

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

FACULTAD DE FARMACIA

**TERAPIAS CONVENCIONALES Y LOS FÁRMACOS
APROBADOS POR LA FDA EN EL AÑO 2015 COMO
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE INTESTINO
IRRITABLE.**

DANIELA MORALES CHACÓN

TUTOR: ÉDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, 31 JULIO, 2018.

Dedicatoria

A Dios quien trabajó en mí y utilizó todo este proceso para formar en mí una persona segura de sí misma y enseñarme que los sueños sí se cumplen.

A mis hermanos, mis abuelas y a Jeremy quienes siempre estuvieron presentes en cada momento brindando su imprescindible apoyo para animarme.

En especial dedico este triunfo con mucho amor a papi y a mami, quienes me han enseñado a ser una mujer luchadora y perseverante, por los cuales hoy en día soy lo que soy y profesionalmente me denomino Licenciada en Farmacia para disponer mi conocimiento y servicio a todos los que lo necesiten.

Agradecimiento

Primeramente quiero agradecer a Dios la oportunidad que me ha dado de estudiar esta carrera, por estar presente durante estos cuatro años de esfuerzo y sacrificio para animarme, consolarme, levantarme, darme la confianza y seguridad que que todo iba a salir bien. Gracias por las experiencias aprendidas y por las maravillosas personas que pusiste a lo largo de todo el camino y por fortalecer e incrementar mi fe día con día hasta alcanzar mi milagro.

A mi familia:

A mis papás; Gracias papi por tu esfuerzo, por confiar en mí que aprovecharía la oportunidad que me ofrecían de estudiar y por animarme cuando algún curso me costaba. Gracias mami por tu esfuerzo, por correr por mí y llevarme lo más pronto a clases, por abrazarme, consolarme y hacerme sentir segura cuando tenía temor de iniciar y continuar esta etapa (en especial con cinética), gracias por creer en mis capacidades y hacerme ver lo bueno que he logrado alcanzar. Gracias a los dos por orar por mí cada mañana, estoy segura que Dios los escuchó.

A mis hermanos; Gracias Su por ser mi compañera de experiencias, por creer en mí, por animarme e incentivar la seguridad en mí misma, por resolver todas mis dudas; Gracias por la paciencia que tenías para explicarme algún ejercicio y por preocuparte por mí. Gracias Jos por apoyarme cuando estaba nerviosa por algún examen, por tu amor y tus abrazos, gracias por salir a despedirme cada vez que me dirigía hacia la parada y a lo lejos me lanzabas un beso diciendo “Te voy a extrañar”.

A mis abuelitas: Gracias Tita por apoyarme y creer en mí, gracias por sentirte orgullosa de mis logros, por estar presente en cada momento importante y por atender a mis llamadas. A mi abuelita María quien partió a mediados de mi carrera dejando un gran vacío en mi corazón pero sin duda alguna me dejó grandes enseñanzas de lo que es ser una mujer de fe, perseverante y luchadora. Gracias por sentarte a mi lado mientras estudiaba para contarme de tus experiencias y decirme que me querías mucho, que te sentías a gusto con mi compañía.

A Jeremy: Gracias mi negro por apoyarme cada cuatrimestre, por creer en mí, por impulsarme a superar mis propios temores y por felicitarme cuando lograba alcanzar mis objetivos.

Gracias por tu paciencia de esperarme cuando salía de clases o acompañarme a matricular, por ser cómplice de mis experiencias y por sacarme un rato de la rutina de estudio.

A los profesores:

Gracias a todos los que estuvieron presente durante mi proceso de aprendizaje, por la paciencia de explicarme algún tema que fuera de dificultad para mí e inculcar en mí el amor y la pasión por la carrera, por inspirarme a no ser una farmacéutica más, si no ser una profesional comprometida y responsable con mi labor. En especial a todos aquellos que sacaron lo mejor de mí como estudiante con sus exigencias y por felicitarme cuando lograba alcanzar la meta y poder superarme.

Finalmente, gracias a mi tutor Édgar por ser uno de estos profesores que inculcó en mí el amor por la farmacología, la cual da pie a toda la carrera. Por acompañar y guiarme en la recta final de mi carrera para hacer de mí trabajo final de graduación una investigación exitosa.

A mis compañeros:

A todos con los que pude compartir a lo largo de este camino. A Heizel, Gabriela, Sairett, Laura y a Silvia: Gracias chiquillas por todas las experiencias que vivieron a mi lado, por los momentos de alegría, de aprendizaje, de errores, de presión, de angustia y de éxito. Por las palabras de ánimo, por hacerme reír, por sus abrazos y su amistad. En fin, gracias a todas dos por la paciencia de explicarme cualquier tema que fuera de dificultad para mí.

A Valeria: Gracias por brindarme su amistad desde el momento que nos conocimos, por apoyarme cuando más lo necesitaba, por estudiar conmigo todos los sábados y explicarme lo que no entendía, por creer en mí y por todos los momentos de risas, de triunfo y de angustia que vivimos. Gracias por escucharme y animarme en momentos de frustración.

A Laboratorios Stein:

Gracias a todo el personal de la empresa por brindarme su apoyo y estar atento a la culminación de mi carrera; en especial gracias a Viviana por tener presente mi tesis, por animarme, por preocuparse y sacar de su tiempo para aclarar mis dudas; gracias por no solo ser una jefa y colega, si no una amiga, de la cual he aprendido montones, tanto profesionalmente como personalmente.

Contenido

Dedicatoria	1
Agradecimiento	2
Resumen	8
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	9
Planteamiento del Problema.....	9
Objetivos	11
Objetivo General.....	11
Objetivos Específicos	11
Justificación.....	11
Antecedentes	15
Internacionales.....	16
Nacionales	19
CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL.....	21
Sistema Digestivo.....	21
Control de la motilidad gastrointestinal.....	23
Regulación del tubo digestivo.	24
Sistema nervioso entérico.....	26
Intestino Delgado.....	28
Motilidad del intestino delgado.	28
Intestino grueso.....	32
Motilidad del colon.....	33
Diarrea.....	34
Estreñimiento.	35
Neurotransmisores vinculados con la función del sistema digestivo	37
Serotonina.	37
Acetilcolina.....	39
Sistema opioide.....	39
Trastornos de la motilidad gastrointestinal	42
Síndrome de Intestino Irritable.....	42
Definición	42

Epidemiología.....	43
Fisiopatología y etiopatogenia.....	43
Criterios de diagnóstico	48
Pruebas diagnósticas.	53
Clasificación	53
1. SII con predominio de estreñimiento (SII-E):	53
2. SII con predominio de diarrea (SII-D):	53
3. SII con hábito intestinal mixto (SII-M):	54
4. SII sin clasificar (SII-NC):	54
Tratamiento	55
Tratamiento farmacológico convencional	55
a) Antiespasmódicos.....	57
b) Antiflatulentos.	64
c) Antidiarreicos: Loperamida.....	66
d) Laxantes.....	68
e) Fibra.....	72
f) Antagonistas de receptores 5HT ₃	73
g) Probióticos y prebióticos.	75
h) Antidepresivos.....	78
Terapias aprobadas por la FDA en el 2015	80
Eluxadolina.	80
Rifaximina.....	85
Dieta FODMAP.....	90
Definición	91
Fundamento de la dieta, modelo y abordaje nutricional.....	91
1. Fase de eliminación.	92
2. Fase de Reincorporación.	92
3. Fase de Mantenimiento.....	92
Características de los carbohidratos FODMAP	94
Oligosacáridos.....	94
Disacáridos y Monosacáridos.	95
Poliolles.....	95

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	97
Enfoque	97
Método	97
Fuentes de información	98
Categorías de Análisis.....	104
Terapia convencional del SII.....	104
Fármaco	104
Eficacia	105
Dieta FODMAP.....	106
Efecto secundario	106
Seguridad.....	106
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	107
Selección de los fármacos que conforman la terapia convencional para el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable	107
Eficacia de los fármacos seleccionados, los aprobados por la FDA y de la dieta FODMAP como tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable.....	110
Perfil de seguridad de los fármacos seleccionados, los aprobados por la FDA y la dieta FODMAP como tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable en la población adulta.	120
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	128
Referencias	132

Tablas

Tabla 1. Acciones de la 5HT en el aparato digestivo.....	38
Tabla 2. Criterios diagnóstico usados para definir el SII.	51
Tabla 3. Criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII.	52
Tabla 4. Farmacoterapia en el SII.	56
Tabla 5. Clasificación de los antiespasmódicos.....	59
Tabla 6. Clasificación de los laxantes.	68
Tabla 7. Fuentes de información.....	98
Tabla 8. Selección de fármacos que forman parte de la terapia convencional.....	107
Tabla 9. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría de los síntomas globales del SII.	110
Tabla 10. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la intensidad de la distensión abdominal relacionada al SII.....	113
Tabla 11. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la intensidad del dolor abdominal relacionado con el SII.....	115

Tabla 12. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la consistencia de las heces..	116
Tabla 13. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la frecuencia de deposición de las heces.	118
Tabla 14. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en los síntomas globales del SII con la dieta reducida en FODMAP.	118
Tabla 15. Efectos adversos más frecuentes del tratamiento convencional para el SII.....	121
Tabla 16.Efectos adversos más frecuentes de la Rifaximina para el tratamiento del SII en pacientes con diarrea.	123
Tabla 17.Efectos adversos más frecuentes de la Eluxadolina para el tratamiento del SII en pacientes con diarrea.	123
Tabla 18.Número de pacientes que presentaron eventos adversos graves durante el tratamiento con la Eluxadolina.....	125

Figuras

Figura 1. Estructura del sistema digestivo y sus órganos.....	22
Figura 2. Inervación autonómica del sistema gastrointestinal.	25
Figura 3. Capas del tubo digestivo.	27
Figura 4. Movimientos de segmentación y peristalsis del intestino delgado.	30
Figura 5. Células determinantes de los hechos eléctricos en la capa muscular.	31
Figura 6. Volumen y composición de líquido que ingresa al intestino delgado y grueso.....	35
Figura 7. Escala de Bristol para la forma de las heces.	54
Figura 8. Estructura de la Eluxadolina.	82
Figura 9. Estructura de la Rifaximina	86
Figura 10. Eficacia de la Dieta FODMAP.	119

Resumen

En esta investigación se realizará un análisis de la eficacia y seguridad de la terapia convencional y los fármacos aprobados por la FDA en el año 2015 como tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable (SII) en pacientes adultos. El SII un trastorno gastrointestinal caracterizado por un dolor abdominal crónico y recurrente acompañado de una alteración del hábito intestinal en ausencia de una causa orgánica, el cual, genera un alto impacto en la calidad de vida de las personas, con repercusiones, tanto en el ámbito social, laboral, físico, emocional, entre otros.

El SII es un trastorno multifactorial y en la actualidad no se dispone de un solo medicamento que resulte completamente efectivo para tratar su sintomatología. Clásicamente el tratamiento farmacológico está dirigido al síntoma predominante. La presente investigación es de carácter bibliográfico ya que se basa en la revisión de distintos artículos científicos que están relacionados con el tema. Los artículos tomados en cuenta para la elaboración de los resultados corresponden a estudios clínicos de no más de 10 años que indican información acerca de la eficacia, efectos secundarios y perfil de seguridad del tratamiento farmacológico y no farmacológico relacionado con la dieta FODMAPs.

La eficacia de los fármacos seleccionados, los aprobados por la FDA reflejan una mejoría de los síntomas globales del SII y de forma individual reducen la distensión y dolor abdominal, consistencia y frecuencia de las heces. La dieta FODMAP es eficaz para mejorar los síntomas globales del SII, la distensión y el dolor abdominal. Finalmente, es necesario valorar la implementación de terapias no farmacológicas como lo es la dieta FODMAP junto con el tratamiento farmacológico, con el fin de generar una mejoría en los síntomas del SII por un tiempo más prolongado debido a la reducción en la remisión y exacerbación del cuadro digestivo.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Fue en el año 1978 en el que por primera vez se definieron los síntomas que establecen el diagnóstico del SII; el cual fue realizado por Manning y planteó cuatro síntomas identificados significativamente como lo es: un alivio del dolor con el movimiento intestinal, evacuaciones frecuentes y de consistencia disminuida al inicio del dolor así como una distensión abdominal visible. También se presenta un incremento en el paso de moco y sensación de evacuación incompleta. Seguidamente, estos criterios fueron evaluados por Thompson (sf), quien halló que la distensión intestinal y las evacuaciones con esfuerzo fueron más prevalentes en aquellos pacientes con SII. (Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010, p 10).

Posterior a esto, otros colaboradores realizaron distintas investigaciones como Drossman (sf) quien propuso cuatro subtipos clínicos del SII (dolor-distensión abdominal, dolor-deposición alternante, dolor-diarrea y dolor-estreñimiento) que son de utilidad para plantear la adecuada terapia que permite minimizar o eliminar los síntomas del SII, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estas investigaciones permitieron resaltar la cronicidad de los síntomas y la necesidad de descartar los criterios de alarma, lo que conllevó a desarrollar los Criterios de Roma para el SII. Dichos criterios se han convertido en el estándar de oro para el diagnóstico de los pacientes con Trastornos funcionales Gastrointestinales (TFGI) en todo el mundo. (Schmulson, 2010, p 446).

El SII se caracteriza por presentar síntomas crónicos que cambian de severidad y tipo en el transcurso del tiempo; comúnmente manifiesta exacerbaciones asociadas a la ingesta de ciertos alimentos como lo son los carbohidratos de tipo polioles, la depresión, ansiedad y otros periodos libres de síntomas gastrointestinales que pueden recurrir por muchos años. Estos síntomas fluctúan típicamente con una duración máxima de cinco días, afectando usualmente el 50% del tiempo. (Schmulson, 2010, p 446). En muchos casos, el SII es muy incapacitante y es causa de que las personas no puedan realizar sus labores cotidianas. “Esta entidad no es como otras enfermedades crónicas, que son constantes; es un padecimiento que varía, donde incluso sin tratamiento el

problema podría desaparecer. Pero los síntomas podrían regresar después de unos meses”, advierte Altepeter. (Food and Drug Administration según sus siglas en inglés [FDA], 2014, párr 12)

Ante la situación planteada, la FDA en el año 2014 indicó que: “El síndrome del colon irritable (SCI) es un padecimiento a menudo incomprendido y subdiagnosticado que afecta a unos 15,3 millones de personas en los Estados Unidos” Del mismo modo, menciona que, “No hay un remedio único que funcione para todos los pacientes; por lo tanto, hay una gran necesidad médica de crear nuevos tratamientos para el SCI”, es por este motivo que, la FDA trabaja en ello constantemente para que haya más tratamientos disponibles en el mercado (FDA, 2014, párr 1).

En relación con lo anterior, mientras se desarrollan nuevas estrategias quizá más eficaces, se ha propuesto utilizar las medidas terapéuticas disponibles en el mercado de forma racional, como por ejemplo el Bromuro de Otilonio, (Domínguez, Domínguez, Muñoz y Rodríguez, 2003), Bromuro de Pinaverio (Zheng *et al*, 2015, p 1286), los probióticos (Ortiz, Tobías, Saz y Sebastián, 2014, p 145), Antidepresivos Tricíclicos (ADTC) a dosis bajas, así como los inhibidores de la recaptación de serotonina, sin embargo, no están aprobados para su uso en el SII (Quigley, Craig, Dinan, 2011, p 141), la Loperamida, que controla el curso transitorio de la diarrea, pero no necesariamente del resto de los síntomas (Tawil, 2012, p 25).

De acuerdo con los planteamientos anteriores, se deduce que, hasta el momento ningún medicamento de los actualmente disponibles alivia todas las manifestaciones del SII, como tampoco cura o modifica el curso de la enfermedad ya que es improbable que cualquier medicamento que interactúe con un receptor específico bien sea como agonista o antagonista pueda suprimir todas las diferentes manifestaciones intraintestinales y extraintestinales que se presentan en el SII. (Otero y Gómez, 2005, p 76). Por lo que la aprobación de dos nuevas terapias enfatiza el compromiso de la FDA de proveer opciones de tratamiento adicionales para los pacientes con SII y para sus médicos.

Debido a lo mencionado anteriormente, surge la necesidad de investigar ¿Cuál es la eficacia y perfil de seguridad de la terapia farmacológica y de la dieta FODMAP utilizados como tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable (SII) en pacientes adultos?

Objetivos

Objetivo General

Evaluar la eficacia y perfil de seguridad de la terapia farmacológica y de la dieta FODMAP utilizados como tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable (SII) en pacientes adultos.

Objetivos Específicos

Seleccionar los fármacos utilizados según evidencia científica que conforman la terapia convencional del tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable en pacientes adultos.

Determinar la eficacia de los fármacos convencionales, los aprobados por la FDA y de la dieta FODMAP para el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable en la población adulta.

Identificar los efectos secundarios y el perfil de seguridad que poseen los fármacos convencionales, los aprobados por la FDA y la dieta FODMAP para el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable.

Justificación

El SII es una patología crónica caracterizada por ser un trastorno del sistema gastrointestinal, el cual se puede presentar en todos los grupos de edad incluyendo niños y ancianos. Sin embargo, cabe destacar que afecta tanto a hombres como a mujeres con una mayor prevalencia en mujeres.

Lo anterior se evidencia en un estudio realizado en Japón (2011), sobre estilos de vida y factores psicológicos relacionados con el Síndrome de Intestino Irritable en estudiantes de medicina y enfermería, donde se reportó una prevalencia del 35.5% con predominio en el género femenino. Además, en México (2011), un estudio realizado sobre Síndrome de Intestino Irritable en estudiantes de medicina, mostró una prevalencia del 24.7% y una asociación significativa con ansiedad, depresión y estrés. De acuerdo con esto, el Síndrome de Intestino Irritable genera un alto impacto en la calidad de vida de las personas, con repercusiones en el ámbito social, laboral, físico, emocional, entre otros. (Mazariegos, 2015, p 54).

Adicional a esto, el SII genera múltiples errores de diagnóstico haciendo que estos pacientes sean operados casi dos veces más de apendicetomía, histerectomía y colecistectomía, y 50% más de cirugías de la columna vertebral, con una severa alteración en la calidad de vida y múltiples ausencias laborales, las cuales se ven reflejadas en la pérdida de más de 10 horas semanales de trabajo por incapacidades y menor desempeño. (Alvarado *et al*, 2015, p 44). De acuerdo con esto, el desarrollo de esta investigación resulta ser viable para la población en general ya que contribuye a establecer un mejor diagnóstico mediante la amplia descripción que se realiza acerca de lo que consiste dicho trastorno, basada en evidencia científica establecida en los criterios de diagnóstico Roma los cuales son utilizados en la actualidad para definir este trastorno permitiendo identificar características específicas que permiten distinguir de otras condiciones.

Clásicamente el tratamiento farmacológico está dirigido al síntoma predominante, pero la clasificación en diferentes tipos o patrones de la enfermedad, sigue siendo controvertida, ya que hay fluctuaciones impredecibles de los diferentes patrones clínicos. Otero y Gómez (2005, p 76) mencionan que la piedra angular del tratamiento en los pacientes con SII es una fuerte relación médico - paciente; cuando existe empatía se disminuye de manera notable, el número de consultas de estos pacientes. Las opciones de tratamiento farmacológico en los pacientes con SII se orientan en dos puntos clave, como lo son aquellos tratamientos del órgano blanco, esto es medicamentos dirigidos al intestino y seleccionados de acuerdo con el síntoma predominante y medicamentos que actúen a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC).

Esta investigación es conveniente para la población costarricense, ya que si cuenta con un mayor conocimiento de las terapias farmacológicas y no farmacológicas utilizadas para el tratamiento de SII; se podría implementar el uso adecuado de estas terapias, esperando así que la población costarricense adquiriera una mejor calidad de vida en cuanto al manejo de los síntomas que produce el SII. A su vez permitirá generar conciencia en cuanto se refiere a la seguridad, eficacia y efectos secundarios producidos por estas terapias.

En Costa Rica, los médicos de la Caja Costarricense del Seguro Social (según sus siglas [CCSS]) indican que, el SII junto con otros trastornos gastrointestinales se encuentra dentro de las enfermedades gástricas más frecuentes, los cuales están vinculados con los hábitos saludables a lo largo de la vida. En cuanto al costo, la CCSS en el año 2011 invirtió más de $\text{¢}1.500$ millones en la

compra de medicamentos que actúan a este nivel. Esto evidencia que el SII se encuentra asociado con altos costos económicos, donde en Estados Unidos se reportan cifras de aproximadamente 3.5 millones de consultas, es decir, más de 20.000 millones de dólares en gastos directos e indirectos. Donde los directos representan las consultas médicas, medicamentos y estudios de diagnóstico.

Lo anterior representa una grave problemática en la economía del país ya que debido a que el SII presenta muchas remisiones en cuanto a su sintomatología, los pacientes acuden a los centros de salud públicos constantemente. La implicación de esta investigación pretende dar a conocer la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos seleccionados que conforman la terapia convencional del SII y de las nuevas alternativas farmacológicas aprobadas para el tratamiento de este trastorno con el fin de no solo mejorar la sintomatología manifestada en todos los pacientes si no que también en una disminución en los costos económicos del país mediante la inclusión de estas terapias dentro del esquema nacional de medicamentos.

Por otro lado el ausentismo y disminución de la productividad laboral, representan los gastos indirectos. Sin olvidar, que existen también costos intangibles, como lo son el deterioro de la calidad de vida y sufrimiento personal. De acuerdo con lo anterior, Sancho en el 2007 realizó una publicación denominada “El síndrome de colon irritable puede controlarse”, en la cual menciona que “la Caja Costarricense del Seguro Social recibió, atendió e internó en el 2005 a 3.415 pacientes debido a las dolencias que produce el síndrome de intestino irritable”.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, esta investigación pretende generar una trascendencia a nivel social de modo que al brindar información acerca de las alternativas farmacológicas se logre una disminución en el ausentismo laboral debido a las incapacidades que se emiten cuando los pacientes acuden a la consulta. Adicionalmente se pueden disminuir los costos económicos en cuanto a consultas en servicios públicos y privados y la adquisición de medicamentos por parte de la población costarricense.

En este estudio se pretende complementar la terapia farmacológica con la no farmacológica; ya que el SII es una de las patologías que se ve influenciada por el tipo de dieta consumida, donde se ha observado que en algunos pacientes ciertos alimentos y bebidas pueden desencadenar los síntomas característicos de esta enfermedad. Los alimentos más comunes son aquellos ricos en

carbohidratos (CHOs) de la familia de los polioles, donde por sus características osmóticas son pobremente absorbibles, generando así que sean fermentados por las bacterias intestinales. (Gema *et al*, 2015, p 14)

También, hay estudios que indican que más del 60% de los pacientes con SII presentan aumento de los síntomas después de las comidas (Chey *et al*, 2015, p 1); otros estudios como el de Bohn *et al* (2013, p 401) describen que el 84% de los pacientes relacionan sus síntomas y la intensidad de los mismos con este tipo de alimentos ricos en CHOs. Así mismo, Halpert *et al* (2007, p 1972), constata la importancia de la dieta en el SII mediante encuestas realizadas a pacientes que demostraron estar interesados en conocer cuáles alimentos debían evitar para disminuir los síntomas en un 63%.

Además, según las guías internacionales que abordan el diagnóstico y tratamiento del SII mencionan que dicha dieta es eficaz en la reducción de los síntomas en conjunto con la terapia farmacológica. Gutiérrez (2017, p 62) menciona que el tratamiento farmacológico mejora los síntomas a corto plazo, mientras que si se instaura una terapia complementaria con la dieta FODMAPs hay una mejoría de los síntomas a largo plazo.

Es por esta razón que en esta investigación se menciona la dieta FODMAPs; ya que la misma forma parte la terapia no farmacológica basada en la eliminación de alimentos que contiene este tipo de sustancias fermentables, lo cual genera un beneficio en el paciente reflejado en la reducción de los síntomas debidos a la producción de gas por parte de la microbiota intestinal. De acuerdo con esto se brinda información acerca de esta alternativa ya que en Costa Rica no se dispone de estudios relacionados con la ingesta habitual de FODMAPs, ni con tablas de composición de alimentos detallados en relación con esos nutrientes, lo cual podría establecer una herramienta útil a toda la población costarricense que padece de dicho trastorno y manifiesta una exacerbación de los síntomas con ciertos alimentos.

Antecedentes

En este apartado se mencionarán los antecedentes de las investigaciones que se han relacionado con el SII y su tratamiento, los cuales han sido ordenados cronológicamente con el fin de brindar al lector una idea coherente de los avances que ha habido a lo largo de los años. Se tomaron artículos, estudios clínicos y libros de bases científicas como Pubmed, Elsevier, binass y redalyc; además se exponen tesis que se realizaron a nivel nacional relacionados con el tema de estudio. Tal y como menciona Otero y Gómez, 2015 en su artículo denominado “El Síndrome de Intestino Irritable (SII)” esta enfermedad se considera un trastorno gastrointestinal sintomático crónico y recurrente que se caracteriza por dolor o malestar abdominal y una alteración del hábito intestinal con diarrea o estreñimiento.

Fue en el año 1812 cuando se describe por primera vez en la literatura el SII por el médico William Powel. Posteriormente, en el año 1830 Howship describió lo que se conoció como “estenosis espasmódica del colon” y en 1849 Cumming mencionó la variabilidad de la sintomatología. Sin embargo, fue en el año 1944 en el que por primera vez el término “síndrome de intestino irritable” fue descrito como tal por Peters y Borgen. En 1962 Chaudhary y Truelove en Oxford realizaron la primera revisión sistémica al respecto, lo que marcó la primera era del estudio científico del Síndrome. (Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010).

En la ciudad de Lisboa se llevó a cabo el 12° congreso Internacional de Gastroenterología donde se efectuó uno de los primeros simposium sobre el SII, lo cual fue de inspiración para crear los criterios de Roma que describen los lineamientos de diagnóstico y estudio de esta enfermedad. De modo que, para el 13° Congreso en 1988 se presentó los lineamientos iniciales por los médicos Drossman, Thompson, Heaton, Dotteval, Kruis y otros autores. (Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010)

Posterior a este encuentro, se formó un comité encargado de analizar los subtipos del SII, lo que permitió que en el año 1990 se reportaron todos los trastornos funcionales gastrointestinales. Dos años más tarde, en 1992 se emitieron los criterios de diagnóstico conocidos como Roma I. Del mismo modo, el comité de médicos continuó expandiendo el proceso de la investigación con ayuda de otros colaboradores por cuatro años más, lo que permitió la emisión del criterio de Roma II en

el año 1999. Hasta que el año 2000 se comenzó el proceso de emisión de Roma III, el cual fue publicado en el año 2006. (Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010)

La investigación por parte de esta organización no ha tenido cese ya que en cada actualización se han ido incorporando nuevos conocimientos y más evidencias científicas lo que ha permitido que recientemente se emitieran los criterios de diagnóstico establecidos en Roma IV, cuya publicación se emitió en mayo del 2016.

Internacionales

Debido a que el SII ha cobrado gran relevancia en los últimos años es que se han realizado diversos estudios en diferentes países alrededor del mundo, donde muchos de ellos buscan, demostrar la efectividad que poseen los fármacos con actividades terapéuticas sobre esta enfermedad. Los cuales se representan a continuación.

Para iniciar en el año 2003 en Málaga se realizó el estudio ACIS donde se pretendía valorar la eficacia terapéutica y tolerancia del Bromuro de otilonio y halacepamen el SII, usando escalas de sintomatología para la valoración, el análisis de laboratorio clínico y la radiología digestiva como medios de apoyo diagnóstico mediante la prescripción del tratamiento que lo conforma 40mg de BO tres veces al día y 40mg de halacepam una vez al día los primeros 20 días y solo medio los demás 20 días donde se concluye que la eficacia del tratamiento combinado entre estos dos fármacos es claramente satisfactoria si el paciente presenta síntomas de ansiedad, además de resultar segura y cómoda para el paciente.

Adicionalmente, en el año 2013 denominado “La eficacia del Bromuro de Otilonio (BO) en el Síndrome de Intestino Irritable” el cual se llevó a cabo en Chile donde se pudo evidenciar una reducción en el dolor abdominal, los sitios de dolor como en la localización del mismo y el dolor anal. Además, el BO se asoció a una pérdida de peso debido a una mejoría en el tránsito y reducción del meteorismo. Lo anteriormente mencionado ocurre con una baja incidencia de efectos adversos.

De igual forma, otro de los medicamentos utilizados es el Bromuro de Pinaverio, el cual actúa como un antiespasmódico que trata con gran eficacia el SII, siendo bien tolerado tal y como

se indica en el estudio aleatorizado controlado denominado “Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled trial” (Pinaverio reduce los síntomas del Síndrome de Intestino Irritable) el cual se realizó en China por Zheng *et al* en el año 2015, donde se menciona que es eficaz ya que mejora los trastornos de la motilidad y en consecuencia reduce los problemas con las heces, así como el dolor abdominal con pocos y no importantes efectos secundarios. Aunque el Bromuro de Pinaverio se utiliza en Europa, Canadá y México, la FDA no lo ha aprobado para el tratamiento del SII.

De la misma manera, la Asociación Colombiana de Gastroenterología en el año 2015 diseñó una Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del SII en población adulta con el propósito de disminuir la variabilidad injustificada en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes mayores de 18 años con Síndrome de Intestino irritable donde se establecieron criterios clínicos y signos de alarma, así como pruebas diagnósticas y las aproximaciones terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas de acuerdo con el síntoma predominante que manifiesta cada paciente mediante la generación de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible en lo que confiere esta patología.

Así mismo, la FDA ha aprobado cinco tratamientos para el SII, incluyendo Viberzi (Eluxadolina) y Xifaxan (Rifaximina) más recientemente en mayo del 2015, para los cuales se han realizado distintos estudios. Para el año 2011 en Massachusetts, Pimentel y colaboradores realizaron dos ensayos idénticamente diseñados TARGET 1 Y TARGET 2 en los cuales realizó una terapia con Rifaximina el cual actúa como antibiótico con escasa absorción para pacientes con SII obteniendo una mejoría sostenida de los síntomas, aunque algunos de los pacientes no tuvieron respuesta al tratamiento, por lo que se han cuestionado los resultados de estos estudios. Además, se registraron reacciones adversas graves en diez pacientes que formaron parte del estudio, sin embargo, no hubo muertes reportadas.

Por otro lado en Bogotá, Colombia en el año 2016 se diseñó un estudio observacional descriptivo por Cáceres *et al* denominado “el impacto en la calidad de vida por la asociación entre trastornos de sueño y el SII” el cual consistió en realizar la escala de somnolencia de Epworth la cual establece somnolencia diurna, el cuestionario de Pittsburgh para calidad del sueño y los criterios de piernas inquietas a los pacientes con SII que participaron en la investigación, donde se

pudo identificar que el 81% de los pacientes con SII presentan trastornos del sueño, lo que pretende alertar sobre la importancia de explorar alteraciones en el sueño en estos pacientes, ya que esto influye en su calidad de vida.

Por otra parte, en el año 2016 Li *et al* en Beijing, China, desarrollaron una investigación sistemática denominado “Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Beijing, China” (Rifaximina para el Síndrome del Intestino Irritable Un Metanálisis de Ensayos Controlados con Placebo Aleatorizados. Beijing, China) donde se determinaron los efectos terapéuticos y adversos del tratamiento con Rifaximina, los autores mencionan que los pacientes presentaron un alivio general de los síntomas aunque con respecto a la distensión abdominal al final del tratamiento, no continuó siendo así ya que hubo una remisión de los síntomas en aquellos pacientes tratados con Rifaximina en comparación con aquellos pacientes que recibieron placebo. Con respecto a los efectos secundarios obtuvieron resultados similares a los eventos encontrados en el análisis anteriormente mencionado.

Con respecto al fármaco recientemente aprobado por la FDA, en la ciudad de London, Fragkos en el año 2017 hizo una revisión acerca de las propiedades farmacológicas y químicas que posee Viberzi (Eluxadolina) denominado “Spotlight on eluxadoline for the treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. Clinical and Experimental Gastroenterology. London” (Enfoque en Eluxadolina para el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea. Gastroenterología Clínica y Experimental. Londres), donde se menciona que este actúa como un agonista del receptor opioide mu y kappa dirigido al intestino y un agonista del receptor opioide delta. Eluxadolina se mostró eficaz para mejorar la consistencia de las heces, síntomas abdominales como la hinchazón, incomodidad y riesgo de urgencia e incontinencia fecal.

En ese mismo sentido, Barshop y Staller en el año 2017 llevaron a cabo una revisión acerca de los datos de desarrollo y los ensayos clínicos que respaldan la aprobación de Eluxadolina denominado “Eluxadoline in irritable bowel syndrome with diarrhea: rationale, evidence and place in therapy. Pubmed Therapeutic Advances in Chronic Disease.” (Eluxadolina en el síndrome del intestino irritable con diarrea: fundamento, evidencia y lugar en la terapia. Pubmed Avances terapéuticos en la enfermedad crónica), donde se menciona su mecanismo de acción, los estudios

clínicos fase II y fase III los cuales fueron conocidos por las entidades de la FDA Y EMA, quienes recientemente enviaron informes acerca de los eventos adversos graves que puede producir, como lo es la pancreatitis grave y disfunción del esfínter de Oddi después del uso a corto plazo de este fármaco en pacientes sin vesícula biliar, lo que ha agregado un historial de colecistectomía como una contraindicación importante. Además se mencionó acerca de su uso en embarazo, lo cual no se encuentra aprobado, así como las interacciones que tiene este medicamento con otros fármacos.

De la misma manera se han analizado los probióticos como tratamiento de esta enfermedad, para los cuales según la revisión sistemática de la literatura realizada por Coriat, B, *et al* en el año 2017 la cual es denominada “Uso de probióticos en el Síndrome de Intestino Irritable y enfermedad Inflamatoria intestinal: Una revisión de literatura” indica que el uso de estas sustancias funciona como una terapia que ayuda a controlar los síntomas, disminuir el dolor abdominal, mantener los periodos de remisión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y atenuar el proceso fisiopatológico.

Nacionales

Con referencia a lo anterior para el año 2012, Campos y Zamora en su trabajo final de graduación denominado “Análisis del conocimiento acerca de la clínica y el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable por médicos y farmacéuticos de la zona de San Ramón de Alajuela y Tibás, en adultos durante el periodo de agosto de 2011 hasta febrero del 2012” evalúan mediante la aplicación de encuestas, el conocimiento que poseen los profesionales en salud acerca de dicha enfermedad, así como la elección y duración del tratamiento que utilizan con sus pacientes, obteniendo como resultado que los expertos en salud poseen un alto nivel de conocimientos con respecto a la clínica y tratamiento indicado para el SII.

Además, menciona que, los profesionales en salud recomiendan a sus pacientes medicamentos como antiespasmódicos, enzimas digestivas y anti flatulentos con mayor frecuencia, y según sea necesario otros fármacos como los procinéticos, analgésicos, prebióticos, probióticos, laxantes y antidiarreicos. Donde la duración del tratamiento debe de llevarse a cabo por una semana, según el criterio de los encuestados en ambas zonas.

Por otro lado, Gutiérrez en el 2016 realizó su trabajo final de graduación en la Universidad de Costa Rica, el cual se denomina “Protocolo de atención para el tratamiento nutricional de paciente con síndrome de intestino irritable basado en la dieta FODMAP” donde evaluó mediante la aplicación de encuestas el conocimiento que posee los nutricionistas acerca de la dieta FODMAP, lo que demostró que no hay evidencia profunda acerca del tema por lo que se elaboró el protocolo que sirve como herramienta para los profesionales en salud en busca de orientar de una mejor manera a los pacientes con síndrome de intestino irritable.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, se evidencia que el SII y su tratamiento ha evolucionado de manera significativa a lo largo de los años, tanto a nivel nacional como a nivel internacional, esto en busca de brindar a los pacientes que lo presentan nuevas guías de diagnóstico y alternativas farmacológicas como no farmacológicas que proporcionen una mejor y mayor calidad de vida.

CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL

En esta sección se definen los conceptos teóricos relacionados con el tema de investigación. De modo que, primeramente permite al lector repasar conceptos importantes acerca del adecuado funcionamiento del sistema digestivo, seguidamente permite adquirir un conocimiento más amplio acerca de la epidemiología, etiopatogenia, fisiopatología, clasificación, criterios y métodos de diagnóstico del Síndrome de Intestino Irritable. Finalmente, se menciona el tratamiento farmacológico y los distintos grupos terapéuticos que lo conforman, entre ellos Eluxadolina y Rifaximina. Así mismo, se indican las características del tratamiento nutricional que funciona como terapia complementaria en esta patología.

Sistema Digestivo

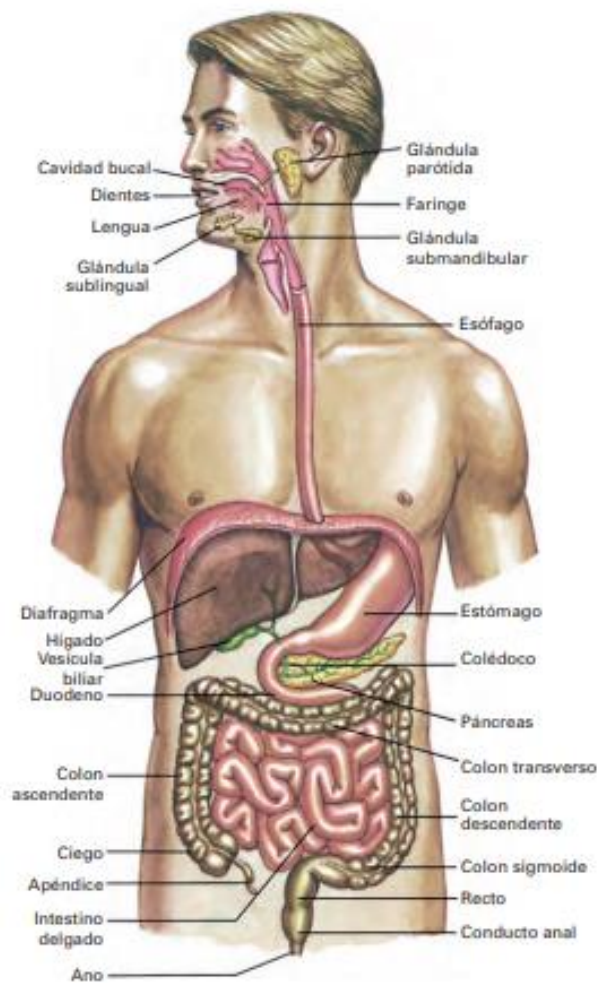
El tracto digestivo es un elemento fundamental para la digestión y la absorción de los alimentos. Lo anterior corresponde a las funciones principales de este sistema, en donde primeramente se lleva a cabo la digestión de las moléculas grandes mediado por las reacciones de hidrólisis, con el fin de convertirlas en moléculas más pequeñas que puedan ser absorbidas a través de la pared del intestino delgado cuando estas son transportadas hacia la sangre o a la linfa. Las enzimas que participan en este proceso son capaces de digerir los tejidos que conforman el cuerpo humano, sin embargo, esto no ocurre por la presencia de distintos mecanismos de protección, (Fox, 2013, p 620 y 621).

Los desechos que se obtienen de la degradación de los alimentos son almacenados y excretados mediante la defecación. La entrada de los nutrientes a la circulación sanguínea se obtiene como resultado de la motilidad, secreción, digestión y absorción de los alimentos a lo largo del sistema digestivo. Tal y como se observa en la figura 1, el tracto gastrointestinal se encuentra dispuesto por un lumen largo que comienza en el esófago y finaliza en el recto. De acuerdo con la figura mencionada anteriormente, el tracto gastrointestinal se suele dividir en 3 segmentos: (Grossman y Porth, 2014, p 1151).

1. El fragmento proximal, el cual está compuesto por la boca, el esófago y el estómago.
2. El fragmento medio, el cual está compuesto por el duodeno, yeyuno y el íleon. En este fragmento se lleva a cabo los pasos necesarios para la absorción y digestión.

3. El fragmento distal, el cual está compuesto por el colon y el recto. En este fragmento se lleva a cabo la reserva del material fecal y funciona como vía de excreción del mismo.

Figura 1. Estructura del sistema digestivo y sus órganos.



Nota: tomado de Fox, 2014, p 584.

El sistema gastrointestinal inicia en la boca y finaliza en el ano. Estas regiones se encuentran abiertas en ambos extremos, y presenta una longitud de nueve metros de largo pasando a través de región torácica hasta llegar a la región abdominal. El sistema gastrointestinal se encuentra formado por la boca, la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado y grueso. El intestino delgado y el intestino grueso se dividen en distintas porciones, las cuales están a cargo de realizar múltiples funciones conforme se mueve el material alimenticio. Dicho movimiento se

debe a la estructura de los dos extremos que conforman el tubo digestivo, ya que al estar abiertos, el movimiento de los alimentos ocurre en una sola dirección, debido a las contracciones del músculo liso intestinal y la los músculos que conforman los distintos esfínter. (Fox, 2013, p 620 y 621).

Además del aporte que hace la contracción del músculo liso y el epitelio, la condición contráctil, absorbente y secretora persistente del tubo digestivo se debe a la acción de los nervios que inervan la zona. Estos nervios corresponden a la red de fibras que compone el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, así como diferentes hormonas que transitan alrededor de la zona. De todo lo anterior, el sistema nervioso entérico se cataloga como el elemento más importante para el adecuado funcionamiento del sistema digestivo. (Goodman y Gilman, 2015, p 848). A continuación se detallará las características más importantes de los elementos que intervienen en el adecuado funcionamiento del sistema digestivo.

Control de la motilidad gastrointestinal

El desplazamiento de los alimentos y el contenido acuoso a través del tubo digestivo se lleva a cabo gracias al fenómeno de la motilidad. (Grossman y Porth, 2014, p 1155). Este fenómeno se lleva a cabo a través de la siguiente serie de pasos:

- a) La ingestión de los alimentos: consiste en la introducción de estos a la cavidad bucal.
- b) La masticación: consiste en la mezcla de los alimentos con la saliva una vez que se han masticado con ayuda de los dientes.
- c) La deglución: consiste en deglutir los alimentos mezclados con la saliva.
- d) La peristalsis y segmentación: consiste en el desarrollo de espasmos rítmicos en modo de ondas y movimientos que permiten la mezcla del contenido alimenticio en diferentes zonas. Esto permite el desplazamiento de los alimentos por todo el tubo digestivo. (Fox, 2014, p 621).

Existen dos tipos de movimiento que se encargan del desplazamiento de los alimentos. El primero de ellos es el movimiento rítmico, el cual se encuentra presente en el esófago, el antro gástrico y el intestino delgado. Este movimiento emite espasmos alternos que permiten que los alimentos se combinen con el contenido acuoso que se encuentra en el tubo digestivo, de modo que

se favorece el flujo normal de los alimentos. El segundo de ellos se localiza en la parte distal del esófago, la zona cercana al estómago, la válvula ileocecal y el esfínter interno del ano, este corresponde al movimiento tónico, el cual se mantiene ejerciendo su efecto contráctil de forma constante o en ausencia de momentos de relajación. (Grossman y Porth, 2014, p 1155).

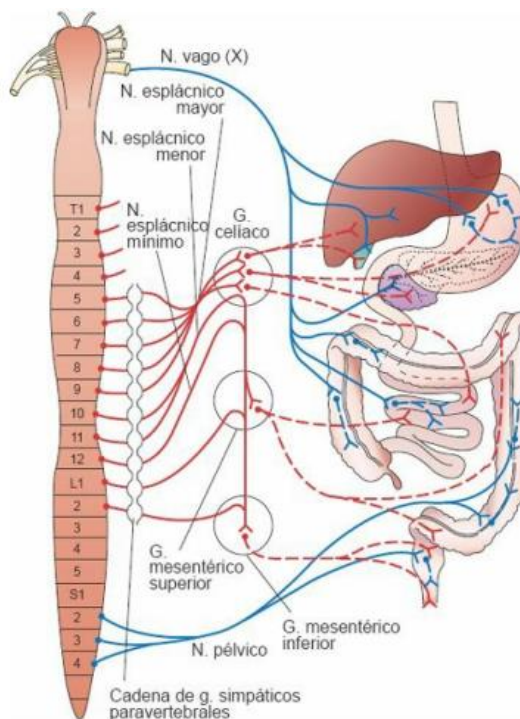
Regulación del tubo digestivo.

El tubo digestivo se encuentra inervado por las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo (ver figura 2), siendo el sistema nervioso autónomo una subdivisión del sistema nervioso periférico. La rama parasimpática interviene en la motilidad y la producción de secreciones gastrointestinales, de modo que, esto se puede llevar a cabo gracias a la actividad que genera la inervación del nervio vago en distintas zonas de tracto gastrointestinal como el esófago, estómago, páncreas, vesícula biliar, intestino delgado y el primer fragmento del intestino grueso, ya que el segundo fragmento del intestino grueso se encuentra inervado por la rama parasimpática compuesta por los nervios espinales. (Fox, 2014, p 623).

La inervación parasimpática ejercida por nervios preganglionares “pueden establecer sinapsis con las neuronas del plexo intramural, o pueden tener acción directa sobre el músculo liso intestinal. Además, estos mismos haces nerviosos aportan muchos nervios aferentes, cuyos receptores se ubican dentro de distintos tejidos del intestino”. Estas fibras se dirigen hacia la médula espinal y el cerebro, con el fin de proporcionar la información que se genera en esa área y así poder integrarla con otros elementos. La rama parasimpática emite efectos estimulantes sobre los órganos que inerva. (Grossman y Porth, 2014, p 1156).

La inervación simpática ejercida por los nervios posganglionares disminuye la actividad peristáltica, secreción gastrointestinal e induce el espasmo de los músculos que conforman los esfínteres ubicados en el tubo digestivo. De acuerdo con lo anterior, la inervación simpática ejerce un efecto contrario al que ejerce la inervación parasimpática. (Fox, 2014, p 623). Las fibras simpáticas ejercen su efecto por medio de la red de ganglios simpáticos, celíaco, mesentérico superior e inferior que se encuentran en la actividad torácica, interviene en el incremento del tono del músculo liso vascular de los vasos sanguíneos que irrigan al tubo gastrointestinal. (Grossman y Porth, 2014, p 1156).

Figura 2. Inervación autonómica del sistema gastrointestinal.



Nota: Tomado de Grossman y Porth, 2014, p 1156. (g, ganglio; n, nervio). La inervación parasimpática se muestra en azul, y la simpática en rojo.

La regulación del sistema digestivo ocurre mediante dos vías: la intrínseca y la extrínseca. La vía intrínseca se encuentra conformado por distintas neuronas cuya función es sensitiva, en donde sus cuervos se encuentran ubicados en el interior de la pared del intestino y no se incluyen en el sistema nervioso autónomo. “Tales células contribuyen con la regulación local del tubo digestivo a través de una red de neural dentro de la pared del intestino llamada sistema nervioso entérico o cerebro entérico”. La acción del sistema nervioso entérico se dirige a estimular la producción de sustancias que actúan sobre el tubo digestivo, así mismo interviene en la estimulación hormonal que normalmente es producida por la mucosa intestinal. (Fox, 2014, p 623)

El efecto que ejerce el sistema nervioso entérico mencionado anteriormente, apoya la acción que ejercen los mediadores paracrinos sobre la regulación del sistema digestivo. En conclusión, cada una de estas vías se encuentra dirigidas por distintos componentes. La vía intrínseca está controlado por el sistema nervioso entérico y diferentes mediadores paracrinos. Por otra parte, la

vía extrínseca está controlada por la acción autonómica y por hormonas que se producen por efecto del sistema endocrino. Esta vía se sobrepone al efecto que ejerce la vía intrínseca. (Fox, 2014, p 623)

Sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico corresponde a una tercera división del sistema nervioso autónomo y consiste en una larga red de nervios y cuerpos ganglionares ubicados en el interior de la pared del tubo digestivo, el cual se encuentra dispuesto en dos segmentos unidos de neuronas y fibras nerviosas. El primero de ellos es el plexo mientérico y el segundo es el plexo submucoso. En el interior de la pared del tracto gastrointestinal se encuentra el circuito reflejo conformado por las interneuronas, estas unen la redes nerviosas sensoriales aferentes, las neuronas eferentes y las células secretoras. (Goodman y Gilman, 2014, p 848).

El plexo submucoso, también llamado plexo de Meissner se encuentra ubicado en la capa submucosa del tubo digestivo. Figura 3. Esta capa está compuesta de una gran cantidad de vasos sanguíneos, linfáticos y demás elementos que se encargan de proporcionar las condiciones adecuadas para su funcionamiento, e inerva la capa muscular del tejido que conforma el intestino delgado y grueso. (Fox, 2014, p 622). El plexo de Meissner interviene en la regulación de secreción intestinal, el movimiento del contenido acuoso y la circulación sanguínea que irriga la mucosa de estos órganos. (Grossman y Porth, 2014, p 1155).

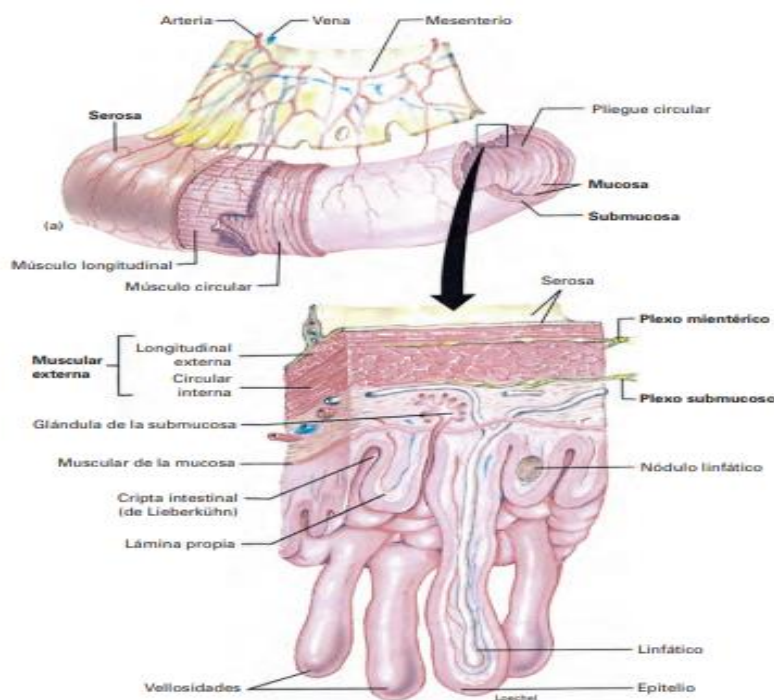
Por otra parte, el plexo mientérico también llamado plexo de Auerbach se encuentra ubicado en la capa muscular, específicamente en la circular y la longitudinal. Está compuesto por neuronas interconectadas las cuales están dispuestas a lo largo de una línea y se expanden a lo largo de la pared del intestino, el cual está encargado de la motilidad. Las células nerviosas del plexo de Auerbach y el de Meissner responden a factores locales, a las señales del sistema nervios autónomo y a la información emitida por las fibras nerviosas unidas entre ambos plexos. (Grossman y Porth, 2014, p 1156). Casi toda la actividad gastrointestinal está gobernada por el efecto autonómico, el cual, en su mayoría es ejercido por el sistema nervioso entérico. (Goodman y Gilman, 2014, p 848).

El complejo mioeléctrico migratorio y el complejo motor migratorio cuando se hace énfasis a la actividad eléctrica y a los espasmos acompañantes respectivamente, constituyen el sistema de ayuno del intestino y está formado por cuatro fases debidamente organizadas. De acuerdo con esto,

la fase III se refiere a la acumulación de espasmos rítmicos que se establecen en zonas cortas del intestino durante un tiempo de 6 a 10 minutos previo a dirigirse al ano. Además, la fase II del complejo mioeléctrico migratorio interviene en la liberación de motilina. Un periodo total de complejo mioeléctrico migratorio demora 80 a 110 minutos y se presenta durante el tiempo de ayuno. (Goodman y Gilman, 2014, p 848).

Lo anterior permite la limpieza de los detritos del intestino en una misma dirección y a evitar el desarrollo acelerado de bacterias locales. El complejo mioeléctrico migratorio se suspende al momento que se ingiere los alimentos. En el periodo de alimentación se induce la aparición de espasmos potentes que se dirigen por fragmentos cortos o que son intermitentes, es decir, su efecto es propulsor y no se desplazan a lo largo del intestino, es decir, su acción está dirigida a mezclar el contenido. (Goodman y Gilman, 2014, p 848).

Figura 3. Capas del tubo digestivo.



Tomado de Fox, 2014, p 584.

Intestino Delgado

El intestino delgado consiste en el fragmento medio del tubo digestivo, el cual se encuentra ubicado “entre el esfínter pilórico del estómago y la válvula ileocecal en el intestino grueso. Se llama delgado debido a su diámetro relativamente angosto en comparación con el intestino grueso; sin embargo, es el órgano más largo del tubo digestivo”. (Fox, 2014, p 629). Presenta una longitud de 5-8,3 metros y un diámetro de 4 y 2.5 en la unión con el estómago y el intestino grueso respectivamente. Es un órgano cuya función principal es digerir y absorber los nutrientes en un 90%, el 10% faltante corresponde a la absorción que se dé en el intestino grueso. (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009, p 674).

Se encuentra ubicado en toda el área abdominal sin incluirse en la parte del hipocondrio izquierdo y el epigastrio. El intestino delgado se divide en tres regiones: el duodeno, yeyuno e íleon. Este último, se conecta con el intestino grueso gracias a la estructura anatómica de la válvula ileocecal. Cada una de estas regiones desempeña papeles importantes en cuanto a la absorción de distintas sustancias, como por ejemplo, el duodeno y el yeyuno absorben en mayor medida los carbohidratos, lípidos, aminoácidos, calcio y hierro. Mientras que, en el íleon se lleva a cabo en mayor medida la absorción de vitamina B₁₂, agua y electrolitos. (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009, p 674).

El intestino delgado está conformado por distintos pliegues de la mucosa denominados vellosidades intestinales, las cuales se dirigen a la luz intestinal. Las microvellosidades se localizan en la parte superior de cada célula que conforma el epitelio del intestino delgado. Su importancia radica en que estas “incrementan el área superficial de absorción y también cuenta con las enzimas digestivas del borde de cepillo incluidas en su membrana plasmática”. Las enzimas incluidas en las microvellosidades intervienen en la digestión de las sustancias que incluyen los alimentos en donde sus sitios activos se encuentran dispuestos hacia al quimo. (Fox, 2014, p 622).

Motilidad del intestino delgado.

La motilidad del intestino delgado consiste en el desplazamiento del quimo a través del intestino y se lleva a cabo gracias a la peristalsis y a la segmentación. En el esófago y el estómago la peristalsis se presenta en mayor intensidad que en el intestino delgado, en donde se presenta de

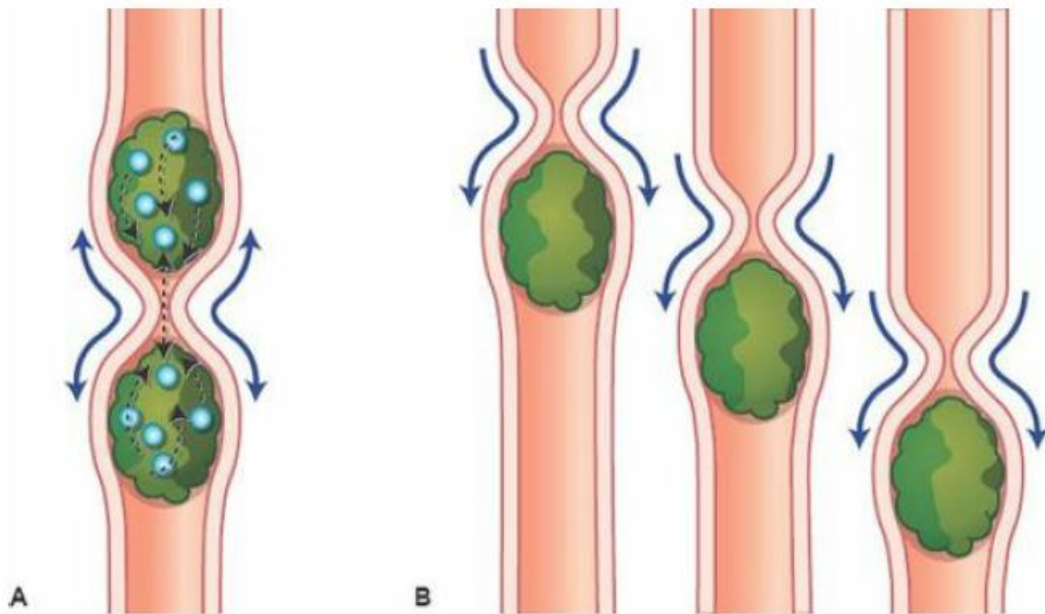
forma más lenta. (Fox, 2014, p 631). La peristalsis corresponde a un conjunto de movimientos rítmicos que pretenden desplazar el quimo a través del intestino delgado hasta llegar al colon. Este movimiento se genera cuando el músculo liso se fuerza con la creación de una línea espasmódica que impulsa el contenido alimenticio del intestino en dirección final. (Grossman y Porth, 2014, p 1159).

Normalmente la peristalsis se presenta en dirección de la boca hasta el ano y los movimientos intermedios empiezan a desarrollarse en el duodeno, en el conducto biliar común y el conducto hepático principal. Los espasmos se prolongan de la parte cercana del intestino acompañada del descanso de los espasmos en la parte lejana. Seguidamente, se emite un reflejo local que facilita la relajación del esfínter para que el quimo ingrese al intestino grueso una vez que el quimo se ha movilizado hasta la unión ileocecal y se ha ejercido una presión en dirección hacia esta unión. (Grossman y Porth, 2014, p 1160).

Contrario a la peristalsis, la segmentación interviene en la función espasmódica del intestino delgado, la cual se presenta de forma sincronizada en distintos fragmentos del intestino. La actividad contráctil de la segmentación permite que el quimo se combine completamente con distintas sustancias y se presenta con mayor intensidad en el borde cercano del intestino que en el borde lejano. Esto permite que se produzca un diferencial de presión que permite la propagación del material alimenticio por todo el intestino. En la figura 4 se muestra un ejemplo de cómo ocurre el evento de segmentación del intestino, el cual facilita la combinación del quimo con el moco y distintas enzimas digestivas que como anteriormente se mencionó, muchas de ellas son producidas por el borde en cepillo. (Fox, 2014, p 631).

Una gran cantidad de los espasmos que se genera a causa de los movimientos de segmentación ocurren a nivel local y actúan en solo 1-4 cm del intestino a la vez. Los movimientos de segmentación además de permitir la mezcla del quimo con distintas enzimas, garantiza que todas las áreas del quimo se exhiban completamente sobre la mucosa intestinal. Esto permite asegurar la adecuada absorción de los nutrientes y la posterior a la ingesta de los alimentos se aumenta la repetición de los movimientos de segmentación, en donde dicho suceso es mediado por distintos receptores que se encuentran en el estómago y el intestino. (Grossman y Porth, 2014, p 1159).

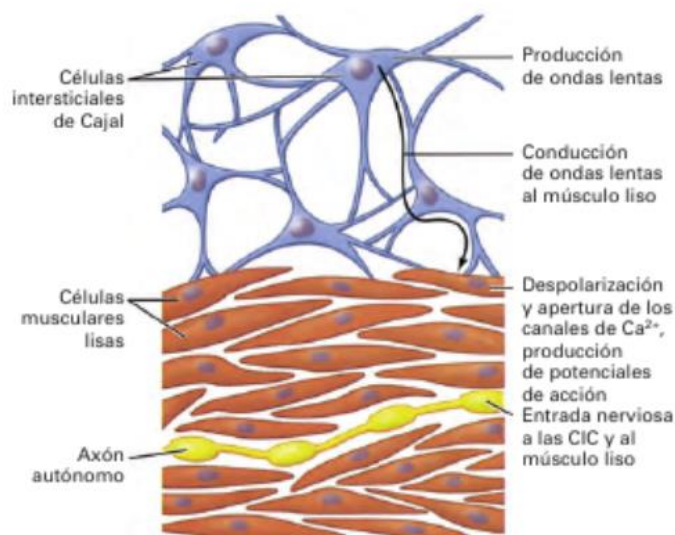
Figura 4. Movimientos de segmentación y peristalsis del intestino delgado.



Nota: Tomado de Grossman y Porth, 2014, p 1160: (A) Ondas de segmentación para mezcla, en que las contracciones lentas de la capa de músculo circular ocluyen el lumen y desplazan los contenidos hacia adelante y hacia atrás, y (B) movimientos peristálticos propulsivos, en los que las contracciones segmentarias seguidas por la relajación secuencial desplazan al contenido en dirección distal.

El ritmo de los espasmos que se producen en el intestino se produce de forma automática mediado por un grupo de células vinculadas a distintas terminaciones nerviosas que funcionan como células marcapasos endógenos y que inducen la producción de ondas lentas que regulan el ritmo contráctil del intestino. Estas células no corresponden a neuronas ni a células musculares, son denominadas células intersticiales de Cajal. Presentan largas prolongaciones, las cuales permiten la unión entre sí y a las células musculares lisas por uniones intercelulares comunicantes, estas uniones permiten la propagación de la despolarización desde una célula hasta la próxima. Lo anterior se representa en la Figura 5. (Fox, 2014, p 631).

Figura 5. Células determinantes de los hechos eléctricos en la capa muscular.



Nota: Tomado de Fox, 2014, p 631.

Las células de Cajal se encuentran ubicadas en el interior de la pared del intestino y además de disponer el ritmo de las contracciones, establece la frecuencia con la que estas se presentan en los distintos fragmentos del intestino. Así mismo, intervienen en la interpretación o regulación de las transmisiones neuronales estimuladoras y depresoras que se generan a lo largo del intestino. (Goodman y Gilman, 2014, p 848). “Las ondas lentas solo pueden propagarse por una corta distancia (escasos centímetros) y de ese modo deben regenerarse en la siguiente región marcapasos”. (Fox, 2014, p 631).

Cabe señalar que, la segmentación se produce a causa del efecto que generan las ondas producidas por las células de Cajal. Estas ondas permiten la despolarización de células musculares de intestino en el momento en que inducen la apertura de canales de calcio para que se desencadene el potencial de acción y posteriormente la contracción. La acción de las ondas lentas se ve transformado por efecto que induce el sistema nervioso entérico, el cual puede estimular o inhibir las células intersticiales de Cajal. (Fox, 2014, p 631). Además, dicha acción se puede ver modificada por el efecto producido por las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo que inervan la zona. (Grossman y Porth, 2014, p 1157).

Globalmente, la rama simpática disminuye la extensión y la cantidad de ondas que se produce, lo cual resulta contrario al efecto que produce la rama parasimpática, ya que esta aumenta la extensión y cantidad de las ondas. (Grossman y Porth, 2014, p 1157). La Acetilcolina al ser el principal neurotransmisor parasimpático actúa sobre los receptores muscarínicos produciendo un aumento en la extensión y permanencia de los potenciales de acción de forma que, se genera los espasmos intestinales para favorecer la motilidad intestinal. (Fox, 2014, p 631). En resumen, los movimientos intestinales que pueden estar mediados por distintos elementos presentan como objetivo la mezcla y propulsión del material alimenticio en todo el intestino. (Grossman y Porth, 2014, p 1158).

Intestino grueso

El intestino grueso presenta una longitud de 1,5 metros y 6.7 centímetros de diámetro, conforma el tracto gastrointestinal lejano y se divide en tres porciones: el ciego, el colon ascendente, el colon transverso, colon descendente, el colon sigmoide, el recto y el ano. (Grossman y Porth, 2014, p 1152). El intestino grueso se ubica desde la válvula ileocecal al ano, y se encuentra estructurado de forma que brinda una forma de marco al intestino delgado. (Fox, 2014, p 632). El contenido alimenticio que proviene del íleon ingresa al ciego como se mencionó anteriormente, en el ciego inicia el intestino grueso y se encuentra limitado por la válvula ileocecal quien evita que las heces que se encuentran en el ciego retornen al intestino delgado. (Grossman y Porth, 2014, p 1152).

La mucosa del intestino grueso en comparación con la del intestino delgado no presenta vellosidades, al contrario, resulta ser plana. Sin embargo, al igual que la mucosa del intestino delgado presenta una gran cantidad de linfocitos y ganglios linfáticos que se encuentran distribuidos por toda el área. Así mismo, se presenta un epitelio columnar compuesto por células cuya función se encuentra dirigida a la producción de moco. En el caso del colon, su mucosa presenta una serie de sacos denominados haustras. (Fox, 2014, p 632).

El intestino se encuentra a cargo de realizar las siguientes funciones: (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009, p 677).

- a) Reabsorción de agua y electrolitos para la unir el contenido intestinal con el fin de elaborar las heces.

- b) Absorción de vitaminas generadas por la microbiota intestinal, las cuales son de gran importancia para el adecuado funcionamiento del organismo.
- c) Almacena el material fecal previo a la defecación.

Más adelante se mencionarán aspectos importantes relacionados con la microbiota intestinal y la reabsorción de agua y electrolitos que ejerce el intestino grueso, el cual puede estar vinculado con la condición de diarrea o estreñimiento, los cuales corresponden a síntomas característicos del SII.

Motilidad del colon.

El papel que desempeña el intestino grueso relacionado con el almacenamiento del material intestinal presenta distintos movimientos intestinales en comparación con el intestino delgado. (Grossman y Porth, 2014, p 1160). En donde, el desplazamiento que se genera desde el ciego hasta el colon transversal ocurre de forma paulatina, y esto permite que el material intestinal adquiera una mayor dureza. (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009, p 679). “Los movimientos en el colon son de dos tipos: los de mezclado segmentario, y los de propulsión de masa. Los movimientos de mezclado segmentario se denominan agitación haustral, toda vez que tienen lugar dentro de compartimentos llamados haustras”. (Grossman y Porth, 2014, p 1160).

Los movimientos de masa se generan desde el colon transversal hasta lo largo del intestino grueso y corresponden a espasmos peristálticos intensos que se presentan en pocas ocasiones durante el día. Dichos espasmos permiten que el material intestinal se desplace hasta el recto con el fin de inducir el fenómeno de la defecación. La distensión del estómago y el duodeno son estimulados por las señales que transmiten los plexos nerviosos que se encuentran rodeando el intestino. (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009, p 679). Los movimientos de masa se producen en un fragmento grande del colon y sus espasmos se generan como si fuera un solo elemento para movilizar el contenido intestinal hacia la porción lejana del colon. (Grossman y Porth, 2014, p 1160).

Los movimientos de masa se presentan cada 10 a 30 minutos, cuya duración es de 30 segundos aproximadamente y se acompañan de tres a 30 minutos de tranquilidad del músculo liso, es decir, sin la producción de espasmos. Normalmente las heces se encuentran formadas por agua

y materia sólida en un 75% y 25% respectivamente, en donde el transporte del colon de forma habitual se presenta de 24 a 48 horas. Por otro lado, la agitación austral se lleva a cabo mediante llenado de las haustras para posteriormente eliminar el material. Esto permite que se produzca una mayor exposición del material fecal a la superficie intestinal. (Grossman y Porth, 2014, p 1160).

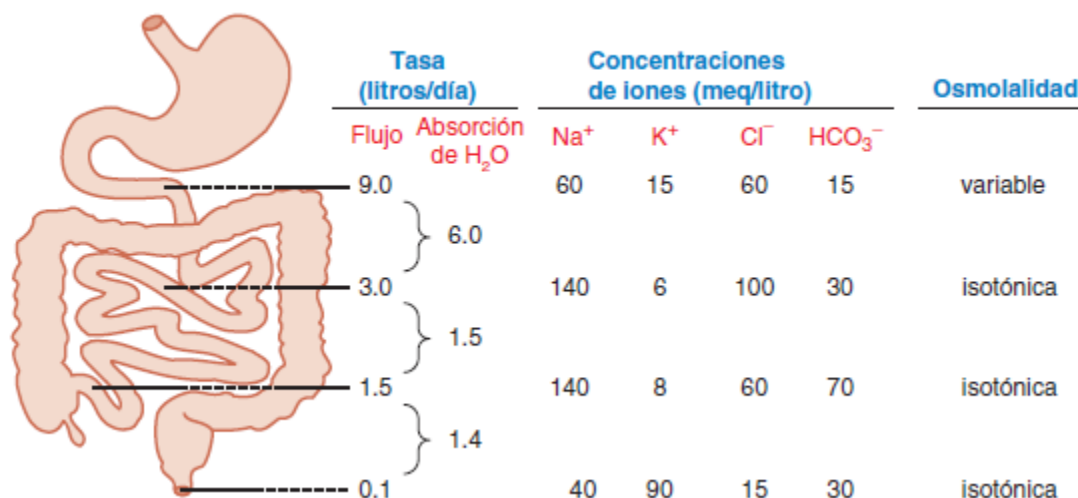
Diarrea.

La diarrea consiste en la excreción de las heces de forma recurrente, en donde la frecuencia de las deposiciones es muy seguida. Dichas heces pueden presentar una consistencia blanda o líquida. La aparición de un cuadro diarreico se encuentra relacionado en muchos de los casos con microorganismos infecciosos y en otros casos no está causado por microorganismos infecciosos. El en caso de que la diarrea no sea causada por factores infecciosos se puede encontrar relacionada con la ingesta e intolerancia de ciertos alimentos, la administración de distintos fármacos o enfermedades intestinales. (Grossman y Porth, 2014, p 1193).

Como se mencionó anteriormente la composición de las heces se debe mayormente al agua, en cantidades del 70%. Esto se debe al equilibrio que se produce entre “el ingreso luminal (ingestión y secreción de agua y electrolitos) y el egreso (absorción) en la totalidad del tubo digestivo”. El intestino se encarga de realizar la extracción de agua, minerales y nutrientes del espacio luminal y proporcionar un volumen de líquido suficiente para se lleve a cabo una adecuada eliminación de los desechos por medio de la excreción. (Goodman y Gilman, 2014, p 852).

Diariamente, ingresa un cantidad de ocho a nueve litros de agua al intestino delgado, Figura 6 lugar donde se lleva a cabo la reabsorción completa en respuesta a fenómenos osmóticos que regulan la atracción y segregación de moléculas, así mismo la absorción de una cantidad específica de nutrientes como azúcar y aminoácidos. Posterior a esto el colon separa el contenido líquido remanente y deja disponible 100 ml de agua por día. Normalmente, el intestino delgado y el colon mantienen la cantidad de agua reabsorbida dentro de los parámetros idóneos. (Goodman y Gilman, 2014, p 852).

Figura 6. Volumen y composición de líquido que ingresa al intestino delgado y grueso.



Nota: Tomado de (Goodman y Gilman, 2014, p 853).

La secreción y absorción de agua por parte del intestino delgado y grueso se puede ver trastornado por distintos factores, los componentes humorales, microorganismos, y algunos fármacos se consideran relevantes a este nivel. La diarrea se produce por diferentes causas, entre ellas, una carga osmótica elevada en el interior del intestino que genera un aumento en la cantidad de líquido presente en la luz del intestino. Además, se debe a una secreción de agua, electrolitos y proteínas en la luz del intestino. La diarrea es resultado de una alteración en la motilidad, ya que no se lleva a cabo la adecuada absorción de agua debido a un tránsito intestinal muy acelerado. (Goodman y Gilman, 2014, p 852).

Estreñimiento.

El estreñimiento es considerado no solo una disminución en la frecuencia de defecación, sino que se encuentra ligado a una dificultad para iniciar o eliminar la materia fecal, debido a la presencia de heces duras, poca cantidad de heces y una sensación de deposición inconclusa. (Grossman y Porth, 2014, p 1196). Caso contrario a lo que se produce en la diarrea, el estreñimiento se presenta cuando la motilidad disminuye y la cantidad de agua que se extrae es mayor a la que se absorbe se da lugar a la aparición del estreñimiento, donde las heces adquieren una consistencia dura. (Goodman y Gilman, 2014, p 852).

El establecimiento del desarrollo del estreñimiento es muy relativo, ya que para muchas personas resulta normal la evacuación de dos a tres veces por semana, sin embargo, para otras ya es estreñimiento. El estreñimiento se puede producir como resultado de la ingesta inadecuada de fibra en la dieta, poca ingesta de líquidos, debilitamiento de la funcionabilidad de los músculos que intervienen en la fuerza para llevar a cabo la defecación, la poca actividad, descanso en cama, durante el embarazo y en caso de que el paciente desarrolle hemorroides. (Grossman y Porth, 2014, p 1196).

El estreñimiento acompañado de un tránsito intestinal normal se produce cuando existe un inconveniente para la defecación, poca ingesta de fibra y de líquidos. Contrario a esto, el estreñimiento acompañado de tránsito lento se debe a alteraciones en la acción motora del intestino y se acompaña de deposiciones esporádicas. Es necesario considerar que, los fármacos narcóticos, bloqueadores de canales de calcio, antiácidos de aluminio y complementos del hierro inducen el desarrollo de un cuadro de estreñimiento en pacientes que reciben tratamiento con alguno de ellos. (Grossman y Porth, 2014, p 1196).

Desde el punto de vista farmacológico, el tratamiento del estreñimiento disponible hoy en día es muy variado y se encuentra dirigido a erradicar la causa que lo originó. Sin embargo, no se recomienda el uso de este por mucho tiempo ya que afectan el adecuado funcionamiento de la deposición mediante el reflejo de la defecación, con consecuencia a generar un daño en la mucosa del recto. De acuerdo con lo anterior, el tratamiento debe de ser usado de forma prudente y alternado para evitar que se desarrollen este tipo de condiciones. (Goodman y Gilman, 2014, p 852).

En busca de tener una mejoría en el estreñimiento se recomienda establecer un horario en el que se pueda estimular la defecación, esto puede ser después de la ingesta de los alimentos, en donde como se mencionó anteriormente se presentan los movimientos en masa que anteceden el fenómeno de la defecación. Así mismo se recomienda practicar ejercicio de forma regular ya que esto permite un movimiento corporal y del intestino, además recordar la importancia de la ingesta de agua en la dieta regular. (Grossman y Porth, 2014, p 1196).

Neurotransmisores vinculados con la función del sistema digestivo

Los neurotransmisores participan en la estimulación, inhibición o regulación de la función que ejercen las células. Consisten en sustancias químicas que se pueden clasificar en aminoácidos, neuropéptidos y monoaminas. El conjunto de pasos que intervienen en la neurotransmisión son; la síntesis, acumulación o depósito en vesículas sinápticas y finalmente se libera el neurotransmisor en respuesta un estímulo. Una vez que este neurotransmisor es liberado actúa sobre sus receptores, los cuales se encuentran en la membrana postsináptica. El tipo de receptor al que se une cada neurotransmisor determina la acción que dicha sustancia ejerce al unirse a este. (Grossman y Porth, 2014, p 785). A continuación se mencionan los neurotransmisores que intervienen en la función digestiva.

Serotonina.

La serotonina también denominada 5HT, se localiza en el interior de células enterocromafines de todo el tubo digestivo en altas cantidades. Su función se encuentra relacionada con la actividad del músculo liso que conforma el tubo digestivo, el aparato cardiovascular y adicionalmente participa en la agregación plaquetaria. La serotonina está compuesta por una gran cantidad de receptores, de hecho es considerado el neurotransmisor con la familia más grande de receptores. De acuerdo con esto, cada receptor se subdivide en otros receptores, los cuales suelen responder de diferentes formas y se adaptan a diferentes mecanismos de señalización transmembrana. (Goodman y Gilman, 2014, p 210 y 212).

A pesar de esto, los receptores de tipo 5HT₃ son los receptores que se ubican en mayor proporción en la parte final de las fibras parasimpáticas del tubo digestivo y en el SNC, de modo que, intervienen con la respuesta al vómito y funcionan como un sitio blanco para el tratamiento de esta condición. (Goodman y Gilman, 2014, p 213). El 95% de la síntesis, almacenamiento y liberación de este neurotransmisor se lleva a cabo en el tubo digestivo y la función específica que ejerce en el sistema digestivo la realiza mediante los subtipos de receptores del eje cerebro-intestino. Los receptores de tipo 5HT₃ se encuentran relacionados con un efecto estimulante y por ende participan en la motilidad intestinal, secreción y sensibilidad. (Troche *et al*, 2010, p 54).

De forma general, los receptores 5HT intervienen en la estimulación o inhibición de la movilidad del músculo liso intestinal. Esto se representa en la tabla 1.

Tabla 1. Acciones de la 5HT en el aparato digestivo.

LUGAR	RESPUESTA	RECEPTOR
Células enterocromafines	Liberación de 5-HT Inhibición de la liberación de 5-HT	5-HT ₃ 5-HT ₄
Células de los ganglios intestinales (presinápticas)	Liberación de ACh Inhibición de la liberación de ACh	5-HT ₄ 5-HT _{1P} , 5-HT _{1A}
Células de los ganglios intestinales (postsinápticas)	Despolarización rápida Despolarización lenta	5-HT ₃ 5-HT _{1P}
Músculo liso intestinal	Contracción	5-HT _{2A}
Músculo liso del fondo gástrico	Contracción	5-HT _{2B}
Músculo liso del esófago	Contracción	5-HT ₄
ACh, acetilcolina.		

Nota: Tomado de Goodman y Gilman, 2014, p 215.

La ingesta de los alimentos y la estimulación vagal produce una elongación mecánica que induce la liberación basal de 5HT entérica, así mismo la estimulación química producida por distintas sustancias como fármacos agonistas de receptores adrenérgicos, colinérgicos y plurinérgicos, cisplatino y toxinas generadas por microorganismos también inducen la liberación de 5HT por células enterocromafines. Los espasmos peristálticos se producen como respuesta a la estimulación de neuronas sensoriales intrínsecas que conforman el plexo nervioso mientérico y neuronas sensoriales vagales a través de los receptores 5HT₃. (Goodman y Gilman, 2014, p 851).

Dentro del sistema nervioso entérico se encuentran neuronas con receptores 5HT que pueden estimular o inhibir su acción cuando la serotonina se une a estos. La serotonina induce la liberación de otros neurotransmisores como el óxido nítrico (NO) y la disminución del tono muscular por medio de estimulación de receptores 5HT₁. Tal y como se observa en la tabla 1 la serotonina participa en la liberación de otros neurotransmisores como la acetilcolina por acción sobre receptores 5HT₄. De acuerdo con lo que se mencionó anteriormente los neurotransmisores una vez que han ejercido su acción deben de ser eliminados pronto de la membrana presináptica para regular su acción y la receptación de serotonina se lleva a cabo por neuronas y células del epitelio entérico. (Goodman y Gilman, 2014, p 851).

Acetilcolina.

La acetilcolina constituye el principal neurotransmisor de las neuronas motoras excitadoras, mientras que el inhibidor de estas células lo es el NO. La estimulación vagal que ejerce la acetilcolina sobre el tubo digestivo se ve reflejado en un incremento del tono, extensión de los espasmos y la actividad del intestino y el estómago en cuanto a la secreción que estos órganos pueden ejercer. La acetilcolina presenta dos tipos de receptores colinérgicos: los nicotínicos y los muscarínicos. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo. Los receptores muscarínicos subtipo M₂ son los más abundantes a lo largo del tracto digestivo, sin embargo, los M₃ intervienen en la regulación colinérgica de la motilidad gastrointestinal. (Goodman y Gilman, 2014, p 147).

Sistema opioide.

Según Feng *et al* (2012). El sistema opioide es uno de los sistemas de transmisión de señales más complejos y diversos. Además de modular señales de dolor, es esencial para otras funciones fisiológicas que incluyen movimiento, estado de ánimo, diuresis, termorregulación y estrés. También tiene funciones regulatorias en los sistemas respiratorio, gastrointestinal y cardiovascular. Por otro lado, el abuso de opioides puede llevar a tolerancia y dependencia física con efectos negativos en las funciones cerebrales, gastrointestinales y cardiovasculares, ente otros. (p 2).

El dolor actúa como un elemento característico de la mayoría de enfermedades y su tratamiento resulta ser muy cuidadoso. Los opioides son alternativas utilizadas como tratamiento del dolor en caso de que sea necesario y engloban aquellos grupos terapéuticos antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivantes y antidepresivos. (Goodman y Gilman, 2014, p 147). El uso de analgésicos opioides se ha venido empleando desde la antigüedad para combatir el dolor y para tratar procedimientos médicos o no médicos. Además, se han llevado a cabo diversas investigaciones que evalúan la eficacia de los opioides como analgésicos y que determinan las propiedades que estos poseen para proponer de forma progresiva nuevas moléculas utilizadas en la clínica farmacológica. (Feng *et al*, 2012, p 3).

El término opioide hace referencia a aquellas moléculas que presentan una similitud en cuanto a su estructura con el opio y se consideran los derivados de alcaloides como la codeína, la morfina, la tebaína, entre otros. Existen opioides endógenos que el mismo organismo produce naturalmente y se denominan endorfinas, las cuales han sido identificados y clasificados como: encefalinas, endorfinas y dinorfnas. Estos grupos han presentado características similares entre sí como: cada una proviene de la expresión de un gen distinto, cada precursor está susceptible a una degradación por un mecanismo regulador que lo produzca y por último la mayor parte de las endorfinas poseen una estructura de secuencia de aminoácidos en común. (Goodman y Gilman, 2014, p 195).

De acuerdo con esto, el efecto de las sustancias que actúan a este nivel se encuentra mediado por tres tipos de receptores opioides específicos como el μ -, κ - y δ -. Estos receptores además de localizarse en el sistema nervioso se encuentran ubicados en órganos periféricos como el corazón, pulmón, hígado, sistema reproductor y tracto digestivo, no obstante, su expresión y distribución varía entre órganos. Dichos receptores presentan una elevada similitud debido a la familia a la que pertenecen, ya que forman parte del grupo de receptores transmembrana acoplados a proteínas G y este grupo de receptores se ha vinculado con funciones de tipo analgésicas, dolor y mecanismos homeostáticos. (Feng *et al*, 2012, p 4).

Como ya se ha mencionado, los receptores opioides de tipo μ -, κ - y δ -conforman el sistema opioide endógeno, y se suelen expresar a lo largo del tracto gastrointestinal. Dichos receptores ejercen funciones importantes en cuanto a la regulación de la motilidad gastrointestinal, secreción y sensación visceral. (Dove *et al*, 2013, p 329). Las betaendorfinas, encefalinas y las dinorfnas funcionan como ligandos endógenos de estos receptores y se encuentran ubicados en el interior del sistema nervioso entérico, específicamente en el plexo mientérico y submucoso, así como en células musculares, inmunes, del estómago y del intestino. (Fragkos, 2017, p 230).

Debido a la diversidad de receptores opioides encontrados, se ha propuesto la necesidad de diseñar y producir análogos opioides sintéticos que tengan un efecto positivo en la salud para poder utilizarlos como terapia en la práctica clínica de muchos pacientes. Los análogos opioides que han sido ampliamente estudiados son los agonistas de receptores μ como la morfina y otros analgésicos. El uso de estos compuestos permitió conocer los efectos negativos que estos pueden producir como la tolerancia, dependencia y adicción. Sin embargo, a pesar de estos efectos negativos han sido de

gran utilidad en la modulación del dolor en caso de ser necesario como el dolor postoperatorio. (Feng *et al*, 2012, p 7).

El efecto que los análogos opioides realizan en el organismo específicamente a nivel intestinal es tema de interés en esta investigación, de modo que, estos compuestos intervienen en la actividad propulsora y secretora del intestino. (Goodman y Gilman, 2014, p 306). El mecanismo de acción de los agonistas opiáceos resulta ser complejo debido a la variedad de receptores, diversidad de expresión y sus sitios de acción (centrales y periféricos) tal y como se mencionó anteriormente. Además, su labor se ve influenciada por los diferentes efectos inhibidores que interrumpen la transmisión neuronal. (Lembo *et al*, 2016, p 246)

Fragkos, 2017 menciona que:

Los agonistas de los receptores μ promueven la demora en el vaciamiento gástrico y el tránsito del intestino delgado y grueso. Además, aumentan el tono pilórico, inducen la actividad de presión fásica en el piloro, el duodeno y yeyuno. Así mismo, alteran el complejo mioeléctrico migratorio y causa una elevación en la presión del esfínter anal en reposo. Por lo tanto, los agonistas del receptor opioide μ (por ejemplo, morfina) promueven el estreñimiento. (p 230).

De acuerdo con lo anterior, este tipo de fármacos son de utilidad para tratar la diarrea aguda. Los efectos sobre el tracto gastrointestinal y la secreción que ejercen por medio de la activación de los receptores μ han sido mayormente estudiados en comparación con los efectos de la activación en receptores de tipo κ y δ . (Lembo *et al*, 2016, p 246). Los agentes que actúan simultáneamente como agonistas de receptores μ y como antagonistas de receptores δ ejercen mejores efectos sobre el tracto gastrointestinal, de modo que, se ha podido observar una potencia analgésica mayor en comparación con los agonistas de receptores μ selectivos. (Dove *et al*, 2013, p 329). Las propiedades farmacológicas que ha demostrado este grupo de medicamentos han permitido ser utilizados en trastornos gastrointestinales como el SII. (Fragkos, 2017, p 230).

Trastornos de la motilidad gastrointestinal

Los trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal se caracterizan por una combinación variable de síntomas gastrointestinales que son crónicos o recurrentes, los cuales no son explicados por la presencia de anomalías bioquímicas o estructurales del organismo. (Ramírez y Villanueva, 2013, p 511). La frecuencia con la que estos se presentan es muy a menudo y se pueden manifestar como respuesta a cambios inflamatorios que inducen la motilidad. Sin embargo, existe la controversia de que estos trastornos se manifiesten por estos elementos inflamatorios o que sea una respuesta de moléculas no absorbidas o por la presencia de toxinas que pueden ser producidas por microorganismos. Así mismo, un atraso en el movimiento del quimo a través del intestino delgado induce la aparición de esta condición. (Grossman y Porth, 2014, p 1160).

Estos trastornos corresponden a un grupo heterogéneo de síndromes, los cuales pueden ser producto de características congénitas, idiopáticas o secundarios a otras enfermedades sistémicas. El SII se ha incluido en el grupo de los trastornos gastrointestinales y como característica general de estas condiciones es que el tratamiento en general es de forma empírica y se basa en generar un alivio de los síntomas que lo acompañan. (Goodman y Gilman, 2014, p 849). A continuación se menciona las características más relevantes del SII en cuanto a su etiopatogenia, fisiopatología, síntomas, clasificación y criterios de diagnóstico.

Síndrome de Intestino Irritable

Definición

Según Gema (2015) el SII se define como “un trastorno gastrointestinal caracterizado por un dolor abdominal crónico y recurrente acompañado de una alteración del hábito intestinal en ausencia de una causa orgánica” (p 1). Definición utilizada en el presente estudio para hacer referencia al SII. En ese mismo sentido, Coriat *et al* (2017) define el SII como “un Síndrome Gastrointestinal funcional asociado con una hipersensibilidad visceral, alteración de la motilidad del TGI, enfermedad postinfecciosa y comorbilidades psiquiátricas”. (p 142)

Epidemiología

Con respecto a la epidemiología del SII se evidencia que, es una patología que al presentar diversas manifestaciones clínicas dificultan su diagnóstico y tratamiento. Además se encuentra asociada a una insatisfacción por parte de los pacientes en cuanto al tratamiento recibido y a un incumplimiento de las recomendaciones internacionales brindadas por los profesionales en la práctica cotidiana. (Alvarado *et al*, 2005, p 44). Coriat *et al* (2017) menciona que “el SII es un trastorno gastrointestinal muy frecuente para el cual se ha estimado una prevalencia del 10%-20% a nivel mundial, con predominio en el género femenino en una proporción de 3:2”, donde a menudo, la menarca se asocia al inicio del trastorno. Además la FDA menciona que:

El SCI es más común entre las personas menores de 45 años y, generalmente, los pacientes empiezan a experimentar los síntomas entre los 25 y los 30. Las personas que tienen antecedentes de SCI en su familia también son más propensas a presentar la enfermedad. (p 142).

Es frecuente que algunas mujeres observen alguna exacerbación de los síntomas durante el periodo premenstrual, lo que sugiere un componente hormonal. (Grossman y Mattson, 2014, p 1184). Además, el compromiso de la entidad es muy similar para los pacientes de etnia negra y blanca (Halmos, Power, Shephernerd, Gibson y Muir, 2014, p 67). También se menciona que los pacientes pueden tener otros problemas somáticos o psicológicos, como ansiedad y depresión a causa de alteraciones en el estado de ánimo. (Ramírez y Villanueva, 2013, p 512).

Fisiopatología y etiopatogenia

En la actualidad no se conoce con exactitud la fisiopatología y los mecanismos por los que se produce el SII. “En los años 1950 y 1960, los síntomas se atribuyeron en gran medida a una enfermedad psiquiátrica. Sin embargo, el enfoque cambió hacia una anomalía en la motilidad del Tracto gastrointestinal (TGI) en el año 1960”. También se asoció con el concepto de hipersensibilidad visceral en los años 1970 y 1980, en el cual se propuso que, los pacientes con SII

podrían percibir de diferente manera una serie de estímulos que desencadenan los síntomas gastrointestinales. (Chey, 2015, p 2).

Actualmente, se han realizado investigaciones acerca de la propuesta que adquirió popularidad en el año 1990, la cual se relaciona con el eje cerebro-intestino y anormalidades relacionadas, con el fin de comprender algunos de los factores que podrían estar involucrados en la fisiopatología del SII. (Chey, 2015, p 3). Hoy en día, el SII se atribuye a diversas causas originadas por elementos que interactúan entre sí generando alteraciones sensitivas y motoras en el interior de sistema nervioso entérico. (Remes, 2012, p 461). Otro de los criterios que se han atribuido a la fisiopatología de dicha enfermedad se encuentra relacionado con alteraciones en la motilidad gastrointestinal y sensibilidad visceral. (Gema *et al*, 2015, p 3).

De acuerdo con lo anterior, se han postulado cuatro elementos claves implicados en la fisiopatología del SII, los cuales son: la genética, alteración en la microbiota intestinal, la micro inflamación e hipersensibilidad intestinal y la desregulación del Sistema Nervioso Central y Entérico. (Gema *et al*, 2015, p 3). Sin embargo, según lo mencionado en investigaciones recientes el SII se encuentra vinculado a otros posibles factores etiológicos como las infecciones intestinales, factores medioambientales, trastornos emocionales y de la dieta. (Remes, 2012, p 461). A continuación se detalla cada uno de ellos.

a) Genética.

Actualmente el efecto que ejercen los genes específicos que se encuentran vinculados con el desarrollo del SII se encuentra en constante investigación. Con base en esto, se han realizado estudios que valoran el efecto del polimorfismo genético sobre la susceptibilidad en algunos pacientes con SII. (Gema *et al*, 2015, p 4). Un ejemplo de lo anterior se refleja en las investigaciones que han demostrado que el SII se encuentra vinculado con cambios en los genes de las vías serotoninérgicas y adrenérgicas. En particular las vías adrenérgicas se vinculan con los genes de tipo HTR2A Y HTR3A que regulan la acción de los receptores de serotonina. (Gutiérrez, 2016, p 18).

Con respecto a otras vías como la colinérgica y adrenérgica, se ha vinculado que los genes actúan sobre la modificación de receptores mucarínicos, específicamente el 3, el receptor beta-3 adrenérgico sobre el polimorfismo a nivel del ADN mitocondrial. Otro de los descubrimientos

relevantes que se encuentran relacionados con la genética y el SII es aquellos genes que intervienen en la inflamación, específicamente la interleucina-10 y la interleucina-6. Sin embargo, a pesar de todas estas hipótesis planteadas, ninguna se ha comprobado estrictamente, por lo que aun los científicos y médicos continúan investigando en ello. (Gutiérrez, 2016, p 18).

b) Microbiota intestinal.

El papel de la microbiota intestinal es útil para reconocer la presencia significativa de bacterias en el cuerpo humano. La cantidad de estos microorganismos presentes en el organismo supera en mayor proporción las células somáticas del huésped, donde han sido unas 500 a 1000 especies de bacterias y conforman en un 60% la biomasa fecal. Este ecosistema es sumamente importante ya que participa en el desarrollo normal y función del tracto gastrointestinal. (Chey, 2015, p16).

Existe una diversidad de elementos que influyen en la presencia y mantenimiento de la microbiota intestinal, entre ellos la genética, la dieta, la exposición a distintos patógenos que se encuentren a nivel gastrointestinal y los medicamentos como los antibióticos, para los cuales ya es conocida la alteración que producen a este nivel. Se ha visto que los pacientes con SII presentan una alteración en la cantidad de bacterias que colonizan la zona, así como una diferencia en cuanto a la distribución y diversidad de estas en el tracto gastrointestinal en comparación con personas sin SII. (Chey, 2015, p16).

El grado que posee un antibiótico para producir alteraciones en la microbiota intestinal se encuentra relacionado con su espectro de acción, la dosis administrada, el comportamiento farmacocinético y el tiempo de administración. De acuerdo a esto, los antibióticos que actúan en contra de bacterias gramnegativas y grampositivas repercuten en mayor medida sobre la microbiota intestinal que el resto de los antibióticos. El abuso del uso de los antibióticos y de patologías gastrointestinales se refleja en episodios infecciosos por *Clostridium difficile*, el cual se caracteriza por diarreas abundantes que pueden tener complicaciones de en la morbilidad y mortalidad. (Remes, 2012, p 462-463).

De acuerdo con lo mencionado anteriormente los antibióticos predisponen a la aparición y exacerbación de la sintomatología del SII. Sin embargo, no es el único factor del desarrollo de

infecciones gastrointestinales, ya que otros elementos como las deficiencias higiénicas y de hábitat de un medio socioeconómico favorable inducen a deficiencia inmunitaria y reacciones alérgicas que pueden desencadenar cuadros infecciosos que requieran el uso de estos antibióticos. (Troche, 2012, p 463). Según varios estudios, se ha visto que personas con SII presentan un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Esto permite concluir que la microbiota intestinal en estos pacientes se encuentra modificada tanto cuantitativa como cualitativamente. (Chey, 2015, p16).

c) Microinflamación e hipersensibilidad intestinal.

La microinflamación está relacionada con un deterioro en la permeabilidad intestinal la cual está determinada por un aumento de la activación de marcadores inmunitarios debido a altas concentraciones de mastocitos, citoquinas, incluido el factor de necrosis tumoral alfa-23. (Chey, 2015, p16). Se ha determinado que la microinflamación está vinculada con la distensión abdominal y la hipersensibilidad que puede generar un alimento en el tracto digestivo. (Gutiérrez, 2016, p 19). Los estímulos que interpreta el tracto gastrointestinal está mediado por receptores que están inmersos en la pared intestinal y transmiten mensajes por las vías nerviosas aferentes a las vías del sistema nervioso central como la médula espinal y el cerebro. (Gema *et al*, 2015, p 3).

La hipersensibilidad visceral se presenta por el daño de los receptores encargados de controlar la sensibilidad en la mucosa intestinal y en el plexo mientérico. Esto se debe a alteraciones ocasionadas por la presencia de un SII post-infeccioso y la dispepsia, ya que esto genera una alteración en la permeabilidad de la membrana del intestino debido a modificaciones producidas en las uniones, en la flora intestinal y la acción inmune establecida por la mucosa del intestino. Lo mencionado anteriormente provoca que haya un mayor acceso de antígenos a la parte interior del lumen intestinal que en conjunto con los mediadores inflamatorios mencionados anteriormente contribuyen a la hipersensibilidad visceral. (Drossman, 2016, p 1274).

En conclusión, según Gema (2015):

Un desbalance de estímulos proinflamatorios y antiinflamatorios puede condicionar un estado de inflamación. Estados de inflamación aguda pueden provocar cambios en la

sensibilidad visceral y en la motilidad intestinal. Estos cambios parecen estar mediados, al menos en parte, por mecanismos inmunológicos locales. Se ha descrito un aumento del número de linfocitos intraepiteliales, mastocitos y células enteroendocrinas en la mucosa rectal, así como un incremento de la permeabilidad de la misma en pacientes pediátricos con SII. (p 3).

d) Desregulación del Sistema Nervioso Central (SNC) y entérico.

En el siguiente apartado se tomará como referencia la autora Drossman (2016) para mencionar los aspectos relacionados con la desregulación del SNC y entérico.

El sistema nervioso entérico se complementa con el sistema nervioso central mediante la comunicación que existe gracias al sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófisis-intestino en una forma bidireccional. (Gema, 2015, p 3). La función del eje cerebro-intestino se ve influenciado por factores psicosociales en donde, condiciones de estrés nervioso o intestinal conllevan a una disfunción del mismo ya que dicho eje permite la comunicación de información emocional y cognitiva desde el cerebro hasta el tracto gastrointestinal con la ayuda de neurotransmisores y viceversa. (p 1274).

La disfunción de este eje se ve reflejado en distintas alteraciones en la motilidad. La primera de ellas se puede presentar un retraso en el vaciamiento gástrico o el tránsito intestinal, lo que puede conllevar al estreñimiento. Sin embargo, la segunda de ellas puede representarse por una estimulación de la función motora del colon que genera una disminución del tiempo de tránsito colónico acompañado de un aumento en la estimulación de los espasmos que induce los síntomas de defecación constante y diarrea. (p 1274).

Al mismo tiempo, el estrés psicológico puede inducir un aumento en el umbral del dolor en el intestino y además altera la función secretora y de barrera que se ejerce la mucosa del intestino. Como consecuencia de esto, se altera las acciones sensoriales, motoras y endocrinas. (p 1274). La función del sistema inmune, la permeabilidad de la mucosa y una alteración de la microbiota intestinal también se ve alterado producto de esta disfunción. (Gema *et al*, 2015, p 3).

Hasta el momento se ha hablado solamente el efecto que se produce desde el cerebro hasta el intestino, pero también se puede presentar en dirección viceversa.

En caso de que la información transcurra en sentido opuesto desde el intestino hasta el cerebro debido a un episodio de hipersensibilidad generado por la ingesta de algún alimento, se pueden ver afectadas las áreas cerebrales que desencadenan alteraciones en la función mental como ansiedad y depresión. Las alteraciones que se producen en la percepción del dolor se deben al deterioro de la red nerviosa que controla el dolor. De este modo, una alteración en la regulación de dolor genera que haya un aumento en el umbral del dolor en el paciente. (p 1275).

Finalmente con respecto a otros factores que intervienen en la aparición del SII; se mencionarán más adelante, los factores hormonales, los factores dietéticos y medioambientales en el apartado de la dieta FODMAP. Los factores hormonales están vinculados con la serotonina, para la cual según investigaciones se presenta una alteración en cuanto a su transportador que incrementa la respuesta de la misma, aumentando la actividad contráctil y la secreción intestinal, de modo que se generan cuadros de diarrea postprandal. Otras de las hormonas relacionadas con la patología son: la motilina, gastrina, colecistoquinina y grelina, sin embargo, aún continúan en estudio. (Gema *et al*, 2015, p 4).

Criterios de diagnóstico

En el siguiente apartado se tomará como referencia la autora Mearin (2016) para mencionar los aspectos relacionados con los criterios de diagnóstico del SII. En cada párrafo se estará indicando el número de página de la cual se tomó cada idea.

Los criterios diagnósticos del SII, al igual que otros, no son totalmente infalibles. El diagnóstico de SII requiere sentido común, atención plena por parte del médico, pruebas diagnósticas limitadas y un seguimiento minucioso. La decisión de solicitar pruebas diagnósticas depende de varios factores (p. ej., características de alarma, trastornos concomitantes, ausencia de respuesta al tratamiento, coste de las pruebas, cobertura del seguro, etc.). El objetivo de los criterios diagnósticos es aportar un marco

teórico utilizable inmediatamente y que pueda aplicarse con facilidad, teniendo en cuenta que ninguna prueba ni definición individual es perfecta. (p 121-122).

Dado que, como se ha venido mencionando el SII es un trastorno gastrointestinal que presenta una sintomatología crónica que puede variar de severidad y tipo a lo largo del tiempo, en muchos casos genera que los médicos y pacientes demuestren duda e inseguridad en cuanto a si el diagnóstico es correcto. (Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010, p 6). Los criterios de diagnóstico consisten en una guía de información científica que orientan al médico y a otros profesionales en salud para determinar si un paciente padece SII, debido a que otros trastornos gastrointestinales presentan una sintomatología similar al SII. (p 122).

Un ejemplo de lo mencionado anteriormente es la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, intolerancia a la lactosa y la colitis microscópica las cuales se precisa realizar determinadas pruebas diagnósticas para establecer diferencias en cuanto a estos trastornos. Sin embargo, no es necesario realizar pruebas diagnósticas en el caso de que una gran cantidad de pacientes cumplen con los criterios de diagnóstico del SII y a que la sintomatología que presentan no se acompaña de signos de alarma. Por lo que las consultas y asistencia a las citas constantes facilitan una mayor tranquilidad al paciente. (p 122).

De acuerdo con esto, las siguientes características son consideradas signos de alarma: (Ford, Lacy y Talley, 2017, p 2567).

- ❖ Edad ≥ 50 años, sin detección previa de cáncer de colon y presencia de síntomas.
- ❖ Cambios recientes en el hábito intestinal.
- ❖ Evidencia de sangrado GI manifiesto (es decir, melena o hematoquecia).
- ❖ Dolor nocturno o paso de heces.
- ❖ Pérdida de peso involuntaria.
- ❖ Antecedentes familiares de cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal.
- ❖ Masa abdominal palpable o linfadenopatía.
- ❖ Evidencia de anemia por deficiencia de hierro en las pruebas de sangre.
- ❖ Prueba positiva para sangre oculta en materia fecal.

Finalmente, las razones por las que instituciones de salud como el comité de Roma y la Asociación Americana de Gastroenterología se encargan de establecer dichos criterios de diagnóstico es con el objetivo de disminuir la inseguridad que se genera en muchos pacientes con SII, prevenir el uso de medicamentos que no son necesarios e impedir que se presenten los efectos secundarios de los mismos, economizar pruebas diagnósticas y cirugías que no son necesarias, mantener los recursos sanitarios y a comenzar el tratamiento farmacológico y no farmacológico más adecuado. (p 161).

De acuerdo con Fosado *et al* (2011) destaca que el diagnóstico del SII establecido debe ser positivo y no de exclusión, es decir que, durante su evaluación no es necesario realizar una gran cantidad de estudios o pruebas. (p 297). Actualmente el diagnóstico del SII se realiza con la evaluación del cumplimiento o no con los criterios clínicos establecidos por Roma IV, sin embargo antes de indicar cuáles son estos criterios, en la tabla 2 se mencionan los criterios que desde la antigüedad se han venido tomando en cuenta para el diagnóstico del SII. Siendo los criterios de Manning el primero de ellos, publicado en 1878, pasando por los criterios de Roma en sus tres diferentes versiones. (p 124).

Tabla 2. Criterios diagnóstico usados para definir el SII.**Criterios de Manning**

Tres o más de los siguientes síntomas:

1. Alivio del dolor con la defecación
2. Inicio del dolor asociado con deposiciones más frecuentes
3. Inicio del dolor asociado con deposiciones menos consistentes
4. Eliminación de moco
5. Sensación de evacuación incompleta con la defecación
6. El paciente refiere distensión abdominal visible

Criterios de Kruis

1. Preguntas completadas por el paciente (puntos):

- a. ¿Ha acudido a consulta por dolor abdominal? ¿Tiene ventosidades? ¿Sus deposiciones son irregulares? (+34)
- b. ¿Lleva más de 2 años con los síntomas? (+16)
- c. Describa el dolor (+23)
- d. ¿Presenta alternancia entre estreñimiento y diarrea? (+14)

2. Lista de verificación completada por el médico (puntos):

- a. Hallazgos físicos anómalos y/o anamnesis compatible con otro diagnóstico distinto del síndrome del intestino irritable (-47)
- b. Velocidad de sedimentación globular > 20 mm/2 h (-13)
- c. Leucocitosis > 10.000 (-50)
- d. Hemoglobina: mujeres < 12 g, hombres < 14 g (-98)
- e. Antecedentes de sangre en las heces (-98)

Criterios de Roma I

1. Dolor o molestias abdominales continuas, que:

- a. Mejoran con la defecación, y/o
- b. Se asocian con alteración de la frecuencia de las deposiciones, y/o
- c. Se asocian con alteración de la consistencia de las deposiciones

+

2. Dos o más de los siguientes, \geq 25% de las veces:

- a. Alteración de la frecuencia de las deposiciones
- b. Alteración de la forma de las deposiciones
- c. Alteración de la evacuación (fuerza, necesidad imperiosa o tenesmo), *más*
- d. Eliminación de moco
- e. Sensación de plenitud o distensión abdominal

Criterios de Roma II

1. Dolor/molestias abdominales, *más*

2. Dos o más de los siguientes (\geq 12 semanas en el último año)

- a. Mejoran con la defecación
- b. Asociados con cambios en la frecuencia de las deposiciones
- c. Asociados con cambios en la forma de las heces

Criterios de Roma III

1. Dolor/molestias abdominales de repetición (\geq 3 días/mes en los últimos 3 meses), *más*

2. Dos o más de:

- a. Mejoran con la defecación
- b. Asociados con cambios en la frecuencia de las deposiciones
- c. Asociados con cambios en la forma de las heces

Nota: Elaboración propia tomado de Mearin, 2016, p 125.

En relación con lo anterior, es importante destacar que a pesar de todas las posibles imperfecciones, los criterios que actualmente son aceptados y reconocidos por las agencias de salud reguladoras como la FDA, las empresas farmacéuticas y la mayor cantidad de los investigadores son los criterios de Roma, los cuales a lo largo de 15 años han acordado tres versiones. (p 126). Los tres primeros criterios de Roma se observan en la tabla 2, sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, hoy en día el diagnóstico del SII se basa en la versión número cuatro publicada en mayo del año 2016. (Gutiérrez, 2016, p 21). Dichos criterios se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII.

Los criterios de diagnóstico según lo establecido por Roma IV son:

Dolor abdominal recurrente (que es el síntoma predominante), al menos un día por semana en promedio, en los últimos 3 meses, asociado con 2 o más de los siguientes criterios:

1. Relacionado con la defecación.
2. Asociado a un cambio en la frecuencia de las heces.
3. Asociado a un cambio en la forma (aspecto) de las heces.

Nota: Elaboración propia, tomado de Sebastián, 2017, p 466.

Además de los criterios expuestos anteriormente, existen algunas pruebas que permiten determinar la presencia del SII en un paciente. A continuación se menciona un resumen de los aspectos más relevantes tomados de la autora Mearin (2016).

Identificación de Biomarcadores.

Actualmente existe un gran interés por identificar biomarcadores que intervienen la fisiopatología del SII con el propósito de mejorar el diagnóstico y desarrollar fármacos que actúen directamente en el órgano diana. Lo anterior, es complicado debido a la diversidad de síntomas que acompañan la enfermedad. No obstante, según investigaciones realizadas se ha propuesto que el tránsito colónico y los ácidos biliares fecales son de utilidad para el seguimiento marcador del SII. Además, otros biomarcadores que relevan la condición inflamatoria es la calprotectina, la velocidad

de sedimentación globular y la proteína C reactiva que permiten distinguir entre enfermedad intestinal orgánica y no orgánica. (p 126).

Pruebas diagnósticas.

El diagnóstico del SII se basa en cuatro puntos clave: la anamnesis, la exploración física, pruebas de laboratorio mínimas y colonoscopia en caso necesario. La anamnesis valora aspectos clínicos con respecto al dolor y su duración, asociados al hábito intestinal que el paciente manifiesta y se ajusta a lo indicado en la escala de Bristol para lograr clasificar el tipo de SII. Con respecto a las pruebas de laboratorio las principales son: Pruebas serológicas de celiaquía, examen de heces que determina si hay presencia de bacterias o parásitos, calprotectina fecal y en caso que esté indicado examen de tiroides y PCR. Además se debe de determinar la presencia de aspectos psicosociales y otros trastornos gastrointestinales. (p 128).

Clasificación

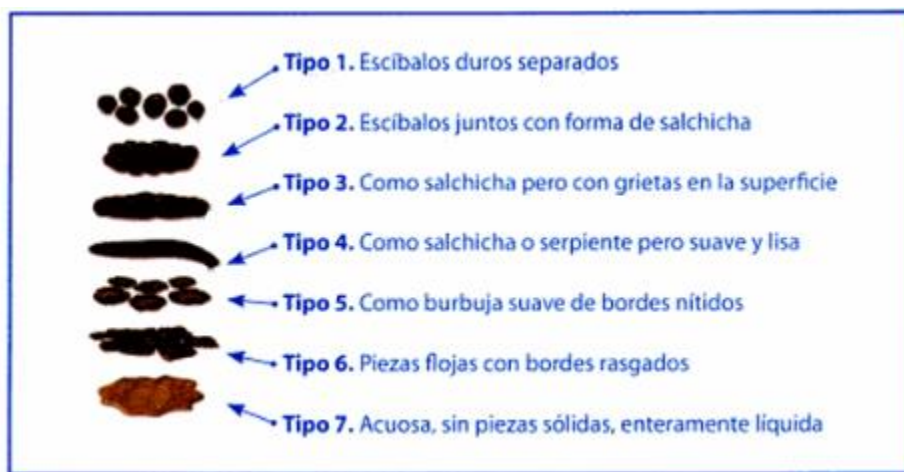
La clasificación de los subtipos del SII se determina con base en el hábito intestinal que manifieste el paciente y a la forma o consistencias que adoptan las heces según lo representado en la escala de Bristol. Figura 7. (Sebastián, 2016, p 466). La forma que adquieren las heces brinda una idea del tiempo de tránsito colónico. Así mismo, la clasificación del SII en la actualidad se establece según los criterios de Roma IV en donde consideran la consistencia de las heces según la tabla mencionada anteriormente. (Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010, p 14). A continuación se indica la subclasificación del SII y sus características más importantes.

Según Sebastián (2016) el SII presenta las siguientes cuatro variantes:

1. **SII con predominio de estreñimiento (SII-E):** más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces con forma tipo 1 o 2 de Bristol, y menos de una cuarta parte, heces con forma 6 o 7.
2. **SII con predominio de diarrea (SII-D):** más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces con forma tipo 6 o 7 de Bristol, y menos de una cuarta parte, heces con forma 1 o 2.

3. **SII con hábito intestinal mixto (SII-M):** más de una cuarta parte (25%) de las deposiciones tienen heces con forma tipo 1 o 2 de Bristol y más de una cuarta parte, heces con forma 6 o 7.
4. **SII sin clasificar (SII-NC):** pacientes con SII cuyos hábitos intestinales no pueden ser clasificados en ninguna de las 3 categorías anteriores.

Figura 7. Escala de Bristol para la forma de las heces.



Nota: Tomado de Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010, p 6.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente el SII con predominio de estreñimiento presenta menos de tres defecaciones a la semana y deposiciones duras o en forma de pelota en donde, paciente manifiesta que durante la defecación debe de hacer un esfuerzo muy grande para expulsar el material. Contrario a esto el SII con predominio de diarrea presenta más de tres defecaciones a la semana y en cada defecación las heces son blandas e incluso acuosas, en donde incluso puede manifestar una urgencia para realizar la defecación. Finalmente el SII mixto cuando se reúnen las características de los dos tipos de SII mencionados anteriormente. (Enríquez, Schneider y Rodríguez, 2010, p 14).

Tratamiento

Tratamiento farmacológico convencional

El abordaje terapéutico que se lleva a cabo en pacientes con SII debe ser considerado como una alternativa “integral”, la cual debe de estar dirigida a promover una mejoría global de los síntomas y con esto lograr alcanzar una mejor calidad de vida. La prescripción de los medicamentos que se disponen debe de ser responsablemente, de forma que se asegure un buen perfil de seguridad en cuanto al medicamento y la dosis correcta dirigida al paciente correcto. (Troche *et al*, 2010, p 43).

El tratamiento puede establecerse en tres puntos específicos, de forma que primeramente se pretenda disminuir los síntomas más molestos como por ejemplo: el dolor abdominal y la distensión abdominal, así mismo corregir o mejorar el hábito intestinal, ya sea que sea que se encuentre alterado por la presencia de diarrea o estreñimiento y finalmente atacar directamente el o los factores que se encuentran relacionados con la fisiopatología como lo es la hipersensibilidad visceral. (Troche *et al*, 2010, p 43). Debido a que el SII es un trastorno multifactorial y a que en la actualidad no se dispone de un solo medicamento que resulte ser completamente efectivo para tratar la sintomatología, se debe de realizar un abordaje terapéutico dirigido a los distintos componentes etiológicos. (Gómez, 2008, p 39).

De acuerdo con lo anterior, los grupos farmacológicos utilizados con mayor frecuencia como terapia convencional para el SII está compuesto por los antiespasmódicos, antidiarreicos, laxantes, analgésicos viscerales y antiflatulentos. Adicionalmente, se ha demostrado que en los últimos tiempos el uso de grupos farmacológicos como los antibióticos, probióticos, agentes que ejercen su acción sobre los receptores serotoninérgicos y sobre los canales de cloro es eficaz para el control del SII. (Troche *et al*, 2010, p 43). También, se menciona que, la fibra, modificadores y coadyuvantes al mantenimiento de la microbiota intestinal como prebióticos, analgésicos narcóticos y no narcóticos ejercen un beneficio sobre las manifestaciones de este trastorno y deben de ser elegidos de acuerdo con el síntoma predominante en cada episodio. (Fox y Muniraj, 2016, p 834). Tabla 4.

Tabla 4. Farmacoterapia en el SII.

Tratamiento	Beneficio	Efectos adversos comunes
Medicamentos sin receta		
Fibra: Psyllium	Efectivo para el SII con estreñimiento.	Hinchazón, gas.
Laxantes	Beneficioso para el estreñimiento en el SII, pero no síntomas globales.	Hinchazón, gases, calambres, diarrea.
Antidiarreico: Loperamida	Beneficioso para la diarrea en IBS-D, pero no los síntomas globales.	Estreñimiento
Probióticos	Beneficio poco claro.	Similar a placebo
Antiespasmódico: Aceite de menta	Beneficioso para los síntomas globales y calambres.	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Medicamentos con receta		
Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la receptación de serotonina y norepinefrina.	Mejora los síntomas globales y el dolor.	Ojos / boca secos, sedación, Estreñimiento.
Antiespasmódicos	Algunos mejoran los síntomas globales y el dolor.	Ojos secos / boca, sedación, estreñimiento.
Agentes que inducen la secreción: Linaclotide Lubiprostona	Mejora los síntomas globales abdominales y síntomas de estreñimiento.	Náusea, diarrea.
Antibióticos: Rifaxamina	Mejorar el abdomen global y síntomas de estreñimiento.	Similar al placebo
Antagonistas 5-HT3 Alosterón Ondansetron	Mejoran el abdomen global y síntomas de estreñimiento.	Estreñimiento, raramente colitis isquémica.
Eluxadolina	Mejora el dolor abdominal y diarrea.	Estreñimiento, náuseas, rara vez pancreatitis.

Nota: Elaboración propia, tomado de Fox, 2016, p 835.

Debido a que el SII se caracteriza por una alteración en el hábito intestinal y a que el tratamiento de elección correcto se dirige a actuar sobre el síntoma predominante, hoy en día las guías para trastornos gastrointestinales recomiendan el uso de laxantes o agentes de carga y antidiarreicos en caso de estreñimiento o diarrea, respectivamente. (Chang.2014, 2505). Sin embargo, previo a la instauración de un tratamiento farmacológico los médicos recomiendan iniciar con restricciones dietéticas y complementos de fibra, ya que como se ha mencionado, la ingesta de muchos alimentos se encuentra asociado a la exacerbación o instauración de muchos síntomas. No obstante, a pesar de esto muchos pacientes no responden al tratamiento inicial. (Goodman y Gilman, 2014, p861).

De la misma manera, se ha sugerido la intervención con agentes que actúan sobre la serotonina, debido a que dicho neurotransmisor participa en el desarrollo de sensibilización de neuronas nociceptoras en enfermedades inflamatorias. Lo anterior ha permitido que se lleve a cabo el desarrollo de moduladores que actúan a nivel de ciertos receptores, un ejemplo de esto corresponde los antagonistas de receptores 5HT₃, como el alosetrón. (Goodman y Gilman, 2014, p861).

A continuación, se realizará una descripción de estos fármacos en cuanto a su mecanismo de acción, efectos secundarios, contraindicaciones, dosis recomendadas y efectividad de los mismos.

a) Antiespasmódicos.

Los antiespasmódicos funcionan como una terapia frecuentemente utilizada en el tratamiento del SII ya que son eficaces para reducir las contracciones que se generan a lo largo del intestino delgado y grueso debido a los estímulos internos o externos que lo inducen. Disminuyen de dolor abdominal y calambres, principalmente en aquellos pacientes que presentan dichos eventos después de ingerir alimentos o que se presentan de forma inesperada y esporádica. (Lembo, 2015, p 10). Antiespasmódicos como BO, hioscina, cimetropio, bromuro de pinaverio y dicyclomina facilitan un alivio de los síntomas característicos del SII a corto plazo. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 954).

Estos fármacos son considerados como medicamentos utilizados de primera línea en el tratamiento del dolor o malestar abdominal característico del SII y ha sido investigados durante

décadas como tratamiento base del SII, en donde los científicos y médicos se han planteado que el espasmo del músculo liso del colon se encuentra relacionado con la aparición de los síntomas de esta patología, especialmente el dolor. Debido a lo mencionado anteriormente es que, dicho trastorno inicialmente fue denominado como “colon espástico”. (Ford *et al.* 2014, p 13). Así mismo, Chey, Kurlander y Eswaran, 2015 mencionan que, “estos medicamentos pueden ser los mejores adecuado para calambres abdominales posprandiales y heces blandas”. (p 954).

Mecanismo de acción.

Los antiespasmódicos se caracterizan por ser un grupo de fármacos que “previenen o interrumpen la contracción dolorosa e involuntaria (espasmo) del músculo liso intestinal, uno de los mecanismos referidos en la génesis del dolor en patologías gastrointestinales”. (Hani, 2014, 57). Al mismo tiempo, estos fármacos “reducen la motilidad y las secreciones, por lo tanto, alivian el dolor abdominal y la diarrea”. (Fox y Muniraj, 2016, p 837). Los antiespasmódicos, también llamados espasmolíticos, han demostrado una mayor eficacia sobre los síntomas del SII, principalmente el dolor y la distensión abdominal en comparación con placebo. (Mearin *et al.*, 2016, p 349).

Los antiespasmódicos inhiben la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos, o mediante el bloqueo de canales de calcio, en el músculo liso gastrointestinal (GI). Como clase, los antiespasmódicos se han usado en el tratamiento de SII durante muchos años, sobre la base de que un subgrupo de pacientes con SII tiene una contractilidad anormal de Músculo liso gastrointestinal y tránsito gastrointestinal alterado ya que esto contribuye al dolor y a las alteraciones en alteraciones en el hábito intestinal. (Camilleri y Ford, 2017, p 3).

Así mismo, la eficacia que cada uno de estos fármacos presenta de forma individual es variable, y muchas veces la interpretación de los resultados que se obtienen en distintos estudios clínicos realizados con ellos, se vuelve difícil de interpretar. (Mearin *et al.*, 2016, p 349). Lo anterior se debe a que, en la actualidad existen muy pocos estudios clínicos que evalúan la eficacia de los fármacos que se incluyen en este grupo. No obstante, se puede destacar que de los estudios clínicos que se han realizado para los fármacos que conforman este grupo, el BO en 5 ensayos y la hioscina

en 3 ensayos han evidenciado una mayor eficacia sobre las manifestaciones de esta enfermedad. (Mearin *et al*, 2017, p 186).

De la misma manera, también se ha demostrado que otros fármacos como el Bromuro de Cimetropium, el Bromuro de Pinaverio y el Hidrocloruro de dicitlo-mina ejercen un cierto beneficio sobre la enfermedad. Sin embargo, se debe de tener en cuenta la diversidad de los estudios y que otros fármacos no han demostrado mayor evidencia en comparación con placebo en cuanto a su eficacia. (Mearin *et al*, 2017, p 186). Los antiespasmódicos usados con mayor frecuencia para tratar el SII con diarrea son Dicitlomina, Hioscina y L-Hiosciamina, debido al efecto relacionado con el estreñimiento que pueden inducir, sin embargo, pueden ser usados como agentes complementarios del SII con estreñimiento, lo cual no es muy recomendado. (Fox y Muniraj, 2016, p 837)

Tabla 5. Clasificación de los antiespasmódicos.

1. Agentes relajantes directos del músculo liso
<ul style="list-style-type: none"> • Mebeverina • Trimebutina • Derivados de la papaverina
2. Agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos derivados de la escopolamina
<ul style="list-style-type: none"> • Butilioscina • Hioscina • Hiosciamina • Levsina • Dicitloverina (dicitlomina) • Butilescopolamina • Bromuro de cimetropio • Bromuro de propantelina
3. Agentes anticolinérgicos, antimuscarínicos o antagonistas del calcio derivados de amonio
<ul style="list-style-type: none"> • Bromuro de otilonio • Bromuro de prifinio
4. Agentes bloqueadores de los canales del calcio
<ul style="list-style-type: none"> • Bromuro de pinaverio • Citrato de alverina • Fenoverina • Rociverina • Pirenzepina • Aceite de menta o menta piperita

Nota: Tomado de Troche *et al*, 2010, p 45.

Los fármacos que conforman el grupo de antiespasmódicos en general son: Mebeverina, Trimebutina, Pirenzipina, Alverina, Rociverina, Propinox, BO, Bromuro de pinaverio, Hioscina, Bromuro de cimetropio, Dicyclomina, Fenoverina, Derivados de la papaverina, Butilhioscina, Bromuro de propanetelina, Butilescopolamina, Hiosciamina, Levocina y el Aceite de menta o Menta Piperita. (Troche *et al*, 2010, p 45). Tabla 5. Son clasificados de acuerdo con su mecanismo de acción, los cuales se distinguen en 3 clases principales: relajantes directos del músculo liso, antagonistas de canales de calcio y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos. (Mearin *et al*, 2017, p 186). Las características de cada uno de ellos se mencionan a continuación.

Relajantes directos del músculo liso.

El mecanismo de acción para este grupo de fármacos se basa en que, “actúan sobre las miofibrillas del músculo liso del aparato digestivo, reducen el tono y el peristaltismo y alivian los espasmos intestinales sin alterar de forma sustancial la motilidad gastrointestinal”. (Troche *et al*, 2010, p 45). La mebeverina, trimebutina y los derivados de la papaverina pertenecen a este grupo de medicamentos. La mebeverina y la trimebutina no demostraron efectos significativos sobre las manifestaciones del SII en un estudio y en tres estudios respectivamente, aunque la cantidad de pacientes con los que se llevó a cabo fueron muy pocos, por lo que dicho resultado no es muy confiable. (Ford *et al*. 2014, p 12)

Antagonistas de canales de calcio.

Primeramente es importante recordar que, el calcio es un elemento vital para que se lleven a cabo distintas funciones en el organismo tal y como lo es la contracción muscular. Lo anterior se lleva a cabo cuando el calcio se une a sus receptores, para los cuales se han descrito seis tipos funcionales de canales de calcio entre ellos los de tipo T y L. El primero de ellos se caracteriza por ser un receptor de bajo umbral, mientras que el segundo de ellos se caracteriza por ser receptores de bajo umbral, lo que quiere decir que requiere de una gran despolarización para su activación. Los canales de tipo T son menos estudiados que los de tipo L y su función se encuentra relacionada con la actividad rítmica y la entrada de calcio con potenciales negativos. (Mendel *et al*, 2010, p 333-332).

Por otro lado, los canales de calcio tipo L se encuentran ampliamente distribuidos y constituyen la principal entrada de los iones de calcio a las células miocárdicas, esqueléticas y liso. (Mendel *et al*, 2010, p 333-332). En relación con lo anterior, el mecanismo de acción de los antagonistas de canales de calcio se fundamenta en que, estos evitan la entrada del calcio a las células del músculo liso en el intestino, de modo que, se genera una alteración entre la unión del calcio y sus receptores desencadenando la relajación del músculo liso intestinal, lo cual es de utilidad ya que como se ha venido mencionando el SII se caracteriza por la aparición de eventos espasmódicos dolorosos. (Hani, 2014, p 57).

A causa de lo mencionado anteriormente, los antagonistas de canales de calcio disminuyen el reflejo gastrocólico y modifican el tránsito colónico debido a la reducción en la motilidad intestinal que generan. Así mismo, los medicamentos que conforman este grupo corresponden al Bromuro de Pinaverio, BO, Alverina, Fenoverina, Rociverina y Pirenzepina. (Troche *et al*, 2010, p 45). En este punto, resulta oportuno indicar que, al realizar un tratamiento prolongado con BO, existe una menor posibilidad de recurrencias de los síntomas a largo plazo, lo cual se demostró en los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico aleatorizado realizado para este fármaco. (Mearin *et al*, 2016, p 350).

TI y como se observa en la tabla 5 el aceite de menta es un agente antiespasmódico perteneciente al grupo de los antagonistas o bloqueadores de los canales de calcio, el cual ejerce su efecto mediante la reducción en la entrada del calcio a las células del músculo liso en el intestino. (Lembo, 2015, p 15). Adicional a sus propiedades espasmolíticas, el aceite de menta se ha vinculado con la modulación en el dolor al efecto que produce sobre la disminución de la hipersensibilidad visceral. (Mearin *et al*, 2017, p 186). El mentol es el principio activo que contiene el aceite menta y este puede ser extraído de la *Mentha X piperita L* por medio de una destilación. El mentol es la sustancia que funciona como bloqueador de los canales de calcio, cuyo efecto farmacológico es similar al de los compuestos dihidropiridínicos. (Troche *et al*, 2010, p 49).

Su modo de acción está dirigido a producir una relajación del esfínter esofágico inferior, de modo que se produce un alivio de los síntomas vinculados con la dispepsia. Así mismo, el mentol disminuye los espasmos que se generan en el colon durante distintos análisis que se realizan como la colonoscopia y el enema baritado. (Troche *et al*, 2010, p 49). El aceite de menta es eficaz para proporcionar una mejoría global en cuanto a los síntomas del SII y el dolor abdominal. Sin

embargo, se ha asociado a que puede producir acidez estomacal o reflujo gastroesofágico. Actualmente, se dispone de un aceite de menta de liberación lenta que permite una reducción de los efectos secundarios y que ejerza su efecto de forma más paulatina. (Lembo *et al*, 2015, p 11).

Otro de los mecanismos de acción por el cual los antiespasmódicos actúan relajando el músculo liso es mediante el bloqueo de receptores de taquicinina y de neuroquinina (NK2), los cuales pertenecen a la familia de proteínas G y son activados por taquicininas endógenas entre ellas la sustancia P. Dicha sustancia actúa como neurotransmisor encargada de la regulación de otras moléculas y como hormona participa en la contracción de espasmos del músculo liso. (Jiménez, 2008, p 8 y 14).

Agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos.

El mecanismo de acción de los antiespasmódicos anticolinérgicos se basa en que, estos evitan la unión de la ACh a los receptores muscarínicos de las células. Este tipo de receptores se encuentran expresados en una gran cantidad de órganos en el cuerpo humano, sin embargo, en esta ocasión es de interés mencionar el efecto que ejercen sobre el sistema digestivo. De acuerdo con lo anterior estos fármacos, disminuyen las contracciones intestinales y el dolor abdominal debido a la inhibición en la actividad motora en distintos órganos a cargo de las funciones digestivas, lo cual se debe a una disminución en la prolongación, y frecuencia de las contracciones peristálticas (Godman y Gilman, 2014, p 149).

Dentro de este grupo se encuentran la Butilhioscina, Hioscina, Hiosciamina, Butilescopolamina, Atropina, Bromuro de Cimetropio, Diciclomina y Levocina. (Troche *et al*, 2010, p 49). De acuerdo con lo anterior, la hioscina es uno de los anticolinérgicos usados con mayor frecuencia, y se caracteriza por ser un “alcaloide de la belladona cuyas propiedades farmacológicas se deben a sus efectos anticolinérgicos, que lo hacen efectivo en la disminución de la frecuencia e intensidad de los movimientos de tipo espasmódicos en el tracto gastrointestinal” (Hani, 2014, p 59). Así mismo, la Atropina se caracteriza por producir una disminución de la secreción salival, bronquial y sudorípara, aunque sea administrada a dosis bajas. (Goodman y Gylman, 2014, p 859).

En relación con esto, al iniciar un tratamiento con dicho medicamento se obtienen una gran cantidad de efectos secundarios ya que se requieren de dosis altas para ejercer un efecto sobre la

motilidad intestinal. Además, la aparición de efectos secundarios por la administración de la atropina aumenta debido a que posee una muy baja afinidad por receptores muscarínicos al igual que los demás anticolinérgicos, ya que ninguno de estos posee afinidad completa por este tipo de receptores. Incluso, si la cantidad de ACh se eleva, la acción de la atropina podría verse alterada debido a que su modo de acción se da de forma competitiva. (Goodman y Gylman, 2014, p 859).

Antiespasmódicos en combinación

Actualmente, en el mercado nacional e internacional se dispone de combinaciones entre antiespasmódicos del músculo liso con antiflatulentos como Simeticona y Dimeticona. Estas son de utilidad ya que funcionan como tensoactivos reduciendo el tamaño o eliminando las burbujas de aire que puede estar presentes en el intestino y son las encargadas de producir los cuadros de gases y la sensación de distensión abdominal. Uno de los antiespasmódicos combinados es el Bromuro de Pinaverio con Simeticona, en una dosis de 100 mg y 300 mg respectivamente. El cual ha demostrado una mejoría en cuanto a la disminución del dolor, consistencia y frecuencia de las heces, mejoría en las manifestaciones asociadas a la dispepsia.

Efectos secundarios.

Con respecto a las reacciones adversas que pueden producir los antiespasmódicos, es importante destacar que, estos eventos ocurren de distintas maneras en todas las personas, ya sea que en algunas se observe o no dicha manifestación, así mismo puede ocurrir que en algunos pacientes se presenten con una mayor prevalencia que en otras. Esto es debido a que, cada organismo responde de diferente manera, ya sea por su genética u otros factores que inducen la aparición de estos eventos. De este modo, las reacciones adversas que han demostrado producir los antiespasmódicos en general son de tipo leve, donde los más frecuentes son: xerostomía, mareos y alteración en la visión.

Sin embargo, los agentes anticolinérgicos han producido eventos más complicados en comparación con los otros grupos, como: estreñimiento, retención urinaria, alteraciones visuales y xerostomía. (Mearin *et al*, 2017, p 186). Con respecto a los agentes relajantes directos del músculo

destaca que, los efectos secundarios que pueden producir son muy raros, como cefalea y mareo. (Hanni, 2014, p 57). Finalmente, los bloqueadores de canales de calcio han demostrado náuseas, exantema, diarrea y xerostomía. No obstante, se han reportado casos de reacciones adversas mayores como miositis y rabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria para la fenoverina. (Troche *et al*, 2010, p 45).

Contraindicaciones.

Las contraindicaciones de estos se encuentran dirigidos específicamente a los antagonistas muscarínicos lo cual es explicado por su modo de acción sobre el bloqueo que ejerce sobre estos receptores. La obstrucción urinaria, obstrucción gastrointestinal y glaucoma son las principales contraindicaciones que se establecen para este grupo. (Goodman y Gilman, 2014, p 154).

b) Antiflatulentos.

“Los gases son una molestia gastrointestinal común, pero relativamente vaga, que se utiliza para referirse no solo a flatulencia y eructos, si no a meteorismo o plenitud”. (Goodman y Gilman, 2014, p 868). De acuerdo con esto, los antiflatulentos han sido moléculas diseñadas para disminuir la producción de gases que desencadenan la sensación de distensión abdominal. Dentro de este grupo se mencionan 3 sustancias importantes, las cuales son: simeticona, dimeticona y carbón activado. (Troche *et al*, 2010, p 49).

Mecanismo de acción.

La Simeticona “consiste en una combinación de polímeros de siloxano, la cual se encuentra consolidada con dióxido de silicio, consiste en un líquido no soluble e inactivo”. (Goodman y Gilman, 2014, p 868). Su mecanismo de acción se encuentra basado en la destrucción de las burbujas de aire mediante la producción de una cubierta delgada en el área superior, el cual funciona como tensoactivo. También es llamada dimeticona y es útil para la expulsión de gases del tubo digestivo ya que:

Previene formación de gases en el tubo digestivo y facilita la eliminación de estos. Actúa en forma directa sobre las burbujas gastrointestinales al desintegrarlas o prevenir su formación, ya que disminuye la tensión superficial del moco gastrointestinal y evita la retención de gases, la flatulencia, la timpanización y el meteorismo. (Troche *et al*, 2010, p 49).

El carbón activado interviene en la adsorción de gases que se encuentran en el intestino, esto quiere decir que atrae y retiene en su superficie dichas burbujas, las cuales se eliminan al momento en que se expulsan las heces. De modo que, dicha función erradica la distensión abdominal y el meteorismo. Resulta importante mencionar que, el meteorismo resulta de distintas irregularidades en cuanto al reflejo de distensión y consecuentemente la propulsión del gas, sin embargo, no se conoce exactamente los mecanismos que intervienen en su fisiopatología. (Troche *et al*, 2010, p 49).

Dosis.

La Simeticona se recomienda administrar una dosis de 300 mg cada doce horas al momento de la ingesta de los alimentos. (Troche *et al*, 2010, p 49).

Efectos secundarios.

Se ha reportado que, para el caso de la Dimeticona combinada con Bromuro de Pinaverio puede llegar a producir diarrea. En el caso del carbón activado, se han reportado efectos secundarios como diarrea, estreñimiento, vómitos y producir heces negras u oscuras. Además, altera absorción de distintos medicamentos si se administran de forma simultánea. (Troche *et al*, 2010, p 49).

Contraindicaciones

No se recomienda el uso de la simeticona en paciente que tenga una obstrucción intestinal, ya que pueden llegar a producir estreñimiento. Así mismo el carbón activado está prohibido administrar en pacientes que presentan un descenso o desaparición del movimiento intestinal debido a perforación, oclusión o sangrado digestivo. (Troche *et al*, 2010, p 49).

c) Antidiarreicos: Loperamida.

Los antidiarreicos son fármacos de elección en pacientes que presentan una variante del SII con predominio de diarrea. (Gómez, 2008, p 39). Con base en esto, la literatura indica que, los medicamentos utilizados frecuentemente como tratamiento de la diarrea corresponde a los opioides, los cuales actúan a través de distintas vías; entre ellas cabe mencionar la acción que ejerce sobre distintos que se encuentran expresados a lo largo del tracto digestivo en los nervios entéricos, células epiteliales y musculo como los son los receptores opioides de tipo μ y delta. Tal y como se mencionó anteriormente, los receptores μ y delta están a cargo de producir efectos sobre la motilidad y secreción respectivamente y en conjunto, los dos regulan la absorción intestinal. (Goodman y Gylman, 2014, p 859).

Mecanismo de acción

La Loperamida se caracteriza por ser un compuesto sintético opioide que actúa como agonista de receptores μ con efectos poco frecuentes sobre el SNC. Su efecto antidiarreico se debe a dos mecanismos importantes: primeramente se debe a la estimulación directa sobre la absorción de agua a lo largo del intestino y seguidamente su acción se refleja en la disminución de la motilidad intestinal. (Chang, 2014, 2505). Es un fármaco administrado por vía oral y “es de 40 a 50 veces más potente que la morfina como antidiarreico”. Su efecto se ejerce mediante una prolongación en el tiempo del tránsito intestinal (delgado) y de la boca al ciego, así mismo acrecienta el tono del esfínter anal. (Goodman y Gylman, 2014, p 859).

La Loperamida es el único antidiarreico recomendado y aprobado por la FDA para el tratamiento del SII con síntoma predominante de diarrea, el cual es eficaz para disminuir los cuadros diarreicos, mejorando la consistencia de las heces y urgencia en las deposiciones sin tener efecto sobre el dolor o sobre los síntomas generales característicos del SII. (Lembo, 2015, p 10). Así mismo, la loperamida ayuda a disminuir el volumen fecal, por lo que es utilizado como primera línea del tratamiento del SII con diarrea y puede ser utilizado como profilaxis en caso de que se prevea un cuadro de este tipo. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 954).

Dosis.

Dado que el SII es un trastorno que puede afectar a niños y a adultos se han establecido pautas posológicas de acuerdo con la capacidad de cada uno de ellos, en donde la dosis recomendada en pacientes adultos es de 4 mg al momento de comenzar la terapia y posterior a esto se recomienda la administración de 2 mg después de cada deposición, sin exceder 16 mg durante el día. Si una vez instaurado el tratamiento no se observa mejoría en cuanto al cuadro diarreico alrededor de las 48 horas, se debe de abandonar la administración del mismo. Con respecto a la dosis recomendada a los niños, no se recomienda administrar en niños menores de 2 años y posterior a esta edad se puede administrar de la siguiente manera: (Goodman y Gylman, 2014, p 859).

- Niños 2-5 años 3 mg al día.
- Niños 6-8 años 4mg al día.
- Niños 8-12 años 6 mg al día.

Efectos secundarios.

La loperamida no posee capacidad adictiva, sin embargo, si es usado en dosis por encima de las recomendadas puede llegar a producir depresión del SNC principalmente en niños e íleo paralítico. (Goodman y Gylman, 2014, p 859). “Es un derivado sintético de la piperidina con menores efectos secundarios, sin embargo se han presentado casos de xerostomía, estreñimiento, náusea, vómito, somnolencia, retención urinaria y, en casos extremos, megacolon tóxico”. (Troche *et al*, 2010, p 53).

Contraindicaciones.

Debe de ser utilizado con precaución en personas que padecen de enfermedad intestinal inflamatoria activa cuya afectación se encuentra en el colon, a fin de que se pueda evitar la aparición de una complicación mayor como megacolon tóxico. (Goodman y Gylman, 2014, p 859).

d) Laxantes.

Tal y como se mencionó anteriormente, el SII con variante de estreñimiento puede ser considerado como tal, en caso de que el dolor y la distensión abdominal se encuentre asociado con una defecación esporádica, con esfuerzo en el acto y acompañado de heces duras. (Troche *et al*, 2010, p 49). La poca ingesta de fibra dietética, fármacos, desequilibrios hormonales, alteraciones neurogénicas y patologías sistémicas juegan un papel importante en el desarrollo del estreñimiento. (Goodman y Gilman, 2014, p 853).

“Los laxantes alivian el estreñimiento y favorecen la evacuación del intestino mediante los siguientes efectos: (Goodman y Gilman, 2014, p 854).

- a. Incrementando la retención de líquido intestinal por mecanismos hidrófilos u osmóticos.
- b. Disminuyendo la absorción neta de líquidos por efectos en el transporte de líquidos y electrolitos en el intestino delgado y el colon,
- c. Alterando la motilidad por inhibición de las contracciones

Estos medicamentos se suelen clasificar de distintas maneras, ya sea por su modo de acción, propiedades químicas y por la pauta de los resultados producidos de acuerdo con el régimen de dosificación que se prescriba. En esta investigación se clasificarán de acuerdo con el modo de acción. (Troche *et al*, 2010, p 50).Tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de los laxantes.

Mecanismo de acción	Agentes
Fibra y formadores de bolo	Fibra insoluble: salvado de trigo, fibra de maíz, metilcelulosa Fibras solubles: psyllium, ispaghula, poliacarbófilo
Osmóticos	Iones: sales de magnesio (hidróxido, sulfato y citrato), sodio (fosfato y sulfato), tartrato de potasio. Disacáridos-alcoholes: lactulosa, lactosa, sorbitol Glicerina Polietilenglicol
Estimulantes	Emolientes: docusato Derivados del difenilmetano: fenoltaleína, bisacodilo, picosulfato de sodio Antraquinonas: senósidos

	Ácido ricinoleico: aceite de castor
Lubricantes	Aceite mineral Parafina
Agentes estimulantes de la peristalsis	Agonistas colinérgicos: betanecol, neostigmina Agonistas 5-HT4: cisaprida, tegaserod Antagonistas opiáceos: naloxona, naltrexona Análogos de prostaglandinas: misoprostol Procinéticos: eritromicina
Otros	Orlistat, colchicina

Nota: Tomado de (Troche *et al*, 2010, p 50).

De acuerdo con lo que se observa en la tabla 6, dentro de la categoría de “otros” se incluyen fármacos cuya acción se ejerce a nivel neuromuscular, los cuales no han sido indicados para el estreñimiento, sin embargo, se ha podido observar que ejercen un efecto sobre la aceleración de la defecación para facilitar la expulsión de las heces, denominado efecto catártico. Estos medicamentos corresponden a la colchicina y el orlistat, no obstante, no existe evidencia de investigaciones en las que se haya empleado como terapia farmacológica del SII con estreñimiento. (Troche *et al*, 2010, p 50).

Los laxantes con efecto osmótico y estimulante:

Aumentan la actividad de la NO sintasa y la biosíntesis del factor activador de plaquetas en el intestino. El factor activador de plaquetas es un mediador proinflamatorio de fosfolípido que estimula la secreción colónica y la motilidad del tubo digestivo. El NO también puede estimular la secreción intestinal e inhibir las contracciones segmentarias del colon, favoreciendo de esta manera la laxación. Los fármacos que reducen la expresión de NO sintasa o su actividad pueden evitar los efectos laxantes del aceite de ricino, cáscara sagrada y bisacodilo (pero no senna) así como el sulfato de magnesio.

Mecanismo de acción

Los laxantes osmóticos se caracterizan por ser compuestos con una absorción limitada, cuya acción se ejerce debido a la retención de agua en el espacio intestinal. Los laxantes osmóticos usados con mayor frecuencia son: el polietilenglicol, la lactulosa, sales de magnesio e hidróxido como el citrato de magnesio, el sulfato de magnesio y fosfato de sodio. (Ford *et al*, 2014, p 17).

Los laxantes osmóticos son útiles para corregir el estreñimiento y la consistencia de las heces, sin embargo, no se produce un efecto positivo sobre el dolor y la distensión abdominal. (Mearin *et al*, 2017, p 184). El polietilenglicol consiste en un laxante osmótico, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del estreñimiento esporádico, pero no ha sido evaluado en pacientes con SII variante estreñimiento. (Ford *et al*, 2014, p 17).

Los laxantes estimulantes inducen la motilidad intestinal de forma directa. Al dividirse en 3 grupos se establecen propiedades para cada uno de ellos, como por ejemplo: Primeramente, los difenilmetanos modifican el tránsito de los líquidos y electrolitos de modo que, ejercen un efecto directo sobre la motilidad intestinal. Seguidamente, las antraquininas cambian el movimiento de los líquidos y electrolitos debido a la estimulación de la producción intestinal de sustancias como histamina, prostaglandinas y serotonina, lo cual produce un efecto directo sobre la mucosa intestinal. Finalmente el ácido ricinoléico actúa disminuyendo la absorción de glucosa y aminoácidos, donde al mismo tiempo interviene como secretágo del intestino en el intestino delgado y el colon. (Troche *et al*, 2010, p 51).

En general, este grupo de laxantes promueven la secreción de líquidos y electrolitos mediante el peristaltismo intestinal del colon con el fin de que se desencadene la defecación. Los compuestos que forman parte de este grupo son: el bisacodilo, senna, aceite de ricino, cáscara de ruibarbo y aloe vera. (Ford *et al*, 2014, p 18). Estos medicamentos son utilizados como tratamiento del estreñimiento crónico idiopático y actualmente no se encuentran investigaciones que respalden el uso de estos como terapia del SII con variante de estreñimiento. (Fox y Muniraj, 2016, p 834).

De acuerdo con distintas investigaciones realizadas, se ha mencionado una mayor eficacia en cuanto al estímulo de la defecación por parte del polietilenglicol, la lactulosa, el picosulfato de sodio y el bisacodilo. (Ford *et al*, 2014, p 17). Con respecto a los laxantes osmóticos mencionados anteriormente, el polietilenglicol ha demostrado poseer menos reacciones adversas que la lactulosa, en donde su uso se puede realizar por tiempos extensos de hasta seis meses de duración. (Mearin *et al*, 2012017, p 185). El polietilenglicol actúa como una alternativa de primera línea en el tratamiento del SII con estreñimiento, el cual es bien tolerado pero el uso de dosis altas puede desencadenar una exacerbación de gases y una alteración en la consistencia de las heces. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 955).

Además, Lembo, 2015 menciona que:

La terapia de primera línea para la mayoría de los pacientes con SII con estreñimiento involucra laxantes sin receta y fibra dietética. Aunque estos enfoques mejoran los síntomas relacionados con el estreñimiento, pocos han sido evaluados en ensayos clínicos de pacientes con SII con estreñimiento. (p 13).

Efectos secundarios.

La literatura indica que, el tratamiento farmacológico con laxantes de tipo osmóticos presenta efectos secundarios como dolor, distensión abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. (Mearin *et al*, 2017, p 184). Además, se han presentado muy pocos casos de reacciones de hipersensibilidad con erupción, urticaria y edema. Este grupo farmacológico de laxantes han demostrado ser compuestos con buenas propiedades de seguridad, lo cual hace que estos puedan ser usados en distintas poblaciones, como pacientes geriátricos, mujeres en estado de gestación, durante periodo de lactancia, pacientes con disfunción renal y hepática. (Mearin *et al*, 2017, p 185).

Contrario a lo anterior, Troche *et al*, 2010 menciona que “Los laxantes osmóticos con base en iones de magnesio o fosfato pueden causar alteraciones metabólicas, en particular en presencia de insuficiencia renal”. P 51. El grupo de laxantes estimulantes han presentado efectos secundarios como dolor abdominal, diarrea, náusea y vómito. (Mearin *et al*, 2012017, p 185).

Contraindicaciones.

Las sales de magnesio deben ser usadas con cuidado en pacientes con insuficiencia renal, ya que como se mencionó anteriormente se puede llegar a producir una alteración en la concentración de electrolitos debido a una hipermagnesemia. (Mearin *et al*, 2012017, p 185). Así mismo, la administración de laxantes estimulantes por un tiempo muy extenso se puede desarrollar pérdida de agua y de electrolitos, lo cual hace que su uso sea limitado en pacientes geriátricos, con insuficiencia cardiaca o en personas que se encuentran recibiendo terapia farmacológica concomitante con corticoesteroides o diuréticos. (Mearin *et al*, 2012017, p 185).

e) **Fibra.**

La fibra dietética es ampliamente recomendada como tratamiento del SII con estreñimiento en muchas de las guías. Se recomienda ingerir de forma paulatina y progresiva para evitar la aparición de la distensión abdominal. La cantidad de fibra aconsejada es de 25-30 g diarios, sin embargo, en algunas personas puede desencadenar cuadros de dolor y distensión abdominal a pesar de que está indicado para estimular la defecación y para mejorar la consistencia de las heces. (Mearin *et al*, 2016, p 345). La fibra se divide en dos grupos: la soluble y la no soluble. De estos dos tipos de fibra, la fibra no soluble se encuentra presente en las semillas y cáscaras de las futas y se ha vinculado con que puede desencadenar la aparición de inflamación abdominal sin ejercer un alivio del estreñimiento considerable. (Fox y Muniraj, 2016, p 835).

La fibra no soluble está compuesta por la pectina, las gomas y los mucílagos en donde determinadas plantas producen estos componentes que industrialmente son utilizados como formadores de bolo. (Remes *et al*, 2010, 51). Por otro lado, la fibra soluble se encuentra en alimentos como la avena, nueces, frijoles, arándanos, manzanas y el psillyum, en donde contrario a la fibra insoluble, proporciona un mayor alivio del estreñimiento. (Fox y Muniraj, 2016, p 835). Adicionalmente, Remes *et al* (2010) mencionan que: Algunos productos se emplean como formadores de bolo o suplementos como las semillas de psyllium y la metilcelulosa, mientras que otros se producen de forma semisintética como el policarbofilo de calcio. (p 51).

Mecanismo de acción.

La forma en la que la fibra actúa como laxante es mediante la retención de agua en el lumen intestinal. Esto genera un aumento en el volumen de las heces que desencadena un aumento en el tránsito intestinal y una disminución de la presión en el interior del colon. Así mismo, la fibra soluble ejerce un efecto sobre el retraso de vaciamiento gástrico debido a que produce soluciones viscosas, además se genera un retraso en la absorción intestinal debido a que se fermentan en el colon, hasta producir de forma secundaria ácidos grasos de cadena corta y gas. (Remes *et al*, 2010, p 51).

Efectos secundarios.

Tal y como se mencionó anteriormente, la fibra no soluble se encuentra vinculada con la exacerbación de los síntomas del SII como el dolor y la distensión abdominal, contrario al efecto que produce la fibra soluble como el psillyum. (Ford, Lacy y Talley, 2017, p 2573).

f) Antagonistas de receptores 5HT₃.

Dado que, como se mencionó anteriormente la serotonina juega un papel muy importante en la motilidad, secreción intestinal y sensación visceral y a que se ha visto que en la fisiopatología del SII se encuentra vinculado con esta hormona, se ha implementado de uso de fármacos que actúan en esta vía para tratar los síntomas del SII. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 954). La variedad de receptores que dependen de dicho neurotransmisor para ejercer los efectos han sido atrayentes para los investigadores ya que se convierte en una estrategia para el desarrollo de fármacos que regulen los trastornos gastrointestinales originados por este factor. (Ford *et al*, 2014, p 15).

Específicamente, el receptor 5HT₃ interviene en la estimulación de las náuseas y de los reflejos peristálticos mediante la sensibilización de neuronas medulares sensoriales y vagal. De acuerdo con esto, un antagonismo de dichos receptores resulta útil ya que permite una disminución de la contractibilidad de tracto gastrointestinal reflejado en un menor tránsito intestinal acompañado de un incremento en la absorción de líquidos. (Goodman y Gilman, 2014, p 862). Actualmente, en el mercado farmacéutico se dispone de antagonistas de receptores 5HT₃ como Alosetron y Ondansetron. (Ford *et al*, 2014, p 15).

El primero de ellos, Alosetrón se caracteriza por ser un antagonista selectivo de receptores 5HT₃ que controla el SII con variante de diarrea y hoy en día es uno de los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento del SII. (Ford *et al*, 2014, p 15). Sin embargo, en un inicio Alosetrón fue retirado del mercado debido a que indujo la aparición de estreñimiento y colitis isquémica, el cual tiempo después fue reintroducido de manera restringida bajo un plan de gestión de riesgos. Alosetrón ha demostrado ser tolerable y eficaz para tratar la diarrea que no ha cedido con otros medicamentos de forma significativa. (Fox y Muniraj, 2016, p 837).

El Ondansetron es menos potente que el Alosetrón, sin embargo, ha demostrado eficacia para mejorar la consistencia de las heces y los síntomas característicos del SII. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 954). Ondansetron es utilizado como tratamiento de las náuseas y vómito que se produce con el tratamiento de quimioterapia, radioterapia y cirugía. Actualmente no se encuentra aprobado por la FDA para el SII como Alosetrón sin embargo, en un estudio realizado presentó efectos positivos sobre la consistencia de las heces y una disminución en la urgencia de las deposiciones durante dos semanas de tratamiento. Además, no se presentaron casos de colitis isquémica. (Lembo, 2015, p 11).

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción del Alosetrón se basa en que al ser un antagonista de receptores 5-HT₃ interviene sobre la disminución del reflejo gastrocólico, reduce el tránsito intestinal del colon, disminuye la secreción de agua y cloro, reduce la distensión del colon y la sensibilidad rectal. (Remes *et al*, 2015, p 54). Por otro lado, el Ondansetron al igual que el Alosetrón es un antagonista de receptores 5HT₃ que actúa como antiemético y también reduce el tránsito intestinal del colon. (Fox y Muniraj, 2016, p 837). El efecto antiemético lo realiza, bloqueando este tipo de receptores al momento en que se libera la serotonina desde las células enterocromafines en respuesta a la quimioterapia y estimula las vías aferentes vagales. (Goodman y Gilman, 2014, p 863).

Dosis.

Según Lembo (2015):

Alosetrón inicialmente fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU (FDA) a una dosis de 1 mg dos veces al día, pero Alosetrón fue reintroducido posteriormente bajo un plan de gestión de riesgos con una recomendación más baja dosis inicial de 0.5 mg dos veces al día y una indicación más estrecha: mujeres con SII-D grave que tenían una insuficiencia respuesta a la terapia convencional. (p 11).

Así mismo, Chey, Kurlander y Eswaran, (2015) mencionan que en un estudio realizado:

Ondansetron (4-8 mg 1-3 veces por día) mejoró significativamente la consistencia de las heces, síntomas globales del SII, urgencia, frecuencia de las deposiciones e hinchazón (todas las comparaciones, P .002) pero no dolor.

Efectos secundarios.

De forma general, los antagonistas de receptores 5HT₃ han demostrado ser bien tolerados y sus efectos secundarios son muy reducidos como por ejemplo estreñimiento o diarrea, dolor de cabeza y cinetosis. (Goodman y Gilman, 2014, p 865).

g) Probióticos y prebióticos.

En condiciones normales, en el tubo digestivo se mantiene un equilibrio entre el epitelio, la flora intestinal y la función inmunitaria. En muchas ocasiones, una alteración por parte de las bacterias de tipo *Bacteroides* que residen en el colon puede inducir y prolongar la inflamación característica del SII. Adicional a esto, bacterias de tipo *Lactobacillus* actúan como elementos antiinflamatorios, lo cual altera la flora intestinal. (Goodman y Gilman, 2014, p 327).

Las bacterias comensales que habitan en el intestino han sido catalogadas como elementos desempeñan un papel muy importante en cuanto a la fisiopatología del SII. De acuerdo con la información expuesta anteriormente y a otras investigaciones se ha evidenciado que en estos pacientes existe una alteración en cuanto a su composición y actividad de dichos microorganismos. Lo anterior se puede deber a gastroenteritis bacteriana aguda, uso de antibióticos y a cambios o tipo de dieta que el paciente esté ingiriendo. (Pinto, 2017, p 449).

Los probióticos son bacterias vivas que ejercen un efecto beneficioso en la salud cuando se ingieren en cantidades considerables. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 8). Dichos microorganismos se han asociado efectos antiinflamatorios. (Zhang *et al*, 2016, p 1). También han demostrado que intervienen en la mejoría de los síntomas característicos del SII como dolor abdominal, distensión, flatulencias, inflamación, movimientos acelerados del intestino y fortalece la microbiota intestinal. (Didari, Mozaffari, Nikfar y Abdollahi, 2015, p 3074).

La calidad de resultados beneficiosos que han demostrado ejercer los probióticos han sido limitados y a su vez controversiales debido a que durante los estudios se han diseñado con una muestras de pacientes pequeñas, periodos de intervención muy cortos o la utilización de medicamentos a base de probióticos cuya cepa presenta características de inestabilidad. Además cada cepa o la combinación de varias cepas requieren un estudio clínico independiente. En actualidad los probióticos de tipo *Lactobacillus acidophilus* y otras especies de *Lactobacillus* han sido estudiados considerablemente para establecer su eficacia en el SII. (Lyra *et al*, 2016, p 10632)

De acuerdo con esto, *Lactobacillus acidophilus* ha demostrado aumentar el umbral del dolor visceral por medio de la acción a nivel de la regulación de receptores μ opioides. Otro de los probióticos estudiados es *Bifidobacterium spp.* el cual ha demostrado en dos investigaciones que mejora los síntomas abdominales relacionados con la distensión y la función intestinal. (Lembo *et al*, 2015, p 8). Sin embargo, *Bifidobacterium spp.* en combinación con *Lactobacillus acidophilus* es menos eficaz que *Lactobacillus acidophilus* solo para ejercer efectos sobre los receptores μ opioides. (Lyra *et al*, 2016, p 10632).

Además, otro estudio que investigó la eficacia de la combinación entre *Lactobacillus plantarum* y *Pediococcus acidilactici* destaca la capacidad de estos frente a supervivencia en el intestino y la capacidad de adherencia al moco del intestino, la cual fue obtenida de una gran cantidad de bacterias que producen ácido láctico. De esta forma esta combinación favorece la disminución de la inflamación y la diarrea. (Lorenzo *et al*, 2014, p 8710). En ese mismo sentido, los prebióticos funcionan como alimento de tipo carbohidrato que sirven como sustento para el desarrollo y supervivencia de los microorganismos probióticos. Como combinación de los prebióticos y los probióticos se obtienen los simbióticos y los probióticos se forman de extractos de bacterias muertas o lisas. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 8).

Finalmente, con el objetivo de aumentar la supervivencia de bacterias probióticas durante la digestión se ha planteado la fabricación de cápsulas con una tecnología moderna que consiste en la aplicación de un doble recubrimiento. El recubrimiento inicial está formado por una serie péptidos compuestos por células bacterianas seguido de una matriz de polisacáridos resistentes al gradiente de pH que se mantiene y varía a lo largo tracto gastrointestinal. Dichas formulaciones han demostrado ser eficaces para mejorar los síntomas del estreñimiento funcional, en donde además de esto, las formulaciones con doble recubrimiento han evidenciado un mayor aumento de

bacterias fecales de tipo Gram-positivas, Gram-negativas y *Bifidobacterium* en comparación con las formulaciones sin doble recubrimiento. (Han, Wang, Gu y Kim, 2016, p 2).

Mecanismo de acción.

Los probióticos constituyen una alternativa de tratamiento beneficioso para pacientes con SII debido a que, participan en la modificación de la microbiota intestinal bacteriana con el objetivo de mejorar el sistema inmunitario de la mucosa intestinal y fortalecer la función de la barrera intestinal. (Lembo *et al*, 2015, p 8). Según Mearin *et al* (2016) los probióticos:

Poseen diversas características como son la supervivencia en el tracto gastrointestinal, la adherencia al epitelio intestinal y la modulación de la flora intestinal, inhibiendo las bacterias potencialmente patógenas y produciendo diversos efectos inmunomoduladores e inmunoestimulantes, como el estímulo para la proliferación de células inmunitarias, el aumento en la actividad de las células fagocíticas o el incremento en la producción de IgA. Todo ello determina su potencial efecto beneficioso en la prevención de infecciones, especialmente por patógenos de origen intestinal, y de la translocación bacteriana. (p 349-348).

Dosis.

En el caso de la combinación formada por *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium spp* se recomienda la administración de dos tabletas masticables por día donde cada tableta contiene 1×10^8 UFC de estas cepas. (Probiotics International Ltd, 2015, párr 6). Además, la combinación de *Lactobacillus plantarum* y *Pediococcus acidilactici* se ha indicado en una dosis de una cápsula con comidas en donde cada cápsula contiene 3×10^9 UFC. (Alifarm, sf, párr 5).

Efectos secundarios.

De acuerdo con los efectos secundarios que se han presentado en distintas investigaciones que se han realizado con los probióticos, los más comunes son el dolor abdominal, astenia y

artralgia. (Bennett, 2016, p 298). Además podrían causar infecciones en pacientes inmunocomprometidos, estreñimiento y flatulencia. (Probiotics International Ltd, 2015, párr 6)

Contraindicaciones.

En pacientes que presenten hipersensibilidad a los componentes de cada formulación y aquellas personas que se encuentren inmunocomprometidos o inmunosuprimidos. Debido a la falta de estudios clínicos que respalde el uso de estos fármacos en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia se debe de consultar con el médico. (Alifarm, sf, párr.5).

h) Antidepresivos.

Existen casos de SII considerados graves e intratables debido a que los pacientes han sido tratados con una gran cantidad de medicamentos convencionales y no han logrado ver una mejoría en cuanto a su sintomatología. En estos casos se atribuye que el SII se debe a factores psicológicos y deben de tratarse con antidepresivos, ansiolíticos e incluso terapias conductuales. En este sentido, los antidepresivos están indicados exclusivamente cuando el dolor abdominal no cede con ninguna otra terapia y es algo preocupante. (Chang, 2014, 2506). Sin embargo, inicialmente se incluyeron en la lista de tratamiento del SII debido a las condiciones que acompañan el SII como la ansiedad y la depresión. (Ford *et al*, 2014, p 14).

De acuerdo con distintas investigaciones, los antidepresivos han presentado beneficios significativos sobre la disminución del dolor abdominal y los síntomas globales del SII. Los estudios realizados con este grupo de medicamentos incluyen los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, imipramina, desipramina y los inhibidores de la receptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, paroxetina, escitalopram y citalopram. (Fox y Muniraj, 2016, p 837). Los antidepresivos son considerados como alternativa al tratamiento del SII debido a que poseen propiedades analgésicas viscerales. (Remes, 2010, p 55).

Este grupo de medicamentos se han utilizado en la terapia del SII no solo por que poseen la capacidad de modificar la percepción del dolor debido a regulación de las vías centrales viscerales, sino que también ejercen acción sobre la comorbilidad psicológica y adicionalmente regula o cambia el tránsito intestinal. (Remes, 2010, p 55). Los antidepresivos ejercen su acción de acuerdo con la familia que pertenece, los cuales se mencionarán a continuación.

Mecanismo de acción.

Los antidepresivos tricíclicos bloquean los receptores de serotonina, norepinefrina, histamina y acetilcolina. (Goodman y Gilman, 2014, 254). El efecto antagonista favorece la modulación del dolor a nivel del sistema nervioso central. (Mearin *et al*, 2016, p 353). El efecto que produce sobre los receptores colinérgicos se refleja en la modulación del tránsito intestinal y la acción antineuropático periférico. La tolerancia que manifieste el paciente frente al efecto de este grupo de fármacos indica la correcta elección y da una idea del grado en que se pueden presentar los efectos secundarios. (Remes, 2010, p 55)

Los ISRS intervienen en la receptación de serotonina a nivel de las terminaciones sinápticas, lo que impide que la serotonina sea degradada y alarga la neurotransmisión serotoninérgica. (Goodman y Gilman, 2014, 252). Este grupo reduce la sensibilidad visceral, favorecen el bienestar en general, tienen propiedades ansiolíticas y aumentan el efecto que los antidepresivos tricíclicos. (Mearin *et al*, 2016, p 353). En comparación con los antidepresivos tricíclicos poseen menos efectos secundarios, sin embargo, el efecto que ejerce los ISRS frente al que producen los antidepresivos tricíclicos difieren entre sí debido a que estos últimos actúan tanto a nivel central como periférico en tanto que los ISRS parecen ser más limitados. (Remes, 2010, p 56).

Dosis.

En estos casos, los antidepresivos se utilizan en dosis bajas como para el caso de la amitriptilina se usan dosis de 12.5 mg-25 mg. (Remes, 2010, p 56).

Efectos secundarios.

Los antidepresivos tricíclicos producen somnolencia, diplopía, xerostomía, taquicardia, estreñimiento y complicaciones para realizar la micción. Además, ejercen efectos colinérgicos como hipotensión ortostática, sedación y aumento de peso. (Goodman y Gilman, 2014, 258). Por lo general al inicio del tratamiento se presenta xerostomía, estreñimiento, dolor de cabeza, náuseas y vómito. Estos efectos son pasajeros y suelen aparecer durante la primera semana de tratamiento. (Remes, 2010, p 56).

Los ISRS no generan alteraciones cardiovasculares ni xerostomía, retención urinaria, confusión ni sedación. Los efectos secundarios que producen son insomnio, ansiedad, irritabilidad y alteración del lívido. Además se puede producir anorgasmia, disfunción eréctil, problemas en la eyaculación, náuseas, diarrea y emésis. (Goodman y Gilman, 2014, 258). A pesar de que los efectos secundarios son leves, en muchas ocasiones son molestos y generan que haya un abandono de la terapia. (Remes, 2010, p 56).

Contraindicaciones.

Los antidepresivos tricíclicos no deben de utilizarse en pacientes con SII variante estreñimiento, enfermedades cardiacas, neurológicas, urológicas e insuficiencia hepática. (Mearin *et al*, 2016, p 353).

Terapias aprobadas por la FDA en el 2015

Eluxadolina.

A pesar de la prevalencia que actualmente presenta el SII a nivel mundial se han aprobado muy pocos medicamentos para el tratamiento esta enfermedad, en donde su terapia incluye agentes farmacológicos que ayudan a tratar los síntomas y modificaciones dietéticas. Específicamente para el tratamiento del SII con predominio de diarrea únicamente se dispone de la Lopermida como antidiarreico, el cual ha sido evaluado en estudios clínicos con pacientes que poseen SII con diarrea y como se mencionó anteriormente solamente evidenció la eficacia a corto plazo sobre la frecuencia y consistencia de las heces, pero no sobre el dolor abdominal. (Barshop y Staller, 2017, p154).

En este apartado se expone toda la información farmacológica acerca de la Eluxadolina, el cual es uno de los fármacos aprobados en mayo del 2015 por la FDA para el tratamiento del SII y en setiembre del año 2016 fue aprobado por la Agencia de Medicamentos Europeos (sus siglas en inglés, EMA). Además, el Instituto Nacional de Salud y cuidados de excelencia ha recomendado la Eluxadolina como tercera línea en el tratamiento del SII. (Fragkos, 2017, p 230). La

investigación expuesta a continuación permite al lector adquirir un mayor conocimiento acerca de la farmacología de este medicamento disponible en el mercado.

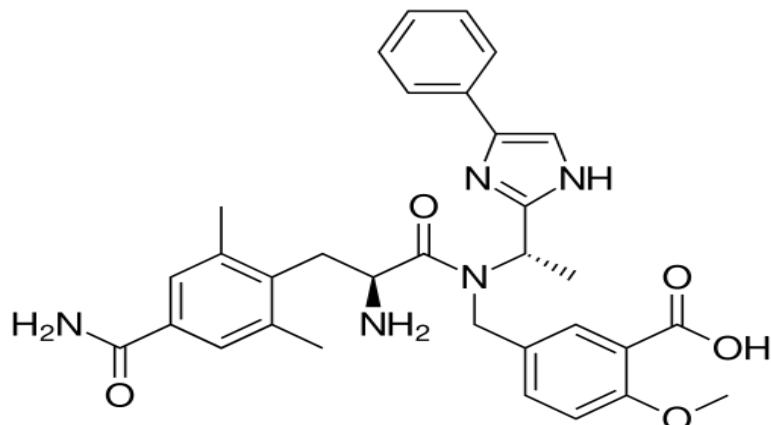
Características.

Eluxadolina es un fármaco con efecto mixto sobre los receptores opioides, se administra vía oral y actualmente está indicado como tratamiento del SII con variante de diarrea. Eluxadolina se presenta como una terapia atractiva y eficaz para el tratamiento del SII. (Barshop y Staller, 2017, p153). Su aprobación por parte de la FDA y la EMA se fundamentó específicamente en los resultados obtenidos en dos estudios clínicos conformado por pacientes con SII. (Hussar y Gandhi, 2016, p 343). Lo anterior permitió establecer dos regímenes de dosificación para la administración correcta de este fármaco, en cual en ambos casos debe ser administrado con alimentos. (Fragkos, 2017, p 230).

Debido a diversos estudios que se han realizado en animales se ha evidenciado que Eluxadolina puede producir dependencia, por lo que actualmente es considerado como un fármaco controlado incluido en la lista de medicamentos del anexo IV en la ley de sustancias controladas de Estados Unidos. (Actavis Pharma, 2016, p 9). Eluxadolina es una amida cuyo nombre químico es C₃₂H₃₅N₅O₅; 5 – [[(2S) -2-amino-3- [4- (aminocarbonilo) -2,6-dimetilfenil] -1-oxopropil] [(1S) -1- (4-fenil)1H-imidazol-2il] etil] amino] metil] -2- ácido metoxibenzoico. (Fragkos, 2017, p 230).

Eluxadolina presenta un peso molecular de 569.5 g/mol. Su estructura química se observa en la figura 8. Su absorción oral es deficiente debido a la naturaleza zwitteriónica de este compuesto, el cual adquiere una carga negativa al estar en contacto con las secreciones gástricas debido al rango de pH que estas presentan. (Fragkos, 2017, p 230).

Figura 8. Estructura de la Eluxadolina.



Nota: Tomado de Fragkos, 2017, p 230.

Mecanismo de Acción.

Según Fant *et al*, 2017 “El modo de acción preciso es complejo, Eluxadolina ejerce sus efectos a través de las vías de los receptores opioides en el circuito entérico del tracto gastrointestinal, donde se sabe que desempeñan un papel en la regulación de la función GI”. (p 1022). Eluxadolina interviene en la comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino. (Barshop y Staller, 2017, p154). Actúa como agonista de los receptores opioides μ y κ , y como antagonista de los receptores opioides δ , los cuales intervienen en la motilidad, secreción y sensación intestinal. (Barshop y Staller, 2017, p154).

De acuerdo con lo anterior, la estimulación que ejerce la Eluxadolina sobre los receptores μ induce la inhibición de la motilidad y la secreción intestinal. Así mismo, Eluxadolina juega un papel muy importante en la disminución del dolor ya que la estimulación de los receptores κ induce un efecto analgésico que interviene en el grado de una menor hipersensibilidad intestinal. Finalmente, el antagonismo que genera sobre los receptores δ permite contrarrestar los efectos que genera los opioides sobre el estreñimiento, esto sucede mediante un aumento en el tono del esfínter y la inhibición del efecto peristáltico colónico. (Barshop y Staller, 2017, p154).

Dosis.

Como se mencionó anteriormente, para la administración de Eluxadolina se han aprobado dos regímenes de dosificación. El primero de ellos consiste en una dosis de 100 mg dos veces al día por vía oral. El segundo de ellos ha sido diseñado para pacientes con SII que no logran tolerar de forma adecuada la dosis de 100 mg, ya sea por que presenten insuficiencia hepática leve a moderada o bien, se encuentren recibiendo tratamiento con inhibidores concomitantes de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos tipo 1B1 (OATP1B1, Organic Anion Transporting Polypeptides). (Gold Standard, 2017, p 3).

Contraindicaciones.

Según Gold Standard, 2017 el uso de Eluxadolina está contraindicado en pacientes con:

Dolor abdominal, alcoholismo, obstrucción biliar, amamantamiento, colecistectomía, estreñimiento, conducir o manejar maquinaria, enfermedad de la vesícula, obstrucción gastrointestinal, enfermedad hepática, pancreatitis, embarazo, riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad o anafilaxia abuso de sustancias. (p 4). Además, Eluxadolina está contraindicado en pacientes que tengan obstrucción del conducto biliar, disfunción del esfínter de Oddi, antecedentes de estreñimiento crónico. Finalmente Eluxadolina debe de ser descontinuado en caso de que algún paciente manifieste estreñimiento severo por más de 4 días. (Actavis Pharma, 2016, p 2 y 3).

Reacciones adversas.

De acuerdo con Hussar y Gandhi, 2016 las reacciones adversas más frecuentes son:

- Estreñimiento
- Dolor abdominal
- Náuseas

Eluxadolina aumenta el riesgo de espasmo en el esfínter de Oddi y el conducto pancreático, e incluso se aumenta el riesgo por desarrollar pancreatitis. En caso de que durante el tratamiento con

este fármaco inicien cualquiera de estos síntomas se debe de suspender la administración de este. (Hussar y Gandhi, 2016, p 343). El estreñimiento se presenta en la mayoría de los casos durante los primeros tres meses de tratamiento aproximadamente durante las dos primeras semanas de tratamiento. Otros de los efectos adversos observados son: flatulencias, gastroenteritis viral y enfermedad por reflujo gastroesofágico. (Gold Standard, 2017, p 3).

Finalmente, se ha observado la elevación de enzimas hepáticas (ALT y AST). Según investigaciones realizadas, se han reportado casos de pancreatitis asociadas a espasmo del esfínter de Oddi y a alcoholismo. No obstante, se han dado reportes de muertes de pacientes que estaban en tratamiento post comercialización de Eluxadolina, en donde, a dichos pacientes se les había extirpado la vesícula biliar. La muerte se debe a la aparición y desarrollo de una pancreatitis severa. (Gold Standard, 2017, p 42).

Interacciones.

Debido a que Eluxadolina se metaboliza por el citocromo P450, fármacos que actúen como inhibidores de esta enzima interfieren con Eluxadolina como ciprofloxacino, gemfibrozilo, fluconazol, claritromicina, y paroxetina, ya que generan una exposición de Eluxadolina a nivel plasmático. Otros fármacos que aumentan la exposición de Eluxadolina son los inhibidores de OATP1BI como ciclosporina o antirretrovirales. Sustratos como la Rosuvastatina son medicamentos que sus concentraciones se ven aumentados con riesgo de producir rabiomíolisis. (Barshop y Staller, 2017, p158).

Poblaciones especiales.

Actualmente no existen estudios que respalden y comprueben la seguridad de Eluxadolina en mujeres embarazadas, sin embargo, no se demostró efectos teratogénicos en estudios con animales. (Barshop y Staller, 2017, p158). Así mismo, no se ha observado que Eluxadolina esté presente en la leche materna humana, no obstante, si se encontró presente en la leche materna en estudios realizados con animales. En este caso se deben de considerar los efectos beneficiosos que el medicamento puede generar en la madre y por ende se deben de considerar los efectos

secundarios que puede generar sobre el bebé. (Actavis Pharma, 2016, p 9).

En el caso de pacientes pediátricos no se cuenta con información que respalde su uso, mientras que en pacientes geriátricos durante un estudio realizado no se observaron reacciones adversas mayores. Finalmente, en pacientes con insuficiencia hepática se puede presentar concentraciones elevadas de Eluxadolina. (Actavis Pharma, 2016, p 9).

Rifaximina.

En este apartado se expone toda la información farmacológica acerca de Rifaximina, el cual es uno de los fármacos aprobados en el 2015 por la FDA para el tratamiento del SII. En este sentido los antibióticos han sido propuestos como una posible alternativa al tratamiento del SII debido a que la fisiopatología del SII engloba puntos multifactoriales y a que existe una gran evidencia acerca de que se puede deber a una alteración en cuanto a la microbiota intestinal y a un sobrecrecimiento bacteriano en el colon. (Schoenfeld et al, 2014, p 1). La investigación expuesta a continuación permite al lector adquirir un mayor conocimiento acerca de la farmacología de este medicamento disponible en el mercado.

El acontecimiento de un sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal justifica las alteraciones de la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, disfunción del eje cerebro-intestino y alteraciones inmunitarias en pacientes con SII. Una alternativa que pretende reducir los síntomas del SII y que ha sido ampliamente estudiada para determinar su eficacia a este nivel es la Rifaximina, un antibiótico de amplio espectro no absorbible que se administra por vía oral y el efecto que ejerce es a nivel local sobre el tracto gastrointestinal. (Remes *et al*, 2010, p 58).

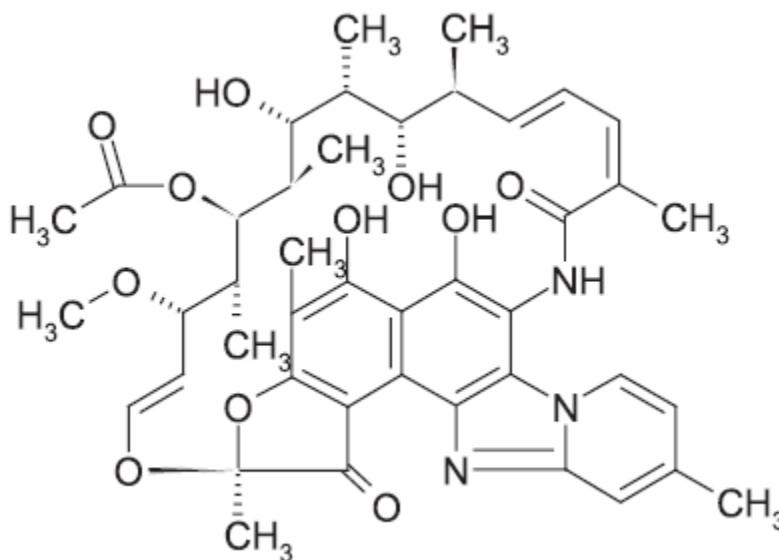
Características.

La Rifaximina consiste en un antibiótico de amplio espectro cuya acción es no sistémica, la cual actúa directamente sobre el intestino. Es administrado por vía oral y se encuentra asociado a una baja resistencia bacteriana. (Pimentel *et al*, 2011, p 23). La estructura de la Rifaximina se caracteriza por ser un análogo de la Rifampina, cuyo nombre químico es es (2S, 16Z, 18E, 20S,

21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E) 5,6,21,23,25-pentahidroxi-27-metoxi-2,4 , 11,16,20,22,24,26-octametil-2,7 (epoxipentadeca- [1,11,13] trienimino) benzofuro [4,5-e] pirido [1,2-á] -bencimidazol-1 , 15 (2H) diona, 25-acetato. (Salix Pharmaceuticals, Inc. 2010, p 9).

Así mismo, su fórmula empírica es $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$ y presenta un peso molecular es 785.9 g/mol. Su estructura química se muestra en la Figura 9. (Salix Pharmaceuticals, Inc. 2010, p 9). La absorción de la Rifaximina resulta ser muy baja, debido a la estructura química que posee, la cual está compuesta por un anillo de bencimidazol, con un valor de 0,4%. (Menees, Maneerattannaporn, Kim y Chey, 2011, p 29).

Figura 9. Estructura de la Rifaximina



Nota: Tomado de Salix Pharmaceuticals, 2018, p 3.

Según Li et al, 2016, la baja biodisponibilidad de la Rifaximina, “reduce el riesgo de efectos secundarios graves, como hipersensibilidad inmune sistémica”, así mismo, esto “ayuda a mantener una concentración efectiva de la droga en la luz intestinal” (p 1). La FDA ha aprobado el uso de Rifaximina como tratamiento de la diarrea del viajero y encefalopatía hepática, donde la seguridad y eficacia del mismo se ha evaluado mediante distintos estudios clínicos que se han realizado alrededor del mundo. Además, dichas investigaciones han permitido establecer las dosis que se deben de utilizar, así como la duración del tratamiento que se debe de indicar. (Menees, Maneerattannaporn, Kim y Chey, 2011, p 29).

La seguridad de la Rifaximina como tratamiento del SII ha sido evidenciada en tres estudios clínicos denominados TARGET. Inicialmente se realizó TARGET 1 y TARGET 2 utilizando la dosis recomendada (se indica en el apartado de dosis de Rifaximina) por el tiempo recomendado. Los investigadores observaron que Rifaximina mostró eficacia sobre la mejoría del dolor abdominal, consistencia de las heces por un tiempo prolongado y duradero. No se observaron casos de infecciones intestinales causadas por *Clostridium difficile*, lo cual es una condición que se puede presentar con otros antibióticos. (Lembo, 2015, p 11).

Recientemente, se realizó el estudio clínico TARGET 3 con el objetivo de demostrar la eficacia de repetir el tratamiento con Rifaximina. En este punto, Rifaximina mostró ser eficaz para disminuir el dolor abdominal y la consistencia de las heces con una disminución mayor al 50% de la cantidad de días por semana con defecaciones intestinales de tipo seis o siete según lo indicado y definido en la escala de Bristol. El punto anterior fue lo que diferenció a TARGET 3 de TARGET 1 y 2. Además, este estudio evidenció que, repetir el tratamiento con Rifaximina disminuye la capacidad de la Rifaximina para generar la exacerbación de la sintomatología del SII. (Lembo, 2015, p 11).

La exacerbación de la sintomatología del SII es algo relevante ya que muchas investigaciones y literatura se menciona que el primer tratamiento que se realiza con Rifaximina en su administración final puede desencadenar la aparición de los síntomas característicos del SII. Sin embargo, tal y como se indicó anteriormente al repetir el tratamiento con Rifaximina por segunda o tercera vez disminuye la aparición de este evento. El papel que juegan otros antibióticos como tratamiento del SII aún no se conoce con claridad, sin embargo, al ser antibióticos que actúan de forma sistémica en comparación con la Rifaximina es algo que preocupa a los investigadores. (Chey, Kurlander y Eswaran, 2015, p 955).

En el siguiente apartado se tomará como referencia el autor Salix Pharmaceuticals, Inc. 2018 para hacer referencia al mecanismo de acción, dosis, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones y poblaciones especiales, debido a que resulta ser una fuente bibliográfica confiable en dos sentidos: fue elaborada por el laboratorio fabricante y su publicación es muy reciente. En cada párrafo se indica el número de página de donde se tomó cada idea.

Mecanismo de acción.

La Rifaximina impide la síntesis del ARN bacteriano debido a que se une de manera irreversible a la subunidad beta de la ARN polimerasa de las bacterias que dependen del ADN. Esto impide que el paso de la transcripción se lleve a cabo y altera la síntesis de proteínas bacterianas. Por consiguiente, el desarrollo y el crecimiento se ven afectados. (p 4). Además se postula que la Rifaximina puede ejercer efectos citoprotectores así como una acción moduladora del microambiente intestinal. (Goodman, 2016, p1).

El 97% del fármaco se excreta por las heces y presenta un perfil de seguridad más conveniente que los antibióticos sistémicos. Con respecto al término que caracteriza a la Rifaximina acerca de que es un antibiótico de amplio espectro, hace referencia a que su acción afecta no solo a las bacterias enterales gramnegativas y grampositivas, sino que también afecta las aerobias y a las anaerobias. (Remes *et al*, 2010, p 58-59).

Dosis.

La dosis indicada de Rifaximina según Salix Pharmaceuticals, Inc. 2018, p 1 es la siguiente:

- Dosis para la diarrea del viajero:

Administrar una tableta de 200 mg cada ocho horas durante tres días con o sin alimentos por vía oral.

- Dosis para la encefalopatía hepática:

Administrar una tableta de 550 mg cada doce horas con o sin alimentos por vía oral.

- Dosis para el SII:

Una tableta de 550 mg cada ocho horas durante 14 días. Pacientes que experimentan la recurrencia puede ser retraída hasta dos veces con el mismo régimen.

Reacciones adversas.

Reacciones de hipersensibilidad: dermatitis exfoliativa, erupción cutánea, edema angioneurótico (hinchazón de la cara y lengua y dificultad para tragar), urticaria, rubor, prurito y anafilaxia. Además, puede presentar dolor de cabeza, edema, desinencia, fatiga, náuseas, incremento de la ALT. (p 1). La Rifaximina puede cambiar el color de la orina de amarillo claro a rojo o anaranjado. (Remes *et al*, 2010, p 59).

Contraindicaciones.

Rifaximina está contraindicado en pacientes que presenten una hipersensibilidad a este compuesto o a agentes antimicrobianos similares a la Rifamicina. Así mismo, los componentes de la formulación y pacientes que presentan una diarrea complicada por fiebre, la presencia de sangre en la heces, diarrea producida por patógenos distintos de E. coli también son contraindicaciones de Rifaximina. (p 2).

Interacciones.

La Rifaximina ha demostrado interferir con inhibidores de la P-glicoproteína como la ciclosporina ya que la exposición sistémica de la Rifaximina se aumenta. Además, la administración de la Rifaximina en pacientes con insuficiencia hepática revela una mayor exposición sistémica del mismo, producto de un metabolismo menor. Otra de las interacciones conocidas es la que existe con la warfarina y los sustratos de la enzima CYP3A4. (p 3).

Poblaciones especiales.

No se ha aprobado el uso de Rifaximina en mujeres embarazadas ya que en estudios con animales se ha comprobado que ejerce un efecto teratogénico sobre el feto. De la misma manera, no se ha evidenciado que el uso de la Rifaximina en mujeres en periodo de lactancia se vea reflejado en presencia de Rifaximina en la leche materna, por lo que su uso debe de considerar los efectos beneficiosos de la misma. La administración de la Rifaximina en pacientes pediátricos menores de 18 años no está bien definida y en el caso de pacientes geriátricos no ha sido estudiado. (p 3).

Finalmente la farmacocinética de la Rifaximina en pacientes con insuficiencia renal no ha sido estudiada, mientras que el uso de la Rifaximina en pacientes con insuficiencia hepática debe de realizarse con mucha precaución, ya que la exposición de este compuesto se ve significativamente aumentada. (p3).

Dieta FODMAP

Desde hace un tiempo atrás, se ha reconocido que la dieta ingerida juega un papel muy importante en la exacerbación y el desencadenamiento de los síntomas característicos del SII. La acción que ejercen los carbohidratos no digeribles sobre la fermentación en el colon despertó un gran interés en los investigadores australianos de la Universidad de Monash, los cuales propusieron y establecieron el término FODMAPs. (Laatikainen *et al*, 2016, p 461). La palabra FODMAP hace referencia a la sigla formada por las iniciales en inglés de los carbohidratos que se conforman este grupo de compuestos. (Figuroa, 2015, p 628-629).

En los últimos tiempos, la dieta baja en FODMAPs ha sido estudiada en distintas partes del mundo, de modo que ha permitido ampliar el conocimiento acerca de esta actividad por parte de médicos y científicos. Esto ha conllevado a que dicha dieta sea de utilizada y recomendada actualmente en Australia, Nueva Zelanda, zonas de Europa y América del Norte como tratamiento del SII. (Halmos *et al*, 2014, p 68). La dieta disminuida en este tipo de carbohidratos fermentables es catalogada como una alternativa no farmacológica útil para controlar y disminuir los síntomas característicos del SII y es un tratamiento moderno que se menciona en distintas guías para el manejo del SII. (Gema *et al*, 2015, p 13).

De acuerdo con esto, no se ha comprobado científicamente que en el SII se encuentre asociado a alergias o intolerancias alimentarias. Además, según estudios realizados en pacientes con este trastorno se ha observado que en exámenes de laboratorio se ha determinado niveles altos de IgE debido a la presencia de distintos alimentos comunes, sin embargo, este marcador no se encuentra vinculado con cuadros graves en la sintomatología. En el caso de que exista alguna intolerancia a algún alimento, es importante realizar la anamnesis del paciente y adicionalmente se debe de investigar los antecedentes familiares que posea el individuo. (Gema. 2015, p 13).

Definición

La sigla FODMAP se compone de los siguientes términos: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables que se encuentran presentes en muchos alimentos que normalmente se ingieren en la dieta y son responsables de la exacerbación de los síntomas característicos del SII. (Figuroa, 2015, p 628). Estos carbohidratos se caracterizan por ser compuestos poco absorbibles a nivel intestinal generando un incremento de la osmolaridad y una mayor producción de gas por parte de las bacterias que colonizan el intestino e intervienen en la fermentación acelerada hasta llegar a producir cuadros diarreicos. (Schumann *et al*, 2017, p 24).

La presencia de gas a nivel intestinal acompañado de alteraciones en la motilidad y sensibilidad visceral se debe a dicha fermentación acelerada y hoy en día se atribuye que, los carbohidratos FODMAP intervienen en la fermentación generada por una sensibilidad al gluten o al trigo. (Laatikainen *et al*, 2016, p 461). La dieta FODMAP es una dieta exclusiva para cada paciente, es decir, es individualizada, ya que se basa en los límites de tolerancia de cada individuo, es decir, se basa en determinar los compuestos y las cantidades que provocan los síntomas en cada persona, siendo sumamente importante determinar su límite. (Gutiérrez, 2016, p 40).

Fundamento de la dieta, modelo y abordaje nutricional

El propósito de la dieta baja en FODMAP consiste en ingerir una menor cantidad de sustancias fermentables que incrementan el volumen líquido en el lumen intestinal, el cual inducen la producción de gas y la distensión abdominal. (Schumann *et al*, 2017, p 25). Así mismo, Gema *et al* 2015 menciona que “La base de la dieta FODMAP se encuentra en la restricción global de todos estos azúcares porque la sumatoria en la dieta de estos productos supera la capacidad digestiva individual y provoca los síntomas” p 14.

En el siguiente apartado se tomará como referencia la autora Gutiérrez (2016) para mencionar en qué consiste el modelo y el abordaje nutricional de la dieta. En cada párrafo se estará indicando el número de página de la cual se obtuvo cada idea.

Este modelo nutricional está compuesto por tres fases:

1. Fase de eliminación.

La fase de eliminación consiste en la restricción de la ingesta de alimentos que están compuestos por carbohidratos con características fermentables (FODMAP) y según como responda el paciente y se observe una mejoría, el tiempo de duración se establece de seis a ocho semanas. No es recomendado mantener dicha restricción por un tiempo mayor a las ocho semanas, debido a que se puede presentar complicaciones nutricionales. (p 40).

2. Fase de Reincorporación.

En la fase de reincorporación se implementa la ingesta de alimentos que contienen carbohidratos FODMAP no sumatorios, es decir, aquellos alimentos que aunque están compuestos por carbohidratos de este tipo la cantidad que contienen no inducen un efecto aditivo que se refleje en la manifestación de los síntomas. Esta fase permite identificar la tolerancia que desarrolla el paciente frente a la ingesta de un determinado grupo de estos carbohidratos y el momento de inicio de esta fase se da posterior a las seis u ocho semanas de la fase de eliminación. El objetivo de esta fase se basa en que el paciente logre controlar la sintomatología de la enfermedad a largo plazo mediante la ingesta progresiva de estos alimentos según su límite de tolerancia. (p 40 y 41).

3. Fase de Mantenimiento.

En la fase de mantenimiento se implementa una ingesta más “normal” de los alimentos, de manera que se excluyen aquellos responsables de exacerbar los síntomas gastrointestinales. Se recomienda que la dieta sea variada, completa y equilibrada con el fin de que el paciente conozca los alimentos que realmente debe evitar ingerir y limitar su consumo. El objetivo de esta fase pretende eliminar la menor cantidad de alimentos posibles a fin de evitar complicaciones nutricionales. Lo anterior se lleva a cabo de acuerdo con el conocimiento del umbral o límite que cada paciente puede tolerar mediante la ingesta de ese alimento específico. (p 41).

El abordaje nutricional debe de realizarse paso a paso según las indicaciones y recomendaciones establecidas, a fin de que se puedan obtener los resultados deseados. De acuerdo con lo anterior, es necesario conocer los fundamentos científicos que lo establecen en un orden específico. A continuación se menciona el procedimiento por seguir de parte del nutricionista. (p 42-44).

- a) Inicialmente, se debe de realizar una prueba de hidrógeno para determinar la capacidad de absorción de la fructosa, lactosa y sorbitol. Las fuentes de obtención y características de estos compuestos se describen más adelante.
- b) Seguidamente el nutricionista debe de evaluar la práctica de alimentación y el estilo de vida que lleva el paciente con el fin de determinar los FODMAPs a los que se expone regularmente.
- c) En caso de que el paciente demuestre una prueba de hidrógeno positiva el profesional debe de indicar una restricción total de oligosacáridos, fructanos y manitol.
- d) Contrario a lo anterior, en el caso de que el paciente no cuente con la prueba de hidrógeno la terapia se inicia con la fase de eliminación mencionada anteriormente. Actualmente en Costa Rica no se utiliza la prueba de hidrógeno, por lo que la dieta se inicia con dicha fase.
- e) Posterior a la finalización de la primera fase, se realiza la intervención de la ingesta de un solo grupo de FODMAPs de forma paulatina, controlada, tolerable y no sumatorio.
- f) De acuerdo con lo anterior, si el paciente presenta síntomas frente a la ingesta el grupo de FODMAPs que se está introduciendo se recomienda suspender este grupo de carbohidratos.

En este punto es importantes recalcar que el paciente debe de llevar un control por escrito de todas las observaciones que vaya experimentando con el fin darlo a conocer al nutricionista. Este procedimiento se debe de continuar hasta que se incluyen todas las familias de los carbohidratos FODMAP con el objetivo de determinar la tolerancia que posee el paciente frente a la ingesta de un alimento en específico.

- g) Finalmente cuando el paciente demuestra que la sintomatología característica del SII se encuentra bajo control debido a la ingesta de todos los grupos que conforman los FODMAP se da inicio a la fase de mantenimiento.

Características de los carbohidratos FODMAP

Los alimentos altos en contenido de carbohidratos FODMAP están compuestos por fructanos, galacto-oligosacáridos, galactanos, lactosa, fructosa y polioles. (Figuroa, 2015, p 629). A continuación se muestran las características de cada uno de estos grupos y sus fuentes de obtención en distintos alimentos que normalmente son ingeridos de la dieta.

Oligosacáridos.

Los oligosacáridos se clasifican en fructo-oligosacáridos (FOS) y galacto-oligosacáridos (GOS). . Los fructo-oligosacáridos también se denominan fructanos y se encuentran presentes en algunos vegetales, frutas y cereales. Contrario a esto, los galacto-oligosacáridos también denominados galactanos se encuentran presentes en las leguminosas. (Gema *et al*, 2015, p 13). En el siguiente apartado se tomará como referencia la autora Figuroa (2015) para mencionar las características más relevantes de los carbohidratos FODMAP. En cada párrafo se estará indicando el número de página del cual se obtuvo cada idea.

Inicialmente, los FOS están compuestos de fructosa y glucosa en un extremo, se caracterizan por ser sustancias poco digeridas en el intestino de modo que, al llegar al colon se presentan prácticamente de forma intacta. La cebolla, el trigo y los alimentos procesados son fuente obtención de este tipo de carbohidratos para mejorar la textura y sabor de los mismos, teniendo en cuenta el bajo índice calórico que posee. La ingesta de ellos por parte de la población en general es muy alta y pueden presentar un efecto significativo. (p 629).

Este tipo de carbohidratos ejercen un efecto prebiótico debido a que son compuestos no digeribles que estimulan el crecimiento o actividad de los microorganismos que componen la microbiota intestinal selectivamente, de manera que, dicho efecto resulta ser beneficioso para la salud del paciente. Los GOS están compuestos por monómeros de galactosa con una molécula de glucosa en un extremo y acceden al colon de forma intacta para ser fermentados generando un efecto prebiótico debido a la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa. La fuente de obtención de este tipo de compuestos es la leche y sus derivados, semillas y legumbres. (p 629).

Disacáridos y Monosacáridos.

Los carbohidratos que pertenecen a estos grupos son la fructosa y la lactosa, en donde la absorción de fructosa se encuentra mediado por transportadores GLUT y actualmente no se ha demostrado alteraciones en cuanto a la absorción de la misma en pacientes con SII. La fuente de obtención de la lactosa deriva de las frutas o productos procesados y saborizados. Finalmente, la lactosa puede ser obtenida en productos de panadería, repostería y productos adelgazantes. (629).

Poliolles.

Los polioles corresponden a alcoholes polihídricos como el sorbitol y el manitol, los cuales son absorbidos en muy pocas cantidades. Sus fuentes de obtención se encuentran en alimentos como frutas y vegetales (manzana, pera, ciruela, champiñones). Además, estos compuestos en muchos casos son añadidos como edulcorantes de los chicles y confites sin azúcar, en donde se les añade principalmente xilitol o sorbitol. (p 629).

En conclusión con lo mencionado anteriormente y de acuerdo con lo que han mencionado distintos investigadores, los carbohidratos FODMAP producen efectos beneficiosos sobre el intestino, por lo que su restricción por un tiempo prolongado en personas sanas que no padecen del SII actualmente no se recomienda utilizar como parte de una dieta que asegure la calidad saludable, ya que no ha sido ampliamente estudiada en este tipo de población. (p 41).

Inconvenientes y desventajas de la dieta FODMAP

La educación nutricional que el profesional nutricionista otorga al paciente, la correcta comprensión de la intervención y el grado de compromiso por parte del paciente y de familiares es de suma importancia para que adquirir una adecuada adherencia a la terapia y lograr alcanzar los resultados esperados. Con respecto a la información que el nutricionista brinda al paciente, es necesario proporcionar una guía de alimentos que se recomiendan consumir y cuáles son necesarios evitar y limitar su consumo, así mismo indicar las cantidades en las que se deben de ingerir. Además, parte del compromiso del paciente se atribuye a la asistencia frecuente y

constante de las citas con el nutricionista, esto con el fin de evaluar el progreso que va adquiriendo con el paso del tiempo. (Gutiérrez, 2016, p 46 y 47).

Además, la dieta baja en FODMAP puede producir una alteración a nivel de la microbiota intestinal, principalmente en bifidobacterias y *Faecalibacterium prausnitzii* que habitan a nivel intestinal. La disminución de las bifidobacterias en el intestino se asocia con la presencia de dolor abdominal. (Staudacher *et al*, 2017, p 937). La disminución de dichas bifidobacterias se debe a la pérdida de prebióticos galactooligosacáridos (GOS) y los fructooligosacáridos (FOS), de modo que, dicha alteración pueden llegar a tener una serie de repercusiones a largo plazo. No obstante, aún no han sido investigadas. (Gema *et al*, 2015, p 14).

Retomando la alteración que se puede presentar sobre la microbiota intestinal debido a la disminución significativa de bifidobacterias es importante destacar que, la existencia de dichos microorganismos además de encontrarse vinculado con el efecto prebiótico como ya se mencionó, se añade el efecto que ejercen sobre la apoptosis de las células epiteliales del colon que favorece que no se desarrolle un ambiente adecuado para la aparición de carcinogénesis. Finalmente, otra de las desventajas que se presenta con esta intervención dietética es la que se presenta con la restricción total que se debe de realizar al inicio de la terapia debido a que en mucho de los casos resulta ser difícil y complicado para el paciente. (Gutiérrez, 2016, p 47).

Además, debido a la reducción en el consumo de oligosacáridos que aportan la ingesta de fibra puede presentar una deficiencia de la misma lo cual se ve reflejado en alteraciones en el hábito intestinal. Del mismo modo, en caso de ser necesario se debe valorar la alternativa de añadir suplementos de vitaminas, minerales y fibra. Incluso, la cantidad de micronutrientes como el calcio se podría ver alterado, por lo que es recomendado tomar en cuenta este aspecto para evitar complicaciones futuras. (Gutiérrez, 2016, p 47).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presenta la metodología que se utilizó para la elaboración de esta investigación, así como las fuentes de información que permiten fundamentar este trabajo, los criterios de inclusión y exclusión que fueron tomados en cuenta para la elección de documentos y las categorías de análisis que definen los conceptos básicos necesarios para el desarrollar el tema de estudio.

Enfoque

Según las Hernández, Fernández y Baptista (2014), las investigaciones con enfoque cualitativo se basan en “una lógica y proceso inductivo”, de modo que, el investigador explora, describe, analiza la información y posteriormente genera una serie de perspectivas teóricas acerca del tema de investigación. Además, “se basa en la recolección de datos que indican diversas perspectivas y puntos de vista de los autores, es decir, es de naturaleza subjetiva”. (p 7).

Método

La presente investigación se elaboró mediante una revisión bibliográfica de distintos artículos científicos que están relacionados con el tema del SII. Los artículos tomados en cuenta para la elaboración de los resultados corresponden a estudios clínicos de no más de 10 años que indican información acerca de la eficacia, efectos secundarios y perfil de seguridad del tratamiento farmacológico utilizado en esta patología en pacientes adultos, así como del tratamiento no farmacológico relacionado con la dieta FODMAPs. Los estudios clínicos que se revisaron se encontraban redactados en idioma inglés o español.

Dicho de otra manera, se excluyeron estudios clínicos en otros idiomas que no fueran inglés o español, cuya publicación tuviera una antigüedad mayor a los últimos 10 años y en población menor a 18 años. Adicionalmente, no se tomaron en cuenta los artículos que mencionarán el uso de estos fármacos y la dieta como tratamiento de otras enfermedades que no fueran del Síndrome de Intestino Irritable y los estudios clínicos que hicieran referencia a resultados acerca de la seguridad, efectos secundarios y eficacia de estas terapias.

Fuentes de información

Para realizar la presente investigación bibliográfica se recopiló un total de 13 estudios clínicos acerca del Síndrome de Intestino Irritable y su tratamiento farmacológico y no farmacológico, los cuales fueron obtenidos al consultar distintas bases científicas como PUBMED, Elsevier, Binasss, Redalyc, SciELO, The New England Journal of Medicine. Estos artículos se utilizaron para fundamentar el capítulo de resultados y discusión, los cuales han sido ordenados en orden alfabético en el apartado de referencias.

Tabla 7. Fuentes de información

Artículo	Resumen
2011. Pimentel <i>et al.</i> Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. (Terapia con Rifaximina para Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable sin Estreñimiento). Estados Unidos.	Consistió en dos ensayos idénticos denominados TARGET 1 y TARGET 2. Donde a los pacientes en estudio se les asignó una dosis de 550 mg de Rifaximina o placebo tres veces al día durante 2 semanas. Los sujetos se mantuvieron en observación por 10 semanas adicionales. Demostraron la eficacia del tratamiento por 2 semanas con Rifaximina, donde concluyeron que hubo un alivio significativo de los síntomas del SII, hinchazón, dolor abdominal y deposiciones sueltas o acuosas". (Pimentel et al, 2011, p 22).
2013. Dove <i>et al.</i> Eluxadoline Benefits Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea in a Phase 2 Study. (Eluxadoline beneficia a pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea en un estudio de fase 2). Estados Unidos.	Se evaluó la eficacia y la seguridad de Eluxadolina en un estudio de fase 2 en pacientes con SII-D, donde se asignó aleatoriamente los 807 pacientes en grupos que recibieron placebo oral dos veces al día o 5, 25, 100 o 200 mg de Eluxadolina oral durante 12 semanas. Los pacientes que recibieron Eluxadolina a una dosis de 100 mg y 200 mg presentaron mejorías en la frecuencia y urgencia del movimiento intestinal, los síntomas globales, la calidad de vida y las evaluaciones de alivio se volvieron adecuadas. Eluxadolina fue bien tolerado con una baja incidencia de estreñimiento.

<p>2014. Halmos <i>et al.</i> A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. (Una dieta baja en FODMAPs reduce los síntomas del Síndrome de Intestino Irritable). Australia</p>	<p>Consistió en un ensayo aleatorio, controlado, simple ciego y cruzado conformado por 30 pacientes con SII y 8 individuos sanos a los cuales de forma aleatoria se les asignó en dos grupos. Los pacientes recibieron una dieta baja en FODMAP o una dieta típica australiana por 21 días, seguido por un período de lavado de al menos 21 días. Concluyeron que los pacientes con SII obtuvieron una mejoría de los síntomas gastrointestinales al estar ingiriendo la dieta baja en los FODMAP, en comparación con la dieta australiana.</p>
<p>2014. Schoenfeld <i>et al.</i> Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. (Seguridad y tolerabilidad de la Rifaximina para el tratamiento del síndrome del intestino irritable sin estreñimiento: un análisis de ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo). Estados Unidos.</p>	<p>Consistió en un ensayo aleatorizado doble ciego en el cual se administró el antibiótico Rifaximina y placebo. El estudio fue distribuido en dos fases: en la fase 2b se le asignó a cada paciente 275, 550 y 1100 mg de Rifaximina dos veces al día durante 2 semanas y por otro lado 550 mg dos veces al día durante 4 semanas. En la fase 3b se administrará 550 mg tres veces al día de Rifaximina durante 2 semanas, donde los pacientes fueron observados durante 12 semanas. Los autores concluyeron que los sujetos que recibieron tratamiento con Rifaximina tuvieron una incidencia similar en cuanto a los eventos adversos relacionados con el medicamento. Sin embargo, no se presentaron casos de colitis por <i>Clostridium difficile</i> o muertes.</p>
<p>2015. Zheng <i>et al.</i> Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial (Pinaverio reduce los síntomas del Síndrome de Intestino Irritable). China.</p>	<p>Consistió en un estudio aleatorizado con 427 pacientes con SII, doble ciego y controlado en línea. En el que los investigadores asignaron 50 mg pinaverio o placebo tres veces al día a partir de agosto de 2012 hasta diciembre de 2013. A partir de la segunda semana de tratamiento, el 50,0% de los pacientes que recibieron pinaverium y el 22,0% de los pacientes que recibieron placebo presentaron una disminución del dolor abdominal y mejoría en la consistencia de las</p>

	heces con base en la puntuación de heces de la escala de Bristol.
2014. Chmielewska, Reggiardo y Gerard. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: A dose-ranging randomized double-blind placebo-controlled trial. (Bromuro de otilonio en el síndrome del intestino irritable: ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo en un rango de dosis). Polonia.	En este estudio se determinó la eficacia seguridad del tratamiento con BO en 93 pacientes con SII, los cuales se sometieron a la aleatorización en cuatro grupos; a los cuales se les administró tres dosis distintas; 20, 40 y 80 mg TID durante cuatro semanas y el grupo de placebo. Con respecto a la eficacia, se pretendía evaluar la mejoría en los síntomas globales, dolor y distensión abdominal, consistencia de las heces, frecuencia de las deposiciones, moco en las heces, etc. Los investigadores obtuvieron que dichas variables se redujeron con las tres dosis administradas, sin embargo, la dosis de 40 mg y la de 80 mg destaca sobre la de 20 mg ya que redujeron en mayor medida los síntomas del SII. La dosis de 80 mg TID es segura para el tratamiento del SII.
2016. Han, Wang y Kim. Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. (Eficacia de los probióticos de doble recubrimiento para el síndrome del intestino irritable: un ensayo aleatorio doble ciego controlado). Japón.	Los autores de este estudio clínico pretendían determinar la eficacia de los probióticos con doble recubrimiento como tratamiento del SII con diarrea. La cantidad de pacientes que participaron de este estudio fue de 50 personas, los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos grupos; un grupo recibía probióticos con doble recubrimiento y el otro sin doble recubrimiento. Se pudo observar que hubo una mejoría significativa en la consistencia de las heces para el grupo de pacientes que recibió probiótico con doble recubrimiento. El objetivo de formular esta presentación farmacéutica favorece la normalización de la microbiota intestinal debido a una mayor supervivencia de microorganismos que logran acceder al sitio de acción.
2016. Lembo <i>et al.</i> Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. (Eluxadolina para el síndrome de intestino irritable con Diarrea). Estados Unidos.	Se realizaron dos ensayos de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de Eluxadolina, en el cual se asignó de forma aleatoria una dosis de mg o 100 mg de Eluxadolina o placebo cada doce horas

	<p>durante 26 o 52 semanas. Los autores observaron que en el transcurso de la semana 1-12 hubo mayor cantidad de pacientes del grupo de Eluxadolina presentaron una disminución del dolor abdominal y una mejoría en la consistencia de las heces. Así mismo, los eventos adversos más comunes fueron las náuseas, estreñimiento y dolor abdominal.</p>
<p>2016. Lembo <i>et al.</i> Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. (Repetir el tratamiento con Rifaximina es seguro y efectivo en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con predominio de diarrea). Estados Unidos.</p>	<p>Se realizaron dos ensayos fase 3 en los cuales se evaluó la eficacia y seguridad de Eluxadolina en 2427 adultos con SII con diarrea. Se asignó de forma aleatoria el tratamiento con Eluxadolina a una dosis de 75 mg o 100 mg o placebo dos veces al día durante 26 semanas. Una gran cantidad de pacientes presentaron disminución del dolor abdominal y mejoría en la consistencia de las heces en el mismo día, durante al menos el 50% de los días desde la semana 1 hasta la 12 y desde la semana 1 hasta la 26. Las náuseas y el estreñimiento fueron los eventos adversos más comunes al administrar Eluxadolina. Otro efecto secundario del tratamiento con este fármaco lo es la pancreatitis, la cual se desarrolló en cinco pacientes (2 en el grupo de 75 mg y 3 en el grupo de 100 mg).</p>
<p>2017. Staudacher <i>et al.</i> A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. (Dieta baja en FODMAP reduce los síntomas en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable y Restauraciones Probióticas Especie Bifidobacterium: un ensayo controlado aleatorizado). Inglaterra.</p>	<p>Se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo para determinar los efectos de la dieta reducida en FODMAPs sobre los síntomas y la microbiota fecal en pacientes con SII. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (ciegos) y recibieron asesoramiento para seguir la dieta durante 4 semanas, junto con un placebo o formulación probiótica de múltiples administraciones. Los autores demostraron que, una dieta baja en FODMAP se asocia con un alivio de los síntomas y una reducción significativa de las puntuaciones de los síntomas en comparación con</p>

	<p>el placebo. La administración concomitante del probiótico multisalida aumentó el número de especies de <i>Bifidobacterium</i> y podría administrarse para restaurar estas bacterias en pacientes con una dieta baja en FODMAP.</p>
<p>2017. Lacy <i>et al.</i> Eluxadoline Efficacy in IBS-D Patients Who Report Prior Loperamide Use. (Eficacia de Eluxadolina en pacientes con SII-D que informan el uso previo de loperamida). Estados Unidos.</p>	<p>Se realizaron dos estudios en fase 3 con pacientes adultos con SII, donde se evaluó la eficacia de Eluxadolina en pacientes previamente tratados con loperamida, a los cuales se les administró y se asignó al azar placebo o Eluxadolina (75 o 100 mg) dos veces al día durante 26 o 52 semanas. El 61.8% de los participantes informó un control previo inadecuado del síntoma del SII variante diarrea con loperamida. Dentro de los pacientes que usaron loperamida anteriormente, una mayor proporción tratado con Eluxadolina presentaron una mejoría en dolor abdominal y diarrea característicos de esta variante del SII en comparación con los pacientes que se les administró placebo.</p>
<p>2017. Cash <i>et al.</i> Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. (Seguridad de Eluxadolina en pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea). Estados Unidos.</p>	<p>Se realizó un estudio en el que se asignó al azar 75 mg o 100mg de Eluxadolina o placebo cada doce horas durante 12, 26 y 52 semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron el estreñimiento y las náuseas. Se presentaron diez eventos de emergencia, los cuales ocurrieron en pacientes tratados con Eluxadolina. Esto se manifestó como dolor abdominal agudo con aminotransferasas elevadas o lipasa, o pancreatitis; todo ocurrió en pacientes sin vesícula biliar. Ocho de estos eventos ocurrieron con la dosis más alta de Eluxadolina, los cuales se resolvieron al cabo de la semana posterior al inicio de la terapia.</p>
<p>2017. Efif y Rivkin. Eluxadoline in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. (Eluxadolina en el tratamiento del síndrome de</p>	<p>Se realizó un meta-análisis de la Eluxadolina con el fin de determinar el grado de evidencia que existe acerca de su eficacia y seguridad. Se</p>

<p>intestino irritable con predominio de diarrea.). Estados Unidos.</p>	<p>observó que, los estudios clínicos fase II y fase III con dosis de 75 mg y 100 mg analizados, demuestran un riesgo de pancreatitis en pacientes sin vesícula biliar o aquellos que administran el medicamento concomitante con alcohol. Se recomienda que, el uso de Eluxadolina debe de evaluarse caso por caso, y esta opción debe reservarse para los pacientes que no han experimentado alivio con un ensayo adecuado de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas con un historial establecido de seguridad.</p>
<p>2018. Ho <i>et al.</i> Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. (Pautas de práctica clínica para el Síndrome de Intestino Irritable en Corea, edición revisada 2017). Corea.</p>	<p>Consistió en una guía que tratar temas principales de diagnóstico, prevención de agravamiento, tratamientos médicos y terapias alternativas El objetivo era facilitar el establecimiento de Directrices coreanas basadas en un proceso de adaptación. Se consideraba que, la audiencia de las directrices sería médicos primarios responsables para el cuidado de personas con síntomas similares al IBS. En adición, estas pautas pueden ser utilizadas para el aprendizaje por estudiantes de medicina o por los pacientes como referencia para obtener un conocimiento de los últimos datos médicos.</p>
<p>2017. Clavé y Tack. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. (Eficacia del bromuro de otilonio en Síndrome de Intestino irritable: un análisis agrupado). Bélgica.</p>	<p>Se analizaron tres ensayos clínicos independientes con diseño homogéneo en pacientes con SII. Después de 2 semanas de recibir placebo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir OB (3 x 40 mg diarios) o placebo durante 15 semanas con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento con BO en respuesta a los síntomas globales de los pacientes. Se observó un efecto terapéutico significativo del BO en las semanas 10 y 15 con referencia a la intensidad y frecuencia de dolor; tasa de respondedores evaluada por los pacientes gravedad de la distensión, la tasa de respondedores evaluados por los médicos .No se</p>

	observó un efecto OB significativo en la frecuencia y consistencia de las heces. Los beneficios terapéuticos son significativo después de 10 semanas y es máximo después de 15 semanas de tratamiento.
--	--

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

Categorías de Análisis

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis tomadas en cuenta para fundamentar y desarrollar esta investigación.

Terapia convencional del SII

“La terapia farmacológica se inicia en pacientes con síntomas moderados a severos que deterioran la calidad de vida. En el manejo del SII, se han usado varios tratamientos, tales como fibra, intervenciones que modifican la microbiota (p. ej., probióticos, prebióticos, antibióticos), antiespasmódicos, antidiarreicos, antidepresivos, terapias psicológicas, laxantes osmóticos y estimulantes, narcóticos y analgésicos no narcóticos, y antibióticos. La elección de los agentes depende del síntoma predominante y el subtipo de SII. Se deben usar agentes farmacológicos para complementar las modificaciones del estilo de vida como una terapia adjunta”. (Fox, 2016, p 8).

Fármaco

“Toda sustancia química cuyo origen puede ser natural, sintético, semisintético o biotecnológico que al interactuar con un organismo vivo da lugar a una respuesta biológica medible. Se busca sea benéfico para el organismo involucrado aunque puede generar reacciones adversas. Dicho en otras palabras, es aquella sustancia que produce efectos medibles en los organismos vivos y que se absorbe, es susceptible de transformarse, almacenarse o eliminarse de dicho organismo, y lo más importante, que desencadena una actividad biológica en el mismo. Es una sustancia utilizada para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las diferentes entidades nosológicas”. (Viruete, 2015, p 7).

Eficacia

“La eficacia de un tratamiento se define como su capacidad para modificar favorablemente un síntoma, el pronóstico o el curso clínico de una enfermedad. La eficacia se mide en ensayos clínicos controlados, en los que se compara el curso clínico de diferentes grupos de pacientes tratados con distintas modalidades terapéuticas. (Guía de la buena prescripción, 2017, p 19). La demostración de que un fármaco es capaz de modificar determinadas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica”. (Glosario de Términos Farmacológicos, 2011, párr 1).

En esta investigación, el término de eficacia está basado en las siguientes variables: distensión abdominal, dolor abdominal, consistencia de las heces y frecuencia de deposición de las heces.

Distensión abdominal

Es una sensación de tensión o hinchazón del abdomen causado por acumulación de gas, alteración del tránsito y evacuación intestinal, por una hipersensibilidad intestinal, por cambios en la composición de la microbiota y un aumento de la fermentación bacteriana de alimentos no absorbidos en el intestino delgado. (Gutiérrez, 2017, p 283).

Dolor abdominal

Es la sensación desagradable, sorda, mal localizado que manifiesta el paciente y que puede aumentar o desaparecer gradualmente y se distribuye simétricamente a ambos lados de la línea media del cuerpo.

Consistencia de las heces

Es la forma que adoptan las heces según lo representado en la escala de Bristol. La forma que adquieren las heces brinda una idea del tiempo de tránsito colónico, así mismo, esto permite establecer la clasificación del SII. (Sebastián, 2016, p 466).

Frecuencia de deposición de las heces

Es el número de veces que se realiza la defecación; en donde la diarrea se presenta cuando la deposición de las heces es de forma recurrente, y contrario a esto, se dice que hay estreñimiento cuando existe una disminución en la frecuencia de defecación. (Grossman y Porth, 2014, p 1193).

Dieta FODMAP

“La palabra es un acrónimo: Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles Fermentables. Son carbohidratos presentes en la dieta que por sus características se ha propuesto que puedan actuar como agravantes de los síntomas del Síndrome de Intestino Irritable. Así mismo menciona que “La base de la dieta FODMAP se encuentra en la restricción global de todos estos azúcares porque la sumatoria en la dieta de estos productos supera la capacidad digestiva individual y provoca los síntomas”. (Gema *et al* 2015 p 13 y 14).

Efecto secundario

“Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción, ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral”. (Glosario de Términos Farmacológicos, 2011, párr 1).

Seguridad

“Es la característica de un medicamento de poder usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es por tanto, una característica relativa y en farmacología clínica su medición es problemática, debido a la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales. Sin embargo, mediciones como el intervalo de concentraciones terapéuticas permiten en algunos casos, la comparación de la seguridad relacionada con el uso de determinados medicamentos”. (Glosario de Términos Farmacológicos, 2011, párr 1).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se mostrarán y se discutirán los resultados obtenidos en esta investigación, cada subtítulo hará referencia a la selección de los fármacos que conforman la terapia convencional para el tratamiento del SII, la eficacia y el perfil de seguridad que poseen. Adicionalmente se mencionará la eficacia de la dieta FODMAP como terapia alternativa al tratamiento de esta enfermedad.

Selección de los fármacos que conforman la terapia convencional para el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable

Tal y como se mencionó en el capítulo del marco referencial, y de acuerdo con Zheng *et al* (2015) el SII es una enfermedad multifactorial, para la cual el Colegio Americano de Gastroenterología ha recomendado el uso de una variedad de medicamentos como tratamiento farmacológico y terapias no farmacológicas que funcionan como alternativas para mejorar la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Dentro de la terapia farmacológica se encuentra recomendado el uso de antiespasmódicos, antiflatulentos, antidiarreicos, laxantes, fibras, antagonistas de receptores 5HT₃, probióticos, antidepresivos y antibióticos.

Tabla 8. Selección de fármacos que forman parte de la terapia convencional.

Clasificación	Principio activo	¿Cuenta con estudio clínico de más de 10 años?	¿El estudio se realiza en pacientes adultos?	Indicación
Antiespasmódicos	Bromuro de Otilonio	SÍ	SÍ	Dolor abdominal
	Bromuro de Pinaverio	SÍ	SÍ	
Antiflatulentos	Simeticona	NO	NO	Antiflatulento
Antidiarreicos	Loperamida	NO	NO	Antidiarreico
Laxantes	Picosulfato de Sodio	NO	NO	Laxante
Fibra	Psyllium	NO	NO	Laxante
Antagonistas de receptores 5HT ₃	Alosetrón Ondansetron	NO	NO	Diarrea

Probióticos	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , y <i>Streptococcus thermophilus</i> .	SÍ	SÍ	Diarrea
Antidepresivos	Amitriptilina	NO	NO	Dolor abdominal, ansiedad y depresión.

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

En la tabla 8 se observa la selección de los fármacos utilizados para el tratamiento del SII. Estos corresponden a los antiespasmódicos y los probióticos; los cuales según la guía de práctica clínica realizada por Mearin *et al* 2016, los antiespasmódicos antagonistas de canales de calcio presentan menores efectos adversos que los anticolinérgicos, en donde a pesar de que también pueden ser utilizados para el tratamiento del SII presentan más limitantes en cuanto a su uso, ya que se deben de utilizar con más precaución en casos específicos como en pacientes adultos mayores, con antecedentes de infarto agudo e hipertensión. Así mismo no se pueden utilizar en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

En cuanto a los probióticos, en esta misma guía los autores establecen que de acuerdo a las revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados para este grupo terapéutico no han demostrado producir efectos adversos relevantes, en donde las limitaciones para el uso de los mismos son muy bajas. Además de todo lo mencionado anteriormente, se seleccionaron estos dos grupos terapéuticos porque fueron los fármacos para los que se encontraron estudios clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión de esta investigación como que fueran estudios clínicos realizados en pacientes adultos publicados en los últimos diez años.

Cabe destacar que, como se mencionó en el capítulo II, el dolor abdominal es el síntoma predominante del SII y de acuerdo con Remes *et al* (2010) los antiespasmódicos cuentan con una

gran evidencia de eficacia para ser utilizados en pacientes con SII, siendo esto, otra razón por la cual fueron tomados en cuenta para detallar las características que estos poseen más adelante.

De todos los antiespasmódicos que se mencionan en el capítulo anterior solamente se seleccionó el BO y el Bromuro de pinaverio, en donde ambos fármacos se encuentran dentro de la clasificación de antiespasmódicos antagonistas de canales de calcio y como ya se mencionó son considerados como los fármacos con menos efectos secundarios en comparación con los anticolinérgicos, lo cual brinda una mayor seguridad para el paciente con dicho síndrome. De acuerdo con el estudio realizado por Zheng *et al* (2015), el Bromuro de Pinaverio es ampliamente utilizado en muchos países alrededor del mundo entre ellos se encuentra Europa, México, y Canadá, siendo este 10 veces más espasmolítico que la papaverina y 100 veces menos anticolinérgico que la atropina.

Pese a las diversas ventajas que posee el Bromuro de Pinaverio, hoy en día no se encuentra aprobado por la FDA como tratamiento del SII, siendo esto un punto clave e importante para ser incluido dentro de la lista de medicamentos utilizados en los Estados Unidos. Lo anterior es relevante ya que en la actualidad nuestro país se rige bajo las normas que dicha institución aprueba, de modo que si la aprobación de este se llevara a cabo el uso de dicho fármaco podrían contar con mayor respaldo científico por parte de dicha entidad regulatoria para su recomendación en los pacientes que acuden a los centros de Salud.

En ese mismo sentido, el BO es utilizado como tratamiento de primera línea en caso de que el dolor y la distensión abdominal se presenten en mayor intensidad o frecuencia con respecto a los demás síntomas. El BO es un derivado de amonio cuaternario que lo convierte en un antiespasmódico selectivo específicamente sobre el colon. Razón por la cual, es un fármaco con menos efectos secundarios.

De acuerdo con Ho *et al* (2018), el BO es un agente pobremente absorbido que es efectivo para reducir el dolor y mejorar alteraciones en la defecación. Dicho fármaco se encuentra dentro de la lista de antiespasmódicos utilizados en la Guía de Pautas de Práctica Clínica para el SII en Korea, el cual cuenta con grado de recomendación 1 y nivel de evidencia B. Además, según Clavé y Track (2017) el BO cuenta con una trayectoria de disponibilidad en el mercado de más de 40 países en Europa, América Central, Asia, Medio Oriente y África por más de 30 años. Más adelante

se expondrá la eficacia y el perfil de seguridad que cada uno de estos posee, con el fin de dar a conocer la utilidad de estos como tratamiento del SII.

Finalmente, los probióticos también fueron seleccionados como grupo terapéutico de estudio debido a que se ha demostrado que es un grupo farmacológico eficaz para el tratamiento del SII específicamente en el SII con diarrea. En muchos casos, la diarrea característica de este trastorno se debe a las alteraciones que se producen en cuanto a la calidad y cantidad de microorganismo que residen en el interior intestinal debido a que, tal y como menciona Han, Wang, Gu y Kim (2016) en su estudio, se ha observado una disminución en la población de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* contrario a un aumento de bacterias de tipo Veillonella, subgrupo de *Clostridium* *coccoides*, *estreptococos* y coliformes fecales.

El propósito de la recomendación de probióticos se encuentra dirigida a normalizar la microbiota intestinal con el fin de mejorar la respuesta inmune, la permeabilidad intestinal, y la alteración en la fermentación del colon. La eficacia de cada probiótico depende de la cepa de microorganismos con la que se ha elaborado cada presentación ya que actualmente en el mercado nacional e internacional existen múltiples combinaciones de estos. En esta investigación se estudiará la mezcla probiótica compuesta por una diversidad de bacterias del género *Lactobacillus* *acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *B. lactis*, *B. longum*, y *Streptococcus thermophilus*.

Eficacia de los fármacos seleccionados, los aprobados por la FDA y de la dieta FODMAP como tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable

Tabla 9. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría de los síntomas globales del SII.

Estudio clínico	Número de pacientes	Medicamento/Dosis	Mejoría de los síntomas globales del SII
Pimentel et al (2011).	623 en TARGET 1	Rifaximina 550 mg TID por 14 días.	40.8% semanalmente 42.7% diariamente
	637 en TARGET 2		40.6% semanalmente 37.8% diariamente
Lembo et al (2016).	1282 en IBS-3001.	Eluxadolina BID por 12 semanas	
		75 mg	35.1%
		100 mg	34.7%

	1146 en IBS-3002.	75 mg	43.6%
		100 mg	42.4%
Chmielewska, Reggiardo y Gerard (2014).	93	Bromuro de Otilonio TID por cuatro semanas	
		20 mg	39%
		40 mg	57%
		80 mg	59%
Zheng et al (2015).	427	Bromuro de Pinaverio 50 mg TID por cuatro semanas.	38%
Han, Wang y Kim (2016).	50	Probióticos una cápsula BID por cuatro semanas.	
		Probiótico con doble recubrimiento.	72%
		Probiótico sin doble recubrimiento.	64%

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

La eficacia del BO se evidencia en el estudio realizado por Chmielewska, Reggiardo y Gerard (2014) en donde se pretendía evaluar la relación dosis-respuesta mediante la administración de distintas dosis del BO (20,40 y 80 mg) tres veces al día. En la tabla 9 se puede observar que el BO generó una mejoría de los síntomas globales del SII, ya que en el 59% de los pacientes a los que se les administró 80 mg tres veces al día durante cuatro semanas y el 57% de pacientes que recibieron 40 mg se observó una reducción estadísticamente significativa en comparación con placebo.

La mejoría de los síntomas globales del SII generado por el efecto del BO se debe a su mecanismo de acción, ya que no solamente se dirige a actuar sobre los canales de calcio de tipo L y T, sino que también actúa sobre receptores muscarínicos de tipo 2, receptores de taquicinina y de neuroquinina (NK2). El BO modifica el flujo de la entrada de calcio al interior de las células musculares lisas en donde su efecto es local debido a que la baja absorción en el tracto gastrointestinal cuyo valor es menor al 5%.

Por otra parte, el Bromuro de Pinaverio se caracteriza por ser un fármaco cuyos efectos se observan en poco tiempo y de forma progresiva. Según el estudio realizado por Zheng *et al* (2015) Pinaverio demostró que dichos efectos se mantienen a lo largo de más de cuatro semanas posterior a la finalización del tratamiento, en la tabla 9 se observa que en promedio el 38% de los pacientes presentaron una mejoría en cuanto a los síntomas globales del SII con una diferencia significativa en comparación con el 12. 2% de pacientes que recibieron placebo. A diferencia del BO, el

pinaverio solamente se ha estudiado a una sola dosis de 50 mg y no a dosis mayores o menores que permitan apoyar o recomendar dosis distintas.

En relación con los probióticos, Han, Wan, Gu y Kim (2016) realizaron un estudio en el que los participantes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos; uno de ellos probiótico con doble recubrimiento y el otro sin doble recubrimiento. En la tabla 9 se puede observar que hubo una mayor proporción de pacientes que presentaron una mejoría en cuanto a los síntomas globales del SII en un 72% a los que se les administró probiótico con doble recubrimiento en comparación con el 64% de los pacientes a los que se les administró probiótico sin doble recubrimiento.

Todo lo mencionado anteriormente hace referencia a los fármacos que conforman la terapia convencional del SII, adicionalmente en esta investigación se ha establecido analizar los fármacos aprobados por la FDA para el SII con diarrea. En este punto es conveniente mencionar que, dicha institución ha emitido una guía que brinda información útil para las compañías farmacéuticas con el fin de desarrollar fármacos para el tratamiento del SII basado en los puntos finales primarios, secundarios terciarios o finales que deben de ser evaluados en un estudio clínico en el que se evalúe la eficacia de un fármaco sobre los síntomas del SII.

En el caso de los antibióticos, la Rifaximina ha demostrado ser un medicamento eficaz de acuerdo con los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos idénticos doble ciego, controlado con placebo realizado por Pimentel et al (2011) denominados TARGET 1 y TARGET 2. El punto primario final de dicho estudio era evaluar la eficacia en cuanto al alivio de los síntomas en forma global durante al menos 2 de las primeras 4 semanas después del tratamiento tal y como se observa en la tabla 9, Rifaximina generó una mejoría de los síntomas globales del SII en un 40.8% y un 40.6% de los pacientes semanalmente en TARGET 1 y TARGET 2 respectivamente.

Resulta oportuno destacar que, a pesar de que los resultados que se obtuvieron en estos ensayos clínicos son similares, la metodología con la que se llevaron a cabo fue distinta para cada uno de ellos, en donde, para TARGET 1 todos los pacientes que participaron de la aleatorización tomaron al menos una dosis de Rifaximina mientras que en TARGET 2 dos pacientes (uno de cada grupo) se sometieron a la aleatorización pero no recibió Rifaximina. Por lo tanto, 1258 pacientes recibieron al menos una dosis de la Rifaximina.

Los resultados obtenidos en una mejoría de los síntomas globales del SII variaron significativamente en comparación con los valores obtenidos para aquellos participantes a los que se les administró placebo durante al menos dos de las primeras cuatro semanas posteriores al tratamiento. Rifaximina demostró ser eficaz para mantener la mejoría en los síntomas globales del SII de forma sostenida debido a su efecto antibiótico que normaliza la microbiota intestinal.

Debido a que el SII es una enfermedad en la que se puede desarrollar una variabilidad de síntomas como lo es la diarrea, Lembo et al realizaron dos estudios en paralelo denominados IBS-3001 e IBS-3002, para la Eluxadolina, un fármaco nuevo con acción mixta sobre receptores opioides indicado en pacientes con SII variante diarrea. El estudio IBS-3002 se realizó para determinar la eficacia de dicho fármaco mientras que IBS-3001 se realizó por un tiempo más prolongado para determinar la seguridad del medicamento y la reaparición de los síntomas en pacientes con dicha enfermedad.

Eluxadolina demostró ser eficaz para mejorar los síntomas globales del SII, el dolor abdominal y la consistencia de las heces. Desde la semana 1 hasta la semana 12 de tratamiento con distintas dosis de Eluxadolina, el 43.6% de los pacientes presentaron una mejoría de los síntomas globales del SII con 75 mg y un 42.4% con 100 mg. (ver tabla 9). A pesar de que la diferencia entre los resultados observados con dos dosis distintas no es muy relevante, los datos obtenidos con la dosis de 75 mg son significativamente mayores que los obtenidos con la dosis de 100 mg.

Los fármacos estudiados en esta investigación no solamente fueron evaluados en cuanto a la mejoría global de los síntomas gastrointestinales, sino que también fueron evaluados en cuanto a la mejoría en la intensidad de la distensión y el dolor abdominal, la consistencia y frecuencia de deposición de las heces. De acuerdo con esto, en las tablas 10 y 11 se puede observar que los datos obtenidos para el BO con respecto a la mejoría en la intensidad de la distensión y el dolor abdominal son iguales ya que los autores del estudio decidieron medirlos en conjunto.

Tabla 10. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la intensidad de la distensión abdominal relacionada al SII.

Estudio clínico	Medicamento	Mejoría en la intensidad de la distensión abdominal relacionada con el SII
Pimentel et al (2011).	Rifaximina	39.5% semanalmente 39.2% diariamente

		41% semanalmente 43.5% diariamente
Chmielewska, Reggiardo y Gerard (2014).	Bromuro de Otilonio	
	20 mg	29%
	40 mg	26%
	80 mg	33%
Zheng et al (2015).	Bromuro de Pinaverio	53.7%
Han, Wang y Kim (2016).	Probiótico con doble recubrimiento.	15.3%
	Probiótico sin doble recubrimiento.	12%

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

Se puede observar que el 33% de los pacientes a los que se les administró 80 mg tuvieron una reducción en estos dos síntomas con respecto al placebo, seguido del 29% de los pacientes a los que se les administró 20 mg y finalmente el 26% de los pacientes a los que se les administró 40 mg. A las cuatro semanas de tratamiento las diferencias observadas entre las distintas dosis de BO no son estadísticamente significativas en comparación con los datos obtenidos en cuanto a la mejoría de los síntomas globales. No obstante, a pesar de que no se encuentra representado en las tablas, la dosis de 80 mg en la primera semana de tratamiento se observó una diferencia estadística significativa.

Otro de los aspectos relevantes que se han observado en el que el BO interviene, es en la reducción de episodios de dolor y distensión abdominal, ya que los resultados obtenidos en cuanto a esta variable fueron superior para el BO con respecto a placebo. Además de reducir la frecuencia y gravedad de dicha sintomatología, BO demostró proteger de recaídas a los pacientes que se encontraban en tratamiento.

Con respecto a la eficacia del Bromuro de Pinaverio en la distensión y el dolor abdominal se puede observar en las tablas 10 y 11 que este fármaco logró alcanzar resultados considerables ya que el 53.7% y el 62.4% de los pacientes presentaron una mejoría al cabo de cuatro semanas de tratamiento respectivamente. Estos resultados destacan en comparación con los obtenidos para el BO en que, la diferencia es estadísticamente significativa con respecto al placebo cuyo valor de P está muy por debajo de 0.05. Pinaverio ha demostrado que mejora los trastornos en la motilidad con el fin de brindar una mejoría en cuanto al dolor abdominal y en la defecación.

El efecto de los probióticos, sobre la distensión abdominal se observa en la tabla 10, en donde los pacientes que recibieron probiótico con doble recubrimiento (15.3%) presentaron una

mayor mejoría en comparación con los que recibieron probiótico de un solo recubrimiento (12%), dichos resultados presentan una diferencia significativa entre datos. Contrario a esto, en la tabla 11 se puede observar que el 12.5% de los pacientes a los que se les administró probiótico con un solo recubrimiento mostró mejoría en cuanto al dolor abdominal. De este modo se puede demostrar que el doble recubrimiento añadido a los probióticos no se encuentra vinculado con una mejoría en el dolor abdominal.

Tabla 11. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la intensidad del dolor abdominal relacionado con el SII.

Estudio clínico	Medicamento	Mejoría en la intensidad del dolor abdominal relacionado con el SII	
Pimentel et al (2011).	Rifaximina	44.3% diariamente	
		42.9% diariamente	
Lembo et al (2016).	Eluxadolina		
	IBS-3001.	75 mg	42.4%
		100 mg	43.2%
	IBS-3002.	75 mg	48%
100 mg		51%	
Chmielewska, Reggiardo y Gerard (2014).	Bromuro de Otilonio		
	20 mg	29%	
	40 mg	26%	
	80 mg	33%	
Zheng et al (2015).	Bromuro de Pinaverio	62.4%/	
Han, Wang y Kim (2016).	Probiótico con doble recubrimiento.	5%	
	Probiótico sin doble recubrimiento.	12.5%	

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

La Rifaximina se mostró eficaz para disminuir la distensión abdominal en un 39.5% de los pacientes en TARGET 1 y en un 41% en TARGET 2 durante al menos dos de las primeras cuatro semanas posterior al tratamiento. Del mismo modo, Rifaximina mejoró el dolor abdominal en un 44.3% de los paciente para TARGET 1 y un 42.9% para TARGET 2 en donde, las diferencias estadísticas con respecto al placebo son significativas durante el periodo de evaluación primaria. (Ver tabla 10 y 11). Ambas variables constituyen el punto secundario final del estudio.

Tomando en cuenta los criterios de evaluación, Eluxadolina demostró una mejoría en cuanto al dolor abdominal, consistencia y frecuencia de deposición de las heces. Tal y como se observa en la tabla 11 en la semana 12 de tratamiento los pacientes presentaron una mejoría del

dolor abdominal en un 48% y un 51% de los pacientes para IBS-3002 con la dosis de 75 mg y 100 mg respectivamente. En este punto se observa que los resultados obtenidos entre las dosis de 75 y 100 mg son muy similares, de modo que, la mejoría en los síntomas no se ve incrementada por una dosis mayor, además que las diferencias entre estos datos no son estadísticamente significativas.

De acuerdo con los resultados expuestos para la Eluxadolina, se evidencia que es eficaz para tratar de forma simultánea los síntomas del dolor abdominal y la diarrea, caso contrario al efecto que produce la loperamida, la cual según la literatura ha demostrado ser eficaz para disminuir la diarrea pero no el dolor abdominal. Esto se observa en la tabla 12 en donde un 37% de los pacientes presentaron una mejoría en la consistencia de las heces con la dosis de 75 mg mientras que la dosis de 100 mg produjo una menor mejoría en la consistencia de las heces en un 35.6%, sin embargo, a diferencia del dolor abdominal las diferencias entre estos si son estadísticamente significativos. El punto final primario de este estudio fue la proporción de pacientes que tuvo una respuesta compuesta de disminución en el dolor abdominal y mejoría en la consistencia de las heces.

La eficacia de la Eluxadolina para tratar de forma simultánea el dolor abdominal y la diarrea fue determinada en el estudio IBS-3002 durante 12 semanas de tratamiento. Su eficacia se debe al mecanismo de acción que posee ya que como se mencionó anteriormente es un agonista periférico de los receptores opioides μ y κ , y antagonista de los receptores δ , en donde dichos receptores intervienen en gran medida en la regulación gastrointestinal. Por otra parte, además de reducir los síntomas del SII con diarrea, su eficacia se mantuvo de forma sostenida por más de seis meses en aquellos pacientes que recibieron 100 mg.

Tabla 12. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la consistencia de las heces.

Estudio clínico	Medicamento		Mejoría en la consistencia de las heces
Pimentel et al (2011).	Rifaximina		79%
			74%
Lembo et al (2016).	Eluxadolina		
	IBS-3001.	75 mg	30%
		100 mg	34.3%
	IBS-3002.	75 mg	37 %
100 mg		35.6%	
Chmielewska, Reggiardo y Gerard (2014).	Bromuro de Otilonio		
	20 mg		15.5%

	40 mg	9.4%
	80 mg	16.7%
Zheng et al (2015).	Bromuro de Pinaverio	53.2%
Han, Wang y Kim (2016).	Probiótico con doble recubrimiento.	88.5%
	Probiótico sin doble recubrimiento.	73.5%

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

La consistencia de las heces está definido por el patrón que presenten las heces en relación con la escala de Bristol. De acuerdo con dicha escala, la diarrea se confirma como tal cuando las deposiciones tienen una forma tipo seis o siete. Se considera que un medicamento produce una mejoría en la consistencia de las heces cuando estas adoptan una forma de tres a cinco de la escala de Bristol. Este puntaje se establece como la forma regular de las heces en donde los pacientes no presentan dificultad para defecar.

En la tabla 12 se puede observar que la dosis de BO que obtuvo mayor eficacia en cuanto a la consistencia y frecuencia de deposición de las heces fue la de 80 mg. Esto evidencia que a pesar de que la dosis recomendada es de 40 mg, la dosis más alta de 80 mg tres veces al día es eficaz y bien tolerada en caso de que se necesite emplear en un paciente que presenta SII con diarrea. En este mismo sentido el Bromuro de Pinaverio mejoró la consistencia de las heces en un 53.2% de los pacientes de forma progresiva y sostenida por más de cuatro semanas en comparación con placebo. Adicionalmente, redujo la frecuencia de dichas deposiciones en un 59.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento en comparación con placebo, cuyas diferencias son estadísticamente significativas. (Ver tabla 12).

De la misma manera, tal y como es de esperar que los probióticos y los antibióticos (Rifaximina) mejoren la consistencia y frecuencia de deposición de las heces por su mecanismo de acción, en la tabla 12 se puede observar que los probióticos con doble recubrimiento fueron los que presentaron mayor eficacia para mejorar la consistencia de las heces en un 88.5% de los pacientes en comparación con los demás grupos terapéuticos, sin embargo, a pesar de que la frecuencia de deposición disminuyó rápidamente en ambos grupos, particularmente se dio en mayor cantidad de pacientes a los que se les administró probiótico sin doble recubrimiento (12%). Estos resultados no difieren significativamente.

Por su parte, la Rifaximina fue otro de los grupos terapéuticos que mostró mayor eficacia para mejorar la consistencia de las heces ya que el 79% y el 74% de los pacientes para TARGET 1 y para TARGET 2 respectivamente lograron normalizar sus deposiciones. En relación con esto, algo importante de destacar es que la duración de la respuesta en el mantenimiento de los síntomas se vio reflejado por igual en ambos estudios, donde el alivio de los síntomas en general, dolor abdominal, hinchazón, consistencia de las heces e incomodidad en los pacientes tratados con Rifaximina se inició dentro del primer mes de tratamiento y se mantuvo durante los dos y tres primeros meses.

Tabla 13. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en la frecuencia de deposición de las heces.

Estudio clínico	Medicamento	Mejoría en la frecuencia de deposición de las heces
Chmielewska, Reggiardo y Gerard (2014).	Bromuro de Otilonio	
	20 mg	12%
	40 mg	11%
	80 mg	42%
Zheng et al (2015).	Bromuro de Pinaverio	59.2%
Han, Wang y Kim (2016).	Probiótico con doble recubrimiento.	11%
	Probiótico sin doble recubrimiento.	12%

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

Para concluir, de acuerdo con Lembo *et al* (2016) las opciones de tratamiento farmacológico con las que actualmente se dispone para el SII con diarrea se encuentran muy limitado ya que muchas veces no se alcanzan resultados exitosos debido a distintos factores. Eluxadolina y Rifaximina como tratamiento aprobado por la FDA para el SII ha demostrado ser eficaces para tratar la diarrea que acompaña a dicho trastorno. Esta investigación permite dar a conocer a la población costarricense en general acerca de otras alternativas farmacológicas que pueden ser utilizadas una vez que estos ingresen al mercado nacional.

Tabla 14. Porcentaje de pacientes que obtuvieron una mejoría en los síntomas globales del SII con la dieta reducida en FODMAP.

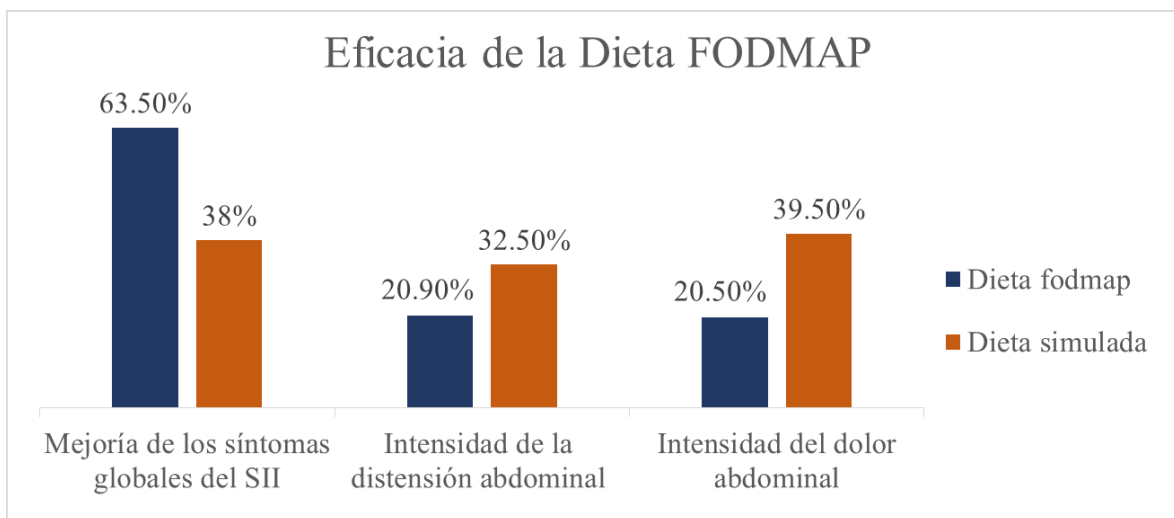
Estudio Clínico	Número de pacientes	Intervención	Mejoría de los síntomas globales del SII
-----------------	---------------------	--------------	--

Staudacher et al (2017).	104	Dieta baja en FODMAP	57%
		Dieta simulada	38%
Halmos et al (2014)	38	Dieta baja en FODMAP	70%
Promedio	71	Dieta baja en FODMAP	63.5%

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

Tal y como se muestra en la figura 10 el 63.5% de los pacientes que recibió una dieta baja en FODMAP presentan una mejoría en cuanto a la aparición de los síntomas globales del SII en comparación con los que reciben una dieta simulada.

Figura 10. Eficacia de la Dieta FODMAP.



Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

Es relevante mencionar que, una dieta baja en FODMAP se vincula con una mejoría en los síntomas, sin embargo, las diferencias en las puntuaciones con respecto a las obtenidas en placebo no son estadísticamente significativas. Contrario a esto, los resultados obtenidos para los pacientes que recibieron probiótico si fueron estadísticamente significativas. No se tiene certeza de que la

mejoría en los síntomas sea producto de la restricción o eliminación de alimentos en conjunto o que sea por la eliminación de un único componente que sea el responsable de desencadenar la aparición del malestar gastrointestinal como la lactosa.

La dieta FODMAP se encuentra relacionada con una mejor calidad de vida de los pacientes y otro de los aspectos importantes de mencionar es que a pesar de que en la dieta baja en FODMAP se restringen ciertos alimentos, la energía y la ingesta de macro y micronutrientes no se ven alterada. Además de determinar la mejoría en los síntomas globales, en la tabla 10 se puede observar que la dieta baja en FODMAP presenta una menor intensidad en cuanto a la distensión y dolor abdominal (20.9% y 20.5% respectivamente) con respecto a la dieta simulada, para la cual como ya se ha mencionado los FODMAP ejercen un efecto laxante que aumenta los síntomas gastrointestinales si se ingieren en grandes cantidades.

Dentro de los estudios analizados existen discrepancias acerca de que la dieta FODMAP sea una alternativa como terapia de primera línea no farmacológica en todos los subtipos del SII, ya que Staudacher *et al* (2017) excluyó en su investigación a los pacientes con SII con estreñimiento, debido a que su condición podría empeorar con la implementación de la dieta, dejando entredicho que la dieta FODMAP es más eficaz para aquellos pacientes que presentan SII con diarrea en donde la eliminación de componentes laxantes mejoran el cuadro.

Contrario a esto, Halmos *et al* (2014) concluye que la dieta FODMAP es eficaz en ambos grupos, sin embargo, toma en cuenta que en pacientes con SII estreñimiento se pueden ver alterados algunos marcadores relacionados con la condición. Finalmente, menciona que la dieta baja en FODMAP tiene eficacia en la gran mayoría de pacientes con SII, sin embargo, no asegura que dicho efecto sea igual en su totalidad para todos los subtipos de este trastorno.

Perfil de seguridad de los fármacos seleccionados, los aprobados por la FDA y la dieta FODMAP como tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable en la población adulta.

Tal y como se observa en la tabla 15 el BO se caracteriza por ser un fármaco con bajos efectos adversos, en donde los más frecuentes son las náusea, dolor de cabeza o migraña y la xerostomía. El BO se asocia con bajos efectos adversos debido a la poca absorción que posee a nivel gastrointestinal, el cual no causa efectos sistémicos mayores debido a ya que la penetración

al SNC es prácticamente nula. En este mismo sentido, el Bromuro de Pinaverio demostró presentar un 8.3% de efectos secundarios a nivel gastrointestinal, en donde los más frecuentes son el estreñimiento, dolor y molestias abdominales y náuseas.

Otros de los efectos secundarios que no se han asociado a nivel gastrointestinal son el dolor de cabeza, dolor de pecho, discinesias, ansiedad y un aumento en la presión arterial. En conjunto, estos efectos secundarios se presentaron en un 11.9% y llama la atención que es el único antiespasmódico que revela un aumento en la presión arterial. A pesar de esto, no se considera que sea un fármaco contraindicado en pacientes hipertensos ya que hoy en día no se ha establecido como tal en la literatura.

En el estudio realizado por Staudacher *et al* (2017), se pretendía evaluar la mejoría en los síntomas globales del SII y la cuantificar la presencia de *Bifidobacterium* a las 4 semanas de tratamiento con la dieta baja en FODMAP, ya que como se mencionó en el capítulo del marco referencial, dicha dieta conlleva a una disminución de ese tipo de microorganismos.

En este mismo estudio además de evaluar la eficacia de dicha dieta, se administró un suplemento probiótico con el fin de determinar los efectos sobre la microbiota intestinal analizando las heces fecales. Se pudo observar que efectivamente en aquellos pacientes a los que se le proporcionó una dieta baja en FODMAP presentaron una disminución de *Bifidobacterium* no obstante, en los pacientes a los que se les administró el suplemento probiótico se pudo observar una mayor abundancia de estos microorganismos en comparación con placebo, de modo que, se plantea la combinación de la dieta FODMAP para reducir los síntomas del SII en conjunto con el suplemento probiótico a fin de restaurar la microbiota intestinal.

Tabla 15. Efectos adversos más frecuentes del tratamiento convencional para el SII.

Estudio	Número de pacientes	Medicamento/Dosis	Tracto Gastrointestinal	Otros
Chmielewska, Reggiardo y Gerard (2014).	93	Bromuro de Otilonio	Náuseas	Dolor de cabeza o migraña* Xerostomía Resfrío
Zheng et al (2015).	427	Bromuro de pinaverio	8.3%	11.9%
Han, Wang y Kim (2016).	50	Probióticos	NA	NA

Staudacher et al (2017).	104	Dieta baja en FODMAP	NA	Disminución de <i>Bifidobacterium</i>
--------------------------	-----	----------------------	----	---------------------------------------

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

De acuerdo con la incidencia de efectos secundarios observados durante el tratamiento con Rifaximina, en la tabla 16 se observa que en promedio el 9.2% de los pacientes presentaron molestias a nivel gastrointestinal. Dentro de este grupo, Pimentel et al (2011) reportó que se incluyen el dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómito, y flatulencia. Adicional a esto, en el estudio realizado por Schoenfeld et al (2014) en el cual se determinó la tolerabilidad de la Rifaximina en fase 2 y fase 3 a distintas dosis, resultó de interés para esta investigación conocer la incidencia de efectos secundarios que genera la dosis de 550 mg TID por dos semanas la cual correspondió al estudio en fase 2 y dentro del grupo de efectos a nivel gastrointestinal se añaden a los demás, la distensión abdominal y el estreñimiento.

Por otra parte, en el estudio realizado por Lembo et al (2016) se evaluó la seguridad al repetir el tratamiento con Rifaximina, en donde inicialmente se administró la dosis indicada de dicho medicamento y se determinó los pacientes que posterior a dicho tratamiento tuvieron una recaída en sus síntomas. A este grupo de pacientes se les volvió a proporcionar el tratamiento y se evaluó los efectos secundarios del tratamiento. Al observar la tabla 16 estudio 3 se puede evidenciar que, a pesar de un incremento en los efectos secundarios al repetir el tratamiento con respecto al primer tratamiento se sigue presentando en una baja cantidad y además son efectos secundarios considerados no graves que atenten contra la vida.

Es importante mencionar que el incremento en los porcentajes representados en la tabla 16 del estudio en el que se repite el tratamiento con Rifaximina podría deberse a la diferencia que existe en cuanto a la población de estudio, ya que la población en dicho estudio fue mucho menor en comparación con el estudio del primer tratamiento. De la misma manera, otro de los efectos secundarios reportados en los estudios analizados son los que tienen que ver con las infecciones, las cuales se presentaron a nivel del tracto respiratorio superior, tracto urinario, sinusitis y la nasofaringitis. Dichos efectos se presentaron en promedio en un 8.6% de los pacientes.

En este mismo sentido, ninguno de los estudios clínicos analizados indicaron casos de infección por *C. difficile* ni tampoco se presentaron casos de muertes.

Tabla 16.Efectos adversos más frecuentes de la Rifaximina para el tratamiento del SII en pacientes con diarrea.

Estudio	Número de pacientes	Medicamento/Dosis	Tracto Gastrointestinal	Infecciones
Schoenfeld et al (2014).	624	Rifaximina 550 mg TID por 2 semanas	10.9%	5.1%
Pimentel et al (2011).	624	Rifaximina 550 mg TID por 2 semanas	17.2%	11.3%
Lembo et al (2016).	2579	Rifaximina 550 mg TID por 2 semanas	2.8%	5.7%
	328	Tratamiento repetido con Rifaximina 550 mg TID por 2 semanas	5.8%	12.2%
Promedio	1038	Rifaximina 550 mg TID por 2 semanas	9.2%	8.6%

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

Con respecto a los efectos secundarios más comunes de la Eluxadolina, en la tabla 17 se indican los más relevantes, los cuales han sido demostrados en tres estudios clínicos realizados con Eluxadolina en dosis de 75mg y 100 mg. Al igual que para la Rifaximina la incidencia de efectos gastrointestinales se menciona por aparte de los demás debido a que, de acuerdo con los autores son los que se presentaron en mayor cantidad. Las náuseas, el estreñimiento y el dolor abdominal fueron los más prevalentes en comparación con otros efectos gastrointestinales como el vómito, las flatulencias o la distensión abdominal. En promedio, estos efectos se presentaron en un 32.8% y un 26.7% de los pacientes a los cuales se les administró la dosis de 75mg y 100 mg respectivamente.

Dentro del grupo de los otros efectos secundarios observados durante el tratamiento con Eluxadolina, el dolor de cabeza fue el que se presentó con mayor prevalencia, acompañado de infecciones del tracto respiratorio inferior, discinecias, bronquitis, sinusitis y nasofaringitis, entre otros. En este punto resulta oportuno mencionar que de acuerdo a los tres estudios analizados para determinar la incidencia de dichos efectos secundarios, el estudio realizado por Lacy et al (2017) fue el que brindó una información más amplia acerca de estas observaciones en comparación con Dove et al (2013), del cual solamente resultó de interés para esta investigación los efectos secundarios observados con la dosis de 100 mg ya que en este estudio se estudiaron las dosis de 5, 25 y 200 mg.

Tabla 17.Efectos adversos más frecuentes de la Eluxadolina para el tratamiento del SII en pacientes con diarrea.

Estudio	Número de pacientes	Medicamento/Dosis	Tracto Gastrointestinal	Otros
---------	---------------------	-------------------	-------------------------	-------

Lembo et al (2016).	807	Eluxadolina 75 mg	30.5%	24.3%
	859	Eluxadolina 100 mg	33.2%	24.8%
Lacy et al (2017).	199	Eluxadolina 75 mg	35.1%	37.5%
	187	Eluxadolina 100 mg	29.9%	38.2%
Dove et al (2013).	165	Eluxadolina 100 mg	17%	10%
Promedio	503	Eluxadolina 75 mg	32.8%	30.9%
	403	Eluxadolina 100 mg	26.7%	24.3%

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

Otro de los efectos secundarios que adquieren relevancia es una elevación de las Alanina Aminotransferasas, lo cual desde el punto de vista etiológico se puede presentar como resultado del espasmo del Esfínter de Oddi. Dichos casos se presentaron durante la primera semana de tratamiento con Eluxadolina y fueron resueltos con la suspensión del medicamento. En este sentido, el enfoque que se le ha dado a las investigaciones del perfil de seguridad de la Eluxadolina se encuentra relacionado con los efectos farmacológicos característicos del grupo terapéutico de los opioides el cual tiene que ver con un aumento de la frecuencia de onda fásica del esfínter de Oddi.

De acuerdo con esto en marzo del año 2017, la FDA como ente regulador y como institución encargada de la aprobación del uso de la Eluxadolina para el tratamiento del SII con diarrea, alertó a la población en general que dicho fármaco no debe de ser usado en pacientes que no tengan vesícula biliar, debido a que estos pacientes tienen mayor predisposición a desarrollar una pancreatitis grave la cual puede conllevar a una hospitalización o incluso ocasionar la muerte.

Según Cash et al (2016), el mecanismo por el cual la Eluxadolina puede generar una pancreatitis se debe al espasmo del esfínter de Oddi que inducen, ya que esto ocasiona que las enzimas pancreáticas y la bilis retornen al páncreas generando un daño interno sobre el órgano. En aquellos pacientes a los que se les ha realizado la extirpación de la vesícula biliar se ha vinculado con la supresión para que la colecistoquinina realice de forma adecuada su función sobre la inhibición de la contracción del esfínter de Oddi. Debido a esto, la presión sobre este se ve aumentada. El agonismo de Eluxadolina sobre receptores μ induce a un aumento del todo del esfínter de Oddi.

Con el objetivo de informar a la población, la FDA emitió un comunicado sobre la seguridad de los medicamentos, en este caso para la Eluxadolina donde reveló que, desde mayo del año 2015 hasta febrero del año 2017 hubo 120 casos de pancreatitis grave o muerte reportados en la base de datos del Sistema de Notificaciones de Reacciones Adversas de la FDA (FAERS, por sus siglas en

inglés). Setenta y seis casos terminaron en hospitalización y en dos de estos casos los pacientes no tenían vesícula biliar y lamentablemente murieron. Además de esto, algunos pacientes presentaron espasmos del esfínter de Oddi, dolor abdominal y elevación de aminotransferasas.

Además, es importante mencionar que, desde febrero del año 2017 se reportaron dos muertes a causa del tratamiento con Eluxadolina, en donde uno de ellos fue por pancreatitis y otro por espasmo del esfínter de Oddi. El primero de ellos se acompañó de dolor abdominal agudo y grave, náuseas y vómito a la hora de la ingesta de la primera y única dosis del medicamento y murió a los tres días de haber tomado dicha dosis. El segundo suceso presentó la misma sintomatología mencionada en el primer caso tiempo después de la ingesta de la dosis del medicamento.

Los casos de pancreatitis grave o muerte reportados se presentaron después de una o dos dosis de Eluxadolina, así como tiempo después del uso prolongado de dicho fármaco. De todos los casos que informaron la ausencia o presencia de vesícula biliar, la mayoría de acontecimientos de pancreatitis o muerte se presentaron en pacientes sin vesícula biliar, los cuales se encontraban recibiendo la dosis recomendada actualmente por la FDA de 75 mg para personas con estas condiciones.

Todo lo anterior se demuestra con estudios clínicos realizados en pacientes con SII acompañado de diarrea, con el fin de determinar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con Eluxadolina en fase 2 y fase 3. En la tabla 18 se observa la incidencia de eventos adversos graves obtenidos en estudios clínicos analizados. Con respecto a los casos que presentaron pancreatitis y de acuerdo con el estudio realizado por Cash et al (2016) de los seis pacientes que presentaron pancreatitis uno de ellos se debió al espasmo del esfínter de Oddi y los cinco restantes fueron independientes del espasmo del esfínter de Oddi. Tres de estos cinco pacientes que presentaron pancreatitis se debió la ingesta excesiva de alcohol y el caso restante se debió a la aparición de un lodo biliar.

Tabla 18. Número de pacientes que presentaron eventos adversos graves durante el tratamiento con la Eluxadolina.

Estudio	Pacientes con pancreatitis	Espasmo del Esfínter de Oddi.	Ingesta excesiva de Alcohol	Elevación de Alanina Aminotransferasa	Pacientes Fallecidos	Eventos cardiacos
---------	----------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---------------------------------------	----------------------	-------------------

Cash et al (2016)	6	10	3	8	0	6
Lembo et al (2016)	5	8	3	8	0	29

Nota: Elaboración propia (Morales, 2018).

El alcohol se ha vinculado con una alteración de la anatómica del ducto pancreático lo que contribuye a un aumento en la contracción del esfínter de Oddi, de modo de como ya se ha mencionado si la Eluxadolina por sí sola incrementa la contracción se le añade algo que incremente el espasmo hay una mayor agravante del cuadro, lo que predispone a la pancreatitis. Esto ha conllevado a que el alcoholismo sea otra contraindicación del uso de la Eluxadolina. Los resultados obtenidos por Lembo et al (2016) son similares a los obtenidos en el estudio mencionado anteriormente en cuanto a los pacientes que presentaron pancreatitis, en donde tres de los cinco pacientes fue por la ingesta de alcohol.

Dichos casos se resolvieron después de la primera semana que apareció la pancreatitis. Con respecto a los eventos cardiacos, en la tabla 18 se puede observar que en el estudio realizado por Cash et al (2016) ocurrió en seis pacientes, en donde dichos eventos se presentaron en pacientes mayores a 70 años con antecedentes médicos o factores de riesgo para desarrollar una enfermedad cardiopulmonar. Contrario a esto, en el estudio realizado por Lembo et al (2016) se presentó una mayor cantidad de pacientes que presentan eventos cardiacos.

Adicionalmente, en ninguno de los estudios analizados para determinar la seguridad de la Eluxadolina se presentaron casos de muerte, sin embargo, Cash et al (2016) informó que hubo un paciente que murió a los 21 días de recibir la última dosis de Eluxadolina (75 mg) lo cual se asoció a otra patología y no se consideró relacionado con la ingesta de este medicamento.

Después de todas las consideraciones anteriores la FDA ha brindado una serie de recomendaciones a los pacientes y los profesionales en salud. Una de ellas es que, se debe de considerar otra terapia aprobada y disponible para tratar el SII con diarrea en aquellos pacientes que no tienen vesícula biliar, como la Rifaximina, la Loperamida o el Alosetrón. Todos los sucesos reportados ante la FDA han permitido establecer las contraindicaciones del tratamiento con la Eluxadolina, el cual a pesar de que ha demostrado mejorar la consistencia, frecuencia de las heces y el dolor abdominal, no es un medicamento de venta libre, al contrario es una sustancia controlada que puede ser objeto de abuso o llevar a la dependencia.

En relación con el potencial de abuso, Eluxadolina genera cierta preocupación por las propiedades adictivas que puede producir. De acuerdo al meta- análisis realizado por Efif y Rivkin (2017), el mareo, la somnolencia y el estado de ánimo eufórico fueron los eventos adversos que se presentaron en mayor cantidad en los pacientes a los que se les administró la dosis de 100 mg (3,2%, 1,1% y 0,2%, respectivamente) en comparación con la dosis de 75 mg (2.6%, 0.1% y 0%, respectivamente). Además, dos pacientes reportaron la sensación de ebriedad al recibir 75 y 100 mg del medicamento estudiado.

En este mismo sentido, Efif y Rivkin (2017) también mencionó un estudio clínico en donde se pretendía analizar el potencial de abuso generado tiempo después de la administración de Eluxadolina oral e intranasal, en donde se comprobó que dicho potencial es bajo. No obstante, la administración de dicho fármaco por esta vía puede llegar a producir un estado de ánimo eufórico a altas dosis. De acuerdo con lo anterior, Eluxadolina debe de utilizarse de forma precavida y con mucho cuidado en los pacientes que han informado una adicción a los opiáceos, ya que, un tratamiento con dicho fármaco podría llegar a desencadenar una recaída en cuanto a este cuadro.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El Bromuro de Otilonio, el Bromuro de Pinaverio y los probióticos, son de los fármacos utilizados para el tratamiento del SII los cuales poseen estudios clínicos publicados en los últimos diez años.

La eficacia de los fármacos seleccionados, los aprobados por la FDA reflejan una mejoría de los síntomas globales del SII, la distensión y dolor abdominal, consistencia y frecuencia de las heces. La dieta FODMAP es eficaz para mejorar los síntomas globales del SII, la distensión y el dolor abdominal.

Los efectos secundarios más relevantes fueron a nivel del tracto gastrointestinal; en el caso de Rifaximina se presentaron infecciones y para Eluxadolina una elevación de Alanina Aminotransferasa producto del espasmo del esfínter de Oddi. No se observaron efectos secundarios para los probióticos.

Eluxadolina está contraindicada en pacientes sin vesícula biliar o alcoholismo debido a que pueden ocasionar pancreatitis o la muerte. La FDA ha recibido reportes de casos en que el tratamiento con Eluxadolina ha producido muertes y pancreatitis.

La energía y la ingesta de macro y micronutrientes no se encuentren alterados en la dieta FODMAP. Dicha terapia ha demostrado una disminución de *Bifidobacterium*, lo cual ha respaldado la combinación de la dieta FODMAP con suplementos probióticos para restaurar la flora intestinal.

La dosis de 80 mg de Bromuro de Otilonio demostró ser segura y eficaz para reducir la sintomatología del SII global como individualmente a pesar de que la dosis indicada es de 40 mg.

Los efectos del Bromuro de Pinaverio sobre la mejoría en los síntomas globales e individuales del SII se observan en poco tiempo y de forma sostenida en comparación con el Bromuro de Otilonio.

El objetivo de formular probióticos con doble recubrimiento radica en una mayor supervivencia de los microorganismos que se administran durante la digestión. Esta formulación

ha demostrado ser más eficaz que los probióticos sin doble recubrimiento para mejorar los síntomas globales, la distensión abdominal y la consistencia de las heces.

La Rifaximina mostró una eficacia considerable en cuanto a la consistencia de las heces de forma sostenida por un tiempo prolongado. No obstante, se ha demostrado que en otros pacientes que inicialmente recibieron tratamiento con dicho antibiótico pueden presentar una recaída en cuanto a su sintomatología.

La Eluxadolina es un fármaco moderno de acción mixta sobre receptores opioides, el cual es eficaz para mejorar el dolor abdominal y la diarrea de forma simultánea, contrario a la Loperamida.

Recomendaciones

A futuras investigaciones

Investigar más acerca otras cepas de probióticos utilizados como tratamiento del SII, ya que es una terapia que recientemente se ha empleado. Además, analizar otros grupos terapéuticos incluidos en la terapia convencional como los antagonistas de receptores 5HT₃ y los antidepresivos.

A la Universidad Internacional de las Américas

Fortalecer y organizar el plan de estudios de la carrera de farmacia, con el fin de brindar más información acerca de la farmacoterapia utilizada en trastornos gastrointestinales como el SII, ya que al ser una condición multifactorial cada día requiere de la implementación de otras terapias.

A los farmacéuticos costarricenses

Mantenerse informado y actualizado en temas relacionados con las novedades que distintas instituciones aprueban para el tratamiento del SII con el fin de asegurar una prescripción segura y eficaz en los pacientes.

A los médicos costarricenses

Brindar una adecuada asesoría a los pacientes que acuden al centro médico mediante la explicación correcta y detallada acerca de las características del SII y la recurrencia de su sintomatología con el fin de evitar confusiones que se pueden presentar en otros episodios.

Considerar las contraindicaciones mencionadas en esta investigación antes de prescribir la Eluxodalina como tratamiento del SII para evitar la aparición de reacciones adversas graves.

A los pacientes

Informarse con un médico especialista o farmacéutico acerca de la adecuada terapia farmacológica que puede utilizar para el tratamiento del SII con el fin de evitar reacciones adversas debidas a la automedicación.

Realizar actividades recreativas que permitan reducir el estrés diario con el fin de sobrellevar y minimizar la remisión de la sintomatología del SII y mejorar la calidad de vida.

A la Caja Costarricense del Seguro Social

Considerar la adquisición e inclusión del Bromuro de Otilonio y Bromuro de Pinaverio en la Lista Oficial de Medicamentos ya que han demostrado ser seguros y eficaces para reducir la sintomatología del SII en pacientes adultos.

Valorar la implementación de terapias no farmacológicas como lo es la dieta FODMAP de forma complementaria con el tratamiento farmacológico, con el fin de generar una mejoría en los síntomas del SII por un tiempo más prolongado debido a la reducción en la remisión y exacerbación del cuadro digestivo.

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

Realizar capacitaciones a los farmacéuticos acerca de las terapias farmacológicas y no farmacológicas utilizadas y aprobadas hoy en día para el tratamiento del SII con el fin de informar, recomendar y avalar un tratamiento seguro y eficaz para sus pacientes.

Al Colegio de Nutricionistas de Costa Rica

Realizar capacitaciones a los nutricionistas acerca de las novedades científicas de la dieta FODMAP que constantemente se están realizando con el fin de brindar una alternativa dietética a los pacientes que acuden a sus consultas.

Elaborar estudios relacionados con la ingesta habitual de FODMAPs, protocolos y tablas nutricionales acerca de la composición de alimentos que son altos en este tipo de nutrientes con el fin de proporcionar una herramienta útil a toda la población costarricense que padece de dicho trastorno y manifiesta una exacerbación de los síntomas con ciertos alimentos.

Al INCIENSA realizar encuestas que permitan conocer la incidencia actual y real de pacientes que padecen del SII, ya que actualmente no se tiene un dato concreto del mismo.

Referencias

- Abuauad, M. (2013). La eficacia del Bromuro de Otilonio (BO) en el Síndrome de Intestino Irritable en población Chilena. Revista Obstetricia y Ginecología Hospital Santiago Oriente, Chile. Número 3. Vol 8. p 137-142.
- Actavis Pharma. (2016). VIBERZI (eluxadoline) tablets. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Estados Unidos. p 1-18.
- Alifarm S.A. (sf). Probio i 3.1. Probióticos combinados. Inserto adjunto. AB- BIOTICS. Parr 5.
- Alvarado, J; Otero, W; Jaramillo, M; Roa, P; Puentes, G; Jiménez, A; Grillo, C; Pardo, R y Sabbagh, L. (2015). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable en población adulta. Revista Colombiana de Gastroenterología. Bogotá, Colombia. Número 1. Vol 30. Pp 43-56. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337744269006>.
- Arsenal Terapéutico. (9 Junio, 2015). La FDA aprueba dos medicamentos para tratar el síndrome del intestino irritable con diarrea. Recuperado de: <http://www.arsenalterapeutico.com/2015/06/09/la-fda-aprueba-dos-terapias-para-tratar-el-síndrome-del-intestino-irritable-con-diarrea/>.
- Barrantes, A. (27 agosto, 2012). 70% de Males de Estómago se relacionarían con el Estrés. Periódico La Nación. (Los dolores de estómago causados por estrés afectan el desempeño en la vida cotidiana) Recuperado de: <https://www.nacion.com/ciencia/salud/70-de-males-de-estomago-se-relacionarian-con-elestrés/VMIGXU7WQJD4VE63F25LVTHUFA/story>.
- Barshop, K y Staller, K. (2017). Eluxadoline in irritable bowel syndrome with diarrhea: rationale, evidence and place in therapy. Pubmed Therapeutic Advances in Chronic Disease. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638229/>. Número 11. Vol 8. Pp 153-160. Doi: 10.1177 / 2040622317714389.

- Böhn, L; Störsrud, S; Liljebo, T; Collin, L; Lindfors, P; Törnblom, H y Simrén, M. (2015). Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology Journal*. Suecia. Num 6; Vol. 149. P 399–1407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.054>
- Bennett, W. (2016). *Quantitative Risk–Benefit Analysis of Probiotic Use for Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease*. Springer International. Switzerland. p 295-305. DOI 10.1007/s40264-015-0349-x
- Cáceres, E; Gómez, A; Rodríguez, A; Alvarado, J y Hidalgo, P. (2016). El impacto en la calidad de vida por la asociación entre trastornos de sueño y el SII. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. Bogotá, Colombia. Número 1. Vol 31. Pp 16-19.
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2014). Informe sobre incapacidades de los trabajadores de la Caja Costarricense de Seguro Social en el 2014. P 12. Recuperado de: <https://rrhh.ccss.sa.cr/INFO/pdf/incaCCSS2014.pdf>.
- Campos, A y Zamora, K. (2012). Análisis del conocimiento acerca de la clínica y el tratamiento del síndrome de Intestino Irritable por médicos y farmacéuticos de la zona de San Ramón de Alajuela y Tibás, en adultos durante el periodo de agosto de 2011 hasta febrero del 2012. [Tesis para optar por el grado de licenciatura en farmacia]. Universidad Iberoamericana de Costa Rica. pp: 14, 39, 63,64.
- Cash, B; Lacy, L; Schoenfeld, P; Dove , L y Covington, P. (2017). Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *The American Journal of gastroenterology*. Estados Unidos. Vol 112. P 365–374; DOI: 10.1038/ajg.2016.542.
- Chang, F. (2014). Irritable bowel syndrome: The evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. *World Journal of Gastroenterology*. 20(10). p 2499-2514. DOI: 0.3748/wjg.v20.i10.2499.

- Chey, W. (2015). Current Insights into the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology and Hepatology*. PubMed. Estados Unidos. 11 (4). p 1-5.
- Chey, W; Kurlander, J; Eswaran, S. (2015). Irritable Bowel Syndrome A Clinical Review. *American Medical Association*. Michigan. 313 (9). p 949-958. doi:10.1001/jama.2015.0954.
- Chmielewska, D; Reggiardo, G; Gerard, C. (2014). Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: A dose-ranging randomized double-blind placebo-controlled trial. *World Journal Gastroenterology*. Polonia. 34(20). p 12283- 12291. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12283.
- Coriat, J; Azuero, A; Tamayo, S; Rueda, M; Rodríguez, M; Castañeda, C y Rosselli, D. (2017). Uso de probióticos en el Síndrome de Intestino Irritable y enfermedad Inflamatoria intestinal: Una revisión de literatura. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. Bogotá, Colombia. Número 2. Vol 32. Pp 141-147. DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.141>.
- Didari, T; Mozaffari, S; Nikfar, S; Abdollahi, M. (2015). Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World Journal Gastroenterology*. p 21(10). DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3072
- Clavé, P y Track, J. (2017). Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 10(3). p 311–322. DOI: 10.1177/1756283X16681708.
- Domínguez, A. Domínguez, A. Muñoz, S y Rodríguez, M. (2003). Estudio de la eficacia terapéutica y la tolerancia del otilonio bromuro asociado a halacepam para pacientes con Síndrome de Intestino Irritable. Estudio ACIS. *Revista Andaluza de Patología Digestiva*. Málaga. Número 2. Vol 26. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/264235840_Estudio_de_la_eficacia_terapeutica_y_la_tolerancia_del_otilonio_bromuro_asociado_a_halacepam_para_pacientes_con_síndrome_de_intestino_irritable_Estudio_ACIS.

Dove, L; Lembo, A; Randall, C; Fogel, R; Andrae, D; Davenport, J; McIntyre, G; Almenoff, J y Covington, P. (2013). Eluxadoline Benefits Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea in a Phase 2 Study. American Gastroenterology Association. Estados Unidos. Vol 145. P 329–338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.006>

Drossman, D. (2003). Síndrome de intestino irritable: diagnóstico y manejo actual. Revista Biomédica Revisada Por Pares. 3(3). Recuperado de <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3531>.

Drossman, D. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology Journal. Estados Unidos. p 1262–1279. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>

Enríquez, H. Schneider, R y Rodríguez, J. (2010). Síndrome de Intestino Irritable y otros trastornos relacionados. México. Editorial Panamericana. Recuperado de https://books.google.co.cr/books?id=jtye3Q__EYwC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.

Efif, A y Rivkin, A. (2017). Eluxadoline in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel síndrome. Drug Design, Development and Therapy Estados Unidos. p 2827–2840. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S127405>.

Fant, R; Henningfield, J; Cash, B; Dove, L y Covington, P. (2017). Eluxadoline Demonstrates a Lack of Abuse Potential in Phase 2 and 3 Studies of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Estados Unidos. Num 7. Vol. 15 P 1021–1029. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.01.026>.

Feng, Y; He, X; Yang, Y; Chao, D; Lazarus, L y Xia, Y. (2012). Current Research on Opioid Receptor Function. National Institutes of Health. Houston. 13(2). p 1-34. Recuperado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371376/#__ffn_sectitle.

Figueroa, C. (2015). Dieta baja en FODMAP en el Síndrome de intestino irritable. Low FODMAP diet in irritable bowel disease. *Revista médica de la clínica las Condes*. 26 (5). p 628-633. Recuperado de: <http://www.revistamedicinalascondes.com/ver-articulo/1622/084/-2601383>.

Food and Drug Administration. (10 Abril, 2014). Los tratamientos para el síndrome del colon irritable varían dependiendo la persona. Recuperado de: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ConsumerUpdatesEnEspañol/ucm392782.htm>.

Ford, Lacy y Talley. (2017). Irritable Bowel Syndrome. *The new england journal of medicine*. Massachusetts. 376 (26). p 2566-2578. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.

Fosado M, Casillas G, Serralde A. (2011). Asociación entre ansiedad y calidad de vida en los diferentes subgrupos de síndrome de intestino irritable. *Revista de Gastroenterología de México*. 76(4). P 295-301. Recuperado de: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/asociacion-entre-ansiedad-calidad-vida/articulo/X0375090611838901/>.

Ford, A; Moayyedi, P; Lacy, B; Lembo, J; Saito, Y; Schiller, L; Soffer, E; Spiegel, B; Quigley, E. (2014). American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *The American Journal of Gastroenterology*. Estados Unidos. 109 (1). p 2-26. doi: 10.1038/ajg.2014.187.

Ford, A; Lacy, B y Talley, N. (2017). Irritable Bowel Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. Massachusetts. 376 (26). p 2566-2678. DOI: 10.1056/NEJMra1607547

Fragkos, K. (2017). Spotlight on Eluxadoline for the treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. London. Vol 10. pp 229-240. DOI: 10.2147 / CEG.S123621.

- Fox, R y Muniraj, T. (2016). Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases Elsevier. Estados Unidos. p 827850. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.009>
- Fox, S. (2014). Fisiología Humana. Editorial Mc Graw Hill. México. Decimotercera edición. p 1-752.
- García, G; Monzón, A; Merino, I; Ruiz, E y Samblás, P. (2015). Síndrome de intestino irritable. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. Recuperado de: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/12/2015_11_S%C3%8DNDROME-DEL-INTESTINO-IRRITABLE.pdf.
- Gema, R. Monzón, A. Merino, I, Ruíz, E. Samblás, P. (2015). Síndrome de intestino irritable. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. P 1-27 Recuperado de: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:bh4OXDNIGM4J:www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/12/2015_11_S%25C3%258DNDROME-DEL-INTESTINO-IRRITABLE.pdf+%&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=cr.
- Glosario de términos farmacológicos. (2011). Formulario Nacional de Medicamentos. Infomed Recuperado de: <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/?s=farmaco>. Página de internet visitada el día 20/06/2018.
- Gómez, E. (2008). Síndrome del intestino irritable. Abordaje desde la farmacia. Elsevier. 22 (9). p 35-40. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-sindrome-del-intestino-irritable-abordaje-13127358>.
- Gold Standard. (2017). Ficha de Medicamento. Eluxadoline. Viberzi. Clinical key. Elsevier. p 1-47.
- Goodman y Gilman. (2014). Manual de farmacología y terapéutica. Editorial Mc Graw Hill. Segunda Edición. p 1-1269.
- Gutiérrez, M. (2016). Protocolo de atención para el tratamiento nutricional de paciente con síndrome de intestino irritable basado en la dieta FODMAP. [Tesis para optar por el grado

de licenciatura en Nutrición Humana]. San José, Universidad de Costa Rica Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. Pp: 16-17, 49, 62, 69, 76.

Grossman, S y Mattson, C. (2014). Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. Editorial Wolters Kluwer. España. Novena Edición. p 1-1662.

Halmos, E; Power, V; Shepherd, S; Gibson, P y Muir, J. (2014). A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. Australia. 1(46), 67-75. DOI: 10.1053 / j.gastro.2013.09.046

Halpert A, Dalton C, Palsson O, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S, Hankins J, Norton N, Drossman D. (2007). What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey on Patient Educational Needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ). *The American Journal of Gastroenterology*. p 1972-82. 102(9). DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01254.x

Han, Wang y Kim (2016). Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *The Japanese Society of Gastroenterology*. Japón. p 1-12. 10.1007/s00535-016-1224-y.

Hani, A. (2014). Antiespasmódicos. Guía Latinoamericana de dispepsia funcional. Redalyc. Argentina, Buenos Aires. 44(2). p 57-60. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199332762013>.

Ho, K; Kyung, H; Jin, H; Sup, H; Hwan, Y; Duk, H; Hyun Chul, H; Eun, J; Eun, S; Hyeon, D; Hwan, J Kim, Jung, H. (2018). Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. Korea. 24(2). p 197-215. Recuperado de: <https://doi.org/10.5056/jnm17145>.

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2015). Diagnóstico y Tratamiento del Intestino Irritable en el Adulto. México. P 9. Recuperado de: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/042_GPC_ColonIrritable/IMSS_042_08_GRR.pdf.

- Jiménez, 2014, Actividad antitumoral de los antagonistas de los receptores NK-1 (CP96,345 y [D-Arg1, DTrp5,7,9, Leu11]SP en líneas celulares de melanoma humano. Trabajo Final de Graduación para optar por Ingeniería Química. Universidad de Sevilla. p 8 y 14.
- Lacy, B; Chey, W y Lembo, A. (2015). New and emerging treatment options for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*. New York, USA. 11(4). p 1-19. Recuperado de: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/19464/CabreraRamirezLauraJuliana2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Laatikainen, R; Koskenpato, J; Hongisto, S; Loponen, J; Poussa, T; Hillil, M y Korpela, K. (2016). Randomised clinical trial: low-FODMAP rye bread vs. Regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Finlandia. P 460–470. DOI: 10.1111/apt.13726.
- Lembo, A; Lacy, B; Zuckerman, M; Schey, R; Dove, L; Andrae, D; Davenport, J; McIntyre, G; Lopez, R; Turner, L y Covington, P. (2016). Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *The new england journal of medicine*. Estados Unidos. Vol 374. p 242-253. DOI: 10.1056/NEJMoa1505180.
- Lembo, A. (2015). Current and Emerging Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology and Hepatology*. 11 (4). p 1-19. Recuperado de <http://www.gastroenterologyandhepatology.net>.
- Lembo, A; Pimentel, M; Rao, S; Schoenfeld, P; Cash, B; Weinstock, L; Paterson, C; Bortey, E y Forbes, W. (2016). Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *American Gastroenterology Association*. Estados Unidos. Num 6. Vol. 151, DOI <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003>.
- Li, J; Zhu, W; Liu, W; Wu, Y y Wu, B. (2016). Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Benjing, Pubmed China*.. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291563/>. Número 4. Vol 95. Pp DOI: 10.1097/MD.0000000000002534.

- Lorenzo, V; Llop, E; Suárez, C; Álvarez, B; Abreu, L; Espadaler, J; Serra, J. (2014). I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World Journal Gastroenterology*. 26 (20). p 8710- 8716. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8709.
- Lyra, A; Hillilä, M; Huttunen, T; Männikkö, S; Taalikka, M; Tennilä, J; Tarpila, A; Lahtinen, S; Ouwehand, A; Veijola, L. (2016). Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World Journal Gastroenterology*. 22(48). p 10631-10642.
- Madrid, A y Landskron, G. Controversias en síndrome de intestino irritable. (2010). *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*. Chile. Pp 197-206. Recuperado de: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/124187/controversias_síndrome_intestino_irritable.pdf;sequence=1.
- Mairena, J. (29 Mayo, 2015). Buen masticado es clave inadvertida de la salud digestiva. *Caja Costarricense del Seguro Social*. Recuperado de: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?buen-masticado-es-clave-inadvertida-de-la-salud-digestiva>.
- Marcotegui, F, Zabalza, M, Gozalo, M. (1992). *Gastrointestinal. Farmacia hospitalaria* 2a. edición. Madrid. Editorial Médica Internacional. P 930-958. Recuperado de: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP07.pdf>
- Mazariegos, A. (2015). Prevalencia del síndrome de intestino irritable, según criterios de Roma III, en estudiantes de medicina y personal de enfermería del Hospital Roosevelt, de mayo a junio 2014. [Tesis]. Universidad Rafael Landívar. Facultad de ciencias de la salud. Pp 1. Recuperado de: <http://recursosbiblio.url.edu.gt/tesisjcem/2015/09/03/Mazariegos-Andrea.pdf>.
- Mearin, F. (2016). Diagnóstico del síndrome del intestino irritable: criterios clínicos y biomarcadores. *Elselvier*. España. p 121-133. Recuperado de: https://www.aegastro.es/sites/default/files/guias-clinicas/6-Mearin_cap_8.pdf.
- Mearin. (2016). *Guía de Práctica Clínica: Síndrome del intestino irritable con estreñimiento*

y estreñimiento funcional en adultos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Madrid, España. 108 (6). p 332-363. Recuperado de: www.sepd.es/file/guiapcSII.pdf.

Mearin, F; Ciriza, C; Mínguez, M; Rey, E; Mascort, J; Peña, E; Cañones, P; Júdez, J. (2017). Guía de Práctica Clínica del Síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: tratamiento. Parte 2. Elsevier. Madrid, España. 108 (6). p 177-194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.01.003>

Mearin, F. (2003). Sensibilidad visceral en patología funcional digestiva. GH CONTINUADA. Barcelona, España. Num 1. Vol 2. P 28. Recuperado de <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v2n1a89pdf001.pdf>.

Medel, J; Ramos, F; Correa, J; Cruz, J; Saavedra, M; Velásquez, V. (2010). Participación de los canales de calcio dependientes de voltaje en el desarrollo de la epilepsia. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. Redalyc. Buenos Aires, Argentina. p 333-332. Tomado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53518945004>.

Naeem, S; Siddiqui, E; Kazi, A; Memon, A; Khan, S y Ahmed, B. (2012). Prevalence and factors associated with irritable bowel syndrome among medical students of Karachi, Pakistan: A cross-sectional study. *Bio Med Central*. Recuperado de: <https://bmcsnotes.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1756-0500-5255?site=bmcsnotes.biomedcentral.com>. Número 5. Vol 255. Doi: 10.1186/1756-0500-5-255.

Ortiz, M; Tobías, A; Saz, P y Sebastián, J. (2014). Probióticos para el tratamiento específico del dolor en el síndrome del intestino irritable. Una revisión. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. Bogotá, Colombia. Núm. 2. Vol. 29. Pp. 146-155. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731614009>.

Otero, W y Gómez, M. (2005). Síndrome de Intestino Irritable. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. Bogotá, Colombia. Número 4. Vol 20. Pp 72-83.

- Pimentel, M. Lembo, A. Chey, W. Zakko, S. Ringel, Y. Yu, J. Shadreck. Shaw, A. Bortey, E. Forbes, W. (2011). Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *The new England Journal of Medicine*. Pp 22-32. DOI:10.1016/j.rce.2011.01.004.
- Pinto, M; Hall, G, Ghajar, K; Nardelli, A; Bolino, C; Lau, J; Martin, F; Cominetti, O; Welsh, W; Rieder, A; Traynor, J; Gregory, C; De Palma, G; Pigrau, M; Ford, A; Macri, J; Berger, B; Bergonzelli, G; Surette, M; Collins, S; Moayyedi, P y Bercik, P. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 153 (2). p 448-459 Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>.
- Probiotics International Ltd. (2015). *Multiflora probióticos 1 x 10⁸ UFC*. Laboratorio Roemmers. Parr 6.
- Quigley, E; Craig, O y Dinan, T. (2011). El papel de los antidepresivos en el manejo del Síndrome de Intestino irritable. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. Número 2. Vol 26. pp 140-146. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731602010>.
- Ramírez, S. Villanueva, A. (2013). Síndrome de Intestino Irritable. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica lxx*. Universidad Ciencias Médicas, Costa Rica. (607). Pp: 511-514. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/607/art23.pdf>.
- Remes, J. (2012). Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. *Medicina Interna de México*. 28(5). p 461-472. Recuperado de <http://www.nietoeditores.com.mx/index.php?buscar=Actualidades+en+la+fisiopatolog%C3%ADa+del+s%C3%ADndrome+de+intestino+irritable%3A+el+papel+de+las+infecciones.&brev=0&brev2=0>.
- Restrepo, L; Páez, M; Guzmán, D; Moreno, J. (2011). Síndrome de intestino irritable y trastornos de ansiedad y depresión. [Tesis]. Bogotá: Universidad del Rosario-Universidad CES.

Facultad de Medicina. Recuperado de:
<http://repository.urosario.edu.co/bitstream/10336/2345/7/52718675-2011.pdf>.

Sancho, R. (2007). El síndrome de colon irritable puede controlarse. *Revista esperanza de la medicina*. San José, Costa Rica. Número 1. Vol 6. p 25. Recuperado de <http://revistaesperanza.com/contenido18.htm>.

Salix Pharmaceuticals. (2018). XIFAXAN® (rifaximin) tablets. Valeant Pharmaceuticals North América LLC. Estados Unidos. p 1-7. Recuperado en www.Salix.com.

Schmulson, M (2010). Algoritmos de la Fundación de Roma para Diagnóstico de Síntomas Gastrointestinales Comunes en Español. Algoritmos de la Fundación de Roma para diagnóstico de síntomas gastrointestinales comunes en español. *Revista de Gastroenterología de México*. Número 4. Vol 75. Pp 446-448.

Schoenfeld, P; Pimentel, M; Chang, L; Lembo, A; Chey, W; Yu, J; Paterson, C; Bortey, E y Forbes, W. (2014). Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Estados Unidos. Vol 39. P 1161–1168. DOI 10.1111/apt.12735.

Schumann, D; Klose, P; Lauche, R; Dobos, G; Langhorst, J; Cramer, H. (2017). Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Elselvier*. Australia. Vol 45. Recuperado de [https://www.nutritionjrnal.com/article/S0899-9007\(17\)30142-9/pdf](https://www.nutritionjrnal.com/article/S0899-9007(17)30142-9/pdf).

Sebastián, J. (2017). Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice*. *Elselvier*. Barcelona, España. 148(10). p 464–468. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.020.

Staudacher, H; Lomer, M; Farquharson, F; Louis, P; Fava, F; Franciosi, F; Scholz, M; Tuohy, K; Lindsay, J; Irving, P y Whelan, K. (2017). A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. American Gastroenterology Association Journal. Inglaterra.. P DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.010>.

Storymedical. Top. (28 Agosto, 2017). La FDA Aprueba Xifaxan (rifaximina) para el Tratamiento del SII-D (Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea). Recuperado de: <https://storymedical.top/nuevos-medicamentos-aprobaciones/la-fda-aprueba-xifaxan-rifaximina-para-el-tratamiento-del-sii-d-síndrome-de-intestino-irritable-con-diarrea/>.

Tawil, J. (2012). Síndrome de intestino irritable. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Buenos Aires, Argentina. Núm 1. Vol. 42. Pp. 24-s25. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199325062010>

Troche, J; Gómez, O; Nogueira, J; Carmona, R; Pérez, J; López, A; Sanjurjo, J; Noble, A; Chávez, J; González, M. (2010). Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. Revista de Gastroenterología de México. 75 (1). p 42-66. Recuperado de <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/tratamiento-farmacologico-del-síndrome-intestino/articulo/X0375090610498417/>.

Viruete, S. (2015). Manual de conocimientos básicos de farmacología. Universidad de Guadalajara. México. p 1-178. Recuperado de: <http://www.cuc.udg.mx/sites/default/files/publicaciones/2015%20Manual%20de%20conocimientos%20b%C3%A1sicos%20de%20farmacolog%C3%ADa.pdf>.

Zhang, Y; Li, L; Guo, C; Mu, D; Feng, B; Zuo, X y and Li, Y. (2016). Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. p 1-11. DOI 10.1186/s12876-016-0470-z.

Zheng, L; Lai, Y; Lu, W; Li, B; Fan, H; Yan, Z; Gong, C; Wan, X; Wu, J; Huang, D; Wang, Y; Mei, Y; Li, Z; Jiang, Z; Liu, X; Ye, J; Yang, Y; Huang, H y Xiao, Jun. (2015). Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled trial. *Revista Clin Gastroenterol Hepatol*. Número 7. Vol 13. Pp 1285-1292. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.015>.