

Manejo del síndrome de intestino irritable con diarrea

Octavio Gómez-Escudero^{1*} y Ramón Carmona-Sánchez²

¹Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal Endoneurogastro, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Pue.; ²Práctica privada de Gastroenterología, San Luis Potosí, SLP. México

Resumen

El síndrome de intestino irritable (SII) con diarrea es un trastorno de la interacción cerebro-intestino caracterizado por dolor abdominal asociado a predominio de diarrea, definida por los criterios de Roma IV por disminución en la consistencia o aumento en la frecuencia de las heces, durante > 25% del tiempo. Representa el 9-40% de los casos de SII. La fisiopatología es multifactorial y puede incluir predisposición genética, intolerancia alimentaria, disbiosis, inflamación de bajo grado, alteraciones en barrera intestinal y permeabilidad, disfunción neuroinmune y alteración en procesamiento central de sensaciones. La evaluación debe excluir otras causas de diarrea crónica (medicamentos, infecciones, malabsorción e inflamación intestinal o colónica). El tratamiento debe ir dirigido al mecanismo fisiopatológico y control sintomático, y puede incluir restricciones dietéticas, antidiarreicos que actúan sobre receptores opioides (loperamida, eluxadolina), antibióticos de acción local (rifaximina), probióticos, antagonistas 5-HT3 (alosetrón, ramosetrón, ondansetrón), resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina) y neuromoduladores, particularmente antidepresivos tricíclicos. La evidencia con mesalazina y lidamidina es menor.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable. Diarrea crónica. Tratamiento.

Management of irritable bowel syndrome with diarrhea

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) with diarrhea is a disorder of brain-gut interaction characterized by abdominal pain associated with diarrhea-predominant bowel habit, defined by the Rome IV criteria as diminished consistency or increased bowel frequency > 25% of time. It accounts for 9-40% of IBS cases. Pathophysiology is multifactorial and may include genetic predisposition, food intolerance, dysbiosis, low-grade inflammation, alterations in permeability and gut barrier, neuroimmune dysfunction and abnormal central sensory processing. Evaluation should rule out other causes of chronic diarrhea (medications, infections, malabsorption and small or large bowel inflammatory conditions). Therapy must be directed towards pathophysiologic mechanism as well as symptomatic control, and may include dietary restrictions, opioid receptor-targeted antidiarrheic drugs (loperamide, eluxadoline), local acting antibiotics (rifaximin), probiotics, HT3 antagonists (alosetron, ramosetron, ondansetron), bile sequestrant agents (cholestyramine), and neuromodulators, particularly tricyclic antidepressants. Evidence with mesalazine and lidamide is scarce.

Keywords: Irritable bowel syndrome. Chronic diarrhea. Treatment.

*Correspondencia:

Octavio Gómez-Escudero
E-mail: octavio_gomezmd@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 01-04-2025
Fecha de aceptación: 30-04-2025
DOI: 10.24875/CGM.M25000005

Disponible en línea: 04-08-2025
Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(1):81-89
www.clinicagastroenterologiademexico.com

Definición

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción intestino-cerebro caracterizado por dolor abdominal asociado a cambios en el patrón intestinal, y puede adoptar cuatro subtipos de acuerdo con el predominio de dicho hábito: SII con predominio de diarrea (SII-D), estreñimiento (SII-E), mixto (SII-M) o inespecífico (SII-I)¹. El SII-D se define, de acuerdo con los criterios clínicos diagnósticos de Roma IV, por la presencia de dolor abdominal recurrente, que ocurre al menos una vez por semana, durante los últimos 3 meses, con inicio de síntomas 6 meses antes del diagnóstico, asociado a predominio de diarrea, definida como disminución en consistencia (heces tipo Bristol 6 o 7), o aumento en la frecuencia de las heces, durante más del 25% del tiempo total, y heces duras (Bristol 1 o 2) en menos del 25% del tiempo¹⁻³. Se diferencia de la diarrea funcional (DiF) en que el síntoma pivote en el SII-D es el dolor¹.

Epidemiología

La incidencia de SII se estima entre el 1.3 y el 1.5%¹, y la prevalencia varía de acuerdo con la región geográfica y los criterios diagnósticos utilizados. La prevalencia global de acuerdo con el grupo de Roma varía entre el 7 y el 21%^{4,5}. Usando criterios de Roma I es del 8.8%, según Roma II del 7.8-9.4%, según Roma III del 9.1-11.5% y según Roma IV del 5-10%^{5,6}. La prevalencia en México varía de acuerdo con el área geográfica y se estima en el 4-35%⁷⁻¹¹. Existe menos información relativa a la prevalencia por subtipos, pero se estima que el SII-D, el SII-E y el SII-M afectan en una proporción similar, aunque en algunos reportes el SII-D es más frecuente, alcanzando hasta el 40% de los casos^{12,13}, y en otros como en México representa un porcentaje menor (9%)^{10,14}.

Fisiopatología del síndrome de intestino irritable

El SII-D es una enfermedad multifactorial que involucra múltiples mecanismos fisiopatológicos que pueden coexistir, e incluyen factores genéticos, alteraciones en la barrera intestinal, permeabilidad e inflamación de bajo grado, alergias e intolerancias alimentarias, diarrea asociada a ácidos biliares (DAB), disbiosis, disfunción neuroinmune, señalización anormal, hipersensibilidad visceral y desregulación del eje cerebro-intestino (ECI) con alteraciones en el procesamiento central o periférico del dolor^{2,15-20}. Un factor de riesgo encontrado con

frecuencia en el SII-D es el antecedente de gastroenteritis infecciosa o intoxicación alimentaria previas, las cuales aumentan cuatro veces el riesgo de desarrollar SII postinfeccioso (SII-Pi), con una prevalencia acumulada del 7.3-10.1%, y que alcanza el 15-30% durante epidemias, o el 5-10% en diarrea del viajero^{21,22}. Otro factor recientemente implicado es la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), particularmente en pacientes con manifestaciones gastrointestinales (GI) durante la infección aguda²³.

Evaluación y diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial principal en SII-D incluye otras causas de dolor abdominal asociado a diarrea crónica, que pueden incluir cambios en anatomía o fisiología posquirúrgica (colecistectomía, *bypass* gastroyeyunal, resecciones intestinales o colectomías), efecto secundario de medicamentos (laxantes, secretagogos, enterocinéticos, antibióticos, antiseoretos gástricos, inhibidores de angiotensina, levotiroxina, orlistat, acarbosa, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina [ISRS] y colchicina), causas infecciosas (*Giardia*, *Clostridioides difficile*), inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal [EII], colitis microscópicas), malabsortivas (sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado [SIBO], enfermedad celíaca y otras enteropatías, insuficiencia pancreática exocrina)²⁴. Existen diversos abordajes diagnósticos, incluyendo guías nacionales e internacionales (Fig. 1)^{13,24-27}. La mayoría de las guías sugieren descartar causas infecciosas, particularmente *Giardia*, mediante estudios coprológicos, como un panel GI fecal por reacción en cadena de la polimerasa, además de EII en forma inicial mediante biomarcadores fecales no invasivos como calprotectina cuantitativa, síndromes de absorción intestinal deficiente mediante biometría hemática, marcadores de absorción intestinal (niveles séricos de vitamina B12, ácido fólico, cinética de hierro), y una serología para enfermedad celíaca (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA y niveles séricos IgA, anticuerpos antiendomiso o anticuerpos antigliadina desaminada IgG), y cuando existen síntomas de alarma, estudios endoscópicos con biopsias intestinales para descartar enterocolitis microscópicas y eosinofílica. En casos especiales, cuando existe el antecedente reciente de gastroenteritis infecciosa y persistencia sintomática, puede considerarse la realización de pruebas de aliento para confirmar o excluir SIBO, o la determinación de anticuerpos anti-CdtB (toxina citoletal de *Campylobacter*), y antivinculina, en

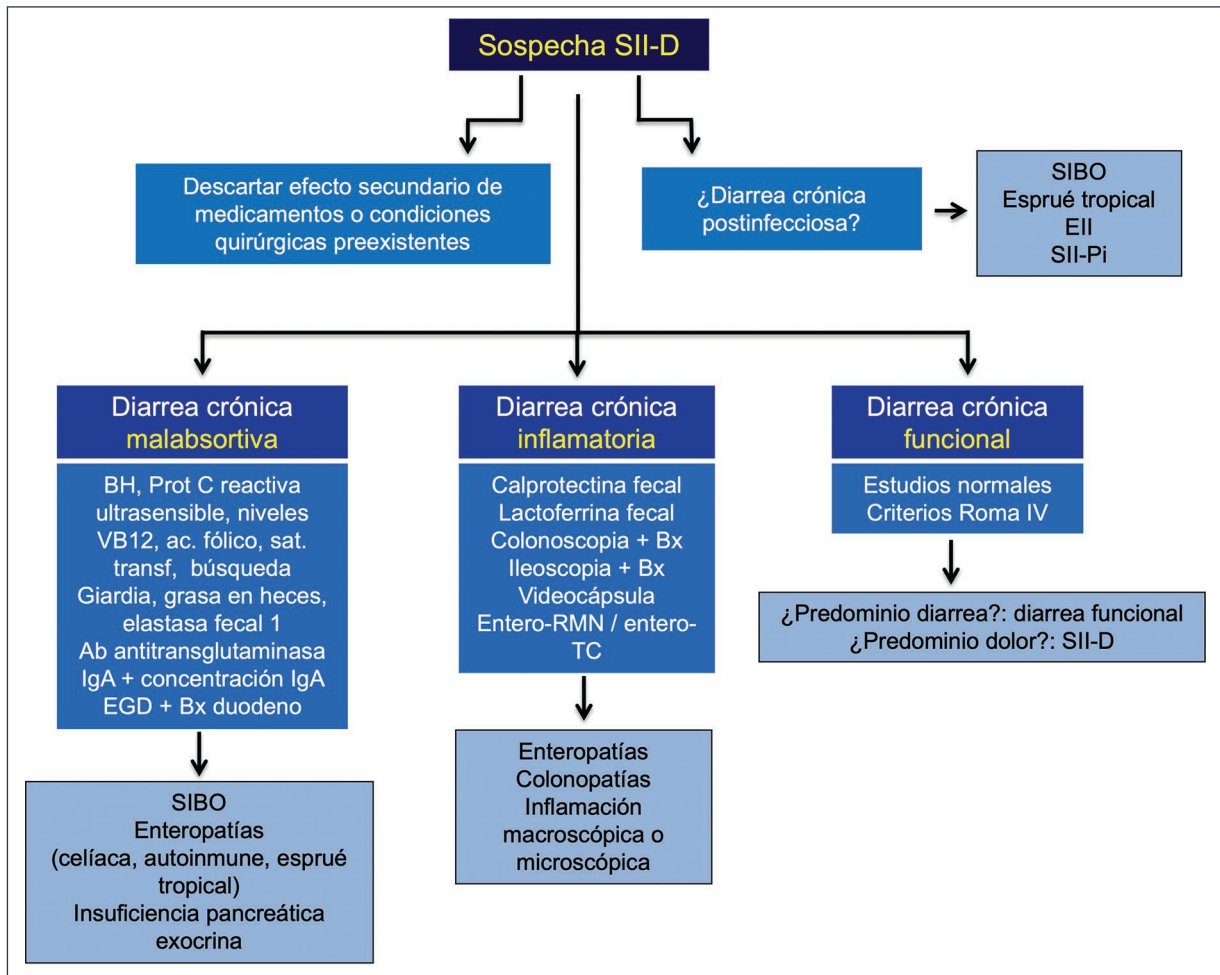


Figura 1. Abordaje diagnóstico del SII-D/diarrea funcional. SIBO: sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII-D: síndrome de intestino irritable con diarrea; SII-Pi: síndrome de intestino irritable postinfeccioso; BH: biometría hemática; PCR: proteína C reactiva ultrasensible; VB12: vitamina B12; sat. transf: saturación de transferrina; EGD: esofagogastroduodenoscopia; Bx: biopsia; RM: resonancia magnética; TC: tomografía contrastada.

sospecha de SII-D Pi, aunque la S es baja, inclusive con las nuevas correcciones de epítopes, y finalmente descartar DAB, pero debido a la poca disponibilidad de los ensayos comerciales, esta se puede confirmar en forma indirecta mediante una prueba terapéutica con resinas secuestradoras de ácidos biliares^{13,24-26}.

Tratamiento

El mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos del SII-D y DiF han permitido evaluar opciones terapéuticas dirigidas a cada uno de ellos (Tabla 1), e incluyen terapias dirigidas a intolerancia o síntomas relacionados con alimentos (dietas de restricción), terapias dirigidas a alteraciones motoras (antiespasmódicos), terapias dirigidas a disminuir inflamación de bajo grado o

permeabilidad intestinal (mesalazina, esteroides, ebastina, larazotida), terapias dirigidas a SIBO o disbiosis (rifaximina, probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal), fármacos dirigidos a corregir homeostasis de líquidos (loperamida, eluxadolina, alosetrón, ramosetrón, ondansetrón y lidamidina), malabsorción de ácidos biliares (resinas de intercambio iónico: colestiramina, colestipol y colesevelam) y neuromoduladores^{15,18,28-30}.

Terapias dirigidas a intolerancia o síntomas relacionados a alimentos

Aunque la mayoría de los pacientes asocian la dieta como desencadenante sintomático, solo el 11-27% tienen intolerancia documentada a una dieta en particular. La dieta puede ocasionar síntomas mediante

Tabla 1. Tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea

Mecanismo fisiopatológico	Opciones terapéuticas	Evidencia médica
Intolerancia dieta/alimentos	Dieta baja en FODMAP Dieta sin gluten	Mejoría sintomática, individualizable
Alteraciones motoras	Antiespasmódicos	Mejoría dolor corto/mediano plazo, NNT 3-11
Inflamación bajo grado	Mesalazina, prednisolona ketotifeno, cromoglicato, ebastina	Puntajes inflamación, no mejoría sintomática
Disbiosis	Antibióticos acción local (rifaximina) Probióticos	Mejoría global, número y consistencia, distensión, S1B0, S11-no E Mejoría síntomas globales
Alteraciones permeabilidad intestinal	Glutamina, larazotida	Estudio piloto, no estudios controlados
Alteraciones homeostasis líquidos	Antagonistas 5-HT3 (alosetrón, ondansetrón) ibodutant)	Mejoría número y consistencia (A, 0), efecto antinociceptivo (A), NNT 4-8 (A) Antinociceptivo (mujeres)
Alteraciones homeostasis ácidos biliares	Colestiramina, colesevelam, colestipol Eluxadolina Liraglutida	Evidencia indirecta (diarrea ácidos biliares) Mejoría sintomática (en VB sana) No inferior a colesevelam
Disfunción eje cerebro-intestino	Neuromoduladores tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina) ISRS, IRNS	Mejoría global, puntaje dolor, NNT 3 Mejoría global como grupo

5-HT3: hidroxitriptamina; A: alosetrón; FODMAP: fructanos, oligosacáridos, monosacáridos y polioles; IRNS: inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; NNT: número necesario que tratar; O: ondansetrón; SIB0: sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado; S11-no E: síndrome de intestino irritable sin estreñimiento; VB: vesícula biliar.

efectos osmóticos, químicos, mecánicos o modificando la microbiota. No existe hasta la fecha un protocolo nutricional estándar que sea útil para todos los pacientes con SII-D, por lo que la dieta se debe individualizar de acuerdo con los antecedentes, tolerancia y respuesta particular de cada paciente. Algunas medidas generales como moderar porciones, reducir la fibra insoluble, evitar el sorbitol y los endulzantes artificiales, la cafeína, la fructosa y el alcohol pueden ser de utilidad en algunos pacientes. La dieta baja en FODMAP (acrónimo para fructanos, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) permite identificar alimentos comúnmente desencadenantes de dolor y distensión, y puede ser individualizada tras un periodo de identificación inicial. Hay diferentes protocolos para llevarla a largo plazo. La dieta libre de gluten no ha mostrado mejorar los síntomas de SII-D a menos que el paciente tenga enfermedad celíaca, aunque es importante considerar que puede haber sobreposición entre ambas entidades^{28,31,32}.

Terapias dirigidas a alteraciones motoras y manejo sintomático

Los antiespasmódicos son fármacos que relajan el músculo liso intestinal mediante efecto calcioantagonista,

bloqueando canales de sodio, o por efecto antimuscarínico, anticolinérgico, o incluso sobre más de un receptor, incluyendo 5-HT (5-hidroxitriptamina) y neurocinina. Se dividen en varias categorías: calcioantagonistas (bromuro de pinaverio, citrato de alverina, fenoverina, rociverina, pirenzepina y aceite de menta); aminas terciarias (trimebutina y mebeverina), cuaternarias derivadas de amonio (bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio y bromuro de prifinio), derivados de escopolamina (butilhioscina, levsina, hiosciamina, dicicloverina y cimetropio) y derivados de fenol (fluoroglucinol)³³. Los antiespasmódicos representan la primera línea de tratamiento para control sintomático de dolor abdominal a corto y mediano plazo. Varios metaanálisis han demostrado su superioridad sobre placebo para mejoría como grupo tanto de los síntomas globales (número necesario que tratar [NNT] de 5), como puntajes de dolor abdominal (NNT 7, rango 3-11). Aunque la evidencia es menor, los NNT individuales por antiespasmódico son similares: bromuro de otilonio y mebeverina NNT 5; bromuro de pinaverio, alverina y diciclovina NNT 4; bromuro de hioscina y cimetropio NNT 3^{11,27,33-37}. Varios de ellos tienen una preparación comercial combinada con simeticona/dimeticona (un antiespumante que disminuye la tensión superficial de burbujas mucogaseosas), y/o galactosidasa (una enzima que

hidroliza polisacáridos no absorbibles), y parecen tener un efecto adicional sobre distensión. Algunos antiespasmódicos, al tener actividad anticolinérgica, pueden asociarse a estreñimiento y mejorar el hábito intestinal en los pacientes con SII-D, sin embargo no hay estudios que evalúen este efecto^{11,34,36}.

Terapias dirigidas a disminuir la inflamación de bajo grado

Varias líneas de investigación han evaluado fármacos dirigidos a distintos objetivos asociados a disminuir la inflamación intestinal de bajo grado, incluyendo esteroides de acción local (p. ej., budesonida), corticosteroides sistémicos (prednisona), mesalazina, estabilizadores de mastocitos (ketotifeno y cromoglicato disódico) y antagonistas de histamina (ebastina). La evidencia actual con prednisona y cromoglicato disódico, y previa con mesalazina, indica que aunque mejoran los puntajes de inflamación (disminución del número de células inflamatorias), esta mejoría no se traduce en mejoría clínica significativa^{28,30,38}; sin embargo una revisión y metaanálisis reciente con ocho estudios (n = 820) concluyó que la mesalazina puede ser modestamente eficaz en mejoría de síntomas globales, particularmente para SII-D, pero no en otros subgrupos, ni en SII-Pi (riesgo relativo [RR]: 0.88; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.79-0.99), aunque la calidad de la evidencia es baja³⁹. Evidencia preliminar ha reportado que tanto el ketotifeno como la ebastina incrementan los umbrales de sensación rectal a distensión con barostato en un subgrupo de pacientes con SII, pero tampoco han mostrado utilidad real en SII-D^{29,30}. Se ha propuesto que fármacos dirigidos a restaurar la permeabilidad intestinal podrían mejorar los síntomas en SII-D, y aunque desde el punto de vista hipotético y experimental la glutamina y el acetato de larazotida pueden tener efectos sobre la expresión de claudina 1, una proteína asociada a permeabilidad, y regulación de uniones estrechas respectivamente, no hay estudios controlados en SII ni SII-D³⁰.

Terapias dirigidas a corregir la disbiosis

Múltiples estudios han demostrado un papel central de la microbiota en la fisiopatología del SII, y alteraciones de esta, como ocurre en SIBO o en disbiosis, se puede asociar a desarrollo de síntomas. Varias opciones dirigidas a tratar SIBO (antibióticos de acción local como rifaximina) y disbiosis (probióticos,

prebióticos y trasplante de microbiota fecal) se han probado en el SII^{40,41}. La rifaximina es un antibiótico sintético de amplio espectro no absorbible que inhibe la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) bacteriano, con cinco polimorfismos ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$ y ϵ), aprobada para su uso en SIBO y SII sin estreñimiento (SII-noE)⁴² con base en los resultados de los estudios TARGET 1 y 2, en los cuales se reportó que la rifaximina alfa a dosis de 550 mg tres veces al día por 14 días se asoció a mejoría significativa sintomática global (desenlace primario), y de dolor, distensión, y consistencia (sueeltas o acuosas) de las heces (desenlaces secundarios)⁴³. La definición de respondedor en el subanálisis de diarrea fue reducción $\geq 50\%$ en el número basal de días con evacuaciones Bristol 6 o 7 durante 2 o más de las primeras 4 semanas de tratamiento⁴³. Estudios subsecuentes derivados de la misma cohorte como el TARGET-3 demostraron mejoría con tratamientos repetidos, y predicción de mejoría cuando se confirma SIBO por prueba de aliento, y un subanálisis de este estudio demostró además mejoría de dolor abdominal en el 56.8%^{44,45}. Se han propuesto varios mecanismos de acción detrás de los efectos de rifaximina, incluyendo eliminación de bacterias patógenas, modificación de microbiota (tipo y diversidad), alteración en expresión de factores de virulencia, y efectos indirectos derivados de esta corrección de disbiosis como efecto antiinflamatorio o de protección sobre la barrera intestinal⁴².

Los probióticos son microorganismos que administrados en cantidades adecuadas proveen un efecto benéfico al huésped, y pueden tener efectos directos sobre diversidad microbiana, o indirectos, por medio de estimulación del sistema inmunitario y mejoría de la función mucosa. Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han mostrado un efecto limitado, pero significativamente superior, de los probióticos como grupo sobre placebo para mejoría de síntomas globales, con disminución significativa en persistencia de síntomas (RR: 0.79; IC 95%: 0.68-0.91) y NNT de 7, con una evidencia mayor para combinaciones sobre cepas únicas⁴⁶. Los subanálisis han reportado mejoría en puntajes de dolor y flatulencia, y una tendencia de mejoría en distensión, pero la heterogeneidad de los estudios limita los hallazgos, y la evidencia de beneficio por subtipo de hábito intestinal es escasa^{40,41}.

El trasplante de microbiota fecal es una terapia emergente para condiciones asociadas a disbiosis grave como infección recurrente por *C. difficile*. En SII se ha evaluado en varios ensayos clínicos, con resultados conflictivos. Un metaanálisis reciente evaluó ocho estudios clínicos controlados (ECC) y no demostró

beneficio significativo en síntomas 3 meses después de la maniobra terapéutica⁴⁷.

Terapias dirigidas a alteración en homeostasis de líquidos y ácidos biliares

Cuatro grupos de medicamentos pueden mejorar los síntomas de SII-D asociados a distintos mecanismos involucrados en alteraciones de la peristalsis, secreción y motilidad intestinal aumentada: los agonistas opioides (loperamida y eluxadolina), los antagonistas 5-HT₃ (alosetrón, ramosetrón y ondansetrón), los agonistas alfa-2 (lidamidina) y las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam y ácido obeticoólico).

Los agonistas de receptores opioides tipo μ (loperamida y difenoxilato) aumentan la absorción de líquidos intestinales y disminuyen la velocidad de tránsito GI y colónico, y se utilizan con frecuencia como antidiarreicos. La loperamida se ha evaluado en estudios clínicos usando criterios previos de SII-D, y ha mostrado ser superior a placebo para mejoría sintomática global, en consistencia de las heces, y en dolor abdominal, aunque la evidencia es de baja calidad⁴⁸. La eluxadolina es un medicamento con doble efecto sobre receptores opioides: es agonista de receptores tipo μ y κ , y agonista del receptor σ . El estudio pivote con 2,427 pacientes comparó dos dosis, 75 y 100 mg, con placebo, y el desenlace primario fue la proporción de pacientes con disminución en el puntaje compuesto de dolor y mejoría en consistencia fecal el mismo día al menos en el 50% de los días en dos periodos de tiempo, a 12 y 26 semanas, y la proporción de pacientes que cumplieron el desenlace en ambos puntos fue significativamente superior con ambas dosis de eluxadolina que con placebo⁴⁹. El NNT para cumplir estos objetivos es 8⁵⁰. Varios estudios han demostrado su efectividad para diferentes desenlaces o subgrupos: es efectiva en pacientes que han tenido control inadecuado o adecuado con loperamida⁵¹, tiene efectividad similar a antiespasmódicos de acuerdo con un metaanálisis de red reciente, pero con una tasa mayor de efectos secundarios⁵², y la respuesta inicial se asocia a beneficios sostenidos hasta por 6 meses⁵³. Un efecto secundario reportado es mayor riesgo de pancreatitis y espasmo de Oddi en pacientes con colecistectomía, por lo que se recomienda su uso en sujetos con vesícula biliar sana^{54,55}.

La 5-HT es un importante modulador de la secreción y nocicepción intestinal. Varios antagonistas de los receptores 5-HT₃ se han evaluado en SII-D (alosetrón,

ramosetrón y ondansetrón). El alosetrón, el más estudiado, tiene una ganancia terapéutica del 20-30% sobre placebo, y un NNT de 4-8 (a dosis 0.5 mg dos veces al día), para disminuir el número de evacuaciones, además de un efecto antinociceptivo, y mejoría en calidad de vida, pero con un perfil de seguridad asociado a estreñimiento grave e incluso colitis isquémica, por lo que en EE.UU. se encuentra bajo un programa especial de prescripción^{56,57}. El ramosetrón fue evaluado en cuatro ECC, y un metaanálisis reciente con 1,623 pacientes reportó mejoría global, dolor/molestia abdominal, mejoría en hábito intestinal y consistencia fecal⁵⁸. Ninguno de estos dos medicamentos se encuentra disponible en nuestro país. El ondansetrón, disponible en México, se evaluó en un ECC a dosis ajustada entre 4-8 mg/d en un trabajo interrumpido por la pandemia de 2020 y que incluía inicialmente a 400 pacientes, de los cuales se aleatorizaron 80 y se compararon con placebo, reportando una ganancia terapéutica del 12% a favor de ondansetrón. Al juntar los datos de este estudio con los ensayos previos, el NNT es de 5 para mejoría en consistencia de las heces, y de 9 para lograr la variable compuesta de la Food And Drug Administration (FDA) caracterizada por mejoría global, de dolor y consistencia fecal, sin diferencia en la variable de dolor abdominal⁵⁹⁻⁶¹.

La lidamidina es un agonista alfa-2 que, al igual que la loperamida, se ha evaluado en dos ECC usando criterios diagnósticos previos. El primero comparó en forma cruzada lidamidina a 2 dosis (8 o 16 mg) contra placebo, y no hubo mejoría ni en síntomas globales ni en consistencia de las heces⁶². Un segundo estudio, realizado en México en 1997, comparó en forma cruzada cuatro grupos de SII por criterios de Manning, los cuales recibieron lidamidina o placebo con o sin psicoterapia. Se reportó mejoría significativa con lidamidina (89.5 vs. 65.8%; $p = 0.02$) sin diferencia significativa tras adicionar psicoterapia⁶³.

Varios agentes secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam y ácido obeticoólico) han demostrado reducción del tránsito colónico y mejoría de la consistencia fecal en DAB, pero la evidencia en SII-D y DF es indirecta, dado que la mayoría de las veces se utiliza como prueba terapéutica^{13,24,25,64}. Recientemente la liraglutida, un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), utilizado en obesidad y diabetes *mellitus*, mostró un efecto similar al colesevelam en un estudio de no inferioridad en DAB, pero no hay estudios en SII-D⁶⁵. Dentro de las terapias emergentes dirigidas a secreción intestinal, el idobutant, un antagonista selectivo de la neurocinina 2, una

familia de neuropéptidos mediadores de motilidad y nocicepción, mostró beneficio dependiente de la dosis en mujeres con SII-D⁶⁶.

Terapias dirigidas a neuromodulación del eje cerebro-intestino

Uno de los mecanismos fisiopatológicos clave en cualquier forma de SII es la disfunción neuroinmune del eje cerebro-intestino. Los neuromoduladores se han convertido en una de las mejores herramientas en todos los subtipos del SII, al mediar tanto a nivel central como periférico la señalización, percepción y procesamiento del dolor⁶⁷⁻⁶⁹. En forma general, los neuromoduladores son útiles para control del dolor en cualquier subtipo de SII. En SII-D los antidepresivos tricíclicos (ATC) (imipramina, amitriptilina, desipramina y nortriptilina) son el grupo más evaluado y han demostrado ser significativamente superiores a placebo para mejoría global y en puntaje de dolor, con NNT entre 3 y 4.⁷⁰ Un ECC reciente denominado ATLANTIS demostró que la amitriptilina es eficaz para control de dolor en cualquier subtipo de SII, y la evidencia reciente parece indicar que no empeora los síntomas de estreñimiento en SII-E⁷¹. Debido a sus efectos sobre receptores tanto muscarínicos como adrenérgicos y de histamina, reduce la frecuencia de diarrea pero se asocia a efectos secundarios como sequedad de boca, somnolencia y estreñimiento, por lo que se sugiere su uso a dosis ascendente, para obtener el beneficio máximo entre las semanas 6 y 8^{68,69}.

Los ISRS (sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram) se recomiendan en SII para el manejo de los síntomas de ansiedad e hipervigilancia, ya que el efecto antinociceptivo es bajo, y pueden asociarse a disminución en consistencia fecal⁶⁹.

Los inhibidores de recaptura de noradrenalina y serotonina (IRNS) (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina y milnaciprán) son una alternativa para control de dolor en SII-D cuando los ATC no son bien tolerados. Un estudio abierto reportó que la duloxetina por 12 semanas mejoró los puntajes de dolor abdominal, urgencia evacuatoria y distensión abdominal⁷².

Los delta-ligandos (pregabalina y gabapentina) son neuromoduladores de acción periférica. La pregabalina se ha evaluado en tres ECC en SII, y ha demostrado mejorar los umbrales de sensación rectal en pacientes con hipersensibilidad, incrementar los umbrales de deseo defecatorio y mejorar los puntajes de dolor⁷³⁻⁷⁵. Uno de los estudios reportó mejoría también en frecuencia de diarrea⁷⁵. La evidencia con otros grupos de

neuromoduladores en SII es escasa, existe evidencia anecdótica de reportes de casos con mirtazapina, un tetracíclico, en SII-D, y no hay evidencia con azapiro-nas o con antipsicóticos atípicos^{11,67,69}.

Conclusiones

El SII-D representa entre el 9 y 40% de los casos de SII. Tiene fisiopatología multifactorial, que puede incluir predisposición genética, intolerancia alimentaria, disbiosis, inflamación de bajo grado, alteraciones en la barrera intestinal y permeabilidad, disfunción neuroinmune y alteración en el procesamiento central de sensaciones. Como parte de la evaluación de diarrea crónica se deben descartar causas medicamentosas, diarrea infecciosa, inflamatoria y malabsortiva mediante un escrutinio básico dirigido. Las opciones terapéuticas van dirigidas al mecanismo fisiopatológico y control sintomático, y pueden incluir restricciones dietéticas, antidiarreicos que actúan sobre receptores opioides (loperamida y eluxadolina), antibióticos locales como rifaximina, probióticos, antagonistas 5-HT₃ (alosetrón, ramosetrón y ondansetrón), resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina) y neuromoduladores, particularmente ATC. La evidencia con mesalazina y lidamidina es menor.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

O. Gómez-Escudero: conferencista para Adium, Alfasigma, Carnot, Chinoín, Faes Farma. R. Carmona-Sánchez: participación en protocolo de investigación con Laboratorios Senosiain.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-407.
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020;396(10263):1664-74.
- Moshiree B, Heidelbaugh JJ, Sayuk GS. A narrative review of irritable bowel syndrome with diarrhea: a primer for primary care providers. *Adv Ther*. 2022;39(9):4003-20.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21.e4.
- Sperber AD, Dumitrascu DL, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2017;66(6):1075-82.
- Palsson OS, Whitehead WE, Tornblom H, Sperber AD, Simren M, Tack J, et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262-73.e3.
- Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomelí M, Gutiérrez-Reyes G, Gutiérrez-Ruiz MC, Robles-Díaz G, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis*. 2006;24(4):342-7.
- López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, Schmulson M, Méndez Martínez S, Remes-Troche JM, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:606174.
- Amieva-Balmori M, Meixueiro-Daza A, Cantón P, Remes-Troche JM, Schmulson M. Síndrome de intestino irritable en México: estudio nacional utilizando cuestionario modular Roma III. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(Supl 2):22-3.
- Amieva-Balmori M, Remes-Troche JM. Epidemiología del síndrome de intestino irritable en México. En: Remes-Troche JM, editor. *SIGAME. Síntomas gastrointestinales en México: un estudio epidemiológico*. ASECOM; 2015. pp. 83-98.
- Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Schmulson M, Tamayo de la Cuesta JL, López-Colombo A, López-Vidal Y, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable. Posicionamiento de la Asociación Mexicana de Gastroenterología 2024. *Rev Gastroenterol Mex*. 2025; 90(2):77-110.
- Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):643-50.
- Lembo A, Sultan S, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Smalley W, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 2022;163(1):137-51.
- Icaza-Chávez ME, Tamayo de la Cuesta JL. Síndrome de intestino irritable. En: Remes-Troche JM, editor. *SIGAME-2. Una encuesta clínica sobre los trastornos funcionales digestivos*. ASECOM; 2018. pp. 83-106.
- Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675-88.
- Hanning N, Edwinton AL, Ceuleers H, Peters SA, De Man JG, Hassett LC, et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821993586.
- Carco C, Young W, Gearry RB, McNabb WC, Roy NC, Reid MR, et al. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:468.
- Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014.
- Aguilera-Lizarraga J, Hussein H, Boeckxstaens GE. Immune activation in irritable bowel syndrome: what is the evidence? *Nat Rev Immunol*. 2022;22(10):674-86.
- Min YW, Rezaie A, Pimentel M. Bile acid and gut microbiota in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(4):549-61.
- 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.e1.
- Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):991-1000.
- Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Rizzatti G, Bibbò S, Cammarota G, et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: a review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021;27(45):7433-45.
- Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM. Abordaje de la diarrea crónica en el adulto: revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex*. 2021;86(4):387-402.
- Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Eusebi LH, Buda A, et al. Functional bowel disorders with diarrhea: clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(6):556-84.
- Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Kashin S, Morgan RL, Putnam KG, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):851-4.
- 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.
- Simrén M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(10):589-605.
- Colomier E, Algera J, Melchior C. Pharmacological therapies and their clinical targets in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Front Pharmacol*. 2021;11:629026.
- Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Stasi E, Caruso C, Romano C, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: targeting low-grade inflammation, immune-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6593-627.
- Ciriza de los Ríos C, Aparicio Cabezudo M, Zatarain 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;114:481-8.
- Altomare A, Di Rosa C, Imperia E. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms. *Nutrients*. 2021;13:1506.
- Gómez-Escudero O. Antiespasmódicos: de la "A" a la "Z". En: Gómez-Escudero O, Velarde Ruiz-Velasco JA, Coss-Adame E, editores titulares; Asbun-Bojalil J, Bandera-Quijano J, Remes-Troche JM, editores invitados. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024. Vol. 2. Farmacología Gastrointestinal I. Ciudad de México: Advanced Marketing; 2024. pp. 131-44.*
- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, Gutiérrez-Reyes G, Remes-Troche JM, Schmulson M, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:149-67.
- Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6031-43.
- Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effects of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:82-90.
- Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD003460.
- Castro-Tejera V, Öhman L, Aabakken L, Martínez C, Singh P, Simrén M, et al. Randomised clinical trial and meta-analysis: mesalazine treatment in irritable bowel syndrome—effects on gastrointestinal symptoms and rectal biomarkers of immune activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56:968-79.
- Goodoory VC, Tuteja AK, Black CJ, Moayyedi P, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: efficacy of mesalazine in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:243-51.e5.
- Bharucha AE, Wouters MM, Tack J. Existing and emerging therapies for managing constipation and diarrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2017; 37:158-66.
- Lucak S, Chang L, Halpert A, Harris LA. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: evidence-based treatment in practice. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10: 253-75.
- Remes-Troche JM. Rifaximina: más que un antibiótico. En: Gómez-Escudero O, Velarde Ruiz-Velasco JA, Coss-Adame E, editores titulares; Asbun-Bojalil J, Bandera-Quijano J, Remes-Troche JM, editores invitados. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024. Vol. 2. Farmacología Gastrointestinal I. Ciudad de México: Advanced Marketing; 2024. pp. 213-21.*
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko SF, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22-32.
- Lembo A, Pimentel M, Rao SSC, Schoenfeld P, Cash BD, Weinstock LB, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:111-21.
- Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, Schoenfeld P, Forbes WP. Abdominal pain response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11:e001544.

46. 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;48:1044-60.
47. Halkjær S, Lo B, Cold F, Petersen AM, Nielsen HL, Browne PD, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2023;29:3185-202.
48. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;130:77-80.
49. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med.* 2016;374:242-53.
50. Lacy BE. Emerging treatments in neurogastroenterology: eluxadoline, a new therapeutic option for diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:26-35.
51. Lacy BE, Chey WD, Cash BD, Lembo AJ, Dove LS, Covington PS. Eluxadoline efficacy in IBS-D patients who report prior loperamide use. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:924-32.
52. Qin D, Tao QF, Huang SL, Chen M, Zheng H. Eluxadoline versus antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: an adjusted indirect treatment comparison meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:75969.
53. Chey WD, Dove LS, Andrae DA, Covington PS. Early response predicts a sustained response to eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhoea in two Phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1319-28.
54. Cash BD, Lacy BE, Schoenfeld PS, Dove LS, Covington PS. Safety of eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:365-74.
55. Brenner DM, Sayuk GS, Gutman CR, Jo E, Elmes SJR, Liu LWC, 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;114:1502-11.
56. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1831-43.
57. Cremonini F, Nicandro JP, Atkinson V, Shringarpure R, Chuang E, Lembo A. Randomised trial: alosetron improves quality of life and reduces restriction of daily activities in women with severe diarrhoea-predominant IBS. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:437-48.
58. Qi Q, Zhang Y, Chen F, Zuo X, Li Y. Ramosetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:5.
59. Gunn D, Topan R, Barnard L, Fried R, Holloway I, Brindle R, et al. Randomised, placebo-controlled trial and meta-analysis show benefit of ondansetron for irritable bowel syndrome with diarrhoea: the TRITON trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:1258-71.
60. 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;63:1617-25.
61. Plasse TF, Barthon G, Davidson E, Abramson D, Kalfus I, Fathi R, et al. Bimodal release ondansetron improves stool consistency and symptomatology in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1466-73.
62. Prior A, Wilson KM, Whorwell PJ. Double-blind study of an alpha 2 agonist in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1988;2:535-9.
63. Magallán A, Valadez-Velázquez T, Llorens-Torres F, Sánchez-Torres MI. Tratamiento del colon irritable con lidamida y psicoterapia de apoyo. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62:7-13.
64. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:3-11.
65. Ellegård AM, Karhus ML, Krych L, Sonne DP, Forman JL, Hansen SH, et al. Liraglutide and colesvelam change serum and fecal bile acid levels in a randomized trial with patients with bile acid diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15:e00772.
66. Amieva-Balmori M, Martínez-Pérez GP. Antidiarreicos. Prescripción basada en la evidencia. En: Gómez-Escudero O, Velarde Ruiz-Velasco JA, Coss-Adame E, editores titulares; Asbun-Bojalil J, Bandera-Quijano J, Remes-Troche JM, editores invitados. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024. Vol. 2. Farmacología Gastrointestinal I. Ciudad de México: Advanced Marketing; 2024. pp. 145-56.*
67. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation Working Team Report. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1140-71.
68. Gómez-Escudero O, Aquino-Matus J, Valdovinos-García LR. Neuromoduladores: lo que el gastroenterólogo debe saber. En: Gómez-Escudero O, Velarde Ruiz-Velasco JA, Coss-Adame E, editores titulares; Asbun-Bojalil J, Bandera-Quijano J, Remes-Troche JM, editores invitados. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024. Vol. 2. Farmacología Gastrointestinal I. Ciudad de México: Advanced Marketing; 2024. pp. 179-203.*
69. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM, Coss-Adame E, García-Zermeño KR, Aquino-Matus J, Jiménez-Pavon J, et al. Recomendaciones de buena práctica para el uso de neuromoduladores en neurogastroenterología: revisión conjunta de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) y Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad (AMNM). *Rev Gastroenterol Mex.* 2025 [en prensa]. DOI: 10.1016/j.rgmx.2024.12.001
70. 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;114:21-39.
71. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, Ow PL, Ridd MJ, Foy R, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402:1773-85.
72. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG Jr, Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open label pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24:423-8.
73. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:1218-25.
74. Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Zinsmeister AR. Pilot trial: pregabalin on colonic sensorymotor functions in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2014;46:113-8.
75. Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, Choung RS, van Norstrand MD, Schleck CD, et al. Randomised clinical trial: pregabalin vs. placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:389-97.