

## SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII): NUEVOS CONCEPTOS EN 2023

William Otero R.<sup>1</sup>, Lina Otero P.<sup>2</sup>, Hernando Marulanda F.<sup>3</sup>

### Resumen

El síndrome de intestino irritable, considerado antes como un trastorno funcional, forma actualmente parte del grupo de los trastornos de la interacción del eje intestino-cerebro, una enfermedad orgánica que se identifica clínicamente por la presencia de dolor abdominal recurrente y alteración en la frecuencia o consistencia de las heces. Es una patología multifactorial con impacto negativo en la calidad de vida y hasta el momento, incurable. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas, lo que representa un alto costo para los servicios de salud a nivel mundial.

El presente artículo revisa la epidemiología, fisiopatología, el tratamiento y algunos posibles factores relacionados como las alteraciones en la motilidad gastrointestinal, hipersensibilidad visceral, inflamación intestinal, alteración de la microbiota intestinal o disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano y la respuesta inmunológica a la dieta.

**Palabras clave:** *Síndrome; intestino irritable; eje intestino cerebro; dolor abdominal; distensión abdominal; deposiciones.*

- 1 FAGA, FASGE, FACP. Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Expresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, Capítulo Central. Gastroenterólogo, Centro de gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.
- 2 Gastroenteróloga, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Gastroenteróloga.
- 3 Docente de Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Gastroenterólogo Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

## IRRITABLE BOWEL SYNDROME: NEWS CONCEPTS IN 2023

### Abstract

Irritable bowel syndrome, previously considered a functional disorder, is currently part of the group of gut-brain axis interaction disorders, an organic disease that is clinically identified by the presence of recurrent abdominal pain and altered frequency or consistency of feces. It is a multifactorial pathology with a negative impact on quality of life and, so far, incurable. The goal of treatment is to control symptoms, which represents a very expensive entity for health services worldwide.

In the present, the epidemiology, pathophysiology, treatment and some possible related factors will be reviewed, such as alterations in gastrointestinal motility, visceral hypersensitivity, intestinal inflammation, alteration of the intestinal microbiota or dysbiosis, bacterial overgrowth and immunological response to diet.

**Keywords:** *syndrome; irritable colon; gut-brain axis; abdominal pain; abdominal distension; stools.*

### Conceptos claves

El síndrome de intestino irritable (SII) hace parte de los trastornos de la interacción del eje intestino-cerebro (1), que en el pasado se llamaban “funcionales” (1,2). El término *funcional* fue eliminado debido a su incorrecta interpretación, al considerarlo contrario a orgánico, con lo cual se trivializó (1,2), llegando incluso a considerarlo enfermedad psicológica (1). Es una enfermedad orgánica, multifactorial, con impacto negativo en la calidad de vida y hasta el momento, incurable (2,3). El SII se identifica clínicamente por dolor abdominal recurrente, acompañado de alteración en la frecuencia y/o consistencia de las heces (1-4). El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes (2-4). A nivel mundial, el costo para los servicios de salud (1,3-5) es muy alto.

### Epidemiología

Su prevalencia depende de los criterios utilizados. Con Roma III, en el Reino Unido, Estados Unidos (USA) y Canadá la prevalencia es 9,6 % y 4, 6 % con Roma IV (6). Cifras similares mostró el reciente estudio internacional (33 países) con más de 73.000 pacientes, 43 % de los cuales estaban en áreas urbanas y 9,7 % rurales (7). Con Roma III y Roma IV las prevalencias fueron 10 % y 4,7% respectivamente (7). La prevalencia en Colombia con Roma IV, fue 4,3 % (7).

La menor prevalencia con Roma IV se debe a la eliminación del “bloating” y la exigencia de dolor abdominal por lo menos una vez a la semana en los últimos tres meses (8). En contraste, Roma III, exigía dolor o “bloating” dos a tres veces en el último mes (9,10). El término “bloating” fue eliminado, ya que no exis-

te traducción exacta a los diferentes idiomas. El significado más preciso de ese importante síntoma sería la sensación subjetiva de exceso de gases o sensación subjetiva de distensión abdominal. Los pacientes se refieren al mismo como "hinchazón" (11). La distensión abdominal es el aumento real del perímetro abdominal (11). El SII es más frecuente en mujeres (7,12), aparece antes de los 50 años, representa entre el 30 y 50 % de las consultas de gastroenterología (13) y es la segunda causa de incapacidades laborales (14).

## Fisiopatología

El SII es una entidad crónica, orgánica, con diversas alteraciones orgánicas, consistentemente demostradas en las últimas dos décadas (tabla 1).

**Tabla 1.** Principales alteraciones orgánicas en el SII.

Alteración de la motilidad gastrointestinal
Hipersensibilidad visceral
Inflamación intestinal de bajo grado
Infecciones gastrointestinales previas
Alteraciones genéticas y epigenéticas
Alteración de la absorción de sales biliares
Disbiosis (alteración del microbioma)
Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
Respuesta inmunológica anormal a componentes de la dieta
Alteración de la interacción del eje intestino cerebro
Activación del sistema inmune
Autoinmunidad (anticuerpos antivinculina)

**Alteración en la motilidad gastrointestinal.** En los pacientes con SII-Diarrea (SII-D), hay contracciones aumentadas e irregulares y también mayor respuesta a colecistoquinina (15-17).

**Hipersensibilidad visceral.** La hipersensibilidad visceral es la mayor percepción intestinal de los estímulos mecánicos o químicos, que se traduce en dolor o malestar abdominal (18). El 90 % de los pacientes con SII

presentan hiperalgesia visceral (19,20) y mayor percepción de los estímulos normales a nivel de receptores, de los nervios aferentes de la pared intestinal (21-24). Los pacientes con hipersensibilidad visceral tienen mayores niveles de mediadores inflamatorios como histamina, serotonina y quininas (25-28) y también activación anormal del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual incrementa el dolor visceral y la excitabilidad de los receptores de dolor en la médula espinal (2). Las alteraciones mencionadas se asocian con dolor, distensión abdominal y "bloating".

**Inflamación intestinal.** En los pacientes con SII hay aumento de las células del sistema inmune (29, 30), de los marcadores inflamatorios (31,32), así como también mayor actividad de proteasas de serina, que aumentan la permeabilidad intestinal y el dolor visceral (25, 33). En el yeyuno, el íleon y el colon hay aumento de mastocitos, cuya densidad se correlaciona con la intensidad del dolor abdominal (30, 34). También se ha demostrado elevación de citoquinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleukina 6 (IL-6), interleukina 1B (IL-1B) (35,36). El aumento tanto de las células inflamatorias como de las citoquinas proinflamatorias perpetúan la inflamación intestinal y los síntomas del SII.

**Alteración de la microbiota intestinal o disbiosis.** La microbiota gastrointestinal (MBGI) contiene trillones de microbios que hacen parte del microbioma humano y realizan funciones que las células humanas no pueden hacer (37). La interacción entre el microbioma y el huésped crea un balance -normalmente favorable- que modula el sistema inmune y mantiene la homeostasis gastrointestinal (37-41). La alteración de la microbiota (disbiosis) tiene múltiples repercusiones negativas tales como daño de la barrera intestinal, activación del sistema inmune local y sistémico, menor producción de metabolitos antiinflamatorios con alteración de los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal, además alteración del sistema nervioso entérico

e inflamación crónica (40,41). Esos efectos ocasionan modificaciones de la fisiología gastrointestinal trastornando la motilidad e hipersensibilidad viscerales, que clínicamente se manifiestan con dolor, estreñimiento o diarrea (41-43). Globalmente los pacientes con SII tienen disminución de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillos* y aumento de *Bacteroides Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Veillonellas*, *Proteobacterias* (37-41). Recientemente se ha demostrado que la disbiosis se puede asociar con síntomas neuropsiquiátricos (42,43).

**Sobrecrecimiento Bacteriano.** El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) es un aumento anormal en el número de bacterias (44). El SIBO puede ser diagnosticado mediante cultivo de un aspirado del intestino delgado ( $\geq 10^3$  bacterias/ml) (44) o un test de H<sub>2</sub> con lactulosa o con glucosa (45-49). Utilizando test respiratorio de hidrógeno con glucosa o lactulosa, múltiples estudios han encontrado una mayor prevalencia de SIBO en pacientes con SII, comparados con los controles sanos (30 % vs. 9 %) (45,46). Los pacientes con SII tienen mayor riesgo de SIBO (OR 3,7 (47). El aumento de metano se correlaciona con estreñimiento y disminución del peristaltismo intestinal (47-49). Un test respiratorio positivo para metano (CH<sub>4</sub>) indica sobrecrecimiento de bacterias metanogénicas, las cuales se asocian con estreñimiento y el fenotipo SII-Estreñimiento (48,50). El CH<sub>4</sub> produce retardo en la motilidad intestinal, disminución del peristaltismo y estreñimiento (49). Entre las bacterias metanogénicas, las más importantes son *Methanosphaera stadtmanae* y *Methanobrevibacter smithii* (48). Este último microorganismo es el más importante y el responsable del test de CH<sub>4</sub> positivo (51). No es una bacteria, es una arquea que puede sobrevivir por fuera del intestino delgado y por ello recién se ha propuesto el término “sobrecrecimiento intestinal metanogénico” (IMO por sus siglas en inglés) (48). Este nuevo concepto de SIBO metanogénico explica la mejoría de los pacientes con SII al recibir tratamiento con antibióticos intraluminales (52). El tratamiento con antibióticos intraluminales como

rifaximina disminuye los niveles de CH<sub>4</sub> con mejoría del SII-estreñimiento (44, 45, 50). El SIBO y el SII comparten muchas manifestaciones clínicas (dolor abdominal, distensión, “bloating”, diarrea) (44, 45). Los IBPs no están asociados con SIBO (58).

**Respuesta inmunológica a la dieta.** Más del 50 % de los pacientes manifiestan que algunos alimentos pueden empeorar su sintomatología (59). Diversas hipótesis son consideradas para explicar esas asociaciones, tales como anticuerpos contra esos alimentos o intolerancia, sensibilidad al gluten, malabsorción de carbohidratos, interacciones con el sistema nervioso entérico y más recientemente modificación de la microbiota (60-62). Algunos estudios han encontrado que los títulos elevados de IgG contra algunos alimentos se disminuyen al retirar los alimentos y eso coincide con la mejoría de los síntomas de SII (63, 64). Sin embargo, en la actualidad no están estandarizados los niveles de esos anticuerpos, como tampoco la validación del ajuste de la dieta con base en este marcador (63-66). La sensibilidad al gluten usualmente se observa en pacientes con superposición de SII y enfermedad celíaca (65), aunque Vázquez-Roque M, y colaboradores (65) encontraron que pacientes con SII-D sin enfermedad celíaca presentaban aumento de la permeabilidad del intestino delgado al ingerir dieta con gluten, así como también aumento en las células mononucleares periféricas, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y factor de crecimiento transformante alfa (65). El hallazgo más importante de ese estudio fue la disminución en la expresión de las proteínas de uniones estrechas, ZO-1, claudina 1 y ocludina en la mucosa rectosigmoidea (66). Otra hipótesis con respecto a la dieta es la malabsorción de los elementos FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols) (67). Esos componentes no digeridos ni absorbidos en el intestino delgado, al llegar al colon son fermentados por las bacterias del colon específicas de cada individuo, que ocasionarían metabolitos como ácidos grasos de cadena corta, me-

tano y H2 entre otros, que podrían afectar la fisiología normal del colon generando dolor, "bloating", distensión abdominal, diarrea y flatulencia (68). No obstante, es controvertida la implicación terapéutica que puede tener la restricción de los FODMAP, como será discutido más adelante.

**Ácidos biliares en el Colon y acoplamiento a receptores de Proteínas G.** Los ácidos biliares (AB) afectan la motilidad gastrointestinal, la secreción de agua y electrolitos, la producción de moco y la permeabilidad de la mucosa (69). Se conoce que la malabsorción de ácidos biliares puede producir diarrea en SII y el 25 % de los pacientes con SII-Diarrea tienen aumento de la cantidad de ácidos biliares totales especialmente en el colon (70). Este aumento estimula los receptores de la proteína G en el colon aumentando la secreción de líquido, la motilidad y también la sensibilidad visceral (71,72). La unión a receptores acoplados a proteína G se ha convertido en un importante foco de investigación, ya que están implicados en la señalización de proteínas que controlan el dolor crónico en el sistema digestivo y se expresan como neuronas sensitivas capaces de desencadenar o inhibir la transmisión de estímulos dolorosos (73).

Los pacientes con SII-Diarrea presentan con frecuencia malabsorción de sales biliares comparados con los que tienen estreñimiento (74). Un meta-análisis encontró que el 28 % de los pacientes con SII-Diarrea tienen malabsorción de sales biliares, de acuerdo con el test de retención SeHCAT (73).

**Alteraciones del eje cerebro-intestino.** En el SII la alteración del eje intestino-cerebro se manifiesta por el aumento en la señal del dolor percibida en el tracto gastrointestinal, la sobre-regulación de la medula espinal y del cerebro, es decir, en SII hay una hipersensibilidad visceral y central (74-77). El eje intestino-cerebro es fundamental en la regulación de la motilidad, las secreciones y la sensibilidad del tracto gastrointestinal (73-76) y la microbiota gastrointestinal lo puede alte-

rar (77-79), como también al sistema nervioso entérico; estas alteraciones a su vez, recíprocamente inducen alteraciones del microbioma, originando disbiosis (78,80), con lo cual se perpetúa el dolor en los pacientes con SII (77-79).

**Disfunción psico-social.** Las alteraciones psicológicas son más frecuentes en pacientes con SII *versus* la población general, con un riesgo de tres veces mayor de tener ansiedad o depresión (80). Los factores psicosociales pueden participar en la aparición de los síntomas en pacientes con SII (81). Algunos estudios han encontrado una asociación entre la aparición de SII y antecedentes de abuso físico y psicológico (82-84). Sin embargo, hace más de 20 años se encontró que las patologías psiquiátricas se identificaron después del diagnóstico de SII (85). Posteriormente se ha encontrado que, en la mitad de los pacientes con SII las manifestaciones intestinales precedieron las alteraciones psicológicas (86). En ensayos preclínicos, las señales bacterianas modularon el comportamiento afectivo e incluso el perfil de expresión de genes y la activación cerebral (87), y los niveles séricos de anticuerpos anti-flagelina se correlacionan con la severidad de la ansiedad (88). El aumento de los niveles de norepinefrina pueden aumentar el crecimiento de *Escherichia coli* (*E.coli*) y de *Campylobacter jejuni* (89) e influir en el comportamiento de microorganismos no patógenos como *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* (90). En el subtipo SII-Diarrea se ha encontrado aumento de citoquinas proinflamatorias en la mucosa colónica y también a partir de células sanguíneas mononucleares, las cuales se asocian con depresión y ansiedad (91). En esos pacientes, la disbiosis se asocia con disminución de ácidos grasos de cadena corta que normalmente son antiinflamatorios en el colon y mantienen la barrera intestinal (92). La mayor permeabilidad intestinal permite que epítomos bacterianos alcancen la circulación general (92). Los microorganismos productores de butirato como *Coprococcus* y *Faecolabacteria* se asocian con mejor calidad de vida (93). De lo anterior se desprende que el eje cere-

bro-intestino se puede alterar por factores intestinales como inflamación intestinal, disminución de ácidos grasos de cadena corta y citoquinas proinflamatorias (90,92). Las alteraciones psicológicas encontradas en los pacientes con SII son en realidad una consecuencia de las alteraciones de la microbiota intestinal y, a su vez, estas pueden influir de manera recíproca en la composición bacteriana del intestino. Este concepto refuerza la influencia bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central (94).

**Alteración genética y epigenética.** El antecedente familiar en primer grado de SII aumenta el riesgo de presentar esta patología (95). Se ha documentado que la prevalencia de SII es mayor en gemelos monocigotos vs. gemelos dicigotos (17,2 vs. 8,4 %) (96). Aún no se han identificado genes específicos predisponentes al SII (97). En cuanto a los cambios epigenéticos, recientemente se ha encontrado que eventos estresantes en la niñez o en la pubertad provocan cambios a nivel molecular que permiten modificar la expresión de genes sin alteración de la secuencia genética (98). Los cambios epigenéticos que se han encontrado en pacientes con SII son metilación del DNA, modificación de histonas, microRNAs, precedidos por factores estresantes, infecciones gastrointestinales previas y disbiosis, que conllevan

a un cambio en la expresión de los genes, resultando en alteración de la modulación del dolor, alteraciones en la permeabilidad de la pared intestinal, alteraciones en el tránsito y secreción colónica, entre otros (98).

**SII posinfeccioso (SIIFI).** Aparece después de gastroenteritis infecciosa aguda, independientemente de la causa (bacteriana, virales protozoos) (99). Este tipo de infección es considerado uno de los más importantes factores de riesgo para el SII (100). La probabilidad de tener SII después de una gastroenteritis infecciosa aguda es de 10 % y varía dependiendo del microorganismo etiológico (100, 101), (figura 1).

Recientemente se ha encontrado que *Clostridoides difficile* (*Cd*) puede desencadenar SII-PI en el 20 % de los pacientes (101).

No se conocen los mecanismos patogénicos del SII posinfeccioso, pero posiblemente participan mecanismos tales como lesión de la mucosa posinfección con presencia histológica de macrófagos y linfocitos T (102). En esos pacientes se han encontrado niveles elevados de IL-1 (102,103) y aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual permitiría que antígenos del lumen intestinal alcanzaran la submucosa, desencadenando

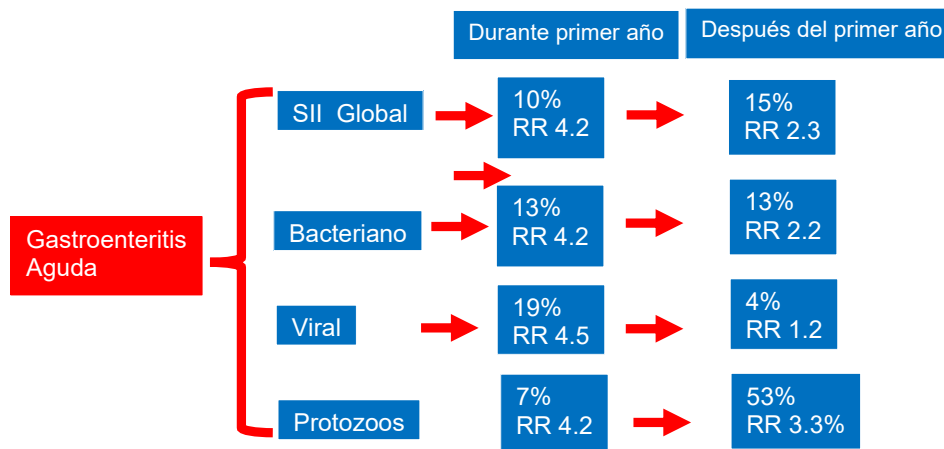


Figura 1. Síndrome de SII post infeccioso. Tomado y modificado de referencia 57.



la activación de células inmunológicas (102, 103), lo que explicaría los niveles elevados de IL-6, IL-8, factor de crecimiento transformante 1B y factor de necrosis tumoral alfa, que mantendrían un estado inflamatorio constante de bajo grado (102,103). También se documentó activación de vías de la serotonina y alteraciones epigenéticas (98).

Se demostró hace poco que existe autoinmunidad desencadenada por bacterias Gram negativas como *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, y *Campylobacter* (104). Estos microorganismos tienen la toxina distensora citoletal B (CdtB) (104), que tiene homología con la proteína vinculina, que hace parte estructural celular y participa en la adhesión y migración celular en muchas células incluyendo las del sistema nervioso entérico (105). En ratones “Knock-out” de esta proteína se ha demostrado su papel en el desarrollo, función e integración neuronal (105). Por la similitud entre la CdtB y la vinculina, los anticuerpos contra aquella proteína pueden lesionar de manera cruzada la vinculina, originando un ataque autoinmune y de esa manera alterar, a largo plazo, la fisiología neuromuscular intestinal (105-107).

En pacientes con SII-Diarrea se han estudiado biomarcadores como antiCdtB y antivinculina con el fin de diagnosticar esa entidad (105-107). Morales y colaboradores (105) encontraron los puntos de corte de estos biomarcadores para diagnosticar SII. Anticuerpos AntiCdtB >1,56 tienen especificidad de 93,5 y un valor predictivo positivo de 95,6 % para SII, anticuerpos antivinculina >1,60 tienen especificidad de 90,9 y un valor predictivo positivo de 96,3. Si ambos biomarcadores son positivos con esos puntos de corte, la especificidad y el valor predictivo positivo para el diagnóstico de SII sería de 100 % (106). Estos biomarcadores con tecnologías más avanzadas han iniciado investigaciones muy importantes sobre autoinmunidad en el SII y, posiblemente, tendrán impacto futuro para el diagnóstico de esta entidad. En pacientes con esclerosis sistémica, una enfermedad autoinmune, se encontró que niveles elevados de

antivinculina se correlacionan con síntomas gastrointestinales (107).

## Diagnóstico y manifestaciones clínicas del SII

Actualmente no se dispone de exámenes de laboratorio para identificar el SII, por lo tanto, su diagnóstico se basa en una historia clínica negativa para patologías que expliquen la sintomatología y los “criterios” de Roma IV (8). El rendimiento diagnóstico de esa combinación es alta y por ende, en general son innecesarios los exámenes paraclínicos para diagnosticar el SII, es decir, no es un diagnóstico de exclusión (1,8,9). Con una adecuada historia clínica y la aplicación correcta de los criterios, se evitan gastos (108). A todo paciente sospechoso de SII, se le debe indagar los síntomas o signos de alarma (“Banderas rojas”) (57), (ver tabla 2), y si están presentes, se deben hacer investigaciones complementarias como colonoscopia.

**Tabla 2.** Síntomas y signos de alarma.

Edad 50 años
Anorexia
Pérdida involuntaria de peso: ≥5 % en tres meses
Estreñimiento reciente en ancianos
Síntomas nocturnos
Sangrado rectal
Anemia, leucocitosis
Masa abdominal
Masa Rectal
Ascitis, fiebre
Historia familiar de primer grado: Cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca.

Los pacientes con banderas rojas, aunque cumplan los criterios de SII, deben llevarse a exámenes complementarios.

Los criterios de Roma IV (8), se muestran en la figura 2. Estos criterios son recomendados para el diagnóstico en la práctica cotidiana y para protocolos de investigación (1,8).

Dependiendo de las características de las heces y su frecuencia, el SII se clasifica en subtipos, (figura 3).

Las características de las heces de acuerdo a la escala de Bristol, se muestran en la figura 4.

**Síntomas de apoyo.** Aunque no hacen parte de los criterios para el diagnóstico, diversos síntomas extra-intestinales pueden apoyarlo. Entre esas alteraciones están las siguientes: dispepsia, migraña, cefalea, fibromialgia, cistitis intersticial y dispareunia (8).

**Rendimiento diagnóstico de los criterios de Roma IV.** Un reciente estudio del Reino Unido con más de 570 pacientes (109), determinó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de los criterios de Roma IV, y se compararon con los de Roma III, (tabla 4).

Con Roma IV se encontraron patologías orgánicas en 4,8 % de los pacientes, siendo las más frecuentes la malabsorción de sales biliares (3,5 %), insuficiencia pancreática exocrina (0,8 %), colitis microscópica (0,3 %) y enfermedad de Crohn del intestino delgado (0,3 %), similares a las encontradas con Roma III (109). Los resultados de este importante estudio corroboran que, con una adecuada historia clínica, si un paciente cumple los criterios de Roma IV, hay una alta certeza del diagnóstico de SII, especialmente si predomina el estreñimiento o es de tipo alternante. En contraste, hay menos exactitud cuando hay diarrea, por lo que se necesita indagar sobre antecedentes claves como colecistectomía o hemicolectomía derecha, ya que estas pueden sugerir malabsorción de sales biliares y en ese caso el diagnóstico no sería SII-D (110). Así mismo, se debe interrogar sobre el uso de metformina, inhibidores selectivos de recaptación

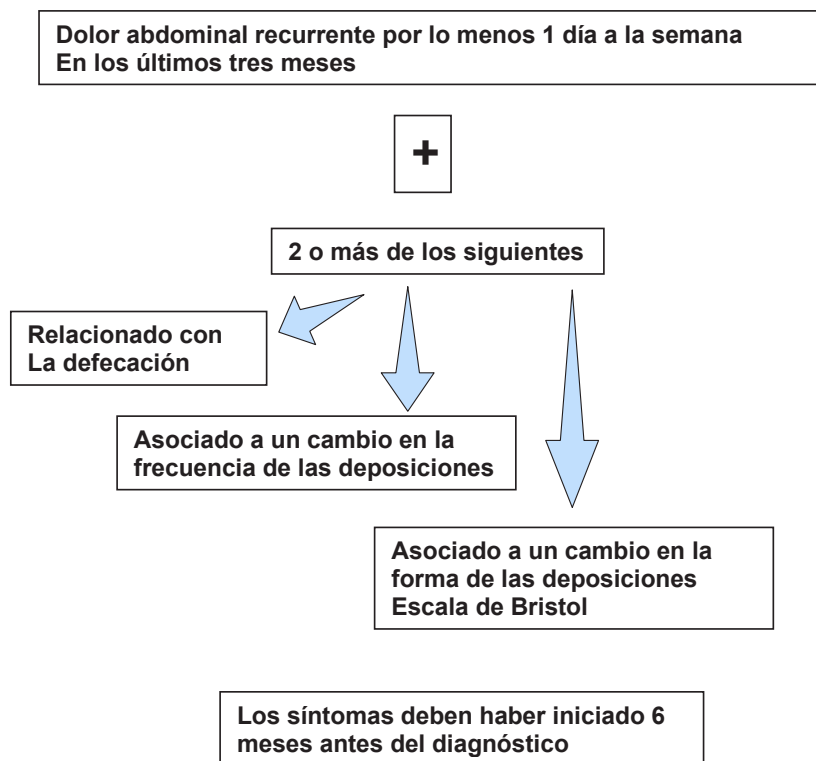


Figura 2. Criterios de Roma IV.



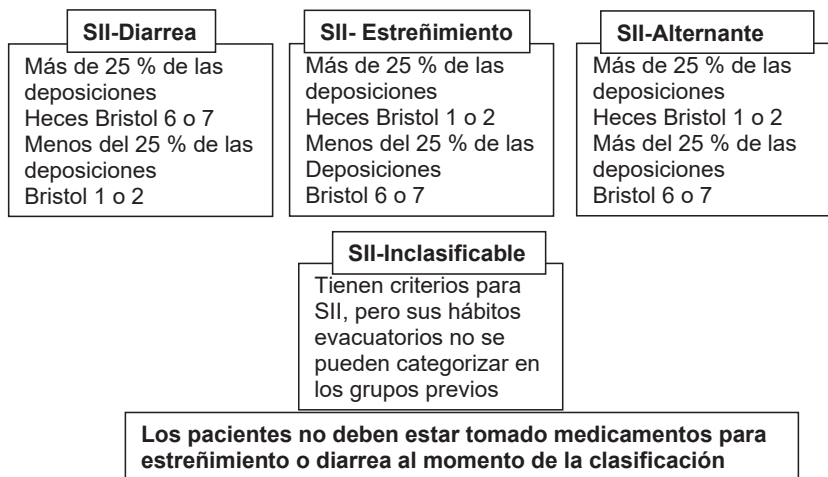


Figura 3. Subtipos de SII.



Figura 4. Escala de Bristol de las heces.

**Tabla 3.** Rendimiento diagnóstico de los criterios de Roma IV para SII. Tomado y modificado de referencia 57.

	Especificidad	LR + (IC95%)	Valor predictivo positivo (IC 95 %)
Criterios de Roma IV	82,9 % (74,8-89,2)	4,82 (3,30-7,28)	94,9 % (92,3-96,9)
SII con estreñimiento	97,0 % (84,2-99,8)	25,7 (5,07-145)	98,9 % (93,9-99,9)
SII mixto	92,0 % (74,9-99,9)	10,6 (3,39-38,2)	98,6 (95,2-99,8)
SII con diarrea	60,5 (44,4 -75,0)	2,07 (1,48-3,12)	88,4 (82,0-93,1)
Criterio de Roma III	65 % (54,6 -74,4)	2,45 (1,90-3,27)	90,4 (86,9-93,3)

de serotonina o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (enteropatía por AINES) que también podrían explicar la diarrea (110). En pacientes con SII-D que no mejoren, se deben realizar exámenes endoscópicos con las biopsias respectivas para descartar colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca, así como también malabsorción primaria de ácidos biliares, (8, 109,110). Las recientes guías del Colegio Americano de Gastroenterología (3) y de la Sociedad Británica de Gastroenterología (111), recomiendan serología para enfermedad celíaca y calprotectina fecal. Sin embargo, los estudios son de baja calidad y consideramos que esa recomendación no puede ser universal, sino dependiendo de cada región o país (1,2). La calprotectina fecal (CPF) no es específica para enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ya que también se puede elevar en infecciones, obesidad, tumores, medicamentos (inhibidores de bomba de protones) AINES y edad mayor a 45 años (111). Una CPF menor de 100 ug/g es normal, de 100-249 ug/g es limítrofe y  $\geq 250$  ug/g está elevada y amerita investigar EII (111). Con base en lo anterior, la mejor estrategia sería solicitar exámenes paraclínicos adicionales en pacientes sospechosos de una patología diferente a SII o una superposición de SII con otra entidad. Otras pruebas sanguíneas como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, hemograma y perfil tiroideo se consideran que tienen un bajo rendimiento (110). La solicitud de tales exámenes debe ser individualizada y depende del criterio del médico. Consideramos que es una conducta incorrecta y costosa realizar “colo-

noscopias para descartar” en pacientes menores de 45 años sin banderas rojas. Hasta el momento la colonoscopia no tiene ningún rendimiento en el diagnóstico de SII (1, 2, 8, 112); por el contrario, es necesaria en pacientes adultos mayores que tengan síntomas sugestivos de SII, ya que, en ese grupo etario existen más frecuentemente patologías orgánicas que simulan SII, como cáncer de colon, colitis isquémica, enfermedad diverticular sintomática no complicada, enfermedad inflamatoria intestinal e *Clostridioides difficile* etc. (57).

**Evaluación del paciente que cumple criterios de Roma IV.** Ante un paciente que en la consulta externa cumple los criterios de Roma IV es fundamental tener en cuenta algunos antecedentes básicos que pudieran explicar sus manifestaciones clínicas con SII (113) (tabla 4).

**Diagnóstico de SII posinfeccioso (SII-PI).** Los síntomas usualmente aparecen inmediatamente después de la gastroenteritis infecciosa aguda (100). Los criterios de Roma IV para esta entidad (98) se muestran en la figura 5.

**Gastroenteritis aguda y SII-D.** Recientemente se ha encontrado que en Estados Unidos (USA) *Campylobacter* es la causa más frecuente de gastroenteritis infecciosa, con una incidencia anual de 19,5 por cada  $10^5$  personas (114) y se ha considerado que esta infección podría estar relacionada con el SII-D, y no solamente con SII-PI (115). Establecer la causalidad de esta infección en

**Tabla 4.** Anamnesis en el paciente que cumple criterios de Roma IV.

	Anamnesis/examen físico	Comentario
Signos y síntomas de alarma	Tabla 3	Indicación de colonoscopia y otros exámenes de acuerdo con cada situación
Diarrea	Colecistectomía previa Hemicolectomía derecha Gastroenteritis previa Inhibidores selectivos recaptación de serotonina AINES o IBP	Sugiere mala absorción de sales biliares Disparador de SII Diarrea secundaria Pueden causar colitis microscópica
Estreñimiento	Uso de antidepresivos y otros medicamentos	Causa de estreñimiento
Estreñimiento severo o refractario	Considerar síntomas de defecación obstructiva. Examen digital rectal puede revelar contracción paradójica del piso pélvico.	Se requieren pruebas fisiológicas para descartar defecación obstructiva: Manometría ano rectal y test de expulsión del balón. Si una de esas es positiva y la otra negativa, solicitar pruebas adicionales como:  Defecografía por resonancia o electromiografía de superficie

el SII no es fácil, sin embargo, teniendo en cuenta los criterios de causalidad de Bradford Hill (116), se ha discutido y sugerido que este microorganismo cumple los principales criterios de causalidad para el SII (117) (tabla 5).

## Tratamiento

La relación médico-paciente es el mejor tratamiento no farmacológico del SII (1,2, 8,57). Una relación médico-paciente con impacto terapéutico incluye una



**Figura 5.** Criterios para el diagnóstico de SII posinfeccioso. Tomado y modificado de referencia 57.

correcta explicación sobre el origen de la enfermedad, enfatizando que no es psicológica, que no predispone a cáncer o enfermedad inflamatoria, y tampoco disminuye la sobrevida, etc. Adicionalmente, es necesario explicarle los objetivos del tratamiento, tales como aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida (8,14,57, 110-112,120). Durante la consulta, se debe escuchar al paciente y resolverle sus dudas e inquietudes de manera clara y comprensible.

Los síntomas cardinales y blancos terapéuticos se muestran en la figura 6.



**Figura 6.** Síntomas cardinales o blancos terapéuticos en SII2.

El “bloating” o sensación subjetiva de distensión abdominal es informado por el 90 % de los pacientes, adicionalmente altera su calidad de vida y por lo tanto debe ser intervenido (22,122). El SII se considera la entidad con más alta respuesta al placebo (37,5 %) (123).

**Dolor abdominal.** Este síntoma es necesario para el diagnóstico (8), sin embargo, no siempre amerita tratamiento. Existen medicamentos con eficacia superior al placebo que incluyen antiespasmódicos, sustancias herbales (aceite de menta), neuromoduladores viscerales y rifaximina (tabla 6) (124).

**SII con diarrea.** Para este subtipo se recomiendan diversos medicamentos, siendo la rifaximina y el eluxadolina los de primera línea (143). Las diferentes opciones se muestran la tabla 6.

**SII-estreñimiento.** Los pacientes con SII-E comparten mecanismos fisiopatológicos similares a los encontrados en estreñimiento crónico primario (ECP), para los expertos no son entidades diferentes, ya que solo difieren por dolor más intenso en SII (33), por lo cual sería incorrecto considerarlas dos entidades distintas (169). En nuestro concepto tienen muy pocas diferencias y el tratamiento es similar con fibra, secretagogos tales como linaclotide, tenapanor, lubiprostone y plecanatide (170). Los secretagogos son los medicamentos con mayor eficacia demostrada con evidencia de alta calidad. Con prucalopride no hay estudios en SII-estreñimiento, como sí los hay con tegaserod (170). Los medicamentos para este subgrupo de pacientes se muestran en la tabla 7.

**Tabla 5.** Criterios de causalidad de Bradford Hill para *Campylobacter* y SII-Diarrea. Tomado y modificado de referencia 117.

Criterio	Significado	Calidad de la evidencia
Analogía	Exposiciones similares producen cuadro similar	Alta
Gradiente biológico	A mayor dosis, mayor efecto	Moderada
Coherencia	El hallazgo no contradice lo demostrado	Moderada
Especificidad	Otras causas no están presentes	Baja
Temporalidad	La infección por <i>Campylobacter</i> precede el SII-diarrea	Alta
Fuerza de la asociación	Magnitud del OR o del RR	Alta RR 5.6 vs. controles
Consistencia	Los diferentes estudios muestran hallazgos similares	Moderada
Plausibilidad biológica	Mecanismos fisiopatológicos	Alta
Experimento clínico	Evidencia definitiva	Moderada

**Tabla 6.** Medicamentos utilizados en el dolor del SII.

Medicamento	Mecanismo de acción	Comentarios
Bromuro de Piinaverio (125,132,133)	Derivado de amonio cuaternario, bloquea receptores muscarínicos y canales de calcio intestinal.	Dosis: 100 mg dos veces al día. Con o sin simetocna alivia el dolor y el bloating. El alivio se obtiene desde la segunda semana.
Bromuro de Otilonium	Derivado de amonio cuaternario, actúa en la capa circular del músculo liso del colon, impide la entrada de calcio a través de receptores tipo L, eliminación fecal en más del 97 % y renal 1 %, no ingresa al SNC (127-129).	Dosis 40 mg tres veces al día. Es superior al placebo para aliviar el bloating y el dolor. El alivio se obtiene después de la décima semana (128).
Menta oleosa	Su principio activo es el mentol. Antagoniza el receptor 3 de la serotonina, bloquea los canales de calcio. Es agonista de los receptores opioides k. Normaliza el tiempo de tránsito oro-cecal y favorece la expulsión de gases (carminativo), También es miorelajante.  Un efecto adverso frecuente es la pirosis, por ello, se ha diseñado una nueva forma de liberación del principio activo en región (134-137). La guía del Colegio Americano de Gastroenterología (AGG) (3), la recomienda para el alivio global de síntomas. En un metaanálisis en red fue clasificado como el más eficaz para el alivio de síntomas globales (137).	Dosis 250 - 750 mg dos o tres veces al día
Neuromoduladores viscerales  Antidepresivos e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS).	Los antidepresivos y los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina se han utilizado para tratar síntomas centrales y periféricos del SII (138). Utilizados en dosis bajas, como analgésicos, se denominan neuromoduladores viscerales (141-143).  El blanco terapéutico de los antidepresivos tricíclicos es el sistema nervioso entérico y son considerados de segunda línea para el dolor abdominal y síntomas globales (116) que persisten a pesar de los antiespasmódicos.  Además del dolor abdominal, los antidepresivos tricíclicos, son eficaces en la sensación de bienestar global y también la diarrea (137,138).  Por sus efectos anticolinérgicos pueden producir estreñimiento	Desipramina: dosis de 25 mg cada día o amitriptilina a dosis de 10 mg una vez al día y hasta una dosis máxima de 30-50 mg una vez al día.  En Colombia no hay presentación de 10 mg, pero se podría iniciar con 12,5 mg (media tableta de 25 mg) y aumentar la dosis, de acuerdo con la respuesta en cada paciente.
Rifaximina	Además de su demostrado efecto en la mejoría de la diarrea y de los síntomas globales, también puede mejorar el dolor en pacientes con SII-Diarrea (139).	
Otros antiespasmódicos  Trimebutina, mebeverina y rociverina,  Hioscina hiosciamina y dicitromine,	Son similares a placebo (139,140).  Son los únicos antiespasmódicos disponibles en USA.  Tienen efectos extraintestinales, y posibles efectos colaterales como boca seca, taquicardia, visión borrosa (125,126).	No serán discutidos en este trabajo.  En la última guía del Colegio Americano de Gastroenterología ya no son recomendados (3).

**Tabla 7.** Medicamentos para SII-Estreñimiento.

Medicamentos	Mecanismo de acción	Comentarios
Lubiprostone	Actúa activando los canales de cloruro, con lo cual se produce secreción de agua y electrolitos con ablandamiento de las heces, aumento de la motilidad intestinal y además mejoría del dolor abdominal (174,175).	La dosis es de 8 mcg dos veces al día por 12 semanas (174,175).
Linacotide y plecanatide	Son similares a la guanilina humana y la uroguanilina (176-179).  Activan la guanil ciclasa C de la mucosa intestinal, aumentado los niveles intra y extracelulares del GMP cíclico. Por este mecanismo aumentan la secreción de cloruro y bicarbonato en el lumen intestinal (178,179).  Mejoran el estreñimiento y el dolor abdominal visceral.	Linacotide dosis 290 mcg cada día por 12 semanas (176,177).  Plecanatide de 3 -6 mg al día (178,179).
Tenapanor	Es un inhibidor selectivo del intercambiador de hidrogeno NH3, produce aumento en la secreción de agua en el lumen intestinal y un aumento en la motilidad del colon (180,181).	Dosis 50 mg dos veces al día (180,181).
Polietilenglicol (PEG)	Es un laxante osmótico.  No es recomendado por la reciente guía del Colegio americano de Gastroenterología, pero sí por la guía japonesa.  En nuestro concepto es un medicamento para ser utilizado como una opción de primera línea primera línea, teniendo en cuenta su bajo costo y su alto perfil de seguridad demostrada en adultos mayores de 65 años y en niños, incluso menores de 24 meses (187).	La dosis podría ser de 17-34 g al día (182).  Si el paciente no mejora, se recomienda utilizar secretagogos.
Psyllium	Su eficacia por encima de placebo es marginal, sin embargo, por su bajo costo y seguridad es recomendado por algunas guías de práctica clínica (171-173)	La dosis recomendada es 30 g/d. Si a las cuatro semanas no hay mejoría, se debe cambiar por los secreta gogos.
Tegaserod	Recientemente ha sido reintroducido, específicamente para mujeres menores de 65 años, sin historia de eventos isquémicos cardiovasculares (1, 189).	La dosis es 6 mg dos veces al día (189).
Otras opciones Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Actúan en el receptor de serotonina presináptico bloqueando la captación de serotonina (190,191), con lo que se aumenta la motilidad intestinal y también la frecuencia de las deposiciones, adicionalmente, mejoran el dolor abdominal (190,191).	Paroxetina 10-40 mg al día. Sertralina 25-100 mg al día Citalopram 10-40 mg al día
Estreñimiento refractario	En pacientes con SII-E refractario y/o síntomas sugestivos de defecación obstructiva, se recomiendan pruebas de fisiología ano-rectal (1-3)	



**SII-Alternante.** No hay medicamentos altamente eficaces para este subgrupo de pacientes debido a la variabilidad de los síntomas. En un reciente metaanálisis en red (192) se encontró que los medicamentos más eficaces para este patrón son alosetrón (1mg dos veces al día), ramosetrón (2,5 mcg una vez al día), y rifaximina (550 mg 3 veces al día). La rifaximina fue el medicamento con mejor perfil de seguridad, ya que en pacientes con diarrea no indujo estreñimiento, como sí sucedió con alosetrón y ramosetrón (192). En los pacientes con estreñimiento, la rifaximina produjo mejoría, probablemente debido a que, en esos pacientes, induce aumento del tránsito del colon, como se ha demostrado previamente.

**“Bloating”.** Este síntoma no hace parte de los criterios de Roma IV para el diagnóstico de SII, sin embargo, la mayoría de los pacientes lo presentan y su severidad se correlaciona con menor calidad de vida (121,122). Los medicamentos que han demostrado eficacia en la resolución del Bloating son: Rifaximina, Eluxadolina, Bromuro de pinaverio, de otilonio (58,126-133,155-156). Los pacientes con este síntoma, presentan con mayor frecuencia alteración de la microbiota y esto ha estimulado explorar la posibilidad de trasplante fecal, en casos severos (193,194). En un estudio piloto inicial, abierto, no controlado, investigadores belgas demostraron que el 75 % de los pacientes mejoraron de los síntomas globales y el “bloating” (193). Recién, este mismo grupo realizó un ensayo clínico aleatorizado, con trasplante fecal, controlado con placebo, en pacientes con “bloating” severo, refractarios a por lo menos tres ciclos de tratamiento (194). El 56 % de los pacientes que recibieron el trasplante fecal mejoraron vs. el 26 % de los que recibieron placebo ( $p=0,03$ ). El beneficio logrado disminuyó después del primer año (194).

**Probióticos, prebióticos y simbióticos.** Teóricamente se utilizan para “mejorar” la microbiota, sin embargo, los estudios primarios con estos compuestos son de

baja calidad y hasta el momento no han demostrado utilidad en SII (195-199). La reciente guía del Colegio Americano de Gastroenterología no los recomienda para SII (3), como tampoco la Revisión Técnica sobre probióticos de la Asociación Americana de Gastroenterología (Preidis GA, Weizman AV, Kashyao PC, Morgan RL. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020; 159:708-738).

**Dieta baja en FODMAPs.** Esta alternativa terapéutica debe ser tomada con precaución, aunque consensos de expertos empiezan a recomendarla (2,3). En las mismas publicaciones se hace referencia a la muy baja calidad en la evidencia (3) y al riesgo que existe al utilizar este tratamiento (2).

A pesar de que los resultados de la dieta FODMAPs son inciertos y contradictorios, algunos estudios han demostrado mejoría de los síntomas y la calidad de vida (200-202), otros que dietas bajas en FODMAPs no tienen ningún impacto en la mejoría de los síntomas o en la calidad de vida de los pacientes (201-210). Hustoft TN y colaboradores (201) encontraron que después de tres semanas en el grupo de dieta baja en FODMAPs solo 30 % de los pacientes con SII mejoraron los síntomas vs. 80 % de los pacientes en el grupo placebo, es decir, hubo una mejoría significativa en el grupo placebo ( $p=0,013$ ). Adicionalmente, se encontró disminución en las bacterias “buenas” en el grupo de dieta baja en FODMAPs (*Actinobacteria*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*) (201). Además de controversia sobre su eficacia, la dieta baja en FODMAPs no es inocua, su uso a largo plazo puede conllevar a deficiencias nutricionales, alteración del microbioma y metaboloma, alteraciones psicológicas y riesgo de conllevar a desorden de alimentación (1, 201, 204-206). La mayoría de las publicaciones a la fecha que están a favor de la dieta baja en FODMAPs tienen baja calidad en su diseño y, por lo tanto, se necesitan más estudios (207, 208).

**Terapia psicológica.** Algunos estudios han mostrado eficacia en SII, pero en general son de mala calidad y pueden exagerar el beneficio (209).

**Trasplante de materia fecal (TMF).** Debido a las alteraciones en el microbioma, se ha impulsado la utilización del TMF en pacientes con síntomas moderados a severos o refractarios. Aunque en la actualidad hay evidencias de la eficacia del TMF, ninguna de las guías más recientes sobre manejo del SII lo recomiendan y todavía es una estrategia que tiene controversia. (16,130). El fundamento central es la infusión de materia fecal de donadores sanos al tracto intestinal de pacientes con SII y restablecer la microbiota alterada (210-212). Johnsen y colaboradores (210) condujeron el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de trasplante de materia fecal en pacientes con síntomas moderados a severos, con diarrea o diarrea-estiramiento (pero no estreñimiento solo). Incluyeron 83 pacientes (55 en el grupo de TMF y 23 en el grupo placebo). A los tres meses, el 65 % de los que recibieron el TMF tenían resolución global de los síntomas *vs.* 43 % en el grupo placebo ( $p=0,049$ ). La respuesta no se mantuvo a los 12 meses (210). Estudios más recientes como el de El-Sahy M. y colaboradores (213) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, que incluyó 165 pacientes aleatorizados a recibir placebo o 30 g de TMF o 60 g FMT en una proporción 1:1:1. En el seguimiento a tres meses se encontró mejoría significativa de los síntomas globales en 76,9 % en el grupo que recibió 30 g TMF *vs.* 6 % en el grupo placebo y 89,1 % en el grupo 60 g TMF (comparado con 30 g  $p= <0,0001$ ). En este estudio hubo mejoría significativa de los síntomas globales, la fatiga y la calidad de vida (213). Otros ensayos clínicos han demostrado mejoría global de los síntomas a los 3 meses del TMF (212,213). En pacientes con “bloating” severo, el más reciente ensayo clínico encontró beneficios dentro del primer año del TMF (195). Algunos expertos recomiendan que la dosis de TMF es 60 g y repetir el

TMF hasta la resolución de los síntomas y cuando estos reaparezcan (213).

**Pronóstico e impacto del SII.** El SII es una entidad benigna sin riesgo para complicaciones fatales o para predisponer a otras enfermedades, con alto impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes cuando no son adecuadamente tratados (215-218), especialmente con el subtipo SII-D (215). Drossman y colaboradores (219) demostraron que la mayoría de los pacientes aceptaría recibir un tratamiento que les quitara los síntomas, y entregarían el 25% de su vida restante, (aproximadamente 15 años), incluso el 14% de los pacientes aceptaría tener la probabilidad de morir súbitamente si tuvieran la posibilidad curar su condición (219).

Existen recomendaciones o mitos sin evidencia científica que las respalde, las cuales se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8.** Mitos en el tratamiento del SII. Tomado y modificado de referencia 57.

Se debe suspender la leche
La dieta debe ser libre de gluten
Para un adecuado manejo, se necesitan pruebas de alergia a alimentos
“Colonoscopia en personas <50 años sin “banderas rojas”, “para descartar”
Se necesita “Test de aliento” para evaluar los síntomas de SII
Terapia herbal tiene utilidad
Acupuntura y homeopatía son útiles
Salvado de trigo es benéfico para el SII-Estreñimiento

## Conflictos de interés

El Dr. William Otero ha recibido honorarios como conferencista de Laboratorios Abbott, Procaps, Menarini, Tecnofarma, Biotoscana, Tecnoquímicas, Bristol, Takeda. Los doctores Lina Otero y Hernando Marulanda no declaran conflictos de interés.

## Agradecimientos

Al doctor Jairo Rodríguez, Internista gastroenterólogo de la Universidad Nacional de Colombia, por la lectura crítica del manuscrito y por sus sugerencias.

## Referencias

- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-1279.
- Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675-1688.
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17-44.
- Buono, J, Carson R, Flores N. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):35.
- Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(7):455-62
- Palsson OS, Whitehead W, Tornblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada and United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020; 158(5):1262-73.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey W, Lembo A, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-1491.
- Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13957.
- Lacy BE, Cangemi DJ. A Pragmatic Approach to the Evaluation and Treatment of Abdominal Bloating. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(5):701-705.
- Camilleri M1. Sex as a biological variable in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(7): e13802.
- Hearn M, Whorwell PJ, Vasant DH. Stigma and irritable bowel syndrome: ¿a taboo subject? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):607-615.
- Ghoshal UC. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):334-340.
- O'toole PW, Shnahan F. Transplanting microbes for irritable bowels or irritate microbes or both?. *Gastroenterology*. 2021;160(1):15-16.
- Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, Morris J, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 (8):1998-2004.
- Simrén M, Castedal M, Svedlund J, Abrahamsson H, Björnsson E. Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]. *Dig Dis Sci*. 2000; 45:2151.
- Nozu T, Kudaira M, Kitamori S, Uehara A. Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2006;41(3):217.
- Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(1 Suppl):62e88.
- Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52.
- Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1499-506.
- Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1748-55.
- Ghoshal UC. Marshall and Warren Lecture 2019: A paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):712-721.
- Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, Spiller RC. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(1 Suppl):62-88.
- Iovino P, Tremolaterra F, Consalvo D, Sabbatini F, Mazzacca G, Ciacci C. Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):596-603.
- Wilder-Smith CH, Robert-Yap J. Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2007;13(27):3699-704.
- Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal

- and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*. 1997;112(1):64-72.
28. Song GH, Venkatraman V, Ho KY, Chee MW, Yeon KG, Wilder-Smith CH. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain*. 2006;126(1-3):79.
  29. Cenac N, Bautzova T, Le Faouder P, Veldhuis NA, Poole DP, Rolland C, et al. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015;149(2):433-44.
  30. Bueno L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(5):G670-6.
  31. Faure C, Patey N, Gauthier C, et al. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology*. 2010;139(1):249-58.
  32. Ruffie JK, Tinkler L, Emmett C, Ford AC, Nachev P, Aziz Q, Farmer AD, Yiannakou Y. Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation Are Not Discrete Disorders: A Machine Learning Approach. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):142-151.
  33. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(3):913-21.
  34. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693-700.
  35. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12 Suppl 1:95-102.
  36. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: ¿plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology*. 2006;130(2):304-10.
  37. Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamén H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut*. 2008;57(5):591-99.
  38. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 2007;56(2):203-9.
  39. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine* 2017;93:34-43.
  40. Chao G, Wang Z, Chen X, et al. Cytokines in the colon, central nervous system and serum of irritable bowel syndrome rats. *Eur J Med Res*. 2021; 26(1):7-14.
  41. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-118.
  42. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313-323.
  43. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):829-839.
  44. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97-108.
  45. Bhattarai Y, Muniz D, Kashyap P. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1):G52-G62.
  46. Jeffery I, O'Toole P, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997-1006.
  47. Malinen E, Rintilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):373-382.
  48. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-78.
  49. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1157-60.
  50. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):412-419.
  51. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(6):1612-1618.
  52. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664.



54. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van der Burg B, Lee HR, Chen JH, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(6):G1089-G1095.
55. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56(6):802-10.
56. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1612-1618.
57. Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, Weitsman S, Chang C, et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3213-8.
58. Otero L, Otero L, Otero L, Otero W. Síndrome De Intestino Irritable; Cómo se trata en 2022. En: Marulanda H (Edit) *Temas Escogidos de Gastroenterología. Asociación Colombiana de Gastroenterología, Alma Digital SAS, Bogotá;* 2021, pág: 208-54.
59. Weitsman S, Celly S, Leite G, Mathur R, Sedighi R, Barlow GM, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Small Bowel and Stool Microbiomes. *Dig Dis Sci.* 2022;67(1):224-232.
60. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(5):667-672.
61. Moayyedi P, Simrén M, Bercik P. Evidence- based and mechanistic insights into exclusion diets for IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):406-413.
62. Thomas A, Quigley EMM. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):166-171.
63. Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(7):800-8.
64. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut.* 2004;53(10):1459-67.
65. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1587-94.
66. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology.* 2013;144(5):903-911.
67. Thomas A, Quigley EMM. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):166-171.
68. Liu J, Chey WD, Haller E, Eswaran S. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. *Ann Rev Med* 2020;71:303-314.
69. Appleby RN, Walters JR. The role of bile acids in functional GI disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26:1057-1069.
70. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijay- vargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Bio- markers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2016;65(12):1951-9.
71. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):3-11.
72. Oddsson E, Rask-Madsen J, Krag E A secretory epithelium of the small intestine with increased sensitivity to bile acids in irritable bowel syndrome associated with diarrhoea. *Scand J Gastroenterol.* 1978;13(4):408-16.
73. Gottesman-Katz L, Latorre L, Vanner S, et al. Targeting G protein-coupled receptors for the treatment of chronic pain in the digestive system. *Gut.* 2021 May;70(5):970-981.
74. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):3-11.
75. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 6:133-148
76. Tarkan K, Ceren O, Esra K, et al. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients.* 2021;13(2):389.
77. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146:1500-1512.
78. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes.* 2016;7:365-383.
79. Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med.* 2020;9(3):E685.
80. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(1):28-35.
81. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):132-143.
82. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;140:761-8.

83. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. A history of abuse in community subjects with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: the role of other psychosocial variables. *Digestion*. 2005;72(2-3):86-96.
84. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Li ZM, Gluck H, Toomey TC, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):828-33.
85. Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Is the association between irritable bowel syndrome and abuse explained by neuroticism? A population based study. *Gut* 1998; 42:47.
86. Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *J Behav Med*. 2003;26(4):361-372.
87. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut- to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592-600.
88. Jacobs JP, Mayer EA. Psychobiotics: Shaping the Mind with Gut Bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1034-1035.
89. Dlugosz A, Nowak P, D'Amato M, Kermani GM, Nyström J, Abdurahman S, et al. Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1747-1754.
90. Xu F, Wu C, Guo F, Cui G, Zeng X, Yang B, et al. Transcriptomic analysis of *Campylobacter jejuni* NCTC 11168. *Front Microbiol*. 2015;6:452.
91. Pigrau M, Rodiño-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, Lobo B, Vicario M, Santos J, et al. The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):463-486.
92. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):133-146.
93. Pigrau M, Rodiño-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, Lobo B, Vicario M, Santos J, et al. The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):463-486.
94. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623-632.
95. Malagelada JR. The Brain-Gut Team. *Dig Dis*. 2020;38(4):293-298.
96. Kalantar JS, Locke 3rd GR, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut*. 2003;52(12):1703-7.
97. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799-804.
98. Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;14:11:805
99. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46-58.
100. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042-54.
101. Berumen A, Edwinston AL, Grover M. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin N Am*. 2021;50(2):445-461.
102. Saha S, Sehgal K, Singh S, Grover M, Pardi D, Khanna S Postinfection Irritable Bowel Syndrome Following *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic-review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e84-e93.
103. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47(6):804-811.
104. Sadeghi A, Biglari M, Nasser Moghaddam S. Post-infectious irritable bowel syndrome: a narrative review. *Middle East J Dig Dis*. 2019;11(2):69-75.
105. Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):30-34.
106. Morales W, Triantafyllou K, Parodi G, Wetsman S, Park SC, Rezaie A, et al. Immunization with cytolethal distending toxin B produces autoantibodies to vinculin and small bowel bacterial changes in a rat model of postinfectious irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(10):e13875.
107. Morales W, Rezaie A, Barlow G, Pimentel M. Second-Generation Biomarker Testing for Irritable Bowel Syndrome Using Plasma Anti-CdtB and Anti-Vinculin Levels. *Dig Dis Sci*. 2019;64(11):3115-3121.
108. Suliman Y, Kafaja S, Oh SJ, Alemam M, Bagnato G, Abignano G, Singh RR, et al. Anti-vinculin antibodies in scleroderma (SSc): a potential link between autoimmunity and gastrointestinal system involvement in two SSc cohorts. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2277-2284.
109. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? a sur-



- vey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):848-58.
110. Black CJ, Craig O, Gracie DJ, Ford AC. Comparison of the Rome IV criteria with the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gut.* 2021;70(6):1110-6.
  111. Black CJ, Ford AC. Rational investigations in irritable bowel syndrome. *Front Gastroenterology.* 2020;11(2):140-7.
  112. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. Ford AC British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2021;70(7):1214-1240.
  113. Asghar Z, Thoufeeq M, Kurien M, Ball AJ, Rej A, David Tai, et al. Diagnostic Yield of Colonoscopy in Patients With Symptoms Compatible With Rome IV Functional Bowel Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):334-341.
  114. Black CJ. Review article: diagnosis and investigation of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;45(Suppl.1):S33-S43.
  115. Tack DM, Ray L, Griffin PM, Cieslak PR, Dunn J, Rissman T, et al. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food - foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 2016-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(17):509-14.
  116. Shah ED, Riddle MS, Chang C, Pimentel M. Estimating the contribution of acute gastroenteritis to the overall prevalence of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(2):200-4.
  117. Hill, AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med,* 1965;58(5):295-300.
  118. Takakura W, Kudravall P, Chatterjee C, Pimentel M, Riddle MS. Campylobacter infection and the link with Irritable Bowel Syndrome: on the pathway towards a causal Association. *Pathog Dis.* 2022;80(1):1-11.
  119. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(6):773-788.
  120. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med.* 1995;122(2):107-12
  121. Kurlander JE, Chey WD, Morris CB, Hu YJB, Padival RK, Bangdiwala SI, et al. Development and validation of the Patient-Physician Relationship Scale among patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1-8.
  122. Spiegel B, Strickland A, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Predictors of patient-assessed illness severity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2536-2543.
  123. Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(2):219-231
  124. Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):144-58.
  125. Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, Pimentel M. Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(3):e00144.
  126. Brenner DM, Lacy BE. Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1587-1600.
  127. Boeckxstaens G, Corazziari ES, Mearin F, Tack J. IBS and the role of otilonium bromide. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(3):295-30.
  128. Evangelista S, Traini C, Vannucchi MG. Otilonium Bromide: A Drug with a Complex Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(16):1772-79.
  129. Clavé P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(3):311-322.
  130. Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):432-42.
  131. Masuy I, Pannemans J, Tack J. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *Min Gastroenterol Dietol.* 2020;66(2):136-50.
  132. Boyer JC, Magous R, Christen MO, Balmes JL, Bali JP. Contraction of human circular smooth muscle cells is inhibited by the calcium channel blocker pinaverium bromide. *Cell Calcium.* 2001;29(6):429-38.
  133. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, López-Colombo A, Mateos-Pérez GJ, Remes-Troche JM, et al. Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100mg Plus Simethicone 300mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(4):30-39.
  134. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1285-1292.
  135. Alammam N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):21.
  136. Cash BD, Epstein MS, Shah SM.A. Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for

- Irritable Bowel Syndrome Symptoms. *Dig Dis Sci*. 2016;61(2):560-71.
137. Weerts ZZRM, Keszthelyi D, Vork L, Aendekerk NCP, Frijlink HW, Brouwers JRBJ, et al. A Novel Ileocolonic Release Peppermint Oil Capsule for Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Phase I Study in Healthy Volunteers. *Adv Ther*. 2018;35(11):1965-1978.
  138. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):117-131.
  139. Nee J, Lembo A. Review Article: Current and future treatment approaches for IBS with diarrhoea (IBS-D) and IBS mixed pattern (IBS-M). *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(Suppl 1): S63-S74.
  140. Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, Pimentel M Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(3):e00144.
  141. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRBJ, et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2020;158(1):123-136.
  142. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AI. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1253-1269.
  143. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355-61.
  144. Tornblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(12):58-56.
  145. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21-39.
  146. Munjal A, Dedania B, Cash BD. Current and emerging pharmacological approaches for treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(1):63-71.
  147. Otero W, Otero L. Rifaximina: un antibiótico con otros efectos biológicos. En Otero W, Otero L, ed. *Enfermedades digestivas tratables con antibióticos intraluminales México: McGrawHill; 2016. p.137-146.*
  148. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(8):557-63.
  149. Blandizzia C, Viscomi GC, Marzoc A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacological Research*. 2014;85:39-44.
  150. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22-32.
  151. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment with Rifaximin Is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1113-1121.
  152. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quingley EM, Moayyedi P. Systematic review with metaanalysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-60.
  153. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020;13:175628481989753.
  154. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med*. 2012;125(4):381-93.
  155. Lacy BE. Review article: an analysis of safety profiles of the treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(8):817-830.
  156. Shah E, Kim S, Chong K, et al. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med*. 2012;125:381-93.
  157. Shah E, Pimentel M. Evaluating the functional net value of pharmacologic agents in treating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:973-983.
  158. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadolone for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med*. 2016;374(3):242-53.
  159. Brenner DM, Sayuk GS. Current US Food and Drug Administration-Approved Pharmacologic Therapies for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Adv Ther*. 2020;37(1):83-96.
  160. Drug Safety and Availability [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2022 [consultado 1 de mayo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Efskind> PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(5):463-468.
  161. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Mana-

- gement of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(1):6-29.
162. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(Suppl 2):1-18.
  163. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: The prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707-717.
  164. Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxy-tryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172846.
  165. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut.* 2014;63(10):1617-25.
  166. Munjal A, Dedania B, Cash B. Update on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(6):25.
  167. Chang L, Chey WD, Harris L, Olden K, Surawicz C, Schoenfeld P. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):1069-79.
  168. Lewis JH. Alosetron for severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: safety and efficacy in perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(1):13-29.
  169. Nee J, Zakari M, Lembo AJ. Novel Therapies in IBS-D Treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(4):432-40.
  170. Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article. *Anesth Pain Med.* 2017;7(2): e42747.
  171. Staller K, Cash BD. Myths and Misconceptions About Constipation: A New View for the 2020s. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(11):1741-1745.
  172. Black CJ, Burr NE, Ford AC. Relative Efficacy of Tegaserod in a Systematic Review and Network Meta-analysis of Licensed Therapies for Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(5):1238-1239.
  173. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1367-74.
  174. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:718 - 27.
  175. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2009;339:b3154.
  176. Drossman D.A, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—Results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:329-341.
  177. Raschi E, De Ponti F. Lubiprostone: pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and regulatory aspects in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(2):293-305
  178. Love BL, Johnson A, Smith LS. Linaclotide: a novel agent for chronic constipation and irritable bowel syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(13):1081-91.
  179. Layer P, Stanghellini V. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(4):371-84
  180. Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, Feng R, Barrow L, Comer GM, et al. Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. *Dig Dis Sci.* 2013;58(9):2580-6.
  181. Miner PB Jr, DeLuca R, LaPortilla M, et al. Plecanatide, a novel uroguanylin analog: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial to evaluate efficacy and safety in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C). *Am J Gastroenterol.* 2014;109: S541.
  182. Markham A. Tenapanor: First Approval. *Drugs.* 2019;79(17):1897-1903.
  183. Zielińska M, Wasilewski A, Fichna J. Tenapanor hydrochloride for the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(8):1093-9.
  184. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011;60:209-18.
  185. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, Okuyama Y, Kanazawa M, Kamiya T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(3):193-217.
  186. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1508-1515.
  187. Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):191-196.

188. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):429-439.
189. Rachel H, Griffith AF, Teague WJ, Hutson JM, Gibb S, Goldfeld S, et al. Polyethylene Glycol Dosing for Constipation in Children Younger Than 24 Months: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(2):171-175.
190. Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2016;;315(2):185-91.
191. Shah ED, Lacy BE, Chey WD, Chang L, Brenner DM. Tegaserod for Irritable Bowel Syndrome With Constipation in Women Younger Than 65 Years Without Cardiovascular Disease: Pooled Analyses of 4 Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(8):1601-1611.
192. Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8898-909.
193. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut orocaecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(2):159-66.
194. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020;69(1):74-82.152.
195. Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*. 2016;66(5):980-982.
196. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(1):145-157.
197. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-1060.
198. et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66-77.
199. Yang M, Yu Y, Lei PG, Yuan J Comparative efficacy and safety of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2019;9(12):e027376.
200. Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-markey T. A low FODMAP diet improves quality of life, reduces activity impairment, and improves sleep quality in patients with irritable bowel syndrome and diarrhea: Results from a US randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1890-9.
201. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Lacy BE, Saityo YA, Quigley EM, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten free diet and a low FODMAP diet in treating symptoms of IBS. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1290-300.
202. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75.
203. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(4).
204. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified nice guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1824-32.
205. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1399-407.
206. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients*. 2017;9(3):292.
207. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut*. 2017;66(8):1517-1527.
208. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(1):36-45.
209. Krogsgaard LR, Lyngesen M, Bytzer P. Systematic review: Quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(12):1506-13.
210. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1290-1300.
211. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*.

- 2019;114(1):21-39.
212. Johnsen PH, Hilpu ¨sch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(1):17-24.
213. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Brthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 2020;69(5):859-867.
214. Halkjr SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Gnther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut.* 2018;67(12):2107-2115.
215. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillil M, Punkkinen J, et al. Randomised trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(12):1321-1331.
216. El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Increasing the Dose and/or Repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) Increases the Response in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients.* 2019;11(6):1415-1424.
217. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(8):473-486.
218. Gralnek, I. M., Hays, R. D., Kilbourne, A., Naliboff, B. & Mayer, E. A. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology.* 2000;119(3):654-660.
219. Singh, P. Staller K, Dai E, Newman J, Yoon S, Castel S, et al. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(26):8103-8109.
220. Buono, J, Carson R, Flores N. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):35.
221. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, O'Keefe C, Kالتenthaler E, Morgan A, et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(7):455-62.
222. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJ, Norton NJ, Norton WF, et al.
223. International survey of patients with IBS: Symptom features and their severity, health status, treatments, and risk Taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(6):541-50.

**Recibido:** 22 de abril de 2022

**Aceptado:** 07 de septiembre de 2022

**Correspondencia:**

William Otero Regina  
waoteror@gmail.com