave es mayor entre los pacientes que reciben dosis más altas y requieren suspensión de la dosis, reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con linaclotida. Otros efectos secundarios comunes son dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, urgencia para defecar, incontinencia fecal, gastroenteritis viral y cefalea.

En general, el efecto adverso más común es la náusea. En un estudio la incidencia de náuseas en los pacientes tratados con lubiprostona varió entre el 11.4 y el 31.1%. Los pacientes informaron que la severidad de náuseas fue de leve a moderada, y se reportó con mayor frecuencia en los primeros 5 días de tratamiento<sup>83</sup>. La náusea parece estar relacionada con la dosis y puede deberse al retraso en el vaciamiento gástrico<sup>84</sup>. Cuando la lubiprostona se administra con alimentos, la náusea parece disminuir. También se demostró que, entre los hombres y los pacientes de edad avanzada, la incidencia de náuseas fue menor (8.2 y 18.8%, respectivamente)<sup>85</sup>.

#### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En México la linaclotida se comercializa en forma de cápsulas con una cubierta de gelatina dura con presentación de 290 µg administración oral. Si bien esta es la dosis para el SII, mientras que la dosis para EC es la de 145 µg, pero esta presentación ya no se encuentra disponible en nuestro país, lo que dificulta ajustar la dosis, especialmente en los pacientes que presentan diarrea excesiva con 290 µg.

La dosis recomendada de lubiprostona para el SII-E es de 8 µg/2 veces al día/por 4 a 12 semanas, pero este fármaco ya no está disponible en México.

#### Antibióticos no absorbibles (rifaximina)

La rifaximina alfa es un antibiótico no absorbible que ha demostrado eficacia y seguridad en el manejo del SII<sup>86</sup>.

#### Mecanismo de acción

Derivada de la rifamicina, la rifaximina-alfa es un antibiótico sintético, bactericida, de amplio espectro, no absorbible que inhibe la síntesis del RNA bacteriano por su unión con la subunidad beta de la RNA polimerasa bacteriana DNA dependiente<sup>87</sup>. La rifaximina tiene distintos cristales polimorfos denominados con letras griegas: α, β, γ, δ, ε, los cuales son hidratos de rifaximina con diferente contenido de agua. Los distintos polimorfos de rifaximina muestran diferentes perfiles de solubilidad y biodisponibilidad que se traducen en variaciones en la absorción predecibles. Debido a que las secreciones gástricas no inactivan a rifaximina alfa, por su escasa absorción oral, no requiere ajustes en los pacientes con falla hepática o con insuficiencia renal. Su biodisponibilidad es <0.4% después de su administración oral, aproximadamente 97% de la dosis se excreta sin cambios en las heces, encontrándose 0.32% de la dosis en orina, (quitar la coma) y sin niveles detectables en bilis ni leche materna<sup>88</sup>. Una de las bases racionales para usar rifaximina alfa en el SII es el hecho de que algunos pacientes pueden tener asociado sobrepoblación bacteriana del intestino delgado. Además del efecto antibiótico tradicional de la rifaximina se ha descrito que esta molécula tiene efectos moduladores positivos (eubióticos) sobre la microbiota intestinal. Por ejemplo, Soldi et al.<sup>89</sup> evaluaron, con técnicas de metagenómica, el efecto de 1,650 mg diarios de rifaximina por 14 días sobre la microbiota fecal en 15 pacientes con SII, encontrando un incremento en la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroidaceae* y *Prevotellaceae*, y reducción de *Clostridiaceae* y *Streptococcaceae*,

sin un impacto significativo en la composición global de la microbiota intestinal. De la misma manera, Ponziani et al.<sup>90</sup> investigaron con técnicas de metagenómica la composición de la microbiota en los pacientes con diversos trastornos gastrointestinales demostrando un cambio significativo en la composición total de la microbiota, y un incremento en la abundancia de *Lactobacilli*.

#### Indicaciones

La rifaximina alfa está indicada en los pacientes con SII-D y/o SII-M. Se ha descrito que mejora además la distensión abdominal, las flatulencias e incluso la urgencia para evacuar.

#### Evidencia clínica

La rifaximina alfa ha sido ampliamente estudiada en los ensayos clínicos de fase 3 TARGET 1 y TARGET 2, demostrando que, en los pacientes con SII sin estreñimiento, el tratamiento con rifaximina durante 2 semanas se asoció con un alivio significativo de los síntomas del SII, la distensión abdominal, el dolor abdominal y las heces sueltas o acuosas<sup>91</sup>. Un metaanálisis de 5 ECC con placebo (N=1,803 sujetos con SII/SII-D) que incluyó datos de TARGET 1 y TARGET 2, informó que el 42.2% de los pacientes tratados con rifaximina frente al 32.4% de los que recibieron placebo lograron una mejoría global de los síntomas del SII (RM=1.57)<sup>92</sup>. Con base a estos estudios se estima un NNT de 1 en 10. El estudio TARGET 3 demostró que el retratamiento con rifaximina fue efectivo y bien tolerado en los pacientes con síntomas recurrentes de SII<sup>93</sup>. Un subanálisis del TARGET 3 también mostró que, de 2,438 pacientes, el 56.8% tuvo una respuesta al dolor abdominal con rifaximina (≥ 30% de mejora desde el inicio en la puntuación media semanal del dolor abdominal durante ≥2 de las primeras 4 semanas después del tratamiento)<sup>94</sup>. Además, después del primer tratamiento, significativamente más pacientes tratados con rifaximina fueron respondedores al dolor abdominal (53.9%) en comparación con el placebo (44.4%), con resultados similares después del segundo tratamiento (52.9 vs. 44.7%, respectivamente). Después de TARGET 3, otro ensayo en 2,579 pacientes con SII amplió esos hallazgos al mostrar que el tratamiento repetido con rifaximina (550 mg/2 veces al día/durante 2 semanas) mejoró la calidad de vida relacionada con el SII<sup>95</sup>.

#### Eventos adversos

La evaluación farmacológica y los experimentos realizados han sido suficientemente precisos para permitir una evaluación adecuada de la toxicidad de la polimorfa alfa de la rifaximina (no así de otros polimorfos) particularmente en vista de su muy limitada absorción oral. Se han informado muy pocos efectos adversos (<1%) durante el tratamiento breve con el fármaco, siendo el más frecuentemente de naturaleza gastrointestinal (por ejemplo, flatulencias, náuseas, dolor abdominal y vómitos).

Una evaluación de la seguridad de la rifaximina en los ensayos clínicos informó que, según datos de estudios retrospectivos y prospectivos, no hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre rifaximina y el comparador<sup>91-95</sup>. En general, solo alrededor del 6% de los

efectos adversos informados fueron graves, y entre estos, solo el 0.1% estuvo relacionado con rifaximina.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En México, la rifaximina alfa está disponible en tabletas de 200, 400 y 550 mg. En el SII sin estreñimiento la dosis recomendada es de 550 mg TID por 14 días. En caso de mejoría sintomática con el primer tratamiento y que existan recurrencia de síntomas dentro de las 18 semanas, se puede repetir el tratamiento, cuantas veces sea necesario.

### Probióticos

Recientemente, múltiples estudios han demostrado la importancia de la microbiota intestinal en la fisiopatología del SII y han promovido el uso de tratamientos como los prebióticos, probióticos, simbióticos, antibióticos (revisados previamente), y el trasplante de microbiota fecal, cuyos objetivos son modular la composición y/o funciones de la microbiota intestinal<sup>96</sup>. Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped<sup>97</sup>. Por otro lado, se denomina prebióticos a componentes dietéticos no digeribles, generalmente fibras, que promueven el crecimiento y/o la actividad de microorganismos beneficiosos en el intestino<sup>97</sup>. Los simbióticos son combinaciones de probióticos y prebióticos que actúan sinérgicamente<sup>97</sup>. El trasplante de material fecal consiste en la transferencia de materia fecal de un donante sano a un receptor con el objetivo de restablecer la disbiosis. Debido a que los prebióticos y simbióticos no se consideran terapias farmacológicas y la evidencia de su uso en el SII es nula no se abordaran en este documento. Por otro lado, aunque existen estudios del trasplante de material fecal en el SII, esta terapia no farmacológica no está aprobada aún para su uso. Así pues, en este documento solo abordaremos la evidencia con probióticos.

### Mecanismos de acción

Los mecanismos por los cuales los probióticos pueden influir en la fisiopatología del SII incluyen la regulación de la motilidad intestinal, reducción de la hipersensibilidad visceral, disminución de la activación inmune de la mucosa, mejoría de la permeabilidad intestinal, e incremento en la comunicación intestino-cerebro<sup>98</sup>. La mayoría de estos efectos se han demostrado en estudios in vitro o en animales de experimentación y son muy escasos los estudios mecanísticos de probióticos en humanos. Se ha demostrado que *Bifidobacterium lactis* DN-173 mejoró los síntomas y el tránsito orocecal en los pacientes con SII-E<sup>99</sup>. *Lactobacillus paracasei* NCC2461, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *E. coli* Nissle 1917, mejoraron el dolor abdominal y redujeron la hipersensibilidad visceral en humanos y en animales, modulando la expresión de neurotransmisores como la sustancia P o de receptores implicados en la nocicepción como el receptor opioide  $\mu_1$  o el cannabinoide 2<sup>100,101</sup>. *Bifidobacterium infantis* 35624 mejoró los síntomas del SII y aumentó la relación de interleucina antiinflamatoria IL-10/proinflamatoria IL-12 en los pacientes con SII<sup>102,103</sup>. La combinación de probióticos como el VSL#3 (*L. casei* subsp. *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. longum*,

*B. infantis*, *B. breve* y *Streptococcus thermophilus*) redujo la secreción de citocinas intestinales y mejoró la función de barrera intestinal en modelos animales de inflamación intestinal<sup>104</sup>, mientras que *E. coli* Nissle 1917 restauró la permeabilidad intestinal in vitro inducida por sobrenadantes fecales de los pacientes con SII<sup>105</sup>. El *Bifidobacterium longum* NCC3001 mejoró los puntajes de depresión en los pacientes con SII-D o SII-M asociados con reducción en la actividad de la amígdala cerebral demostrada en estudios de neuroimagen<sup>106</sup>.

La restauración de la microbiota en los pacientes con SII es un mecanismo potencial de los probióticos<sup>22-28</sup>. Sin embargo, el número de estudios que han evaluado el papel de los probióticos en la restauración de la disbiosis en el SII es muy limitado<sup>29-31</sup>. Por lo tanto, el posible mecanismo de acción de los probióticos de modular la microbiota intestinal en los pacientes con SII permanece aún poco definido y requiere de mayor investigación<sup>32</sup>.

### Indicaciones

Debido a la heterogeneidad de los estudios y a la rigidez metodológica con la que se han conducido muchos de estos, el uso de probióticos en la práctica clínica en el tratamiento del SII se considerado aún controvertido y los estudios de baja calidad. En la tabla 5 se enlistan las Guías de Práctica Clínica (GPC) de las principales asociaciones de gastroenterología sobre el uso de probióticos en SII publicadas en los últimos 5 años en el mundo occidental<sup>107</sup>. En resumen, las GPC americanas del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG)<sup>108</sup> y de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)<sup>109</sup>, no recomiendan el uso de probióticos en el SII, mientras que la GPC británica<sup>110</sup>, canadiense<sup>111</sup>, y los consensos mexicanos<sup>25,112</sup>, recomiendan el uso de probióticos para el manejo de síntomas globales y el dolor abdominal por un tiempo limitado a 4 o 12 semanas y suspenderse en caso de falta de respuesta clínica.

### Evidencia clínica

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han mostrado que los probióticos tienen un efecto limitado, pero significativamente superior al placebo en el manejo de los síntomas del SII<sup>113</sup>. Ford et al.<sup>114</sup> evaluaron 53 ECC en 5545 pacientes con SII. Treinta y siete de estos ensayos fueron elegidos para el análisis (21 evaluaron la combinación de probióticos) en un total de 4403 pacientes, con un rango: 16 a 391 sujetos por estudio. Las combinaciones de probióticos tuvieron un efecto benéfico en la persistencia de síntomas, estadísticamente superior al placebo (RR: 0.79; IC 95%: 0.68-0.91), pero con una heterogeneidad significativa ( $I^2$ : 72%) y un NNT de 7. En comparación con las especies combinadas, las especies únicas de probióticos tuvieron un menor impacto en el tratamiento del SII. En 33 ensayos se valoró el impacto sobre el dolor abdominal. Un efecto modesto se observó con la combinación de probióticos, y no hubo diferencias con el placebo en los ensayos. Veinticuatro estudios reportaron el efecto sobre la distensión abdominal. Hubo una tendencia a la reducción del puntaje de distensión con la combinación de probióticos. En 11 ensayos se observó que la combinación de probióticos redujo significativamente el puntaje de flatulencia, pero no con ninguno de los otros probióticos estudiados. La urgencia fue evaluada en 8 ensayos y no se observaron

**Tabla 5** Recomendaciones para el uso de probióticos de acuerdo con las diferentes guías de práctica clínica

Guía de práctica clínica	Recomendaciones	Nivel de evidencia
CAG guía en SII 2019	Sugiere ofrecer probióticos a los pacientes con SII para mejorar los síntomas del SII (por un mes)	Enfoque GRADE Recomendación condicional Nivel muy bajo de evidencia
AGA guía en probióticos 2020	Solo se recomiendan en el contexto de un ensayo clínico	Enfoque GRADE Sin recomendaciones
BSG guía en SII 2021	Para los síntomas globales y el dolor abdominal	Enfoque GRADE Recomendación débil Nivel muy bajo de evidencia
ACG guía en SII 2021	En contra del uso de probióticos para los síntomas globales	Enfoque GRADE Recomendación condicional Nivel muy bajo de evidencia
WGO guía en probióticos 2023	Para el alivio de distensión y flatulencia. Algunas cepas específicas en dolor abdominal	Oxford: 2 y 3

ACG: Colegio Americano de Gastroenterología; AGA: Asociación Americana de Gastroenterología; BSG: Sociedad Británica de Gastroenterología; CAG: Asociación Canadiense de Gastroenterología; SII: síndrome de intestino irritable; WGO: Organización Mundial de Gastroenterología.

efectos benéficos aparentes con algún probiótico. Existen pocos estudios con una muestra grande de los pacientes, con desenlaces bien definidos, en los cuales se usaron cepas de probióticos específicos. En uno de ellos Whorwell et al.<sup>115</sup> evaluaron en un ECC, 3 dosis diferentes de *Bifidobacterium infantis* 35624 versus placebo en 362 pacientes con SII en atención primaria por 4 semanas. Los resultados mostraron una mejoría global de los síntomas, del dolor y la distensión abdominal a la dosis de  $1 \times 10^8$  unidades formadoras de colonias (ufc) en comparación con el placebo. En otro estudio, Spiller et al.<sup>116</sup> investigaron el efecto de *Saccharomyces cerevisiae* I-3856 (1000 mg/diarios) en 379 pacientes con SII vs. placebo, por 12 semanas. Los autores no mostraron un efecto benéfico del probiótico contra el placebo en la población estudiada, sin embargo, en el subanálisis de pacientes con SII-E, esta cepa de *S. cerevisiae* fue superior al placebo en la mejoría del dolor y distensión abdominal. Es importante resaltar que no todos los probióticos son similares ni producen los mismos resultados, su efectividad es cepa específica y síntoma-específico.

Con estas evidencias resulta difícil establecer recomendaciones puntuales para el uso de probióticos en el SII debido a la heterogeneidad en los ensayos clínicos, las múltiples combinaciones y cepas utilizadas y la inconsistencia en los beneficios de estos agentes en los síntomas individuales y la falta de estudios con desenlaces rigurosos basados en los criterios de FDA o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el SII.

No obstante, en la práctica clínica del mundo real, los médicos recomiendan los probióticos para el tratamiento del SII, sin considerar los niveles bajos de evidencia para su uso. Por ejemplo, Rangan et al.<sup>117</sup> encuestaron a 302 médicos americanos, gastroenterólogos y médicos generales que atienden pacientes con SII, y a 3254 sujetos con criterios de Roma III para el SII. Los resultados mostraron que

el 77% de los pacientes con SII usan tratamientos sin prescripción médica y solamente el 15% están «muy satisfechos» con el tratamiento. Interesantemente, el 70% de los médicos encuestados recomiendan probióticos para el manejo del SII probablemente por su bajo costo, buen perfil de seguridad y eficacia percibida, a pesar de que la evidencia es de baja calidad. Valdovinos et al.<sup>118</sup> encuestaron a 997 gastroenterólogos y nutricionistas mexicanos sobre el uso de probióticos en la práctica clínica. El 64.9% de los encuestados usa frecuentemente los probióticos, 31.7% rara vez los utiliza y solo el 3.6% nunca los recomienda. El 81.2% de los gastroenterólogos y nutricionistas consideran que los probióticos son eficaces en el manejo del SII. El 7% reportaron desconocer la evidencia científica sobre la utilidad de los probióticos en trastornos gastrointestinales.

#### Eventos adversos

Aunque los probióticos se perciben como inocuos y seguros, además de que en los ensayos clínicos no se ha reportado mayor incidencia de efectos adversos cuando se comparan contra placebo, es importante mencionar que sí existen algunas precauciones en el uso de estos. Por ejemplo, se ha reportado sepsis y endocarditis asociadas a algunas cepas de probióticos como (*Saccharomyces* y *Lactobacilos*) cuando se usa en los pacientes inmunocomprometidos o existe contaminación de accesos vasculares<sup>119,120</sup>. Recientemente se han reportado síntomas como mente obnubilada y fatiga crónica como consecuencia quizás de un aumento de la producción de ácido láctico<sup>121</sup>.

#### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

Aunque en México existen muchas formulaciones de probióticos, en la [tabla 6](#) se mencionan las cepas específicas que han demostrado eficacia con estudios de buena cali-

**Tabla 6** Probióticos recomendados en México para el manejo del SII

Cepa probiótica	Dosis recomendada	Duración
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>longum</i> 35624	10 <sup>8</sup> UFC Una vez al día	4-12 semanas
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> I-3856	500 mg (8 × 10 <sup>9</sup> UFC) Una vez al día	4-12 semanas

SII: síndrome de intestino irritable; UFC: unidad formadora de colonias.

dad. Las dosis recomendadas varían de acuerdo con cada cepa y la duración recomendada es entre 4 y 12 semanas. En caso de optar por el uso de probióticos es importante destacar que se recomienda como terapia adyuvante y no como monoterapia.

### Terapias herbales

Dentro de las opciones que se han explorado para el manejo del SII, existen un grupo de intervenciones que se consideran terapias alternativas a base de extractos de plantas (solas o en combinación), dentro de las cuales destacan el STW 5 y el aceite de menta piperita.

#### Mecanismo de acción

**STW 5:** Es un fitofármaco que contiene extractos hidroetanólicos de 9 hierbas combinadas en una proporción fija (*Iberis amara totalis recens*, *Angelicae radix*, *Cardui mariae fructus*, *Chelidonii herba*, *Liquiritiae radix*, *Matricariae flos*, *Melissae folium*, *Carvi fructus* y *Menthae piperitae folium*), que ha sido comercializado en Europa como medicamento de libre venta para el alivio de la dispepsia y el SII desde la década de los años sesenta<sup>122,123</sup>. El STW 5 se considera un agente terapéutico multipropósito, ya que ha mostrado actuar sobre diversos blancos terapéuticos en forma simultánea<sup>124,125</sup>. En modelos farmacológicos in vitro se ha demostrado que tiene efecto dual (relajante y tónico) sobre el músculo liso del intestino delgado<sup>126</sup>, produce relajación del músculo liso del colon, ejerce efectos prosecretorios<sup>127</sup>, antiinflamatorio y antioxidante en el intestino<sup>128</sup>, y mejora la hipersensibilidad visceral<sup>129</sup>. Estudios más recientes han demostrado que el STW 5 ejerce efectos benéficos en modelos inducidos de disbiosis intestinal a través de 3 rutas diferentes: una mayor producción microbiana de ácidos grasos de cadena corta, una producción microbiana de metabolitos potencialmente bioactivos de los componentes del fitofármaco y mediante la proliferación de bacterias benéficas<sup>130,131</sup>.

**Menta piperita:** La menta piperita es una planta híbrida de la menta acuática (*Mentha aquatica*) y la hierbabuena (*Mentha spicata*) perteneciente a la familia taxonómica Lamiaceae, que está ampliamente distribuida en las regiones templadas del mundo. Tiene una amplia variedad de aplicaciones en la medicina tradicional y también se utiliza como agente aromatizante y té funcional.<sup>132</sup> El aceite de menta piperita es volátil y su principio activo es el mentol que tiene propiedades antiespasmódicas debido a su capacidad para bloquear los canales de calcio del músculo liso intestinal<sup>133</sup>. Aunque sus beneficios clínicos se han atribuido al efecto antiespasmódico, existe evidencia de

otros posibles mecanismos de acción, entre los que destacan modulación de la sensibilidad visceral y central, efectos antioxidantes, antiparasitarios, antifúngicos, moduladores de la microbiota y antiinflamatorios directos<sup>134-136</sup>. Incluso existen estudios en humanos que han demostrado que la inhalación del aroma de menta mejora la atención y estudios en roedores que sugieren que el mentol tiene efectos ansiolíticos dependientes de la dosis a través de las vías de la dopamina<sup>137</sup>. El aceite de menta ejerce efectos sobre la función esofágica, gástrica, del intestino delgado, de la vesícula biliar y del colon, por lo que su aplicación clínica en la gastroenterología es potencialmente amplia y ha mostrado una rápida expansión<sup>138,139</sup>.

#### Indicaciones

**STW 5:** Está indicado en el *control sintomático del SII y de la dispepsia funcional* (DF)<sup>122-124</sup>. Por lo tanto, el perfil del paciente que mayor beneficio puede obtener del fitofármaco es aquel con síndrome de sobreposición entre el SII y DF. Los estudios clínicos han demostrado que el STW 5 es significativamente mejor que el placebo para reducir el dolor abdominal y los índices compuestos de síntomas globales en el SII. Los estudios clínicos realizados con STW 5 no establecen diferencia entre los diferentes subtipos del SII.

**Aceite de menta piperita:** Está indicado para el control de los síntomas generales y el dolor abdominal. Consensos y guías recientes recomiendan su empleo como agente terapéutico en forma independiente de los antiespasmódicos y no ha sido indicado en forma específica para algún subtipo de SII<sup>108,111,140</sup>. Ya que ha demostrado buen efecto clínico en la DF es válido pensar que el perfil del paciente que mayor beneficio terapéutico puede obtener es aquel con sobreposición entre la DF y el SII.

#### Evidencia clínica

**STW 5:** Una docena de estudios no controlados u observacionales publicados entre 1980 y 1990 informaron sobre la eficacia del STW 5 para el alivio de síntomas gastrointestinales en diversos escenarios clínicos<sup>141</sup>. El estudio más grande publicado hasta ahora en el SII es un ECC que investigó la eficacia y seguridad del STW 5 en 208 pacientes con diversos subtipos del SII en los EE. UU.<sup>142</sup>. El fitofármaco fue significativamente mejor que el placebo para reducir el dolor abdominal y la puntuación en la escala global de síntomas (flatulencia, meteorismo, distensión, sensación de evacuación incompleta). Otro estudio de experiencia en el mundo real en más de 2500 pacientes con SII que recibieron STW 5 durante un máximo de 4 semanas, demostró disminución en la puntuación de síntomas individuales abdominales entre un 65 y un 80%<sup>143</sup>. En este trabajo, el 80% de los médicos y

pacientes evaluaron la eficacia de STW 5 como muy buena o buena. Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas que involucran este fitofármaco señalan que existe evidencia de los efectos beneficiosos en la fitoterapia moderna en el SII, pero también la necesidad de más y mejores estudios con ensayos de alta calidad<sup>144,145</sup>.

**Menta piperita:** Cinco revisiones sistemáticas y metaanálisis que han incluido solo estudios clínicos aleatorizados, controlados y comparativos con placebo, de moderada a buena calidad, han sido publicados<sup>20,21,146-148</sup>. Todos han demostrado que el aceite de menta es superior al placebo en el alivio global de síntomas con un NNT de 2.5 a 4 y superior al placebo en el alivio del dolor abdominal con un NNT de 4 a 7. La principal crítica para estos metaanálisis es la gran heterogeneidad de los ensayos clínicos incluidos, principalmente en los criterios definitorios del SII, los subgrupos estudiados, dosis utilizada, la presentación del fármaco, y la duración del tratamiento. Estudios más recientes, no incluidos en los metaanálisis mencionados, han mostrado hallazgos menos prometedores y confirman la necesidad de más investigación. Un ECC que comparó la administración de 182 mg de aceite de menta de liberación intestinal, 182 mg de aceite de menta de liberación íleo-colónica y placebo por 4 semanas, no encontró reducción estadísticamente significativa en la respuesta al dolor abdominal o el alivio general de los síntomas<sup>149</sup>. Sin embargo, en comparación con el placebo, el aceite de menta liberado en el intestino delgado produjo mejoras significativas en los resultados secundarios, incluyendo la puntuación del dolor abdominal, el malestar, y la gravedad del SII. Otro ensayo clínico, controlado y aleatorizado, que comparó la administración de 180 mg/3 veces por día y placebo por 6 semanas, no encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el alivio global de los síntomas<sup>150</sup>. El costo/efectividad del tratamiento con aceite de menta de liberación en el intestino delgado fue evaluado mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, por 8 semanas, en los pacientes con SII<sup>151</sup>. El estudio demostró que, cuando se utiliza al dolor abdominal como parámetro de respuesta, el aceite de menta tiene una alta probabilidad de ser rentable y su uso podría justificarse por los modestos incrementos en las escalas de calidad de vida.

### Eventos adversos

**STW 5:** La seguridad ha sido evaluada en estudios clínicos, preclínicos y controlados, de no intervención y retrospectivos que incluyeron toxicidad aguda, subcrónica y crónica, con enfoque específico en hepatotoxicidad, toxicidad reproductiva, fertilidad, embriotoxicidad y fetotoxicidad, mutagenicidad y citotoxicidad y no mostraron efectos relevantes de seguridad para el uso humano. No se produjeron efectos adversos graves y los estudios tampoco encontraron desviaciones clínicamente significativas de los valores de laboratorio. El STW 5 fue bien tolerado en las poblaciones examinadas, independientemente de enfermedades concomitantes y sin interacciones medicamentosas<sup>152</sup>. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir muy raramente y pueden tomar la forma de prurito, disnea o reacciones cutáneas en los pacientes predispuestos<sup>153</sup>. Hay un solo informe publicado sobre hepa-

totoxicidad grave asociada a STW 5 que condujo a trasplante hepático<sup>154</sup>.

**Menta piperita:** El aceite de menta ha mostrado tener un buen perfil de seguridad y tolerancia en los estudios clínicos. Los efectos adversos han sido significativamente más frecuentes en comparación con placebo, aunque generalmente leves y transitorios<sup>20,21,146-148</sup>. De acuerdo con los resultados obtenidos en diversos metaanálisis, el RR de presentar algún efecto adverso es de 1.4-1.57 veces más en comparación con placebo y el NND es de 125<sup>146-148</sup>. Se ha informado que los efectos del aceite de menta sobre la función del esófago y del esfínter esofágico inferior pueden provocar el desarrollo de síntomas de reflujo. Es aquí donde la diferentes presentaciones y formas de liberación del fármaco (liberación en intestino delgado o liberación íleo-colónica) pudieran ser relevantes.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

**STW 5:** Se encuentra disponible en México en presentación de frasco gotero con 20, 50 o 100 ml. La dosis para adultos recomendada por el fabricante es de 20 gotas en una pequeña cantidad de líquido antes o con los alimentos, 3 veces al día. El mecanismo de acción es rápido y se considera máximo a las 4 semanas. Según el fabricante, el fitofármaco puede utilizarse por periodos prolongados.

**Menta piperita:** Existen al menos 2 presentaciones de aceite de menta piperita en México. Una presentación para libre venta son cápsulas de 181.6 mg de liberación intestinal. La dosis para adultos recomendada por el fabricante es de una cápsula vía oral antes de los alimentos, 3 veces al día. No existe consenso en la duración adecuada del tratamiento, pero la información disponible varía de 2 a 12 semanas. Recientemente se ha vuelto a comercializar una presentación por prescripción a base de cápsulas que contienen una combinación de aceite esencial de menta piperita (menta) 90 mg y aceite esencial de *Carum carvi* (alcaravea) 50 mg, las cuales se prescriben 3 veces al día al menos por 12 semanas.

### Neuromoduladores

El término de neuromodulador se ha propuesto por la Fundación Roma para sustituir el uso de «antidepresivo» ya que esto mejora la aceptación del paciente y disminuye el estigma de los clínicos a este grupo de fármacos<sup>155</sup>. Este grupo de medicamentos se han recomendado desde hace más de 40 años en las guías internacionales para el manejo de los pacientes con SII con o sin comorbilidades psiquiátricas<sup>156</sup>. La base para su uso radica en el efecto que ejercen sobre la sensibilidad visceral periférica y el procesamiento central de dolor, además de tener un efecto sobre la comorbilidad psiquiátrica.

Este grupo de medicamentos se comienzan a utilizar con mayor frecuencia en los TIIC, cuando predomina el dolor y se consideran terapia de *segunda línea* para el manejo del SII. Es importante recalcar que como la mayoría de estos medicamentos pueden tardar algunas semanas en lograr su efecto terapéutico, se pueden combinar con las terapias de primera línea (p. ej., antiespasmódicos). A continuación, se presenta la información con respecto a las diferentes cate-

gorías de neuromoduladores que se pueden usar para tratar el SII en México.

### Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

La serotonina, norepinefrina (NE), la dopamina, y la epinefrina, afectan la función del tubo digestivo por su acción sobre receptores en la pared intestinal, por lo que tienen un efecto sobre la motilidad intestinal y la sensibilidad visceral<sup>157</sup>. En el intestino se encuentran también los SERT. Desde el punto de vista de la inhibición de la recaptura de serotonina, esto explica el hecho por ejemplo que los pacientes con SII-D y SII-posinfección (SII-P) tienen niveles elevados de serotonina plasmática y los pacientes con SII-E tienen niveles disminuidos<sup>158</sup>. Los ISRS son un grupo de medicamentos que tienen como primera indicación el tratamiento de la depresión en adultos y niños, así como otras condiciones psiquiátricas (ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de pánico y fobia social). En esta clase de medicamentos se incluyen: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram.

A los pacientes a veces les sorprende mucho que los médicos les indiquen ISRS para el tratamiento del SII. Las razones para el uso de ISRS en el contexto del SII son múltiples y no se limitan a la coexistencia de trastornos de ansiedad y depresión (se pueden prescribir en ausencia de estos), sino, además, por ejemplo, por el efecto que tienen sobre el dolor crónico y la corrección de los trastornos de la motilidad intestinal<sup>159</sup>.

### Mecanismos de acción

Los ISRS corrigen la deficiencia de serotonina, que se ha postulado como causa de la depresión en la hipótesis de las monoaminas<sup>160</sup>. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la recaptura de serotonina en la terminal nerviosa, lo que finalmente incrementa la actividad de serotonina sobre los receptores postsinápticos. Estos fármacos inhiben al transportador SERT en la terminal axonal presináptica lo que incrementa las concentraciones de serotonina en la sinapsis, lo que a su vez puede tener un efecto sobre la contractilidad. Se ha demostrado por ejemplo que citalopram incrementa la contractilidad colónica y reduce el tono colónico en ayuno y después de los alimentos<sup>161</sup>. Esta clase terapéutica tiene poca actividad sobre otros neurotransmisores, como la dopamina o la NE. Al tener pocos efectos sobre receptores de histamina, acetilcolina y adrenalina, sus efectos secundarios son limitados<sup>162</sup>. Los ISRS, no actúan sobre los receptores de norepinefrina, a diferencia de otros neuromoduladores, y por eso no tienen acciones sobre el dolor. Se les indica en cuadros donde predomine la ansiedad, los trastornos obsesivo-compulsivos y los síntomas fóbicos.

### Indicaciones

Los ISRS están indicados en el SII cuando los pacientes tienen ansiedad, en cuadros con hipervigilancia, trastornos con síntomas somáticos, ansiedad visceral y cognición maladaptativa, siempre que el dolor y la diarrea no sean síntomas predominantes. Los ISRS no tienen efecto sobre el dolor y son más útiles en individuos con estreñimiento, pues como efecto secundario tienen propensión a producir diarrea.

De manera empírica, pues no hay estudios específicos de combinación de medicamentos, se puede agregar otro neuromodulador en casos de mejoría parcial de las molestias del paciente. Por ejemplo, si un paciente es tratado con antidepresivos tricíclicos (ATC) y se ha logrado una mejoría del dolor, pero no de la ansiedad, ya que las dosis utilizadas de estos fármacos no son suficientes para la ansiedad o la depresión, se puede añadir un ISRS<sup>155</sup>.

### Evidencia clínica

Existen múltiples estudios que han demostrado la eficacia de los ISRS. Por ejemplo, citalopram en un ECC comparado contra placebo disminuyó las calificaciones de dolor abdominal, distensión abdominal, que fueron independientes de la ansiedad o la depresión<sup>161</sup>. En otro estudio, paroxetina produjo una mejoría del bienestar general en individuos con SII<sup>163</sup> y fluoxetina redujo el malestar abdominal en SII-E<sup>164</sup>. Con base en un metaanálisis de 7 ECC con 356 participantes, se puede considerar el uso de ISRS en el SII cuando la ansiedad predomina en el cuadro clínico y el dolor o la diarrea no constituyen un problema importante. El RR a favor de los ISRS fue de 0.74; (IC 95%: 0.58, 0.95), y el NNT de 6.8.

### Eventos adversos

Los efectos adversos comunes de los ISRS incluyen disfunción sexual, alteraciones del sueño, aumento o disminución del peso corporal, ansiedad, mareo, xerostomía, cefalea y malestar gastrointestinal<sup>165</sup>. En el 2004 la FDA publicó la advertencia de incremento del riesgo de suicidio en adolescentes y adultos hasta los 25 años. Los ISRS pueden alargar el intervalo QT del electrocardiograma, lo cual se puede asociar con arritmias fatales como *torsada de pointes*, particularmente el citalopram<sup>166</sup>. Otros 2 efectos que considerar son la coagulopatía y el síndrome serotoninérgico, este último cuando se utilizan otros medicamentos con efectos sobre la serotonina. Varios de los efectos adversos de este grupo de medicamentos mejoran con la adaptación después de varias dosis (tolerancia), sin embargo, esto no siempre sucede con la disfunción sexual que pueden provocar, efecto que permanece a largo plazo. El efecto sobre la función sexual puede estar mediado por la estimulación de receptores de 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Los ISRS se contraíndican junto con inhibidores de la monoamino oxidasa, el linezolid, y otros medicamentos que incrementen los niveles de serotonina. Paroxetina es teratogénico y se contraíndica en el embarazo<sup>159</sup>. La sobredosis de ISRS es poco frecuente, debido a su estructura química; sería más probable que esto ocurriera con citalopram o escitalopram que con el resto de los miembros de este grupo terapéutico. El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando el paciente toma varios medicamentos que elevan los niveles de serotonina. Se caracteriza por cambios del estado mental, disfunción autonómica y distonía.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

Los siguientes ISRS disponibles en México, su presentación, dosis diaria y duración del tratamiento, se muestran en la [tabla 7](#). Una recomendación muy importante es iniciar a dosis bajas (p. ej., la mitad de la dosis) e ir escalando la dosis de acuerdo con la tolerancia del paciente. En térmi-

**Tabla 7** Inhibidores de la recaptura de serotonina disponibles en México

Fármaco	Presentación	Dosis recomendada	Duración
Fluoxetina	Cápsulas y tabletas	20 mg	6- 12 meses
Sertralina	Cápsulas y tabletas	50 y 100 mg	6- 12 meses
Paroxetina	Tabletas	20 mg	6- 12 meses
Fluvoxamina	Tabletas	50 y 100 mg	6- 12 meses
Citalopram	Tabletas	20 mg	6- 12 meses
Escitalopram	Tabletas	5, 10 o 20 mg	6- 12 meses

Nota: Se puede iniciar con la mitad de la dosis recomendada e ir aumentado la dosis 1-2 semanas después, de acuerdo con la tolerancia del paciente.

nos generales el tratamiento debe administrarse por 6 a 12 meses para evitar las recaídas, y es importante reconocer que el beneficio sobre los síntomas empieza a ser evidente entre las 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento. Un concepto muy interesante es la neurogénesis central. La formación de circuitos de conducción alterados por cambios de la estructura cerebral puede formar parte de la fisiopatología de la persistencia de los síntomas en el SII. Por esta razón los ISRS deben administrarse suficiente tiempo para lograr un efecto de remisión de los síntomas a largo plazo.

### Antidepresivos tricíclicos

Los ATC además de sus indicaciones primarias psiquiátricas (ansiedad, depresión) son medicamentos que se usan como analgésicos viscerales a dosis bajas en enfermedades relacionadas con dolor crónico como la fibromialgia, lumbalgia, y dolor neuropático. En ese contexto, su uso en el SII es para el manejo del dolor, pero también para disminuir la diarrea y la frecuencia de las evacuaciones por sus efectos anticolinérgicos<sup>155</sup>. Dentro de estos fármacos se incluyen a la amitriptilina, nortriptilina e imipramina.

### Mecanismos de acción

Los ATC actúan mediante varios mecanismos que contribuyen a sus efectos terapéuticos. Principalmente, inhiben la recaptura de neurotransmisores como la serotonina y la NE en las neuronas presinápticas, aumentando sus niveles en la sinapsis y mejorando la transmisión neuronal, lo cual es esencial para su efecto antidepresivo. Además, bloquean los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, lo que puede causar hipotensión ortostática, y antagonizan los receptores H1 de histamina, contribuyendo a efectos sedantes y al aumento de peso en algunos pacientes. También bloquean los receptores muscarínicos, lo que provoca efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. Aunque menos prominentes, los ATC también pueden interactuar con otros receptores de neurotransmisores como los de dopamina y glutamato. Estos diversos mecanismos de acción, los hacen ser «agentes sucios» lo cual no solo explica los beneficios terapéuticos de los ATC en el tratamiento de la depresión y otros trastornos, sino también su perfil de efectos secundarios<sup>155</sup>. El efecto antimuscarínico que producen los ATC los hace ideales para el manejo del paciente con SII-D esto debido a que con un solo fármaco se controla dolor y hábito intestinal.

Los ATC se subclasifican en aminas secundarias, como desipramina y nortriptilina, y aminas terciarias, como amitriptilina e imipramina, siendo estas últimas las que presentan mayores acciones antimuscarínicas y antihistamínicas. Aunque ambos tipos pueden ser efectivos para el dolor asociado al SII, se prefieren las aminas secundarias si el estreñimiento es un síntoma predominante<sup>167</sup>.

### Indicaciones

Se recomienda como *terapia de segunda línea para el manejo del dolor abdominal* en el paciente con SII-D y SII-M (aminas terciarias), o en SII-E (aminas secundarias). Las recomendaciones generales para el uso de estos fármacos son las siguientes 4: 1) utilizarlos a dosis bajas; 2) antes de agregar un segundo fármaco se recomienda aumentar la dosis del primero, si se presentan efectos adversos se pueden combinar con otros (quetiapina, ligandos  $\alpha$ 2 $\delta$ ), siempre teniendo precaución con las interacciones y efectos adversos; 3) si existe respuesta el tratamiento se debe mantener por 6 a 12 meses; 4) se requiere destreza por parte del médico para una efectiva comunicación con el paciente, esto mejorará la adherencia y aceptación del fármaco por parte del paciente.

### Evidencia clínica

La evidencia que respalda el uso de estos fármacos se basa en un metaanálisis que lo sustentan<sup>20,21</sup>. Por ejemplo, en el 2012 Chao et al.<sup>168</sup> publicaron un metaanálisis donde se encontró un RR de 4.18 (IC 95%: 2.00-8.77; p=0.0001). Otros metaanálisis han replicado estos resultados demostrando que con dosis bajas de ATC se ha demostrado una disminución en la escala sintomática de 44.15 (IC 95% 53.27-35.04; p=0.0001) sobre todo para dolor abdominal<sup>169</sup>. En el metaanálisis de Ford A et al.<sup>170</sup> que incluyeron 12 ECC (787 pacientes) de 436 pacientes que recibieron la terapia activa, 186 (42.7%) no presentaron mejoría en los síntomas después del tratamiento, en comparación con 224 (63.8%) de 351 que recibieron placebo. El RR de que los síntomas del SII no mejoraran con los ATC en comparación con el placebo fue de 0.65 (IC 95%: 0.55-0.77). El NNT con ATC fue de 4.5 (IC 95%: 3.5-7).

Recientemente se ha publicado el estudio ATLANTIS, quizá la evidencia que hacía falta en la literatura para apoyar el uso de amitriptilina en SII. Este fue un ECC en donde la intervención fue amitriptilina como terapia de segunda línea para pacientes con SII en cualquiera de los subtipos clínicos, a dosis inicial de 10 mg, y se aumentó semanalmente hasta 30 mg de acuerdo con la tolerancia del paciente. El trata-

miento se mantuvo durante 6 meses. El desenlace primario fue la mejora sintomática investigada por el cuestionario de gravedad de síntomas *Irritable Bowel Syndrome-Symptom Severity Scale* (IBS-SSS)<sup>171</sup>. Se incluyeron 463 pacientes de 55 prácticas de medicina general de Gran Bretaña, de los cuales 232 recibieron la intervención de manera ciega y aleatorizada. A los 6 meses se observó una disminución media en el IBS-SSS de 27 puntos (IC 95%: -46.9 -7.10) ( $p=0.0079$ ) en el grupo con amitriptilina vs. control; y también fue superior en la mejoría adecuada de síntomas,  $RM=1.56$  (IC 95%: 1.20, 2.30);  $p=0.008$ . El síntoma en el cual se encontró mayor respuesta fue el dolor abdominal, sin efecto sobre la distensión. Los autores de este ensayo concluyen que la amitriptilina es superior a placebo para el manejo de pacientes con SII independientemente del subtipo clínica. Se ha calculado un NNT de 4 para la mejoría del dolor abdominal<sup>172</sup>.

### Eventos adversos

La inducción de la función de serotonina provoca agitación, ansiedad, insomnio, disfunción sexual, náusea y vómito; la inducción de la NE puede provocar alteraciones en la presión arterial, frecuencia cardíaca también activación motora y agitación. Debido a que los ATC no son selectivos, actúan sobre otros neurotransmisores como se mencionó anteriormente por lo cual tiene múltiples efectos adversos: efecto antimuscarínico lo cual explica el estreñimiento, boca seca, visión borrosa y somnolencia; antagonismo  $\alpha_1$ adrenérgico que provoca mareo, somnolencia e hipotensión ortostática; antagonismo  $H_1$  que puede producir aumento de peso y somnolencia; bloqueo de canales de sodio que explica una de las complicaciones más temidas de estos fármacos que son la arritmias, convulsiones y coma, sobre todo cuando se ingieren en dosis superiores a las terapéuticas, es por eso que nos debemos asegurar que el paciente al que administremos este fármaco no tenga un intervalo QT corregido (QTc) elevado en un electrocardiograma. Es importante explicar al paciente que los efectos adversos aparecen primero que los benéficos y aclarar que los efectos adversos desaparecen entre 2 a 4 semanas y los benéficos persisten, esto con la finalidad de mejorar el apego. Por lo anterior, también es recomendable iniciar con la dosis mínima posible e ir escalando progresivamente hasta lograr el efecto terapéutico con los menores efectos secundarios.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En México tenemos disponible amitriptilina e imipramina. La nortriptilina solo se encuentra en combinación con flufenazina y no hay disponibilidad de desipramina. Las dosis comúnmente utilizadas de amitriptilina son de 6.25 mg (1/4 de la tableta de 25 mg que es la presentación más baja en México) cada 24h, y aumentar la dosis hasta 50 mg si es necesario. Posteriormente se recomienda tratamiento de mantenimiento de 6 a 12 meses para evitar recaídas. Es de anotar que, si durante el tratamiento con la dosis alcanzada se presentan recaídas, se puede ajustar la dosis si es posible. De imipramina la dosis inicial es de 6.25 mg (1/4 de la tableta de 25 mg) cada 24 h, y aumentar la dosis hasta 25 mg si es requerido, también manteniendo el tratamiento de 6 a 12 meses.

## Antidepresivos tetracíclicos

Los antidepresivos tetracíclicos son una clase de medicamentos utilizados principalmente para tratar la depresión. Algunos ejemplos de antidepresivos tetracíclicos son la maprotilina y la mianserina. La mirtazapina es un medicamento que se clasifica como un antidepresivo tetracíclico, pero con características adicionales que la distinguen de otros antidepresivos de esta clase. Específicamente, la mirtazapina pertenece a la clase de los antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA, por sus siglas en inglés). Para el manejo del SII, el antidepresivo tetracíclico que cuenta con evidencia es la mirtazapina.

### Mecanismo de acción

La mirtazapina es un derivado 6-aza de la mianserina con un mecanismo de acción dual sobre el SNC; por un lado, es un NaSSA que actúa antagonizando los autoreceptores  $\alpha_2$  y heteroreceptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, y además es un bloqueador postsináptico de receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, por lo cual estimula la transmisión serotoninérgica mediada por 5-HT<sub>1A</sub>. Mirtazapina tiene una baja afinidad por los receptores dopaminérgicos y muscarínicos-colinérgicos. Este mecanismo dual es el responsable de su rápido inicio de acción, tras una dosis se absorbe rápidamente alcanzando concentraciones plasmáticas pico (C<sub>máx</sub>) tras 1 a 2.1 h. Se une a proteínas plasmáticas (85%) de forma no específica y reversible. Tiene una biodisponibilidad del 50%, debido al metabolismo hepático de primer paso. Es metabolizada principalmente en el hígado (isoenzimas CYP P450: CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4), con una vida media de eliminación que oscila entre 20-40 h, alcanzando un estado de equilibrio después de 4 días en adultos y 6 días en personas mayores<sup>173,174</sup>.

### Indicaciones

Hasta el momento no existe indicación precisa para el uso de antidepresivos tetracíclicos en el contexto de SII como monoterapia. Sin embargo, por sus efectos sobre la ansiedad, la saciedad temprana, las náuseas y otros síntomas asociados con trastornos esofágicos y gastroduodenales, puede usarse en los *pacientes con sobreposición de SII con DF y síndrome de náuseas y vómito crónico*. Se pudiera recomendar su uso para el manejo del SII-D de acuerdo con la evidencia clínica<sup>175</sup>.

### Evidencia clínica

Una búsqueda realizada de mirtazapina en SII, se encontraron algunos reportes de caso y un estudio aleatorizado controlado con placebo para el manejo del SII-D por su efecto anti-HT<sub>3</sub><sup>174,176</sup>. Khalilian A et al.<sup>175</sup> en un estudio controlado con placebo en los pacientes con SII-D Roma IV, evaluó a 67 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir mirtazapina ( $n=34$ ) o placebo ( $n=33$ ). Los pacientes comenzaron con mirtazapina 15 mg/día antes de acostarse durante una semana; después, la dosis se aumentó a 30 mg/día durante 7 semanas adicionales. Los resultados mostraron que, en comparación con el placebo, la mirtazapina es más eficaz en la disminución de la gravedad de los síntomas del SII ( $p=0.002$ ). Además, al final del período de tratamiento, todos los síntomas excepto la distensión, mostraron una mejora significativamente mayor en los sujetos

tratados con mirtazapina en comparación con los tratados con placebo. Mientras que la mirtazapina fue bien tolerada, también mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes ( $p=0.04$ ) y los síntomas de ansiedad ( $p=0.005$ ). De forma similar, pero en un estudio abierto, Sanagapalli et al.<sup>177</sup>, investigaron la eficacia de mirtazapina en el tratamiento del SII-D en 16 pacientes: 11 recibieron 15 mg y 5 recibieron 30 mg durante 12 semanas. El 69% fueron considerados como respondedores, debido a una reducción  $> 50$  puntos en la escala IBS-SSS; además, hubo una reducción significativa en depresión y ansiedad mediante la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS, por sus siglas en inglés). Asimismo, se reportó una disminución significativa en los puntajes para dolor abdominal, urgencia, diarrea y distensión abdominal ( $p \leq 0.01$ ).

### Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos son leves y transitorios. Los efectos asociados al bloqueo de los receptores de histamina  $H_1$  como sedación y aumento de peso, son más marcados cuando se utiliza a dosis baja. A diferencia de los ISRS, la mirtazapina no tiene efectos secundarios sobre la sexualidad. En un 2% de los pacientes puede producir elevación de alanino aminotransferasa (ALT), y en un 3-4% elevación de colesterol y triglicéridos. Es bien tolerada en adultos mayores, siendo mareos y resequeadad bucal los efectos adversos más frecuentes.

### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En la [tabla 8](#) se muestra la presentación y dosis recomendada de mirtazapina en México.

### Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina

Estos fármacos se unen a los transportadores SERT y de NE con diferentes niveles de potencia y afinidad de unión, sin influencia significativa sobre otros neurotransmisores (acetilcolina, adrenalina, dopamina, histamina)<sup>178</sup>. A diferencia de los ISRS, estos antidepressivos tienen una curva dosis/respuesta ascendente en lugar de plana. Los inhibidores de la recaptura de serotonina y NE son: duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina y milnacipran. Están aprobadas para trastornos depresivos, ansiedad, dolor neuropático periférico diabético, fibromialgia y dolor musculoesquelético. Sin embargo, la evidencia para su uso en el SII es limitada, por lo que al momento solo se cuenta con poca información del uso de duloxetina y venlafaxina.

### Mecanismo de acción

La duloxetina, es un inhibidor más potente, que el resto de este grupo de fármacos, con un perfil de unión más equilibrado de aproximadamente 10:1 para la unión al transportador de 5HT y NE<sup>178</sup>. También es un inhibidor moderado de CYP2D6, por lo que se necesitarán reducciones moderadas de la dosis y un control cuidadoso cuando se utilice en combinación con medicamentos que son metabolizados por esta vía. Se absorbe por el tracto digestivo y alcanza su  $C_{máx}$  a las 6 h sin ser afectada por alimentos. Posee además una vida media plasmática larga (12 h, rango: 8-17 h)

y elevada unión a proteínas plasmáticas ( $> 90\%$ ). Su principal vía de eliminación es a través de la orina ( $> 70\%$ ) como metabolitos.

La venlafaxina, una feniletilamina, es un inhibidor relativamente débil de la captación de 5-HT y NE más débil con una diferencia de 30 veces en la unión de los 2 transportadores. Por lo tanto, el fármaco tiene una clara progresión de la dosis, con dosis bajas que se unen predominantemente al transportador 5-HT y se unen más al transportador NE a medida que aumenta la dosis<sup>178</sup>. La venlafaxina se metaboliza también por CYP2D6. Tiene una vida media corta, de 5 horas y el metabolito de 12 h, y tiene una baja unión a proteínas. Por lo tanto, es una opción potencial si las interacciones farmacológicas son una preocupación.

### Indicaciones

Al igual que los ISRS se recomiendan como terapia de segunda línea, cuando el dolor es el síntoma predominante o cuando los ATC limitan su uso, y cuando coexiste la comorbilidad psicológica.

### Evidencia clínica

La duloxetina, ha demostrado eficacia a través de varios estudios piloto y ensayos clínicos. Tres estudios piloto han mostrado mejoras significativas en varios aspectos del SII<sup>179-181</sup>. En un estudio abierto con 15 pacientes, aunque solo 8 completaron el seguimiento de 12 semanas con una dosis de 60 mg/24 h de duloxetina, se observaron mejoras significativas en el dolor, la severidad de la enfermedad, la calidad de vida, la consistencia de las heces y la ansiedad<sup>179</sup>. Otro estudio abierto con 17 pacientes (solo 11 lo completaron) también de 12 semanas, comenzó con una dosis de 30 mg de duloxetina incrementándose hasta un máximo de 120 mg, con una dosis promedio de 60 mg, y mostró mejoras en la escala clínica global, la severidad, la ansiedad y la calidad de vida.<sup>180</sup> Un tercer estudio piloto con 17 pacientes (solo 10 lo completaron) de 12 semanas con una dosis inicial de 20 mg seguida de 30 mg y finalizando con 60 mg, también reportó resultados positivos<sup>181</sup>.

Además, 2 ECC han confirmado estos hallazgos<sup>182,183</sup>. Un estudio comparó los efectos terapéuticos de la duloxetina y la fluoxetina en 182 pacientes con SII-E según los criterios de Roma III, durante 8 semanas. El grupo que recibió duloxetina mostró mejoras significativas en la flatulencia, la intensidad del dolor abdominal, la calidad de vida y la frecuencia de evacuaciones. Otro estudio con 60 pacientes con SII-D según los criterios de Roma IV de 12 semanas de duración, comparó 135 mg de mebeverina más placebo con 135 mg de mebeverina más 30 mg de duloxetina<sup>183</sup>. Los pacientes que recibieron duloxetina presentaron mejoras significativas en los síntomas del SII, la severidad y la calidad de vida, con efectos adversos iniciales que disminuyeron después de la cuarta semana.

Respecto a venlafaxina, existe un estudio aleatorizado y doble ciego realizado en 33 pacientes con SII mediante criterios de Roma III, quienes recibieron venlafaxina en una dosis inicial de 37.5 mg/24 h/por 2 semanas, incrementándose a 75 mg/por 2 semanas adicionales y alcanzando una dosis final de 150 mg/24 h, comparados con un grupo placebo, durante un seguimiento de 12 semanas<sup>184</sup>. Los resultados mostraron una mejoría significativa en la severidad de los síntomas del

**Tabla 8** Antidepresivos tetracíclicos y atípicos, y otros neuromoduladores que potencialmente se puede usar en el manejo del SII en México

Fármaco	Presentación	Dosis recomendada	Duración
Mirtazapina	Tabletas 15 y 30 mg	7.5-45 mg al día en las noches	4-12 semanas
Trazodona	Comprimidos/cápsulas de 25, 50 y 100 mg	75-150 mg al día en las noches	4-12 semanas
Pregabalina	Cápsulas con presentación de 25, 50, 75, 150 y 300 mg, y solución en frasco de 105 ml (2 g pregabalina/100 ml)	225 mg vía oral BID titulada (iniciar con 75 mg BID durante 3 días, luego 150 mg BID durante 3 días, 225 mg BID durante 10 semanas y dosis gradual descendente durante la semana 12 (150 mg BID durante 3 días, luego 75 mg BID durante 3 días)	12 semanas
Quetiapina	Tabletas de liberación prolongada de 25 mg	25-100 mg/d (iniciar con 25 mg antes de acostarse y titularse de manera gradual según respuesta y tolerancia)	12 semanas
Trifluoperazina/isopropamida	Tabletas de 1 mg/5 mg	Una tableta/cada 12 h (iniciar una tableta por la noche y de acuerdo con tolerancia agregar la dosis matutina)	2-4 semanas

BID: 2 veces al día; SII: síndrome de intestino irritable.

SII, así como en los niveles de depresión, ansiedad, estrés, síntomas intestinales (como dolor abdominal, distensión y evacuaciones satisfactorias) y calidad de vida. Sin embargo, al seguimiento a 3 meses después de terminado el estudio, se observó una recaída en los síntomas de los pacientes tratados.

#### Eventos adversos

En el caso de la duloxetina, se reportan en menos del 2% de los pacientes, siendo el más común la náusea, sin embargo, fueron la causa principal de salida de los pacientes, en los estudios piloto. Los efectos secundarios más comunes identificados en los ensayos clínicos son náuseas, sequedad de boca, mareos, estreñimiento, insomnio, astenia e hipertensión, fatiga.

En el caso de la venlafaxina, en dosis bajas, el perfil de efectos adversos es similar al de un IRS con náuseas, diarrea, fatiga o somnolencia, vómito y efectos secundarios sexuales, mientras que la venlafaxina en dosis más altas puede producir aumentos leves de la presión arterial, diaforesis, taquicardia, temblores y ansiedad.

#### Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento

En México, tanto la duloxetina como la venlafaxina están disponibles. La duloxetina está disponible en presentaciones de 30 y 60 mg de liberación prolongada. La dosis inicial recomendada es de 30 mg diarios, incrementando a 60 mg diarios después de 2 semanas, siendo esta la dosis máxima recomendada. Por otro lado, la venlafaxina se encuentra disponible en presentaciones de 37.5 y 75 mg. La dosis inicial es de 37.5 mg/día, incrementando a 75 mg/día después de 2 semanas, que es la dosis máxima recomendada para el manejo del SII. Estas dosificaciones están diseñadas para mejorar la tolerabilidad inicial del tratamiento, reducir los síntomas del SII, incluyendo el dolor abdominal y la ansie-

dad, y mejorar la calidad de vida del paciente. La duración es de al menos 12 semanas hasta 12 meses.

#### Antidepresivos atípicos, antipsicóticos y otros neuromoduladores

##### Trazodona

**Mecanismo de acción.** La trazodona es un fármaco catalogado como antidepresivo atípico, y es un derivado de la triazolopiridina, con un mecanismo de acción dual: antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> e inhibidor de la recaptura de serotonina (SARI, por sus siglas en inglés *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*). Esta actividad simultánea de antagonizar 5-HT<sub>2A/2C</sub> e inhibir el SERT, incrementa el efecto antidepresivo y mejora la tolerancia al tratamiento. Además, tiene propiedades antagonistas sobre receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  adrenérgicos y de histamina H<sub>1</sub>, con mínimos efectos anticolinérgicos. Tras la administración oral de 100 mg de trazodona la C<sub>máx</sub> se alcanza en 1 h y la vida media de eliminación es relativamente corta, de 6.6 h. Es metabolizada extensamente en el hígado, principalmente por vía de oxidación microsomal<sup>185</sup>.

**Indicaciones.** La trazodona no está específicamente indicada para el manejo del SII. Aunque la trazodona es un antidepresivo atípico utilizado principalmente para tratar la depresión y el insomnio, no se ha establecido ampliamente su eficacia para tratar los síntomas del SII, pero ante la coexistencia de estas condiciones podría usarse de forma concomitante.

**Evidencia clínica.** La evidencia más sólida para usar trazodona en el contexto de los TIIC es en el dolor esofágico de presumible origen esofágico, pero podría utilizarse en ausencia de disponibilidad de otros neuromoduladores.

**Eventos adversos.** Los eventos adversos más frecuentes son la somnolencia, vértigo, cefalea y boca seca. En adultos mayores puede incrementar el riesgo de hipotensión ortostá-

tica y en concentraciones plasmáticas tóxicas puede generar prolongación del QTc. Además, puede estar asociado con casos raros de priapismo.

**Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento.** En la [tabla 8](#) se muestra la presentación y dosis recomendada de trazodona en México.

### Pregabalina

**Mecanismo de acción.** Pregabalina es un neuromodulador periférico del grupo de los ligandos alfa2-delta ( $\alpha 2\delta$ ) de segunda generación que bloquea la subunidad proteica  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes de voltaje a nivel presináptico, disminuyendo la despolarización en las terminaciones nerviosas por el influjo de calcio y, en consecuencia, inhibe la liberación de diversos neurotransmisores excitadores, como glutamato, NE, acetilcolina, sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, los cuales están involucrados en las vías del dolor, con efectos analgésicos y ansiolíticos, así como en la disminución de la hipersensibilidad visceral en los pacientes con SII<sup>186-188</sup>.

La pregabalina es 2 a 10 veces más potente y con efectos farmacológicos más predecibles que su prototipo ligando  $\alpha 2\delta$ , la gabapentina. Algunos investigadores consideran a la pregabalina como agonistas GABA (ácido gamma-aminobutírico), debido a su similitud química con dicho ácido; sin embargo, es de destacar que funcionalmente no se une a los receptores GABA<sub>A</sub><sup>186</sup>.

**Indicaciones.** Se puede usar en el tratamiento del dolor y distensión abdominal en los pacientes con SII-D y SII-M, como terapia de segunda línea. También puede usarse en los pacientes con SII con comorbilidades como fibromialgia y dolor de la pared abdominal.

**Evidencia clínica.** Existen 2 ECC de pregabalina sobre la sensibilidad visceral en los pacientes con SII<sup>186,189</sup>. En el primer estudio, 26 pacientes con SII mediante criterios de Roma II sin especificar subtipo y con hipersensibilidad rectal a la distensión con balón (umbral del dolor  $\leq 28$  mmHg), recibieron pregabalina oral durante 3 semanas (titulada: 50 mg TID los días 1 a 3, 100 mg TID los días 4 a 7, 150 mg/3 veces al día los días 8-11; 200 mg fijos/3 veces al día los días 12 a 21  $\pm 4$ ) o placebo<sup>186</sup>. La pregabalina en comparación con el placebo aumentó significativamente los umbrales para la primera sensación, traduciéndose en mejoría de la sensibilidad visceral ( $p=0.045$ ) e incrementó los umbrales del deseo defecatorio ( $p=0.008$ ) y del dolor, con efecto sobre la alodinia ( $p=0.048$ ); además aumentó significativamente la distensibilidad rectal ( $p<0.0001$ ), por lo que la pregabalina pudiera tener una respuesta satisfactoria tanto sensorial como motora en los pacientes con SII. Sin embargo, en el segundo estudio en 18 pacientes con SII-E en los que se les dio una sola dosis de pregabalina de 200 mg contra placebo y se evaluaron los umbrales de sensación y de distensibilidad del colon izquierdo por medio de distensiones ascendentes (16, 24, 30 y 36 mmHg) controladas con baróstato, no disminuyó el dolor a la distensión. Tampoco modificó el tono colónico en ayunas o posprandial, ni el índice de motilidad pre y posprandial<sup>189</sup>.

Saito et al.<sup>190</sup> realizaron el primer ECC, para evaluar la eficacia de pregabalina sobre la mejoría de los síntomas gastrointestinales en los pacientes con SII, utilizando una dosis escalonada de 225 mg de pregabalina 2 veces al día por 12

semanas en 85 pacientes (86% mujeres) con SII por criterios Roma III, con al menos 3 ataques de dolor por mes, incluyendo SII-D ( $n=37$ , 44%), SII-M (29, 35%) y SII-E (18, 21%). El criterio de evaluación fue un cuestionario semanal empleando la escala de dolor de síntomas intestinales en las semanas 9 a 12. Se observó que el grupo de pregabalina mostró menores puntuaciones de dolor en las semanas 9 a 12 (durante las últimas 4 semanas del estudio) en comparación con el placebo (25 vs. 42;  $p=0.008$ ), así como una menor puntuación en la severidad de síntomas intestinales en el grupo de pregabalina (26 vs. 42;  $p=0.009$ ). Además, se observó diferencias en las puntuaciones de diarrea y distensión abdominal ( $p=0.049$  y  $0.016$ , respectivamente), sin diferencias en estreñimiento entre los grupos.

En una revisión sistemática y metaanálisis sobre el papel de los neuromoduladores en el tratamiento del dolor en los pacientes con SII se incluyeron 13 estudios con un total de 629 participantes en el que 6 ensayos investigaron amitriptilina, 4 a los  $\alpha 2\delta$  ligandos (pregabalina  $n=3$  y gabapentina  $n=1$ ) y 3 duloxetine<sup>191</sup>. En los estudios que evaluaron a los  $\alpha 2\delta$  ligandos (pregabalina  $n=129$  pacientes; gabapentina  $n=43$  sujetos), donde el 47% de los participantes tenían SII-D y el 21% SII-E, no se demostró mejoría consistente en dolor abdominal. Solo uno de los 4 estudios informó mejoría del dolor en el grupo activo, mientras que 2 estudios informaron mejoría en algunas escalas del dolor, y otro ensayo no informó diferencias en mejoría del dolor entre el tratamiento activo y placebo. Los resultados relacionados con la severidad del SII y la calidad de vida solo se informaron en uno de los 4 estudios; con mejoría en la severidad, pero no en calidad de vida.

**Eventos adversos.** En general es bien tolerada y se asocia con eventos dependientes de la dosis que son leves a moderados y generalmente transitorios. El mareo y la somnolencia son los más frecuentes, seguidos de xerostomía, ataxia, cefalea, edema periférico, visión borrosa, aumento de peso, dificultad para concentrarse, euforia o pérdida de la atención. También se han reportado casos de estreñimiento, náusea y vómito, mioclonías, asterixis y ginecomastia. La pregabalina debe retirarse gradualmente para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones en los pacientes con epilepsia. Si se suspende la pregabalina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un mínimo de una semana.

**Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento.** En México la pregabalina ([tabla 8](#)) se encuentra disponible en cápsulas con presentación de 25, 50, 75, 150 y 300 mg, así como en solución con frasco con 105 ml (2 g pregabalina/100 ml). La dosis de pregabalina se debe titular para evitar efectos adversos e iniciar con 75 mg BID/durante 3 días, luego 150 mg BID/durante 3 días, 225 mg BID/durante 10 semanas y dosis graduales descendentes/durante la semana 12 (150 mg BID/durante 3 días, luego 75 mg BID/durante 3 días). La respuesta terapéutica ocurre a las 8 semanas.

### Quetiapina

**Mecanismo de acción.** La quetiapina es un antipsicótico atípico con propiedades antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, H<sub>1</sub>,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y M y agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>1A</sub>. También es un inhibidor de la

recaptura de NA lo que explica su efecto analgésico; además a través del antagonismo M e H<sub>1</sub> y del agonismo 5HT<sub>1A</sub>, la quetiapina puede reducir la contracción intestinal y por lo tanto el dolor abdominal, así como la diarrea por su efecto antagonista M. Los mecanismos indirectos de la quetiapina incluyen su efecto antidepresivo, analgésico, ansiolítico y sedante<sup>192-194</sup>.

**Indicaciones.** Tratamiento complementario cuando la monoterapia es insuficiente en dolor abdominal severo refractario a otros neuromoduladores en SII-D. Pacientes con dolor crónico con fibromialgia, insomnio y trastornos severos de ansiedad y depresión.

**Evidencia clínica.** Actualmente, no se han realizado ECC con el poder estadístico adecuado para determinar la eficacia de la quetiapina en el SII. Existe un solo estudio retrospectivo de 21 pacientes con síntomas gastrointestinales severos que persistían con trastorno de ansiedad, insomnio o dolor abdominal refractario, o que desarrollaron eventos adversos intolerables a diversos neuromoduladores; en ellos se agregó quetiapina a dosis de 25 a 100 mg/día<sup>195</sup>. La dosis se ajustó según la respuesta clínica o los efectos adversos. La duración media del tratamiento fue de 90 días (rango: 1-330 días). Solo 11 pacientes continuaron el tratamiento, ya que 10 lo interrumpieron por falta de respuesta o efectos adversos. Seis de los 11 pacientes informaron mejoría global de síntomas y 9 estaban satisfechos con los resultados de su tratamiento. Existen algunos reportes de casos, en donde una dosis de quetiapina de liberación prolongada de 100 mg/día combinado con venlafaxina de 300 mg/día produjo una mejoría rápida y notable del dolor abdominal y disminución en la frecuencia de las evacuaciones, observándose una remisión completa y rápida de los síntomas de SII-D a las 2 semanas y del trastorno depresivo mayor a los 2 meses<sup>190</sup>. Se ha demostrado el beneficio de agregar quetiapina a dosis de 50-300 mg/día en EC controlados con placebo en los pacientes con fibromialgia, así como en los pacientes con trastornos del sueño<sup>196,197</sup>.

**Eventos adversos.** Los más comunes son sedación, fatiga, somnolencia (que disminuye en 1 a 2 semanas de su uso), xerostomía, dispepsia, síntomas extrapiramidales, estreñimiento, síndrome metabólico (aumento de peso, hiperglucemia, hiperlipidemia), cefalea, y en menos del 1% de los casos alteración de las pruebas de función hepática, pancreatitis, prolongación del intervalo QT (dosis/dependiente).

**Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento.** En México la quetiapina de liberación inmediata se encuentra disponible en tabletas con 25, 100 y 300 mg y la quetiapina de liberación prolongada a dosis de 50, 150, 200, 300 y 400 mg (tabla 8). Se indicará una dosis inicial de 25-100 mg/cada 24h antes de acostarse por 3 meses y se titulará de acuerdo con respuesta y tolerancia del paciente.

### Sulpirida

**Mecanismos de acción.** La sulpirida es un antipsicótico atípico con propiedades antagonistas D<sub>2</sub> centrales y periféricas, con efecto procinético a nivel gástrico y en colon sigmoides disminuye la motilidad posprandial (reflejo gastro-cólico). La levosulpirida es el enantiómero (-) de la sulpirida R (+) que ha mostrado una mayor actividad antidopaminérgica

central, con efectos antieméticos y con buena evidencia en DF y con menores efectos adversos que la sulpirida<sup>198</sup>.

**Indicaciones.** No existe evidencia suficiente para recomendar la sulpirida para el tratamiento del SII. Tratamiento de trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia y trastornos de ansiedad. Uso potencial como terapia concomitante para la reducción del dolor; sin embargo, actualmente faltan evidencias formales en el tratamiento del SII. La levosulpirida tiene evidencia para el manejo de síntomas de dispepsia/gastroparesia y podría usarse en caso de sobreposición con estas entidades<sup>199</sup>.

**Evidencia clínica.** En un estudio de 12 pacientes con SII se estudió la respuesta motora posprandial del colon. En 6 casos se administró sulpirida 100 mg IM, lo cual redujo significativamente el reflejo gastrocólico, que se encuentra aumentado en algunos pacientes con SII<sup>198</sup>. Actualmente, oólo se ha reportado la eficacia de sulpirida en un ECC ruso en 40 pacientes con SII que se aleatorizaron en 2 grupos para recibir sulpirida dosis de 200-450 mg/día/por 6 semanas y el segundo grupo tratamiento médico estándar. El 85% de los pacientes refirieron mejoría del dolor abdominal y de la consistencia de las evacuaciones, así como en escalas de ansiedad y depresión<sup>200</sup>.

**Eventos adversos.** Aunque son poco frecuentes se reporta mareo, somnolencia, cefalea, efectos extrapiramidales, discinesia tardía, hiperprolactinemia, estreñimiento, ginecomastia y xerostomía<sup>201</sup>.

**Disponibilidad, dosis recomendada y duración del tratamiento.** Sulpirida está disponible en México en forma de tabletas de 50 y 200 mg, y levosulpirida como comprimidos de 25 mg.

### Trifluoperazina/isopropamida

En México existe una combinación de un antipsicótico (trifluoperazina) y un anticolinérgico (isopropamida) que se ha utilizado en algunos casos para el tratamiento de trastornos psicóticos asociados a manifestaciones digestivas.

**Mecanismos de acción.** La trifluoperazina es un medicamento antipsicótico que pertenece a la clase de las fenotiazinas. Se utiliza principalmente en el tratamiento de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, así como para tratar síntomas de ansiedad severa. Funciona bloqueando ciertos receptores de dopamina en el cerebro, lo que ayuda a disminuir síntomas como delirios, alucinaciones y agitación<sup>202</sup>. La isopropamida es un compuesto anticolinérgico que se utiliza principalmente para tratar trastornos gastrointestinales, como úlceras y dolor abdominal. Actúa reduciendo la producción de ácido gástrico y disminuyendo el tono muscular del tracto gastrointestinal, lo que ayuda a aliviar los síntomas asociados con estas condiciones<sup>203</sup>.

**Indicaciones.** Aunque no se recomienda de manera inicial el uso de esta combinación para el tratamiento del SII, sus efectos sedantes leves y antiespasmódicos, junto con su acción contra las náuseas, la hacen una opción viable como tratamiento de segunda línea en casos de SII donde persiste el dolor asociado con la ansiedad. Además, debido a su efecto antisecretor del ácido gástrico, podría considerarse su uso en casos que también presenten DF con predominio tipo dolor epigástrico. Según su registro sanitario en México, también podría ser efectiva en el manejo de la aerofagia.

**Evidencia clínica.** La evidencia es escasa y data de estudios de la década de los 60s, donde las indicaciones en ese momento eran el manejo de síntomas relacionados con enfermedad ácido-péptica o que se consideraba antes como «neurosis gástrica»; «colon irritable» o «irritabilidad gastrointestinal». No existen estudios actuales considerando los criterios diagnósticos vigentes del SII. Sin embargo, es una opción viable como segunda o tercera línea de tratamiento de acuerdo con las indicaciones previamente mencionadas.

**Evntos adversos.** Se ha reportado estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, inquietud o insomnio y en contados casos, retención urinaria. Aunque extremadamente rara con dosis bajas, puede aparecer discinesia tardía persistente en algunos pacientes bajo tratamiento prolongado o después de haber suspendido la terapia. El riesgo parece ser mayor en los pacientes ancianos, especialmente mujeres, o con altas dosis y en algunos pacientes parece ser irreversible.

**Disponibilidad en México, dosis recomendada y duración del tratamiento.** Se encuentra disponible en una sola presentación de tabletas de 1 mg de diclorhidrato de trifluoperazina y 5 mg de yoduro de isopropamida. La dosis recomendada es de una tableta cada 12 h, de acuerdo con la tolerancia. Si no existe un efecto sedante importante con la dosis nocturna se puede administrar la dosis matutina. No existe una duración específica, pero se puede intentar esta combinación al menos 2-4 semanas.

## Mesalazina

La mesalazina, también conocida como mesalamina, es un derivado del 5-ácido aminosalicílico (5-ASA) y es un medicamento antiinflamatorio utilizado principalmente para tratar enfermedades inflamatorias del intestino, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Algunos estudios sugieren que, en un subconjunto de pacientes con SII, especialmente aquellos con SII-D y SII-PI, puede existir una inflamación de bajo grado que contribuye a los síntomas<sup>204</sup>.

### Mecanismos de acción

Aunque no se comprende completamente, el mecanismo de acción de la mesalazina, se basa en la activación de los receptores nucleares (específicamente la forma gamma de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas), lo que a su vez regula a la baja la inflamación y reduce la liberación de citoquinas inflamatorias<sup>205</sup>. Además, la mesalazina y la sulfasalazina (una combinación del antibiótico sulfapiridina con 5-ASA) también pueden actuar regulando a la baja la función de los mastocitos en humanos y roedores, una característica importante de la activación inmunitaria en el SII<sup>206,207</sup>.

### Indicaciones

Si bien tradicionalmente se había considerado que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de 5-ASA en el SII, o se considera una medida controversial, la evidencia más reciente considera que la mesalazina podría ser moderadamente eficaz para mejorar los síntomas globales de SII-D<sup>208</sup>. De igual manera, en el SII-PI la mesalazina (en particular las formulaciones de acciones prolongadas) pudieran ser eficaces.

## Evidencia clínica

Una revisión sistemática recién publicada que incluyó 8 ECC con un total de 820 pacientes, de los cuales 432 fueron tratados con mesalamina, mostró que la mesalamina es más eficaz que el placebo para los síntomas globales del SII, con un RR de 0.86 (IC 95%: 0.79-0.95) y un NNT de 10<sup>208</sup>. Sin embargo, no se observaron beneficios significativos en la reducción del dolor abdominal, el hábito intestinal, o la frecuencia de las evacuaciones. En el análisis de subgrupos, la mesalamina mostró eficacia solo en los pacientes con SII-D. No hubo un aumento significativo en la incidencia de eventos adversos con la mesalamina en comparación con el placebo (RR: 1.20; IC 95%: 0.89-1.63). En conclusión, aunque la mesalamina puede ser modestamente eficaz para los síntomas globales del SII, la calidad de la evidencia es baja y se requiere realizar ensayos clínicos mejor diseñados.

En el caso del SII-PI, se ha publicado recientemente un estudio sobre la eficacia de la mesalamina en 61 pacientes con esta variedad<sup>209</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 2.4 g de mesalamina de acción prolongada, o un placebo diariamente durante 8 semanas. La mesalamina demostró ser más eficaz que el placebo en la reducción del puntaje general de síntomas intestinales y en la calidad de vida.

### Eventos adversos

Entre los más comunes, se encuentran las molestias gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, y flatulencias, que son frecuentemente reportadas en la práctica clínica. Además, la cefalea es un evento adverso notablemente común. En cuanto a efectos más serios, aunque infrecuentes, la mesalazina puede inducir nefritis intersticial aguda o crónica, lo que puede evolucionar a insuficiencia renal. Asimismo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad que pueden incluir el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, aunque estos casos son raros. La toxicidad hepática también es una preocupación, particularmente en los pacientes con disfunción hepática subyacente, ya que la mesalazina puede elevar las enzimas hepáticas y, en casos raros, provocar hepatitis colestásica.

### Disponibilidad en México, dosis recomendada y duración del tratamiento

En México, la mesalazina está disponible en diversas presentaciones. Existen tabletas, grageas, tabletas de liberación prolongada, y gránulos de liberación prolongada. Se recomienda usar las presentaciones de liberación prolongada o capa entérica de preferencia. Las dosis disponibles incluyen 500 mg, 1 y 1.2 g. La duración del tratamiento de acuerdo con la evidencia es de 8 semanas. De acuerdo con la evidencia la dosis recomendada es de 2.4 g al día, de preferencia usando las tabletas de liberación prolongada.

## Resumen de recomendaciones

Las recomendaciones generales y a la disponibilidad de todas las clases terapéuticas evaluadas, se resumen en la [tabla 9](#) y en la [figura 1](#).

**Tabla 9** Resumen de recomendaciones, indicaciones y disponibilidad de los fármacos empleados en México para el manejo del SII

Clase terapéutica	Recomendación/indicación	Disponibilidad
<b>Antiespasmódicos</b>		
<i>Solos</i>	Se recomienda su uso en cualquier subtipo de SII cuando el dolor sea el síntoma predominante y como tratamiento de primera línea	Adecuada. Comercializados por múltiples empresas farmacéuticas
<i>En combinación con dimeticona</i>	Se recomienda su uso en cualquier subtipo de SII para el manejo del dolor y de la distensión abdominal, como tratamiento de primera línea	Adecuada. Comercializados por múltiples empresas farmacéuticas
<i>En combinación con dimeticona + alfa-galactosidasa</i>	Se recomienda su uso en cualquier subtipo de SII para el manejo del dolor y de la distensión abdominal asociado a la ingesta de alimentos altamente fermentables, como tratamiento de primera línea	Exclusiva. Una sola presentación comercializada por una sola empresa farmacéutica
<b>Laxantes osmóticos</b>		
<i>Polietilenglicol</i>	Se recomienda su uso en el manejo del SII-E, ya que mejora el número de evacuaciones y la consistencia de las heces. No tiene efecto sobre el dolor	Adecuada. Comercializado por múltiples empresas farmacéuticas
<i>Lactulosa</i>	No recomendamos su uso ya que puede empeorar los síntomas como la distensión abdominal	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas
<b>Antidiarreicos</b>		
<i>Loperamida, lidamidina</i>	Se recomienda su uso en los pacientes SII-D, ya que disminuye la frecuencia y mejora la consistencia de las evacuaciones, como tratamiento de primera línea	Adecuada para loperamida. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas  Exclusiva para lidamidina. Comercializada por una sola empresa farmacéutica
<i>Colestiramina</i>	Se puede utilizar en los pacientes con SII-D cuando existe la sospecha de malabsorción ileal de ácidos biliares	Limitada. Aunque se comercializa por varias empresas farmacéuticas, debido a su indicación como hipolipemiente regularmente escasea
<b>Agentes serotoninérgicos</b>		
<i>Antagonistas 5-HT<sub>3</sub></i>		
<i>Ondansetrón</i>	Se recomienda su uso en los pacientes con SII-D. Mejora la frecuencia y la consistencia de las heces, así como el dolor abdominal	Adecuada. Comercializada por múltiples. empresas farmacéuticas
<i>Agonistas 5-HT<sub>4</sub></i>		
<i>Prucaloprida</i>	Aunque su uso está aprobado para EC, se puede utilizar en los pacientes con SII-E ya que hay evidencia de mejoría en el dolor, malestar abdominal y distensión subjetiva	Exclusiva. Comercializada por una sola empresa farmacéutica
<i>Mosaprida</i>	Se puede utilizar en SII-E. Evidencia escasa	Exclusiva. Comercializada por una sola empresa farmacéutica

**Tabla 9** (continuación)

Clase terapéutica	Recomendación/indicación	Disponibilidad
<b>Secretagogos</b>		
<i>Linaclotida</i>	Se recomienda su uso para el manejo del SII-E. Mejora la consistencia y la frecuencia de evacuaciones, dolor y distensión abdominal. Se puede utilizar como tratamiento de primera línea	Exclusiva. Comercializada por una sola empresa farmacéutica
<i>Lubiprostona</i>	Se recomienda su uso para el manejo del SII-E. Mejora la consistencia y la frecuencia de evacuaciones y dolor abdominal	Actualmente no disponible
<b>Antibióticos no absorbibles</b>		
<i>Rifaximina alfa</i>	Se recomienda su uso para el manejo del SII-D y/o SII-M. Mejora otros síntomas como la distensión abdominal, las flatulencias, y urgencia para evacuar. Se puede utilizar como tratamiento de primera línea y repetir según sea necesario si hubo mejoría. En el caso de no responder al primer tratamiento no se recomienda repetir	Exclusiva. Comercializada por una sola empresa farmacéutica. Aunque existen otras formas de rifaximina comercializadas por múltiples empresas farmacéuticas, no corresponden al polimorfo alfa
<b>Probióticos</b>	Se recomienda como terapia adyuvante para el manejo «global» de los síntomas y el dolor abdominal. Puede mejorar otros síntomas como la distensión y las flatulencias	Exclusiva. Para las 2 cepas que tienen evidencia suficiente, ya que cada una es comercializada por una sola empresa farmacéutica, respectivamente
<b>Terapias herbales</b>		
<i>STW 5</i>	Se recomienda para reducir el dolor abdominal y los síntomas globales del SII	Exclusiva. Comercializado por una sola empresa farmacéutica
<i>Menta piperita</i>	Se recomienda para reducir el dolor abdominal y los síntomas globales del SII	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas
<b>Neuromoduladores</b>		
<i>Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina</i>	Se recomienda como terapia de segunda línea en los pacientes con ansiedad, hipervigilancia, depresión concomitante y cognición maladaptativa, siempre que el dolor y la diarrea no sean síntomas predominantes (SII-E)	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>	Se recomienda como terapia de segunda línea para el manejo del dolor abdominal y de la diarrea en el paciente con SII-D	Exclusiva. Comercializado por una sola empresa farmacéutica
<i>Antidepresivos tetracíclicos</i>	Se puede considerar su uso como terapia concomitante cuando el paciente tiene ansiedad y síntomas de sobreposición con dispepsia funcional. Evidencia limitada de su potencial uso en SII-D	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas

Tabla 9 (continuación)

Clase terapéutica	Recomendación/indicación	Disponibilidad
<i>Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina</i>	Se recomienda como terapia de segunda línea para el manejo del dolor abdominal, en particular en los pacientes con SII-E. En los pacientes con ansiedad y depresión concomitante pueden iniciarse de primera línea	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas
<i>Antidepresivos atípicos y otros</i>		
Trazodona	Se puede considerar su uso cuando coexista depresión y/o trastornos del sueño	Exclusiva. Comercializado por una sola empresa farmacéutica
Pregabalina	Se recomienda como terapia de segunda línea para tratar el dolor abdominal y la distensión en los pacientes con SII-D y SII-M. También puede usarse en los pacientes con SII con comorbilidades como fibromialgia y dolor de la pared abdominal	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas
Quetiapina	Se puede usar de forma complementaria cuando la monoterapia es insuficiente en dolor abdominal severo refractario a otros neuromoduladores en SII-D. Pacientes con dolor crónico con fibromialgia, insomnio y trastornos severos de ansiedad y depresión	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas
Sulpirida, levosulpirida	Sulpirida puede usarse como terapia concomitante para la reducción del dolor; sin embargo, actualmente faltan evidencias formales en el tratamiento del SII. Levosulpirida puede usarse en caso de sobreposición con dispepsia/gastroparesia	Sulpirida. Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas Levosulpirida. Exclusiva, comercializado por una sola empresa farmacéutica
Trifluoperazina/isopropamida	Pudiera usarse como tratamiento de segunda línea en los casos de SII donde persiste el dolor asociado con la ansiedad. Podría considerarse su uso en los casos que también presenten DF con predominio de dolor epigástrico. Según su registro sanitario en México, también podría ser efectiva en el manejo de la aerofagia	Exclusiva. Comercializado por una sola empresa farmacéutica
Mesalazina	Podría ser útil para mejorar los síntomas globales del SII-D. En el SII-PI la mesalazina (en particular las formulaciones de acciones prolongadas) pudieran ser eficaces	Adecuada. Comercializada por múltiples empresas farmacéuticas

EC: enfermedad de Crohn; DF: dispepsia funcional; SII: síndrome de intestino irritable. SII-D: SII predominio diarrea. SII-E: SII predominio estreñimiento; SII-M: SII predominio mixto. SII-PI: SII predominio postinfección.

Aunque existe diversos tipos de rifaximina, se insisten en el hecho de que el polimorfo alfa es el que tiene la evidencia adecuada.

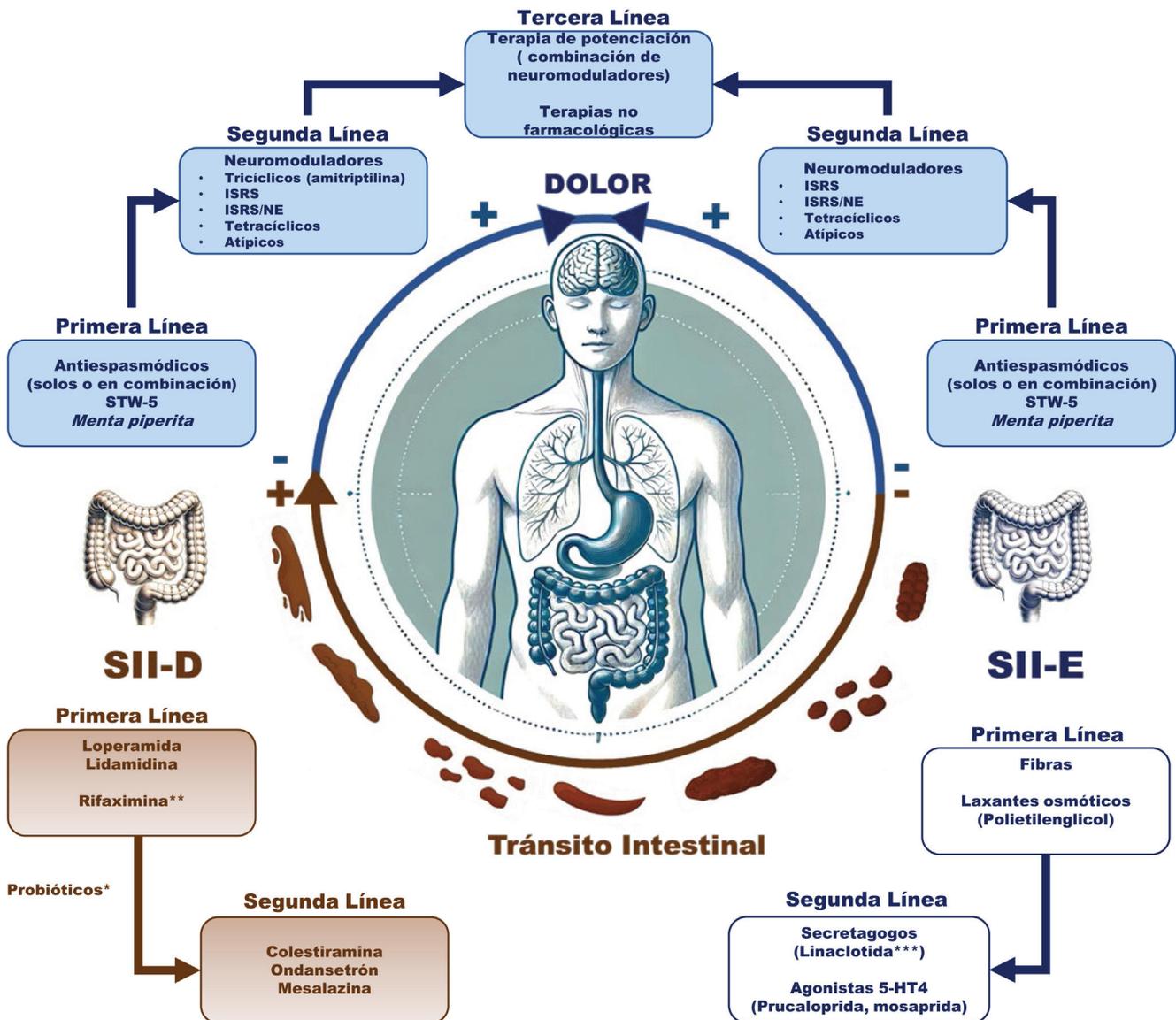


Figura 1 Manejo farmacológico del síndrome de intestino irritable en México.

\* Los probióticos se consideran como una terapia adyuvante.

\*\* Se puede utilizar como tratamiento de primera línea y repetir según sea necesario si hubo mejoría. En caso de no responder al primer tratamiento no se recomienda repetir.

\*\*\* En los casos con síntomas moderados a intensos, la linaclotida pudiera considerarse como una terapia de primera línea debido a su efecto antinociceptivo.

## Conclusión

El posicionamiento de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) sobre el manejo del SII en México es un documento de gran relevancia para guiar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones en la práctica clínica basadas en evidencia científica pero también de acuerdo con la disponibilidad local de los tratamientos. Este posicionamiento aborda de manera integral las recomendaciones terapéuticas según las diferentes clases de medicamentos, con base en su eficacia, seguridad y disponibilidad en el contexto clínico mexicano.

## Financiación

Los laboratorios Alfasigma y Carnot proporcionaron el apoyo financiero en cuanto a logística, gastos de viaje y reunión presencial para todos los expertos de este documento. Ningún participante recibió honorarios para la realización de estas guías. Estas recomendaciones están avaladas por la AMG.

## Conflicto de intereses

J.M. Remes-Troche es asesor y miembro de consejo consultivo para Asofarma, Carnot, PRO.MED.CS Praha a.s. y

Pisa. Conferencista para Asofarma, Abbot, Carnot, Chinoin, Ferrer, Johnson y Johnson, Medix y Medtronic.

E. Coss-Adame ha sido conferencista para Asofarma, Alfa-Sigma, Megalabs, Astra-Zeneca, Carnot, Medtronic, Abbott, Chinoin y Grunenthal.

M. Schmulson es miembro del Consejo Consultivo de Daewoong Corea del Sur, Gemelli Biotech Inc. EE. UU., Moksha 8 México, y PRO.MED.CS Praha a.s. Ha sido ponente para Alfa Sigma México, Armstrong México, Carnot, Daewoong Corea del Sur, Ferrer México/América Central, Medix México, Megalabs Ecuador, Tecnofarma Colombia/Bolivia y Medicamenta-Tecnofarma Ecuador. Materiales educativos para Carnot y Moksha 8.

K. García-Zermeño ha sido conferencista para Carnot, Ferrer, Megalabs y M8.

M.A. Valdovinos ha sido conferencista para Carnot, Megalabs, M8 y Bayer.

M. Amieva Balmori ha sido conferencista para Carnot, AstraZeneca, Asofarma y Alfasigma.

E.C. Morel Cerda ha sido conferencista para AstraZeneca y Megalabs.

A.S. Villar Chávez ha sido conferencista para Carnot, Asofarma, Alfasigma y Schwabe.

L.R. Valdovinos García ha sido conferencista para Carnot, AstraZeneca, Asofarma y Chinoin.

O. Gómez-Escudero ha sido conferencista para Carnot, Chinoin y Asofarma.

M. Icaza-Chávez y R. Carmona declaran no tener conflicto de intereses.

A. López-Colombo ha sido conferencista para Chinoin, M8, Europharma y PRO.MED.CS Praha a.s.

## Bibliografía

- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>. S0016-5085(16)00222-5.
- Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ, et al. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:133-46, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1).
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders. Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>, 99.e3-114.e3.
- López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:606174, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/606174>.
- Amieva-Balmori M, Meixueiro A, Canton P, et al. Su2059 Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Mexico. A Nationwide Population Based Study Using the ROME III Questionnaire. *Gastroenterology*. 2014;146:S-535, [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)61937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(14)61937-5). Su2059.
- Ford AC, Talley NF. Irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2012;345:e5836, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5836>.
- 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.
- Gómez-Escudero O. Tratamiento farmacológico de pacientes con síndrome de intestino irritable. *Med Int Méx*. 2017;33:541-66.
- Camilleri M, Boeckstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut*. 2017;66:966-74, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313425>.
- Brenner D, Lacy BE. Antispasmodics for chronic abdominal pain: Analysis of North American treatment options. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1587-600, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001266>.
- Tobin G, Giglio D, Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60:3-21.
- Centoze V, Imbimbo BP, Campanozzi F, et al. Oral cimetropium bromide, a new antimuscarinic drug, for long-term treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:1262-6.
- Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3561-8, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612043382972>.
- Evangelista S, Traini C, Vannucchi MG. Otilonium bromide: A drug with a complex mechanism of action. *Curr Pharm Des*. 2018;24:1772-9, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180507122935>.
- Black CJ, Ford AC. Best management of irritable bowel syndrome. *Front Gastroenterol*. 2021;12:303-15, <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2019-101298>.
- Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *J Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:13-23, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.207>.
- Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology Monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1-18, <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>.
- US., Department of Health, Human Services, Food, Drug Administration, Center for Drug Evaluation, Research. Guidance for Industry: Irritable bowel syndrome - clinical evaluation of drugs for treatment. 2012 [consultado 20 Jun 2023]. Disponible en: <http://www.fda.gov/download/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf>
- 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02938.x>.
- 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:a2313, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2313>.
- Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD003460, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2012.04.002>.
- Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, et al. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6031-43, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6031>.
- Black CJ, Yuan Y, Sellinger CP, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:117-31, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30324-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30324-3).
- 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2016.01.004>.

26. 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, <http://dx.doi.org/10.1177/096032719601501004>, 815–280.
27. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of pharmaceutical excipients.* Pharmaceutical Press. 2009;6:619–20.
28. Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, et al. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: Beneficial effect of their association. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65:567–73, <http://dx.doi.org/10.1111/jphp.12021>.
29. Savel'ev AN, Eneyskaya EV, Isaeva-Ivanova LS, et al. The carbohydrate moiety of alpha-galactosidase from *Trichoderma reesei*. *Glycoconj J.* 1997;14:897–905, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1018510626305>.
30. Ganiats TG, Norcross WA, Halverson AL, et al. Does beano prevent gas? A double-blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance. *J Fam Pract.* 1994;39:441–5.
31. Lettieri JT, Dain B. Effects of beano on the tolerability and pharmacodynamics of acarbose. *Clin Ther.* 1998;20:497–504, [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(98\)80059-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80059-3).
32. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, et al. Efficacy of the combination of pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg in abdominal pain and bloating in irritable bowel syndrome: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54:e30–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001242>.
33. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x>.
34. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, et al. On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: Results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract.* 2014;68:245–54, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12333>.
35. Hillilä M, Färkkilä MA, Sipponen T, et al. Does oral  $\alpha$ -galactosidase relieve irritable bowel symptoms? *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:16–21, <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1063156>.
36. Tuck CJ, Taylor KM, Gibson PR, et al. Increasing symptoms in irritable bowel symptoms with ingestion of galacto-oligosaccharides are mitigated by  $\alpha$ -galactosidase treatment. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:124–34, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.245>.
37. Aja-Cadena M, Violante-Hernández GA, Salgado AGA, et al. 170: Effect of the administration of a combination of trimbutine + simethicone +  $\alpha$ -galactosidase over gas production related symptoms in patients with functional abdominal bloating (fab) under a high fodmap diet. *Gastroenterology.* 2022;162 Suppl 32.
38. Schiller LR, Emmett M, Santa Ana CA, et al. Osmotic effects of polyethylene glycol. *Gastroenterology.* 1988;94:933–41, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90550-1](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(88)90550-1).
39. Kot TV, Pettit-Young NA. Lactulose in the management of constipation: A current review. *Ann Pharmacother.* 1992;26:1277–82, <http://dx.doi.org/10.1177/106002809202601017>.
40. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD007570, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007570.pub2>.
41. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Randomised 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, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.197>.
42. Lembo A, Sultan S, Chang L, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology.* 2022;163:137–51, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.017>.
43. Edwards CA, Read NW. Effect of lidamidine, a propose alpha 2- adrenoreceptor agonist, on salt and water transport in jejunum. *Dig Dis Sci.* 1986;31:817–21, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01296049>.
44. Camilleri M. Bile acid diarrhea: Prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver.* 2015;9:332–9, <http://dx.doi.org/10.5009/gnl14397>.
45. 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, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1101449>.
46. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;130:77–80, <http://dx.doi.org/10.3109/00365528709091003>.
47. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;130:81–4, <http://dx.doi.org/10.3109/00365528709091004>.
48. Prior A, Wilson KM, Whorwell PJ. Double-blind study of an alpha 2 agonist in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1988;2:535–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.1988.tb00728.x>.
49. Rodríguez-Magallán A, Valadez-Velázquez T, Llorens-Torres F, et al. Tratamiento del colon irritable con lidamidina y psicoterapia de apoyo. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62:7–13.
50. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:3–11, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13227>.
51. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99:1877–2013, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>.
52. Jin D-C, Cao H-L, Xu M-Q, et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8137–48, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8137>.
53. Marciani L, Wright J, Foley S, et al. Effects of a 5-HT (3) antagonist, ondansetron, on fasting and postprandial small bowel water content assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:655–63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04395.x>.
54. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet.* 2001;358:2061–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07103-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07103-3).
55. Mawe GM, Coates MD, Moses PL. Review article: Intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1067–76, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02858.x>.
56. Zheng Y, Yu T, Tang Y, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12:e0172846, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0172846>.
57. Gunn D, Topan R, Barnard L, et al. Randomised, placebo-controlled trial and meta-analysis show benefit of ondansetron for irritable bowel syndrome with diarrhoea: The TRITON trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:1258–71, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.17426>.
58. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305989>.
59. Plasse TF, Barton G, Davidson E, et al. Bimodal release ondansetron improves stool consistency and symptomatology in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, trial. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1466–73, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000727>.
  60. Nakamura M, Ohmiya N, Miyahara R, et al. Are symptomatic changes in irritable bowel syndrome correlated with the capsule endoscopy transit time? A pilot study using the 5-HT4 receptor agonist mosapride. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:453–8.
  61. Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, et al. Effect of 5-HT4 receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:754–e332, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01732.x>.
  62. Choi CH, Kwon JG, Kim SK, et al. Efficacy of combination therapy with probiotics and mosapride in patients with IBS without diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase II trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:705–16, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12544>.
  63. Jadav AM, McMullin CM, Smith J, et al. The association between prucalopride efficacy and constipation type. *Tech Coloproctol*. 2013;17:555–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-013-1017-8>.
  64. Bellini M, Usai-Satta P, Bove A, et al. Chronic constipation diagnosis and treatment evaluation: the “CHRO.CO DI. T.E.” study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:11, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0556-7>.
  65. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, et al. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:21–7, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12217>.
  66. Staller K, Hinson J, Kerstens R, et al. Efficacy of prucalopride for chronic idiopathic constipation: An analysis of participants with moderate to very severe abdominal bloating. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:184–8, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001521>.
  67. Love BL, Johnson A, Smith LS. Linaclotide: A novel agent for chronic constipation and irritable bowel syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71:1081–91, <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp130575>.
  68. Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci*. 2010;86:760–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2010.03.015>.
  69. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology*. 2013;145, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.017>, 1334.e1-1346.e11.
  70. Wilson N, Schey R. Lubiprostone in constipation: Clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:40–50, <http://dx.doi.org/10.1177/2040622314567678>.
  71. Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C1173–83, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00528.2003>.
  72. Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: Molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:535–72, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.535>.
  73. Ginzburg R, Ambizas EM. Clinical pharmacology of lubiprostone, a chloride channel activator in defecation disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:1091–7, <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.4.8.1091>.
  74. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*. 2010;139, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.08.041>, 1877.e2-1886.e2.
  75. 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, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.254>.
  76. Rao S, Lembo AJ, Shiff 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, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.255>.
  77. Coss-Adame E, Remes-Troche JM, Flores Rendón R, et al. Efficacy and safety of lubiprostone for the treatment of chronic idiopathic constipation: A phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89:70–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2023.05.006>.
  78. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03629.x>.
  79. 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 Proc*. 2016;91:456–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.01.015>.
  80. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60:209–18, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.227132>.
  81. Bassotti G, Usai-Satta P, Bellini M. Linaclotide for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1261–6, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2018.1494728>.
  82. McCormack PL. Linaclotide: A review of its use in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Drugs*. 2014;74:53–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0157-5>.
  83. Schey R, Rao SS. Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1619–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-011-1702-2>.
  84. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G942–7, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00264.2005>.
  85. Ueno R, Wahle A, Rivera E. Pooled analysis of the most frequent adverse events associated with the use of lubiprostone (abstract). *J Gastroenterol*. 2006;101:S489.
  86. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, et al. Rifaximin: Beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67:667–70, <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2014.106>.
  87. DuPont HL. Introduction: Understanding mechanisms of the actions of rifaximin in selected gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1–2, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13406>.
  88. Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, et al. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin.

- cin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;16:111–8, [http://dx.doi.org/10.1016/0732-8893\(93\)90004-q](http://dx.doi.org/10.1016/0732-8893(93)90004-q).
89. Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: A molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:309–25, <http://dx.doi.org/10.2147/CEG.S89999>.
  90. Ponziani FR, Scaldaferrì F, Petito V, et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: The eubiotic effects of rifaximin. *Dig Dis*. 2016;34:269–78, <http://dx.doi.org/10.1159/000443361>.
  91. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Me*. 2011;364:22–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1004409>.
  92. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:28–35, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011355>.
  93. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113–21, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003>.
  94. Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, et al. Abdominal pain response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11:e00144, <http://dx.doi.org/10.14309/ctg.000000000000144>.
  95. Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, et al. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life: A secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:689–99, <http://dx.doi.org/10.1177/1756283X17726087>.
  96. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013;62:159–76, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>.
  97. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–14, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.201466>.
  98. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9:1021, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9091021>.
  99. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: The effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:104–14, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x>.
  100. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13:35–7, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1521>.
  101. Pérez-Berezo T, Pujo J, Martín P, et al. Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Nat Commun*. 2017;8:1314, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-01403-9>.
  102. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541–51, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.050>.
  103. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1581–90, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x>.
  104. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121:580–91, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.27224>.
  105. Barbaro MR, Fuschi D, Cremon C, et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 restores epithelial permeability alterations induced by irritable bowel syndrome mediators. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;28:e13388, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13388>.
  106. Pinto-Sánchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>, 448.e8–459.e8.
  107. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. 2017 [consultado 11 Nov 2024]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
  108. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:17–44, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>.
  109. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159:697–705, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>.
  110. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70:1214–40, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>.
  111. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2:6–29, <http://dx.doi.org/10.1093/jcag/gwy071>.
  112. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:156–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.08.004>.
  113. Wu Y, Li Y, Zheng Q, et al. The efficacy of probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2024;16:2114, <http://dx.doi.org/10.3390/nu16132114>.
  114. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:1044–60, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15001>.
  115. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1581–90, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x>.
  116. Spiller R, Pelerin F, Cayzeele-Decherf A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: Improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4:353–62, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640615602571>.
  117. Rangan V, Ballou S, Shin A, et al. Use of treatments for irritable bowel syndrome and patient satisfaction based on the IBS in America Survey. *Gastroenterology*.

- 2020;158, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.036>, 786.e1-788.e1.
118. Valdovinos-García LR, Abreu AT, Valdovinos-Díaz MA. Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84:303–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.004>.
  119. Vinayagamoorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Epidemiology of *Saccharomyces fungemia*: A systematic review. *Med Mycol.* 2023;61, <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myad014>, myad014.
  120. Ioannou P, Ziogou A, Giannakodimos I, et al. Infective endocarditis by *Lactobacillus* species—a narrative review. *Antibiotics* (Basel). 2024;13:53, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics13010053>.
  121. Rao SSC, Rehman A, Yu S, et al. Brain fogging, gas and bloating: A link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:162, <http://dx.doi.org/10.1038/s41424-018-0030-7>.
  122. Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) Therapy in gastrointestinal functional disorders. *Dig Dis.* 2017;35:25–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000485410>.
  123. Kim YS, Kim J-W, Ha N-Y, et al. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: A Narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry.* 2020;11:601, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.00601>.
  124. Allescher H-D, Burgell R, Malfertheiner P, et al. Multi-target treatment for irritable bowel syndrome with STW 5 Pharmacological modes of action. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29:227–33, <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-814>.
  125. Allescher H-D, Abdel-Aziz H. Mechanism of action of stw 5 in functional dyspepsia and ibs: The origin of multi-target. *Dig Dis.* 2017;35:18–24, <http://dx.doi.org/10.1159/000485456>.
  126. Ammon HPT, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmodic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine.* 2006;13:67–749, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2006.08.004>.
  127. Krueger D, Gruber L, Buhner S, et al. The multi-herbal drug STW 5 (Iberogast) has prosecretory action in the human intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:1203–2110, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01242.x>.
  128. Michael S, Kelber O, Hauschildt S, et al. Inhibition of inflammation-induced alterations in rat small intestine by the herbal preparations STW 5 and STW 6. *Phytomedicine.* 2009;16:161–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2008.10.011>.
  129. Liu C-Y, Müller MH, Glatzle J, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:759–64, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00576.x>.
  130. Mohamed SS, Abdeltawab NF, Wadie W, et al. Effect of the standard herbal preparation STW5, treatment on dysbiosis induced by dextran sodium sulfate in experimental colitis. *BMC Complement Med Ther.* 2021;21:168, <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-021-03337-8>.
  131. Ammar RM, Pferschy-Wenzig EM, Van den Abbeele P, et al. Possible role of the gut microbiome in mediating the beneficial effects of the six-herbal formulation STW 5-II on digestive health. *Phytomedicine.* 2023;119:154996, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154996>.
  132. Mahendran G, Rahman L. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (*Mentha × piperita* L.)—A review. *Phytother Res.* 2020;34:2088–139, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6664>.
  133. Zhao H, Ren S, Yang H, et al. Peppermint essential oil: Its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113559, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113559>.
  134. Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM, et al. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry.* 2013;96:15–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.08.005>.
  135. Abd El-Hack ME, Kamal M, Altaie HAA, et al. Peppermint essential oil and its nano-emulsion: Potential against aflatoxigenic fungus *Aspergillus flavus* in food and feed. *Toxicon.* 2023;234:107309, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107309>.
  136. Thapa S, Luna RA, Chumpitazi BP, et al. Peppermint oil effects on the gut microbiome in children with functional abdominal pain. *Clin Transl Sci.* 2022;15:1036–49, <http://dx.doi.org/10.1111/cts.13224>.
  137. Diniz do Nascimento L, Moraes AAB, Costa KSD, et al. Bioactive natural compounds and antioxidant activity of essential oils from spice plants: New findings and potential applications. *Biomolecules.* 2020;10:988, <http://dx.doi.org/10.3390/biom10070988>.
  138. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: The physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:738–52, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14519>.
  139. Scarpellini E, Broeders B, Schol J, et al. The use of peppermint oil in gastroenterology. *Curr Pharm Des.* 2023;29:576–83, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612829666230328163449>.
  140. Nee J, Lembo A. Review Article: Current and future treatment approaches for IBS with diarrhoea (IBS-D) and IBS mixed pattern (IBS-M). *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:563–74, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16625>.
  141. Grundmann O, Yoon SL. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view. *World J Gastroenterol.* 2014;20:346–62, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.346>.
  142. Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01859.x>.
  143. Ottillinger B, Storr M, Malfertheiner P, et al. STW 5 (Iberogast®) —a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163:65–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s10354-012-0169-x>.
  144. Hawrelak JA, Wohlmuth H, Pattinson M, et al. Western herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2020;48:102233, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102233>.
  145. Tan N, Gwee KA, Tack J, et al. Herbal medicine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:544–56, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.14905>.
  146. 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, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a88357>.
  147. Alammam N, Wang L, Saberi B, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: A meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:21, <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-018-2409-0>.
  148. Ingrosso MR, Ianiro G, Nee J, et al. Systematic review and meta-analysis: Efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56:932–41, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.17179>.

149. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, et al. Efficacy and safety of peppermint oil in a randomized, double-blind trial of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2020;158:123–36, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.026>.
150. Nee J, Ballou S, Kelley JM, et al. Peppermint oil treatment for irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:2279–85, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001395>.
151. Weerts ZZRM, Essers BAB, Jonkers DMAE, et al. A trial-based economic evaluation of peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:997–1006, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12134>.
152. Lapina TL, Trukhmanov AS. Herbal preparation STW 5 for functional gastrointestinal disorders: Clinical experience in everyday practice. *Dig Dis*. 2017;35:30–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000485411>.
153. Teschke R, Frenzel C, Glass X, et al. Greater celandine hepatotoxicity: A clinical review. *Ann Hepatol*. 2012;11:838–48.
154. Sáez-González E, Conde I, Díaz-Jaime FC, et al. Iberogast-induced severe hepatotoxicity leading to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1364–5, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.260>.
155. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): A Rome Foundation working team report. *Gastroenterology*. 2018;154, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>, 1140.e1–1171.e1.
156. Oh SJ, Takakura W, Rezaie A. Shortcomings of trials assessing antidepressants in the management of irritable bowel syndrome: A critical review. *J Clin Med*. 2020;9:2933, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9092933>.
157. Acharekar MV, Guerrero-Saldivia SE, Unnikrishnan S, et al. A systematic review on the efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors in gastrointestinal motility disorders: More control, less risk. *Cureus*. 2022;14:e27691, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.27691>.
158. Guzel T, Mirowska-Guzel D. The role of serotonin neurotransmission in gastrointestinal tract and pharmacotherapy. *Molecules*. 2022;27:1680, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27051680>.
159. Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:1858–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.032>.
160. Chu A, Wadhwa R. Selective serotonin reuptake inhibitors. UpdateIn: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 [consultado 2023 May 1] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
161. Tack J, Broekaert D, Corsetti M, et al. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:265–74, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02724.x>.
162. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:1–21, <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003>.
163. Tabas G, Beaves M, Wang J, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04127.x>.
164. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02566.x>.
165. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: Patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:959–65, <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v65n0712>.
166. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother*. 2013;47:1330–41.
167. Hanna-Jairala I, Drossman DA. Central neuromodulators in irritable bowel syndrome: Why, how, and when. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:1272–84, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002800>.
168. Chao G-Q, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome. *Intern Med*. 2013;52:419–24, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9147>.
169. 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, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1548>.
170. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:21–39, <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5>.
171. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:1773–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01523-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01523-4).
172. Kulak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome-A systematic review. *Pharmacol Rep*. 2017;69:1366–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2017.05.014>.
173. Anttila SAK, Leinonen EVJ. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2006;7:249–64, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>.
174. Puzantian T. Mirtazapine, an antidepressant. *Am J Health Syst Pharm*. 1998;55:44–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/55.1.44>.
175. Khalilian A, Ahmadimoghaddam D, Saki S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med*. 2021;15:3, <http://dx.doi.org/10.1186/s13030-021-00205-2>.
176. Spiegel DR, Kolb R. Treatment of irritable bowel syndrome with comorbid anxiety symptoms with mirtazapine. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34, <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e318209cef2>.
177. Sanagapalli S, Kim E, Zarate-López N, et al. Mirtazapine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: An open-label study. *J Gastroenterol Dig Dis*. 2018;3:17–21.
178. Shelton RC. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:145–80, [http://dx.doi.org/10.1007/164\\_2018\\_164](http://dx.doi.org/10.1007/164_2018_164).
179. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: An open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24:423–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hup.1038>.
180. Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, et al. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18:11–5, <http://dx.doi.org/10.3109/13651501.2013.838632>.
181. Lewis-Fernández R, Lam P, Lucak S, et al. An open-label pilot study of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36:710–5, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000599>.

182. Jafari S, Sajedi B, Jameshorani M, et al. Comparison of fluoxetine and duloxetine hydrochloride therapeutic effects on patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2022;15:45–52.
183. Salehian R, Mokhtare M, Ghanbari-Jolfaei A, et al. Investigation the effectiveness of duloxetine in quality of life and symptoms of patients with irritable bowel syndrome. *Adv Biomed Res.* 2021;28:14, [http://dx.doi.org/10.4103/abr.abr\\_247\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/abr.abr_247_20).
184. Sharbafchi MR, Afshar H, Adhamian P, et al. P. Effects of venlafaxine on gastrointestinal symptoms, depression, anxiety, stress, and quality of life in patients with the moderate-to-severe irritable bowel syndrome. *J Res Med Sci.* 2020;25:115, [http://dx.doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_699\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/jrms.JRMS_699_19).
185. Fagiolini A, Comandini A, Dell'Osso MC, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012;26:1033–49, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5>.
186. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, et al. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:1218–25, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.110858>.
187. Camilleri M. alpha2delta ligand: A new, smart pill for visceral pain in patients with hypersensitive irritable bowel syndrome? *Gut.* 2007;56:1337–8.
188. BouSaba J, Sannaa W, Camilleri M. Pain in irritable bowel syndrome: Does anything really help? *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14305, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14305>.
189. Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, et al. Pilot trial: Pregabalin on colonic sensorimotor functions in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2014;46:113–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2013.09.002>.
190. Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, et al. Randomised clinical trial: Pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:389–97, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15077>.
191. Lambarth A, Zarate-López N, Fayaz A. Oral and parenteral anti-neuropathic agents for the management of pain and discomfort in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14289, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14289>.
192. Martín-Blanco A, Pascual JC, Soler J, et al. Quetiapine in the treatment of refractory irritable bowel syndrome: A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:715–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.014>.
193. Törnblom H, Drossman DA. Psychopharmacologic therapies for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50:655–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2021.04.005>.
194. Pae C-U, Lee S-J, Han C, et al. Atypical antipsychotics as a possible treatment option for irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:565–752, <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2013.782392>.
195. Grover M, Dorn SD, Weinland SR, et al. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1284–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-009-0723-6>.
196. Potvin S, Morin M, Cloutier C, et al. Add-on treatment of quetiapine for fibromyalgia: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:684–7, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e318267b8ca>.
197. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;174:421–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-003-1759-5>.
198. Lanfranchi GA, Bazzocchi G, Marzio L, et al. Inhibition of postprandial colonic motility by sulpiride in patients with irritable colon. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24:769–72, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00607085>.
199. Kant R, Pratti M, Khapre M, et al. Efficacy of prokinetic agents in diabetic gastroparesis comparing symptomatology and scintigraphy - An open-label trial. *Caspian J Intern Med.* 2023;14:618–27, <http://dx.doi.org/10.22088/cjim.14.4.618>.
200. Komarov FI, Rapoport SI, Ivanov SV, et al. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome. *Klin Med (Mosk).* 2000;78:22–6.
201. Racagni G, Canonico PL, Ravizza L, et al. Consensus on the use of substituted benzamides in psychiatric patients. *Neuropsychobiology.* 2004;50:134–43, <http://dx.doi.org/10.1159/000079104>.
202. Arden LD. Clinical trial in peptic ulceration of "stelabid", a combination of trifluoperazine (stelazine) and isopropamide iodine (tyrimide). *J R Nav Med Serv.* 1960;46:30–3.
203. Platt ML. Treatment of dyspepsia with a combination of trifluoperazine and isopropamide iodide. *Br J Clin Pract.* 1960;14:457–60.
204. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2014.01.004>.
205. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med.* 2005;201:1205–15, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20041948>.
206. Fox CC, Moore WC, Lichtenstein LM. Modulation of mediator release from human intestinal mast cells by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci.* 1991;36:179–84, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01300753>.
207. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04041.x>.
208. Goodoory VC, Tuteja AK, Black CJ, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Mesalamine in Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.014>, 243.e5-251.e5.
209. Tuteja AK, Leung DT, Fang JC, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate the effect of long-acting mesalamine on postinfectious irritable bowel syndrome with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil.* 2024:e14889, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14889>.