

Abordaje práctico del síndrome de intestino irritable-diarrea más allá de la dieta baja en FODMAP

Constanza Ciriza de los Ríos, Marta Aparicio Cabezedo, Ana Zaratain Vallés y Enrique Rey Díaz-Rubio

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Madrid

Recibido: 02/03/2022 · **Aceptado:** 15/03/2022

Correspondencia: Constanza Ciriza de los Ríos. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. **e-mail:** constanzacarpa@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal caracterizado por dolor abdominal con alteración de la defecación, frecuentemente acompañado de hinchazón o distensión abdominal. El modelo integral de interacción bidireccional entre el sistema nervioso central, autónomo y entérico, el microbioma y la barrera intestinal permite comprender mejor la fisiopatología del SII y plantear posibles estrategias terapéuticas. El SII con predominio de diarrea (SII-D) es un reto terapéutico. Las modificaciones o restricciones dietéticas son la actuación más frecuentemente utilizada por los pacientes para intentar controlar los síntomas. Por esta razón, diferentes dietas, especialmente la dieta baja en FODMAP, han ganado un interés creciente como terapia del SII-D o mixto. Sin embargo, este tipo de dieta, aunque eficaz, no está exenta de problemas. Por ello es necesario considerar otras opciones terapéuticas teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos y el abordaje global de los síntomas.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable. Dieta baja en FODMAP. Aceite esencial de menta. Mucoprotectores. Microbiota. Neuromoduladores.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal (TFG) caracterizado por dolor abdominal con alteración de la defecación, frecuentemente acompañado de hinchazón o distensión abdominal. Dependiendo del tipo de deposiciones se subdivide en SII con predominio de diarrea (SII-D), de estreñimiento (SII-E) o

mixto. Esta entidad es muy frecuente con una prevalencia de alrededor del 10 % (1) y un importante impacto en la calidad de vida (2).

En los últimos años hemos apreciado un cambio en nuestra comprensión del eje cerebro-intestino. La evidencia actual que detalla las interacciones bidireccionales entre el microbioma intestinal y el cerebro respalda un modelo integral que incluye los sistemas nerviosos central (SNC), autónomo (SNA), entérico (SNE) e inmunológico con el microbioma. En esta interacción es también fundamental la función de la barrera intestinal (3). La alteración de la función del eje cerebro-intestino provoca alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad visceral y alteración del procesamiento del SNC (4). Estos nuevos conocimientos contribuyen a la mejor comprensión de la fisiopatología del SII y permiten plantear estrategias de tratamiento.

El contenido de la luz intestinal —en concreto, los componentes de la dieta— interaccionan de forma directa con la barrera intestinal y el microbioma. Numerosos estudios señalan el papel potencial de la dieta como desencadenante de los síntomas en el SII (5,6). Hasta el 60 % de los pacientes consideran que la ingesta es un factor precipitante de sus síntomas (7) y el 84 % relacionan la aparición o el agravamiento de los mismos con la ingesta de algún tipo de alimento (8). En consecuencia, las modificaciones o restricciones dietéticas son el mecanismo más frecuentemente empleado por los pacientes para controlar los síntomas.

Ciriza de los Ríos C, Aparicio Cabezedo M, Zaratain Vallés A, Rey Díaz-Rubio E. Abordaje práctico del síndrome de intestino irritable-diarrea más allá de la dieta baja en FODMAP. Rev Esp Enferm Dig 2022;114(8):481-488

DOI: 10.17235/reed.2022.8749/2022

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Hasta en el 62 % de los casos, los pacientes restringen su dieta sin consejo profesional (8), siendo las restricciones más frecuentes la exclusión de lactosa, trigo, ciertas frutas y verduras. Ello obliga a incluir en la historia clínica una detallada anamnesis dietética sobre el papel de determinados alimentos o sus componentes como factores causales de los síntomas (9).

En los últimos años ha habido interés creciente en una amplia clase de alimentos agrupados bajo el acrónimo FODMAP (oligosacáridos fermentables: fructoligosacáridos, galactoligosacáridos; disacáridos: lactosa; monosacáridos: fructosa; polialcoholes: sorbitol, manitol, maltitol, xilitol) (9). Son carbohidratos que contienen de 1 a 10 azúcares que se absorben mal en el intestino delgado. La ingesta diaria total de FODMAP en una dieta habitual varía de 15 a 30 gramos por día según estudios australianos (7,10).

Cada vez está más aceptado el papel de la dieta baja en FODMAP en el tratamiento del SII (11), predominantemente del SII-D, recomendándose como opción terapéutica de segunda línea en distintas guías de práctica clínica (12,13). Sin embargo, es una dieta restrictiva que puede resultar insuficiente para controlar los síntomas (9,12). Por ello, es necesario considerar otras opciones terapéuticas, aunque las alternativas actuales son limitadas y la eficacia de muchos de los fármacos disponibles es modesta. Los fármacos más selectivos comercializados recientemente no están ampliamente disponibles o son de uso restringido. A pesar de ello se están considerando nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento del SII-D, considerando

los aspectos fisiopatológicos y el abordaje global de los síntomas.

MECANISMOS FISOPATOLÓGICOS DEL SII-D

La interacción bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso en los TFG está bien establecida. Esta interacción implica al SNC, al SNA, al SNE y a la vía hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). La conexión entre el tracto gastrointestinal y el SNC no es solo anatómica sino que incluye también rutas de comunicación endocrinas, humorales, metabólicas e inmunitarias (14). El eje cerebro-intestino es, por tanto, una red de comunicación neurohumoral compleja e imprescindible para mantener la homeostasis metabólica. La integridad de la barrera intestinal es fundamental para mantener este equilibrio (Fig. 1). Consta de una serie de capas contiguas, comenzando en la superficie luminal con la microbiota comensal y la capa de moco, extendiéndose hasta el epitelio cilíndrico y la matriz extracelular, que se encuentran debajo de ellos, hasta la lámina propia en contacto con el sistema inmune, los vasos sanguíneos y linfáticos, y las terminales nerviosas intrínsecas y extrínsecas. Por lo tanto, se podría considerar una barrera microbiana (microbiota), química (capa de moco), física (epitelio) e inmunológica (lámina propia) (15). Su alteración provoca activación inmune y microinflamación con activación de los mastocitos y liberación de citoquinas, que causan alteraciones motoras e hipersensibilidad visceral.

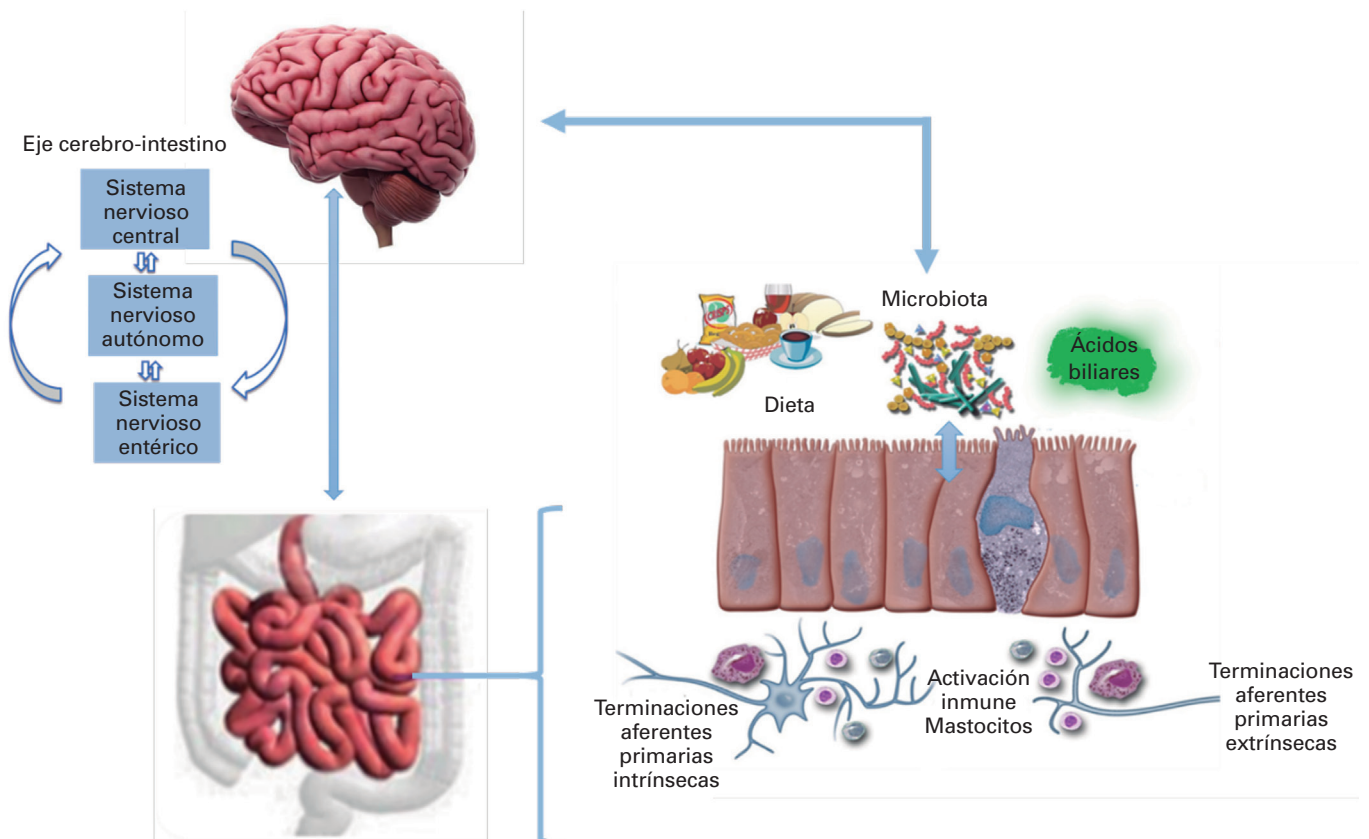


Fig. 1. El eje cerebro-intestino y su relación con la microbiota y la barrera intestinales.

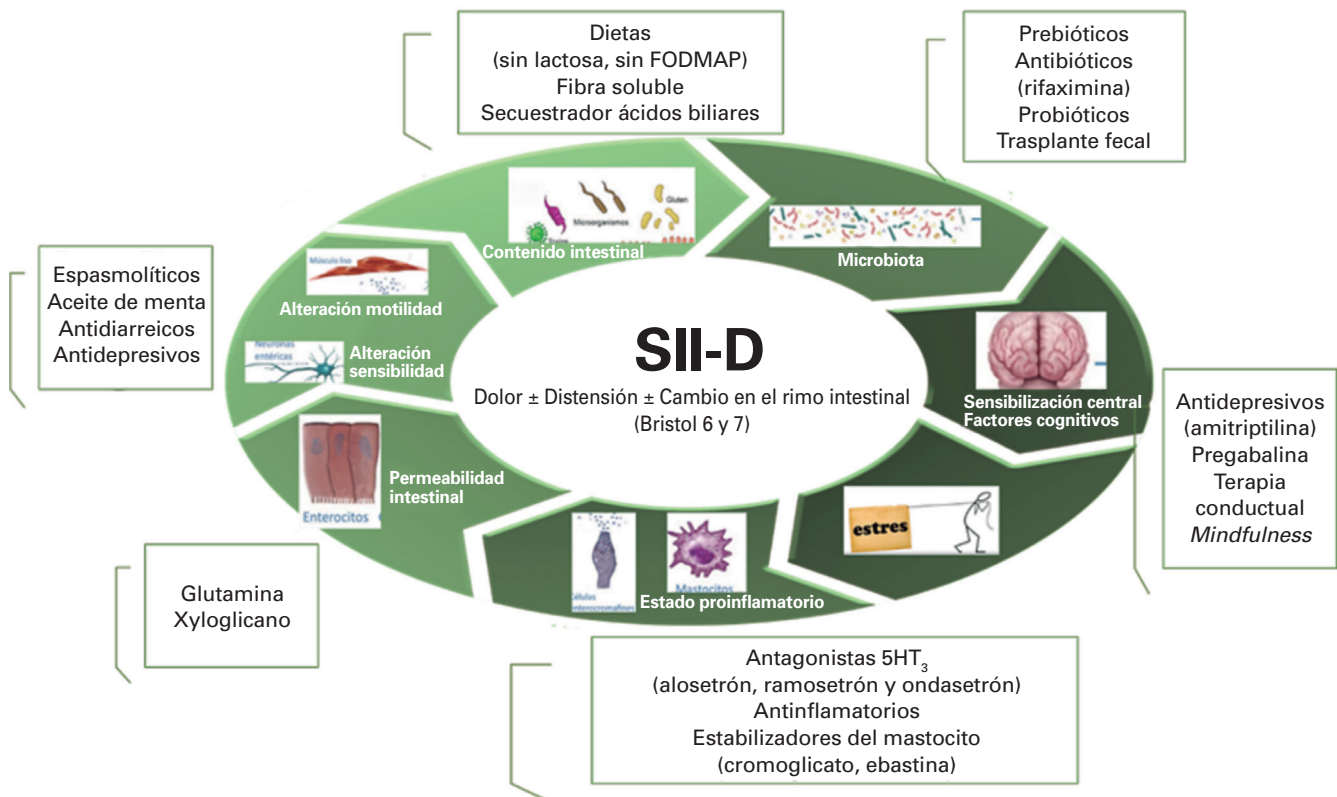


Fig. 2. Posibles dianas terapéuticas en los pacientes con SII-D según el mecanismo fisiopatológico.

El microbioma intestinal también está implicado y desempeña un papel fundamental en la salud del huésped (16). Varios compuestos bacterianos pueden modular la función cerebral. A su vez, el estrés ambiental favorece la activación de citocinas proinflamatorias sistémicas, poniendo en marcha la vía HHA con liberación de cortisol, que puede afectar a distintos órganos, incluidos el cerebro y el intestino (17). Las moléculas liberadas en la luz intestinal en respuesta al estrés pueden provocar alteración de la permeabilidad intestinal y de la motilidad gastrointestinal, modificando la composición del microbioma.

Los componentes de la dieta forman parte del contenido de la luz intestinal. La detección de nutrientes en el intestino desencadena vías neurales y/o humorales que contribuyen a este sistema de comunicación bidireccional (18). Estos pueden ocasionar síntomas por distintos mecanismos, como son: 1) receptores de la mucosa intestinal previamente sensibilizados, 2) alteraciones en la capacidad metabólica de la flora intestinal, 3) secreción de ácidos biliares y enzimas digestivas, 4) liberación de hormonas intestinales, 5) cambios en la morfología epitelial, y 6) generación de respuestas inmunes.

El mejor conocimiento de la fisiopatología permite plantear posibles dianas terapéuticas (Fig. 2). Por otra parte, hay que considerar que los pacientes presentan más de un síntoma y, por ello, es importante un abordaje terapéutico global.

OPCIONES TERAPÉUTICAS: FISIOPATOLOGÍA Y ABORDAJE GLOBAL DE LOS SÍNTOMAS

Las terapias disponibles actualmente en el SII-D se detallan en la figura 3.

Contenido de la luz intestinal. Dieta: baja en FODMAP y sin gluten

La dieta baja en FODMAP implica una restricción global de la ingesta de alimentos FODMAP. Consta de tres fases: 1) *período de restricción de FODMAP* de 4 a 6 semanas; 2) *reintroducción de alimentos individuales* para determinar la tolerancia a cada uno, y 3) *personalización* para crear una dieta modificada que contenga FODMAP basada en la tolerancia individual a los FODMAP identificados en la segunda fase, lo cual permite la implementación a largo plazo (12,19). No es simplemente una "dieta de evitación", también es una herramienta de diagnóstico para probar la tolerancia de los pacientes a algunos alimentos (9).

Un metaanálisis que incluyó seis ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y 16 no ECA respalda la eficacia de la dieta baja en FODMAP como tratamiento de los síntomas gastrointestinales funcionales. Se objetivaron una disminución significativa de la puntuación de la escala de gravedad

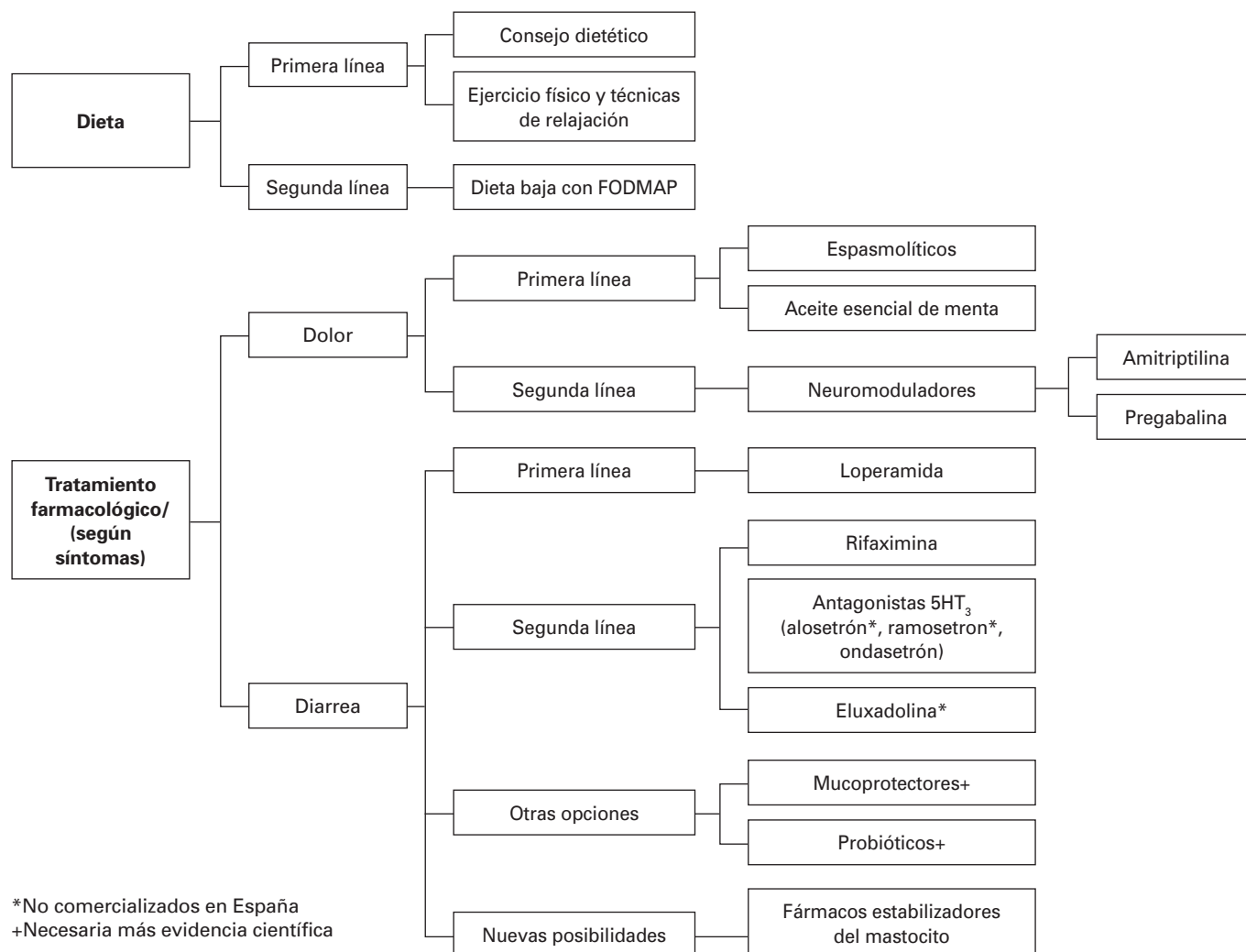


Fig. 3. Opciones terapéuticas en el SII-D.

del SII y mejoría del dolor abdominal, la hinchazón y la calidad de vida. En los ensayos no aleatorios se encontró también mejoría de la diarrea, las náuseas y el estreñimiento (20). En otro metaanálisis en el que se incluyeron nueve ECA con un total de 596 pacientes se concluyó que la dieta baja en FODMAP, comparada con otras dietas, fue efectiva y segura a corto plazo (21).

Numerosos estudios comparan la dieta baja en FODMAP con otro tipo de dietas, incluida la dieta "estándar" del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido, mostrando un mayor beneficio de la dieta baja en FODMAP (22,23). En un metaanálisis reciente, la dieta baja en FODMAP fue más eficaz para controlar de forma global los síntomas del SII y los síntomas individuales (dolor o distensión abdominal) en comparación con intervenciones alternativas, incluyendo el asesoramiento dietético de la Asociación Dietética Británica/NICE (24).

Por todo lo expuesto, distintas guías clínicas proponen la dieta baja en FODMAP como terapia de segunda línea en los pacientes con SII-D, por conseguir el objetivo de mejo-

rar de forma global los síntomas, aunque la calidad de la evidencia científica es baja (4,12,13).

A pesar de estos resultados alentadores se han planteado algunas limitaciones y posibles problemas de esta terapia que no están todavía resueltos. Es por ello fundamental el apoyo profesional de un especialista en nutrición para llevarla a cabo correctamente. Entre los posibles problemas que plantea esta dieta cabe señalar: 1) es compleja de enseñar al paciente y difícil que este la comprenda correctamente; 2) es difícil mantener su continuidad, entre otros factores, por el coste de la misma; 3) existe reducción de la ingesta de prebióticos naturales y puede afectar a la microbiota; 4) problemas nutricionales; 5) favorece el desarrollo de un posible trastorno de la conducta alimentaria (7).

Por otra parte, faltan estudios sobre la eficacia a largo plazo y es necesario determinar la actividad terapéutica de este tipo de intervención en una enfermedad crónica y recurrente como el SII. También es importante seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse o no de esta dieta. En este sentido, en la mayoría de los ensayos se excluyeron

los pacientes con SII-E, lo que significa que el beneficio de este enfoque dietético en este grupo es menos claro (24). Otro aspecto útil sería poder determinar si la fase de restricción se puede acortar respecto al período estándar y cómo se debe de llevar a cabo la fase de reintroducción.

Algunos pacientes con SII sin criterios de enfermedad celíaca refieren mejoría sintomática con una dieta sin gluten (12). En una revisión sistemática y metaanálisis en la que se incluyeron 2 ECA con un total de 111 pacientes se concluyó que, aunque la dieta sin gluten redujo los síntomas globales con respecto a la dieta de control, los resultados no fueron significativos (RR: 0,42; IC del 95 %: 0,11 a 1,55) (25). Por lo tanto, no hay suficiente evidencia para recomendar esta dieta de forma rutinaria en el SII-D (12). Además, su beneficio clínico podría no deberse a la eliminación del gluten sino a una reducción del contenido de fructanos como resultado de la exclusión del trigo (26).

Eje cerebro-intestino. Neuromodulación

El SII se comprende actualmente como un trastorno del eje cerebro-intestino. La hipersensibilidad visceral en ausencia de lesión o inflamación intestinal macroscópica es un rasgo característico de este síndrome. Está provocada por una sensibilización central y periférica que ocasiona hiperalgesia visceral (dolor exagerado en respuesta a estímulos dolorosos) y alodinia (dolor en respuesta a estímulos previamente no dolorosos). Esta hipersensibilidad puede considerarse una forma de neuropatía (27). En este sentido, los fármacos neuromoduladores tendrían un papel en el control del dolor del SII. Distintos metaanálisis avalan la eficacia de la amitriptilina para mejorar los síntomas globales, el dolor abdominal y la gravedad general de los síntomas en el SII-D (13,28). Sin embargo, no se ha estudiado significativamente en otros subtipos y se debe considerar con especial precaución en el SII-E, ya que puede empeorar el estreñimiento. Estudios recientes apuntan a la posible utilidad de los fármacos antineuropáticos, como la pregabalina, en el tratamiento de los pacientes con SII, especialmente los subtipos con predominio de diarrea o mixto (28,29).

Permeabilidad intestinal. Mucoprotectores

Se ha demostrado disfunción de la barrera intestinal en el SII postinfeccioso y el SII-D, con alteraciones de las uniones estrechas del epitelio, lo que provoca aumento de la permeabilidad intestinal. Las proteasas intestinales pueden mediar los efectos de la disbiosis microbiana en la fisiopatología del SII y favorecer la alteración de la barrera intestinal al afectar a las uniones estrechas (30). En este contexto existe un creciente interés en las estrategias que puedan prevenir o revertir la disrupción de la barrera mucosa intestinal producida por diversos factores.

Los mucoprotectores, como el xiloglucano, cuyo mecanismo de acción es la formación de una capa protectora sobre la mucosa intestinal que puede ayudar a restaurar la función de una barrera intestinal deficiente, son tratamientos prometedores.

Aunque la evidencia clínica es limitada, algunos estudios han demostrado su superioridad frente a un placebo en la mejoría de la diarrea, el dolor y la distensión abdominal,

así como la calidad de vida y la salud general (31,32). En la práctica clínica real, el xiloglucano fue eficaz para mejorar los síntomas de los pacientes con SII-D, siendo la respuesta mantenida y segura a largo plazo (33). Los mucoprotectores pueden ser una nueva alternativa o terapia complementaria para un control más eficiente y seguro de los síntomas en los trastornos asociados con diarrea crónica, particularmente en el SII-D (15).

Microbiota. Prebióticos, probióticos, antibióticos y trasplante fecal

El concepto de que las alteraciones del microbioma intestinal podrían ser relevantes en la fisiopatología del SII surgió de la observación de que los síntomas del SII se desarrollan frecuentemente después de una infección (SII postinfeccioso). Por otra parte, el sobrecrecimiento bacteriano puede causar síntomas indistinguibles del SII y algunos estudios sugieren que el microbioma del colon está alterado en los pacientes con SII respecto a los controles sanos. Por estas razones, la manipulación del microbioma intestinal se ha propuesto como estrategia de tratamiento para el SII. Los últimos metaanálisis señalan poca evidencia en cuanto a la eficacia de los prebióticos o simbióticos (34). En cuanto a los probióticos, la evidencia también es insuficiente. La combinación de siete cepas (tres *Bifidobacterium*, tres *Lactobacillus* y un *Streptococcus*) se asoció a una mejoría significativa de los síntomas globales. También se encontró cierta tendencia a la mejoría de los síntomas globales y el dolor abdominal con VSL#3 (34). Sin embargo, no queda claro qué combinación, especie o cepa sería de elección en el paciente individual.

El trasplante fecal también parece a priori una terapia atractiva, pero los resultados obtenidos hasta el momento no permiten considerarlo como opción terapéutica en el SII-D. En un metaanálisis que incluye cuatro estudios no se han demostrado resultados concluyentes en cuanto a la mejoría global de los síntomas, siendo la eficacia similar a la del placebo (35). Además de la escasa evidencia para su recomendación actual, quedan dudas acerca del donante ideal y la forma de administración (cápsulas orales, con colonoscopia o mediante sonda nasoyeyunal) (36).

Los antibióticos no sistémicos son otra opción terapéutica. En un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo se demostró que el tratamiento repetido (hasta 3 ciclos) con rifaximina 550 mg tres veces al día durante 2 semanas en pacientes con SII-D y síntomas recurrentes confiere una mejora clínica significativa (37). A pesar de los buenos resultados a corto plazo, quedan dudas sobre su papel a largo plazo, particularmente en un trastorno crónico como el SII-D en el que los pacientes pueden requerir tratamientos prolongados para el control de los síntomas. A pesar de estas limitaciones, la rifaximina se incluye como tratamiento de segunda línea en la mayoría de las guías para el tratamiento de los síntomas globales de los pacientes con SII-D, con una calidad moderada de la evidencia (12,13).

Alteración de la motilidad. Espasmolíticos y aceite esencial de menta

Los espasmolíticos tienen una eficacia probada para mejorar el dolor y la diarrea en los pacientes con SII. En un metaanálisis de 26 ensayos, estos fármacos fueron más

eficaces que el placebo, aunque los efectos secundarios fueron más frecuentes (4). Por esta razón, son un tratamiento clásico como fármacos de primera línea en el SII (12).

El aceite esencial de menta (*Mentha piperita*), una hierba carminativa natural, contiene compuestos monoterpenicos que pueden ser beneficiosos desde el punto de vista fisiopatológico en el tratamiento del SII. Contiene L-mentol, que bloquea los canales de calcio en el músculo liso, produciendo efectos espasmolíticos en el tracto gastrointestinal. También tiene efecto antimicrobiano, antiinflamatorio, antioxidante, inmunomodulador y anestésico (38). En una revisión sistemática que incluyó doce ensayos clínicos aleatorizados con 835 pacientes se concluyó que el aceite de menta mejora significativamente el dolor abdominal y los síntomas globales del SII con un buen perfil de seguridad (38). Un estudio reciente en el que se compara el aceite de menta con un placebo no demostró superioridad del aceite de menta para el dolor abdominal y el alivio global de los síntomas del SII, según las recomendaciones de la FDA y la EMA. El aceite de menta de liberación ileocolónica no fue superior a la formulación convencional de liberación en el intestino delgado. Esta última formulación logró mejorar el dolor y el malestar abdominal, así como la gravedad de los síntomas de los pacientes, con un buen perfil de seguridad. Los autores concluyen por esta razón que el aceite de menta puede considerarse una opción de tratamiento útil para el control de los síntomas del SII (39). En este sentido, las últimas guías clínicas lo incluyen como primera línea de tratamiento para el control del dolor abdominal y los síntomas globales de los pacientes con SII (12,13).

Activación inmune. Mastocitos

Se ha descrito un aumento de la actividad inmunitaria, en particular la activación de los mastocitos, en el tracto gastrointestinal de un subgrupo de pacientes con SII-D (40). La activación de los mastocitos puede provocar alteración de la función epitelial y neuromuscular además de generar hipersensibilidad visceral y alterar los patrones de motilidad intestinal en los TFG (41). Estas células contienen dentro de sus gránulos secretoras moléculas biológicamente activas como citoquinas, histamina, proteasas (triptasa) y proteoglicanos que se liberan cuando se activan. La desgranulación de los mastocitos en la proximidad de las fibras nerviosas del colon, con liberación de triptasa, se ha correlacionado con la gravedad del dolor abdominal (42). Algunos datos preliminares sugieren que los niveles de triptasa sérica son más elevados en los pacientes con SII y comorbilidad somática. Además, niveles más elevados de triptasa sérica se asocian a mayor distensión abdominal (43). La histamina sensibiliza el canal receptor de potencial transitorio V1, conocido como TRPV1 (transient receptor potential cation channel) y algunos datos apuntan a su implicación en la hipersensibilidad visceral de los pacientes con SII. La ebastina (inhibidor del receptor H1 de histamina) redujo la hipersensibilidad visceral, los síntomas y el dolor abdominal en pacientes con SII (44). En otro estudio se demostró que el cromoglicato disódico oral modula la actividad inmunitaria de la mucosa y fue eficaz en el control de los síntomas en pacientes con SII-D (45). Aunque la evidencia es limitada, los fármacos estabilizadores del mastocito podrían ser interesantes dianas terapéuticas en el SII-D.

Otras dianas terapéuticas

Los receptores opioides distribuidos tanto en el SNC como en el SN entérico juegan un importante papel en el SII, participando en el control de la sensibilidad visceral y de la motilidad colónica (46). La eluxadolina es una molécula agonista mixta de los receptores opioides μ y κ y antagonista de los receptores δ . En un metaanálisis que incluyó 4 ensayos clínicos, dos de ellos comparados con placebo, se demostró su eficacia mejorando de manera global los síntomas del SII-D (46,47). Tiene un buen perfil de seguridad pero está contraindicada en pacientes con disfunción del esfínter de Oddi, colecistectomía, abuso de alcohol o historia previa de pancreatitis debido al riesgo de pancreatitis aguda. Está aceptada tanto por la FDA como por la EMA y las últimas guías clínicas la recomiendan (11,12) como tratamiento de segunda línea en el SII-D tanto en hombres como en mujeres (48,49); sin embargo, es un fármaco que actualmente no está disponible en España.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor importante en el eje cerebro-intestino. La unión de la serotonina a sus receptores promueve la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas produciendo un aumento de la contracción del músculo liso y de la secreción intestinal. Así mismo, tiene también un papel importante en la transmisión del dolor gastrointestinal al cerebro. Alosetrón, ramosetrón y ondansetrón son fármacos antagonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos 5HT₃ que han demostrado ser capaces de reducir el dolor abdominal y la frecuencia de las deposiciones, y aumentar la consistencia de las mismas (47). El alosetrón es eficaz en la mejoría global los síntomas del SII-D en varios ensayos clínicos (50-52). Su principal efecto secundario es el estreñimiento, habiéndose descrito también casos de colitis isquémica que motivaron su retirada inicial (53). Actualmente, tras estudios posteriores de seguridad, está aceptado únicamente por la FDA en Estados Unidos como fármaco de segunda línea en mujeres con SII-D grave que no han respondido a otras terapias (11,12). Otro fármaco similar sería el ramosetrón, únicamente disponible en Japón (47). Por otro lado, el ondansetrón, fármaco muy conocido y utilizado en pacientes en tratamiento quimioterápico para control de las náuseas y los vómitos, se ha estudiado recientemente en dos ensayos clínicos en pacientes con SII-D con buenos resultados (54,55). Aunque se necesitan más estudios, por su buen perfil de seguridad y amplia disponibilidad puede ser una opción terapéutica prometedora en el futuro.

CONCLUSIÓN

El SII-D sigue siendo un reto terapéutico. El abordaje dietético resulta atractivo, siendo actualmente la dieta baja en FODMAP una opción terapéutica como tratamiento de segunda línea en pacientes con SII-D. Sin embargo, es difícil de realizar y requiere el soporte de especialistas en nutrición. Es frecuente que no se consiga la remisión de los síntomas o que aparezca una recidiva de los mismos en algunos pacientes, por lo que es necesario tener en cuenta otras dianas terapéuticas según el mecanismo fisiopatológico. El aceite esencial de menta, los fármacos moduladores del dolor como la pregabalina, los mucoprotectores y los antagonistas de los receptores 5HT₃ como el ondansetrón pueden ser de utilidad en el tratamiento de estos pacientes.

Los antibióticos no absorbibles como la rifaximina son eficaces en el control de los síntomas a corto plazo. Aunque la manipulación del microbioma (probióticos y trasplante fecal) y los fármacos estabilizadores del mastocito son interesantes dianas terapéuticas, la evidencia científica actual es insuficiente, siendo necesarios estudios bien diseñados para recomendarlos en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(26):2566-78. DOI: 10.1056/NEJMra1607547
- Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(8):473-86. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8
- Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology* 2018;6(2):133-48. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
- Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020;396(10263):1675-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8
- Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):634-41. DOI: 10.1038/ajg.2013.105
- McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016;29(5):549-75. DOI: 10.1111/jhn.12385
- Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients* 2020;12(1). DOI: 10.3390/nu12010148
- Portincasa P, Bonfrate L, de Bari O, et al. Irritable bowel syndrome and diet. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017;5(1):11-9. DOI: 10.1093/gastro/gow047
- Casellas F, Burgos R, Marcos A, et al. Consensus document on exclusion diets in irritable bowel syndrome (IBS). *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(12):806-24. DOI: 10.17235/reed.2018.5941/2018
- Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011;24(2):154-76. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2010.01139.x
- Hahn J, Choi J, Chang MJ. Effect of Low FODMAPs Diet on Irritable Bowel Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients* 2021;13(7):2460. DOI: 10.3390/nu13072460
- Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;70(7):1214-40. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324598
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17-44. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036
- Ancona A, Petito C, Iavarone I, et al. The gut-brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2021;53(3):298-305. DOI: 10.1016/j.dld.2020.11.026
- Alonso-Cotoner C, Abril-Gil M, Albert-Bayo M, et al. The Role of Purported Mucoprotectants in Dealing with Irritable Bowel Syndrome, Functional Diarrhea, and Other Chronic Diarrheal Disorders in Adults. *Adv Ther* 2021;38(5):2054-76. DOI: 10.1007/s12325-021-01676-z
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488(7410):178-84. DOI: 10.1038/nature11319
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146(6):1500-12. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.037
- González Olmo BM, Butler MJ, Barrientos RM. Evolution of the Human Diet and Its Impact on Gut Microbiota, Immune Responses, and Brain Health. *Nutrients* 2021;13(1):196. DOI: 10.3390/nu13010196
- O'Keefe M, Jansen C, Martin L, et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30(1). DOI: 10.1111/nmo.13154
- Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016;55(3):897-906. DOI: 10.1007/s00394-015-0922-1
- Schumann D, Klose P, Lauche R, et al. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2018;45:24-31. DOI: 10.1016/j.nut.2017.07.004
- Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011;24(5):487-95. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.x
- Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017;13(1):36-45.
- Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2022;71(6):1117-26. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325214
- Dionne J, Ford AC, Yuan Y, 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):1290-300. DOI: 10.1038/s41395-018-0195-4
- Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2018;154(3):529-39.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.040
- Moshiree B, Zhou Q, Price DD, et al. Central sensitisation in visceral pain disorders. *Gut* 2006;55(7):905-8. DOI: 10.1136/gut.2005.078287
- Lambarth A, Zarate-Lopez N, Fayaz A. Oral and parenteral anti-neuropathic agents for the management of pain and discomfort in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2022;34(1):e14289. DOI: 10.1111/nmo.14289
- Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, et al. Randomised clinical trial: pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(4):389-97. DOI: 10.1111/apt.15077
- Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2020;69(1):62-73. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317416
- Alexea O, Bacarea V, Piqué N. The combination of oligo- and polysaccharides and reticulated protein for the control of symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel group, multicentre clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2016;4(3):455-65. DOI: 10.1177/2050640615615050
- Trifan A, Burta O, Tiuca N, et al. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2019;7(8):1093-101. DOI: 10.1177/2050640619862721
- Ciriza de Los Rios C, Falcón BS, Arguelles-Arias F, et al. Long-term safety and efficacy study of a medical device containing xyloglucan, pea protein reticulated with tannins and xylo-oligosaccharides, in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211020570. DOI: 10.1177/17562848211020570
- Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10):1044-60. DOI: 10.1111/apt.15001

35. Xu D, Chen VL, Steiner CA, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114(7):1043-50. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000198
36. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(3):240-8. DOI: 10.1111/apt.15330
37. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016;151(6):1113-21. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.003
38. Alammar N, Wang L, Saberi B, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med* 2019;19(1):21. DOI: 10.1186/s12906-018-2409-0
39. Weerts Z, Masclee AAM, Witterman BJM, et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2020;158(1):123-36. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.026
40. Hughes PA, Zola H, Penttila IA, et al. Immune activation in irritable bowel syndrome: can neuroimmune interactions explain symptoms? *Am J Gastroenterol* 2013;108(7):1066-74. DOI: 10.1038/ajg.2013.120
41. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2016;65(1):155-68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151
42. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18(1):6-17. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00685.x
43. Ciriza de Los Ríos C, Castel de Lucas I, Canga Rodríguez-Valcárcel F, et al. Irritable bowel syndrome and basal serum tryptase: correlation between subtype, severity, and comorbidities. A pilot study. *Rev Esp Enferm Dig* 2022;114(1):22-7. DOI: 10.17235/reed.2021.7697/2020
44. Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, et al. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016;150(4):875-87.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034
45. Lobo B, Ramos L, Martínez C, et al. Downregulation of mucosal mast cell activation and immune response in diarrhoea-irritable bowel syndrome by oral disodium cromoglycate: A pilot study. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(6):887-97. DOI: 10.1177/2050640617691690
46. Barshop K, Staller K. Eluxadoline in irritable bowel syndrome with diarrhea: rationale, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2017;8(11):153-60. DOI: 10.1177/2040622317714389
47. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318160
48. Cash BD, Lacy BE, Schoenfeld PS, et al. Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):365-74. DOI: 10.1038/ajg.2016.542
49. Brenner DM, Sayuk GS, Gutman CR, et al. Efficacy and Safety of Eluxadoline in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea Who Report Inadequate Symptom Control With Loperamide: RELIEF Phase 4 Study. *Am J Gastroenterol* 2019;114(9):1502-11. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000327
50. Zheng Y, Yu T, Tang Y, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12(3):e0172846. DOI: 10.1371/journal.pone.0172846
51. Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(7):1831-43; quiz 44. DOI: 10.1038/ajg.2009.223
52. Lembo T, Wright RA, Bagby B, et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2662-70. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04128.x
53. Chang L, Chey WD, Harris L, et al. 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. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00459.x
54. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63(10):1617-25. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305989
55. Plasse TF, Barton G, Davidson E, et al. Bimodal Release Ondansetron Improves Stool Consistency and Symptomatology in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Trial. *Am J Gastroenterol* 2020;115(9):1466-73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000727