



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. Una revisión basada en evidencias



M. Schmulson^{a,*}, M.V. Bielsa^b, R. Carmona-Sánchez^c, A. Hernández^d,
A. López-Colombo^e, Y. López Vidal^f, M. Peláez-Luna^a, J.M. Remes-Troche^{g,h},
J.L. Tamayoⁱ y M.A. Valdovinos^j

^a Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Hospital General de México, México DF, México

^b Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^c Servicio de Gastroenterología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles-CMP, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

^d Servicio de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México

^e Coordinación Delegacional de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla, México

^f Programa de Inmunología Molecular Microbiana, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México DF, México

^g Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz, México

^h Facultad de Medicina «Miguel Alemán Valdés», Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz, México

ⁱ Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México

^j Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México

Recibido el 19 de octubre de 2013; aceptado el 23 de enero de 2014

Disponible en Internet el 23 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Síndrome de intestino irritable;
Sobrepoblación bacteriana;
Postinfeccioso;
Microbiota;
Inflamación de bajo grado;

Resumen

Antecedentes: Existen controversias sobre la prevalencia del síndrome de intestino irritable (SII)-postinfeccioso (PI), sobrepoblación bacteriana (SPB), alteraciones en la microbiota, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en SII.

Objetivos: Realizar una revisión basada en evidencia de estos factores.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura hasta julio del 2012 y se incluyeron artículos adicionales hasta agosto del 2013, los cuales fueron analizados mediante el sistema del Centro para Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford (OCEBM).

Resultados: 1. Existe mayor probabilidad de SPB mediante pruebas de aliento pero la prevalencia es muy variable (2-84%). 2. La microbiota intestinal es diferente en SII que en sujetos

* Autor para correspondencia: Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Hospital General de México, Dr. Balmis #148. Col. Doctores. México D.F. México. C.P. 06726. Tel.:éfono: +52 5556232673. Fax: +52 5556232669.

Correo electrónico: maxjulio@prodigy.net.mx (M. Schmulson).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.01.004>

0375-0906/© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Tratamiento con antibióticos;
Rifaximina;
Adultos;
Niños;
Revisión sistemática basada en evidencias

sanos, pero no se ha establecido una característica común presente en todos los pacientes. 3. La incidencia y prevalencia del SII-PI varía del 9-10% y 3-17%, respectivamente; esta última disminuye con el tiempo. La etiología bacteriana es la más frecuente, pero se han reportado casos posvirales y parasitarios. 4. Existe un subgrupo de pacientes con incremento de células enterocromafines, linfocitos intraepiteliales y mastocitos en la mucosa intestinal, pero no se han determinado diferencias entre SII-PI y SII-No PI. 5. La microbiota metanogénica se asocia con el SII con estreñimiento. 6. La rifaximina en dosis de 400 mg TID/10 días o 550 mg TID/14 días es efectiva en la mejoría de síntomas globales y distensión abdominal en SII. La efectividad del retratamiento parece ser similar a la del primer ciclo.

Conclusiones: Se requieren más estudios para determinar la microbiota intestinal propia del SII y las diferencias en inflamación de bajo grado entre SII-PI y SII-No PI. La rifaximina ha demostrado efectividad en el tratamiento del SII independientemente de los factores anteriores.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Irritable bowel syndrome;
Bacteria overgrowth;
Post-infectious;
Microbiota;
Low-grade inflammation;
Antibiotic treatment;
Rifaximin;
Adults;
Children;
Systematic evidence-based review

Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: An evidence-based review

Abstract

Background: Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) prevalence, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), altered microbiota, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in IBS are all controversial issues.

Aims: To conduct an evidence-based review of these factors.

Methods: A review of the literature was carried out up to July 2012, with the inclusion of additional articles as far as August 2013, all of which were analyzed through the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) system.

Results: 1. There is greater SIBO probability in IBS when breath tests are performed, but prevalence varies widely (2-84%). 2. The gut microbiota in individuals with IBS is different from that in healthy subjects, but a common characteristic present in all the patients has not been established. 3. The incidence and prevalence of PI-IBS varies from 9-10% and 3-17%, respectively, and the latter decreases over time. Bacterial etiology is the most frequent but post-viral and parasitic cases have been reported. 4. A sub-group of patients has increased enterochromaffin cells, intraepithelial lymphocytes, and mast cells in the intestinal mucosa, but no differences between PI-IBS and non-PI-IBS have been determined. 5. Methanogenic microbiota has been associated with IBS with constipation. 6. Rifaximin at doses of 400 mg TID/10 days or 550 mg TID/14 days is effective treatment for the majority of overall symptoms and abdominal bloating in IBS. Retreatment effectiveness appears to be similar to that of the first cycle.

Conclusions: Further studies are required to determine the nature of the gut microbiota in IBS and the differences in low-grade inflammation between PI-IBS and non-PI-IBS. Rifaximin has shown itself to be effective treatment for IBS, regardless of prior factors.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La fisiopatología del síndrome de intestino irritable (SII) no se conoce a ciencia cierta pero se han propuesto varios mecanismos, como alteraciones de la motilidad gastrointestinal, hipersensibilidad visceral, alteraciones en la comunicación bidireccional cerebro-intestino, alteraciones psicosociales y estrés¹. Más recientemente se ha descrito un grupo de pacientes que desarrolla SII posterior a infecciones gastrointestinales, lo cual se conoce como SII-postinfeccioso (PI)². Así mismo se ha reportado la presencia de sobrepoblación bacteriana (SPB) y alteraciones cuantitativas y cualitativas en la microbiota intestinal y fecal^{3,4}. Además, el SII se ha asociado con la presencia de inflamación de

bajo grado en la mucosa intestinal dada por un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales, mastocitos y células enterocromafines⁵, esto sin descontar que se han descrito alteraciones en la inmunidad a nivel periférico como es el caso de bajos niveles de la interleucina (IL)-10 y aumento de algunas interleucinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y otros mediadores de la inflamación⁶. De hecho, se propone que las alteraciones en la microbiota o la SPB en el intestino delgado pudiesen incrementar la permeabilidad intestinal y activar los mecanismos inmunológicos de la submucosa, que a su vez podrían llevar a una inflamación de bajo grado⁷. Más aún, los mediadores de esta activación inmunológica podrían estimular las terminales del sistema nervioso entérico y aun

el sistema nervioso autonómico desencadenando las alteraciones de la motilidad y sensibilidad visceral que han sido descritas en el SII^{7,8}. Por otra parte, la presencia de SII-PI, los cambios en la microbiota y la asociación con SPB en el SII han llevado a la justificación para el uso de antibióticos en el tratamiento del SII^{8,9}.

Sin embargo, a pesar de todo lo anterior, las evidencias resultan en ocasiones controversiales. Por una parte, solo un grupo de pacientes desarrolla SII-PI, y no todos los pacientes presentan SPB^{9,10}. Esto último se ve aún más limitado debido a que las pruebas de aliento para diagnosticar SPB no han sido estandarizadas y varían entre los estudios¹¹. Más aún, las alteraciones en la microbiota son diversas y las técnicas para estudiarlas han variado hasta los más sofisticados estudios genómicos¹². Así mismo, la presencia de inflamación de bajo grado no es universal y las alteraciones descritas varían entre los estudios; incluso no sabemos a ciencia cierta si estos cambios que se presentan en todos los pacientes con SII se relacionan solo con el SII-PI¹³. Finalmente, los estudios con antibióticos en SII han evaluado diferentes dosis, por diferentes períodos de tiempo y diversas variables de desenlace^{14,15}.

Por lo anterior, nuestro objetivo fue hacer una revisión basada en evidencias sobre los siguientes aspectos del SII: 1. La frecuencia de SPB en SII. 2. La incidencia y prevalencia del SII-PI y los factores de riesgo para el mismo. 3. Determinar las alteraciones de la microbiota intestinal y/o fecal en SII. 4. Determinar la presencia de inflamación intestinal en SII analizando las diferencias entre SII-PI y SII-NoPI. 5. Conocer las alteraciones en la función intestinal (motilidad, secreción, sensibilidad visceral) en SII, con relación a SII-PI, SPB y alteraciones de la microbiota. 6. Evaluar el tratamiento con antimicrobianos en el SII.

Métodos

Coordinador y revisores

Esta iniciativa fue llevada a cabo por un grupo de gastroenterólogos de México interesados en el tema. El grupo se conformó por un coordinador experto en SII (MS), y los participantes fueron elegidos con base en su experiencia en gastroenterología, antecedentes y entrenamiento en investigación clínica y básica relacionados con el tema. Además, se incluyó un experto en la clasificación de niveles de evidencia y grados de recomendación (MP), quien cuenta con experiencia y entrenamiento en gastroenterología, investigación clínica y estadística, pero no se considera experto en el SII. Esto fue intencional, de manera que se contara con una perspectiva diferente, además de conseguir una evaluación más objetiva de las evidencias. Los 6 temas fueron asignados para ser revisados entre 9 de los participantes (revisores), los cuales se dividieron en 6 grupos de revisores (MB, RC-AH, ALC-JLT, YLV-MAV, MRT y MS).

El coordinador del proyecto realizó inicialmente una revisión de la literatura en PubMed utilizando la base de datos de Medline, hasta julio del 2012. Se utilizaron las siguientes combinaciones de términos para realizar la búsqueda: «IBS» AND «SIBO», «*abnormal breath test*», «*incidence of post infectious IBS*», «*prevalence of post infectious IBS*», «*microbiota*», «*Post infectious*

IBS» AND «*risk factors*», «*epidemiology*», «*low grade inflammation*», «*Microbiota*», «*dysbacteriosis*», «*SIBO*», «*methane*» AND «*intestinal function*», «*intestinal motility*», «*sensory function*», «*sensory abnormalities*», «*visceral hypersensitivity*».

Una vez identificados, los artículos fueron distribuidos a los responsables de cada tema para llevar a cabo la revisión. Se seleccionaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y artículos originales. Es de anotar que no se incluyeron revisiones narrativas. Además, los revisores fueron autorizados a incluir artículos que no fueron identificados durante la revisión previa pero que fueron identificados de otras fuentes, como por ejemplo de las referencias de los artículos originalmente seleccionados o que fueron publicados después de julio del 2012 y hasta el 31 de agosto del 2013, cuando se finalizó la preparación del manuscrito. Todos recibieron por correo electrónico un instructivo sobre los datos que debían obtener de las publicaciones así como de la metodología para clasificar los niveles de evidencia y grados de recomendación.

Calificación de la evidencia

Los revisores analizaron las evidencias y formularon enunciados basados en la información disponible. Los niveles de evidencias y el grado de recomendación fueron evaluados y calificados utilizando el sistema del Centro para Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford (OCEBM)¹⁶. Este sistema utiliza números y letras para evaluar la calidad de los estudios clínicos y nivel de evidencia. Así, la calidad y metodología de los estudios se determina utilizando números del 1 al 5, a los que se agrega una letra minúscula, ya sea «a», «b» o «c». Los números indican la calidad de los estudios, mientras que las letras indican la metodología utilizada; así, por ejemplo, un estudio 1 a suele ser una revisión sistemática que incluye solo ensayos clínicos controlados homogéneos y de alta calidad (el número 1 indica que solo se incluyeron ensayos clínicos controlados de alta calidad y homogéneos, y la letra «a» se utiliza para indicar que se trata de una revisión sistemática); un estudio 2a representa una revisión sistemática (letra «a») que incluyó estudios de cohorte de diferente calidad, los cuales metodológicamente son considerados de menor calidad y nivel que los ensayos clínicos controlados (el número 2). Un último ejemplo: el caso 2b representa a una sola cohorte individual o un solo ensayo clínico controlado (letra «b») de baja calidad (número 2).

El grado de recomendación se otorga utilizando letras mayúsculas, de la A a la D. La letra A se otorga a enunciados, conclusiones o recomendaciones basadas en información obtenida por estudios de alta calidad o nivel de evidencia 1, mientras que la letra D se otorga a recomendaciones basadas en estudios de baja calidad científica o evidencia de nivel 5¹⁶.

Análisis de las evidencias

En agosto del 2012 se llevó a cabo una primera reunión cara a cara del grupo con una duración de 9 horas. En esta se discutió inicialmente el sistema del OCEBM y posteriormente los revisores presentaron en tablas un resumen de cada

artículo seleccionado, incluyendo autores, revista, año, país, tipo de artículo (revisión sistemática u original) y el diseño del mismo, criterios diagnósticos para SII y otros criterios de selección de los sujetos, métodos de estudio y/o tratamiento evaluado, variables de desenlace y resultados o conclusiones. Además, los revisores responsables de cada tema propusieron un nivel de evidencia para cada uno de los estudios, y al final presentaron los enunciados o declaraciones y grados de recomendación de las mismas. Se discutió cada uno de los niveles de evidencia asignados y se modificaron y aprobaron por consenso, así como los grados de recomendación. Al final, el coordinador presentó un resumen y las tareas pendientes de cada uno. En enero de 2013 se llevó a cabo una segunda reunión de 8 horas, en la cual solo se presentaron las 6 revisiones actualizadas. Posteriormente, en marzo del 2013 cada uno envió su parte escrita al coordinador, quien a su vez envió cada una de las secciones a revisión cruzada, es decir, cada revisor o grupo de revisores se encargó de una de las partes. Una vez finalizada esta revisión, el coordinador procedió a la edición del manuscrito, el cual fue luego revisado por todos los participantes.

Resultados

En la revisión inicial en PubMed se identificaron 183 referencias, de las cuales se eliminaron 60 referencias que se encontraron duplicadas, por lo cual al final se seleccionaron 123 artículos. Además, posteriormente se identificaron 9 artículos adicionales de otras fuentes. Los artículos identificados en la búsqueda inicial, y posteriormente de otras fuentes, se describen en cada sección. A continuación se describen los resultados de los 6 objetivos de la revisión. Cada sección se inicia con las declaraciones con sus respectivos niveles de evidencia y grados de recomendación, seguidas del resumen correspondiente.

1. Frecuencia de sobrepoblación bacteriana (SPB) en el síndrome de intestino irritable

- *Diversos estudios han sugerido que los pacientes con SII tienen una mayor probabilidad de tener SPB, determinada mediante pruebas de aliento de hidrógeno espirado (nivel de evidencia 3, recomendación grado B).*
- *La prevalencia de SPB en pacientes con SII se ha informado en un amplio intervalo cuya variación se debe a los diversos criterios para definir una prueba de aliento positiva y a la metodología empleada (28 a 84% con la prueba de aliento con lactulosa [PAL], 2 a 31% con la prueba de aliento con glucosa [PAG] y 2 a 6% con base en cultivos) (nivel de evidencia 3-4, recomendación grado c).*

Se identificaron 24 artículos que informaron acerca de la prevalencia de SPB en SII^{3,11,17-38}, 23 artículos durante la búsqueda inicial^{3,11,17-35,37,38} y posteriormente, durante la preparación del documento, se identificó un artículo adicional mediante búsqueda manual³⁶. Dos revisiones sistemáticas con metaanálisis que incluyeron más de 3,400 sujetos y compararon pacientes con SII y controles sanos demostraron que las pruebas de aliento para SPB fueron anormales en los enfermos, con una probabilidad 4 veces mayor en

comparación con los controles^{3,17}. En ambas revisiones se realizó una búsqueda bibliográfica extensa, se seleccionaron adecuadamente los estudios y los autores hicieron una clara referencia a la heterogeneidad de los estudios (tabla 1).

Por otro lado, en una serie de casos de pacientes con SII que fueron sometidos a un estudio abierto con rifaximina se demostró una prevalencia de SPB del 71% con PAL en SII³⁷. Además, 16 estudios de casos y controles^{11,18-30,36,38} ofrecieron información respecto a la prevalencia de SPB en SII, incluyendo el estudio de Pimentel et al.¹⁸, un ensayo clínico controlado, comparativo con placebo cuya información referente a prevalencia surge de un subanálisis de la población de estudio. Un segundo estudio, analizó una serie de pacientes consecutivos con padecimientos digestivos diversos enviados a endoscopia superior, en quienes se realizó cultivo de aspirado duodenal para determinar SPB y a posteriori se consideró SII³⁶. En este mismo estudio se comparó además SPB entre aquellos con SII-D y SII-NoD, lo que lo hace un estudio no comparable con todos los demás³⁶. De los 14 estudios restantes, 5 demostraron mayor prevalencia de SPB en SII en comparación con los controles^{3,17,19,24,38}, 7 demostraron igual prevalencia^{11,20-22,26-27,30}, uno mostró menor prevalencia en SII²⁸ y otro no reportó el valor de p, si bien parece haber una mayor prevalencia en SII²³ (tabla 1). Entre aquellos con mayor prevalencia en SII, merece una mención aparte el estudio de Pimentel et al.¹⁹, ya que en él se analizó la prevalencia de SPB entre pacientes con fibromialgia, SII y controles sanos. Los enfermos con fibromialgia fueron seleccionados sin importar sus síntomas digestivos y fue el grupo con la mayor prevalencia de SPB, por encima de los sujetos con SII y controles sanos (100, 84 y 20%, respectivamente). Vale la pena resaltar que solo se identificó un estudio de Latinoamérica²¹. En este último, Madrid et al. encontraron en Chile una prevalencia de SPB similar en pacientes con SII en comparación con otros trastornos funcionales digestivos (SII: 76%; estreñimiento funcional: 73%; diarrea funcional: 69%; distensión funcional: 68%)²¹. Adicionalmente, otro estudio analizó pacientes con SII con uso vs sin uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y al parecer no se encontraron diferencias en la frecuencia de SPB²⁵. Finalmente, otros 2 estudios compararon SII vs otros trastornos funcionales digestivos (TFD)^{26,29}. Así mismo, se analizaron 6 series de casos que conjuntaron 478 pacientes e informaron una prevalencia de SPB en pacientes con SII que varió entre el 36 y el 74%, según los métodos utilizados^{31-35,37}.

El uso de pruebas de aliento para diagnosticar SPB se ha caracterizado por la falta de una metodología estandarizada y criterios validados para definir un examen anormal. La mayoría de los estudios emplearon lactulosa como sustrato pero con una amplia variación en la dosis, los protocolos para la realización de las pruebas e incluso los criterios para considerar una prueba anormal. Walters et al.²⁰ utilizaron la PAL y aplicaron 2 criterios diferentes en su interpretación. Incluyeron 39 pacientes con SII y 20 controles sanos, encontrando una prevalencia de SPB radicalmente distinta en pacientes con SII, aunque sin diferencia en comparación con controles sanos sin importar el criterio: 28% de los enfermos con SII vs 30% de los sujetos controles cuando se empleó el criterio de más de 20 ppm de H₂ en los primeros 90 min de la prueba en comparación con 69% de los enfermos con

Tabla 1 Prevalencia de SPB en SII

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Prueba utilizada	VARIABLES de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Ford et al., Clin Gastroenterol Hepatol, 2009 ³	Canadá, EE. UU.	Revisión sistemática de series de casos y controles	SII Manning, Kruis, Roma vs sanos	1,921 vs 326	PAL, PAG, PAX, Cultivo	Prevalencia de SPB y pruebas positivas	SII, PAL: 54%; PAG: 31%; PAX (un solo estudio): 33%, Cultivo: 4% (un solo estudio). La probabilidad acumulada de una prueba para SPB+ en SII vs controles es de: RM 3.4 (IC 95% 0.9-12.7) a RM 4.7 (IC 95% 1.7-12.9), dependiendo de los criterios utilizados	3a
Shah et al., Dig Dis Sci, 2010 ¹⁷	EE. UU.	Revisión sistemática + metaanálisis de casos y controles	SII Roma I, II, III vs sanos	1,076 vs 509	PAL, PAG, PAF, PAX	Probabilidad de pruebas anormales	SII vs controles: RM 4.46 (IC 95% 1.7-11.8)	3a
Pimentel et al., Am J Gastroenterol, 2003 ¹⁸	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma I vs sanos	111 vs 15	PAL	Prevalencia de SPB	SII: 84% vs controles: 20%; (p < 0.01)	3b
Pimentel et al., Ann Rheum Dis, 2004 ¹⁹	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma I vs FM ACR 1990	111 vs 42	PAL	Prevalencia de SPB	SII: 84% vs controles: 20% (p < 0.01), vs FM: 100% (p < 0.05)	3b
Walters et al., Am J Gastroenterol, 2005 ²⁰	Canadá	Casos y controles	SII Roma II vs Sanos	39 vs 20	PAL, PAX	Prevalencia de SPB	H2 > 20 ppm entre 90 y 180 min, SII: 28% vs controles: 30% (p = NS) H2 > 20 ppm en los primeros 90 min, SII: 69% vs controles: 75% (p = NS)	3b
Madrid et al., Rev Med Chile, 2007 ²¹	Chile	Casos y controles	SII Roma II vs controles (distensión funcional vs estreñimiento funcional vs diarrea funcional)	225 vs 83 vs 33 vs 26	PAL	Prevalencia de SPB	SII: 76% vs controles: 76% (p = NS); SII-E: 73%, SII-D: 76%, SII-A: 79.7%	3b
Posserud et al., Gut, 2007 ²²	Suecia	Casos y controles	SII Roma II vs sanos	162 vs 42	Cultivo	Prevalencia de SPB	SII: 4% vs controles: 4% (p = NS). De los pacientes con SPB, SII-E: 43%, SII-D: 28.5%, SII-A: 28.5%	3b

Tabla 1 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Prueba utilizada	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Bratten et al., Am J Gastroenterol, 2008 ¹¹	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma II vs sanos	224 vs 30	PAL	Prevalencia SPB	SII: 20% vs controles: 15% (p = 0.79)	3b
Grover et al., J Neurogastro Motil, 2008 ²³	EE. UU., Japón	Casos y controles	SII Roma II vs Sanos	158 vs 34	PAX	Prevalencia SPB	SII: 32.9 vs controles: 17.9% (p = no reportada); SPB de acuerdo al subtipo de SII, SII-E: 30.8%, SII-D: 30.8%, SII-M: 38.5%	3b
Scarpellini et al., J Pediatr, 2009 ³⁸	Italia	Casos y controles	Niños con SII Roma II vs sanos	43 vs 56	PAL	Prevalencia SPB	SII: 65% vs controles: 7%; (RM 3.9, IC 95%: 7.3-80.1, p < 0.000)	3b
Parodi et al., J Clin Gastroenterol, 2009 ²⁴	Italia	Casos y controles	SII Roma III vs distensión funcional Roma III vs sanos	130 vs 70 vs 70	PAG	Prevalencia SPB	SII: 16.5% vs distensión funcional: 2.8% vs controles: 4.2%; (p = 0.0137); SPB de acuerdo al subtipo de SII, SII-D: 52.3%, SII-E y SII-M: no se reporta la frecuencia exacta	3b
Law et al., Dig Dis Sci, 2010 ²⁵	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma I con IBP vs sin IBP	106 vs 449	PAL	Prevalencia SPB	SII: 54.4%; SII + IBP: 46.2% vs SII-IBP: 56.3%, (RM 0.67, IC 95% 0.436-1.017, p = 0.06)	3b
Park et al., Korean J Gastroenterol, 2010 ²⁶	Corea del Sur	Casos y controles	SII Roma II vs otros TFD Roma II vs sanos	76 vs 70 vs 40	PAL	Prevalencia SPB	SII: 45% vs TFD: 41% vs controles: 40% (p = 0.97); SII-E: 11.8%, SII-D: 58.8%, SII-M: 29.4%	3b
Ghoshal et al., Neurogastroenterol Motil, 2010 ²⁷	India	Casos y controles	SII Manning vs DCNE vs sanos	129 vs 73 vs 51	PAG	Prevalencia SPB	SII: 8.5% vs DCNE: 21.9% vs controles: 2%; (SII vs DCNE, p = 0.007; SII vs controles, p = 0.18; DCNE vs controles; p = 0.003)	3b
Choung et al., Aliment Pharmacol Ther, 2011 ²⁸	EE. UU., Australia	Casos y controles	SII vs pacientes de endoscopia	148 vs 527	Cultivo de aspirado duodenal	Prevalencia de SPB en SII	SII: 2% vs controles: 10%, (p = no especificada)	3b
Yakoob et al., Saudi J Gastroenterol, 2011 ²⁹	Pakistán	Casos y controles	SII-D Roma III vs DCNE	119 vs 115	PALac	Prevalencia SPB	SII-D: 19% vs DCNE: 9%; (p = 0.03). Solo se incluyeron pacientes con SII-D	3b

Tabla 1 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Prueba utilizada	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Rana et al., <i>Digestion</i> , 2012 ³⁰	India	Casos y controles	SII-D Roma II vs sanos	175 vs 150	PAL, PAG	Prevalencia SPB	PAL, SII: 34 vs controles: 30% (p = NS); PAG, SII: 6.2 vs controles: 0.7% (p < 0.01)	3b
Pyleris et al., <i>Dig Dis Sci</i> , 2012 ³⁶	Grecia	Casos y controles	SII, SII-D, SII-No D Roma II sometidos a endoscopia	42	Cultivo de tercera porción del duodeno	Prevalencia de SPB en SII y SII-D vs SII-No D	SII: 37.5%; SII-D: 60% vs SII-No D 27.3% (p = 0.004)	3b
Pimentel et al., <i>Am J Gastroenterol</i> , 2003 ³¹	EE. UU.	Serie de casos	SII-D Roma II	20	PALac, PAL, concordancia entre las 2	Prevalencia de SPB	PALac: 53%; PAL: 74%; correlación: kappa = 0.29, H+ > 166 ppm en PALac, fue predictor de PAL+	4
Esposito et al., <i>World J Gastro</i> , 2007 ³²	Italia	Serie de casos	SII Roma II	73	PAL	Prevalencia de SPB	Prevalencia SPB, SII: 45%	4
Peralta et al., <i>World J Gastroenterol</i> , 2009 ³³	Italia	Serie de casos	SII Roma II	97	PAL	Prevalencia de SPB	SPB, SII: 55.6% SII-E: 52.2%, SII-D: 61.3%, SII-M: 52%	4
Reddymasu et al., <i>BMC Gastroenterol</i> , 2010 ³⁴	EE. UU.	Serie de casos	SII Roma II	98	PAG	Prevalencia de SPB	SPB, SII: 36% (54% SII-E, 43% SII-D, 3% SII-M)	4
Yu et al., <i>Gut</i> , 2011 ³⁵	Canadá	Serie de casos	SII Roma II	40	PAL	Prevalencia de SPB	SPB, SII: 63%	4
Meyrat et al., <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2012 ³⁷	Suiza	Serie de casos	SII Roma III	150	PAL	Prevalencia de SPB	SPB, SII: 71%	4

Los estudios están organizados de mayor a menor nivel de evidencia, y dentro de las mismas en orden progresivo de año de publicación. Solo se informa la prevalencia de SPB de acuerdo a los subtipos de SII en los estudios que los reportaron.

ACR: *American College of Rheumatology*; DCNE: diarrea crónica no específica; FM: fibromialgia; H2: hidrógeno espirado; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: número; NE: nivel de evidencia; NS: no significativo; PAF: prueba de aliento con fructosa; PAG: prueba de aliento con glucosa; PAL: prueba de aliento con lactulosa; PALac: prueba de aliento con lactosa; PAX: prueba de aliento con xilosa; ppm: partes por millón; RM: razón de momios; SII: síndrome de intestino irritable; SII-A: síndrome de intestino irritable alternante; SII-D: síndrome de intestino irritable con diarrea; SII-E: síndrome de intestino irritable con estreñimiento; SII-M: síndrome de intestino irritable mixto; SPB: sobrepopulación bacteriana.

SII vs 75% de los controles cuando se empleó el criterio de más de 20 ppm de H₂ en cualquier momento, durante los primeros 180 min de la prueba²⁰. Por otro lado, la exactitud de la PAL ha sido puesta en duda debido a que la descomposición de este sustrato por las bacterias del ciego suele producir un segundo pico en la detección de hidrógeno que reduce su especificidad. En cambio, la PAG, sustrato que es completamente absorbido en el intestino delgado proximal (duodeno), ha demostrado una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de SPB en comparación con la PAL¹¹. Rana et al.³⁰ encontraron una prevalencia similar de SPB en pacientes con SII y sujetos sanos utilizando PAL (34 vs 30%, p=NS), pero una mayor prevalencia de SPB en SII utilizando PAG (6.2 vs 0.66%, p<0.01). A pesar de ser aparentemente una prueba más precisa, ha sido utilizada en un menor número de estudios^{24,27,32,36}. La sacarosa, otro sustrato que es totalmente absorbido en intestino delgado y por lo tanto teóricamente más preciso, fue utilizado en un solo estudio de los trabajos seleccionados²³.

Por otro lado, la presencia de SPB se ha definido también con base en la detección de una cuenta elevada de bacterias en cultivo de líquido obtenido del intestino delgado. El cultivo cuantitativo debería entonces ser considerado como la prueba patrón en SPB, pero ha sido empleado en muy pocos estudios. Por otra parte, dependería del sitio del cultivo, y muchas bacterias no son cultivables. Solo 2 de los trabajos seleccionados emplearon el cultivo para detectar SPB^{22,28}, y como se mencionó anteriormente, uno de ellos reportó menor frecuencia de SPB en SII vs controles con diversas patologías que fueron sometidos a endoscopia²⁸.

Por todo lo anterior, podemos concluir que hay evidencias que sugieren una mayor probabilidad de SPB en SII de acuerdo con pruebas de aliento espirado. Sin embargo, no hay evidencias suficientes para recomendar el uso rutinario de estas pruebas para diagnosticar SPB en SII.

2. Alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) en el síndrome de intestino irritable

- *La composición de la microbiota en pacientes con SII es diferente que la de sujetos normales* (nivel de evidencia 3 b, recomendación grado B).
- *Las alteraciones de la composición microbiana —disbiosis— ocurren tanto en pacientes adultos como pediátricos con SII* (nivel de evidencia 3 b, recomendación grado B).
- *Debido a la heterogeneidad del SII y al empleo de diferentes métodos para el estudio de la microbiota intestinal, no es posible establecer una composición microbiana propia del SII* (nivel de evidencia 3 b, recomendación grado B).

Se identificaron 26 artículos publicados que estudiaron la composición de la microbiota en pacientes con SII: 24 en la búsqueda inicial⁴¹⁻⁶⁴ y 2 de otras fuentes^{39,40}. Todos son estudios de casos y controles realizados en Europa, Asia y Estados Unidos. Ninguno en América Latina o África. Además, 25 fueron realizados en población adulta^{39-55,57-64} y solamente uno de ellos en niños⁵⁶. En 11 trabajos, los casos fueron clasificados de acuerdo al subtipo de SII^{41,43,46-48,52,55,56,60,62,64}. La microbiota fue analizada en la mayoría de los estudios con

métodos moleculares, mientras que en 2 estudios se utilizó el cultivo únicamente fecal^{39,40}, y en 4 estudios ambas metodologías^{42,48,51,58}. Aunque en la mayoría de los estudios se analizó la composición de la microbiota solamente en muestras de materia fecal, en 4 se estudió también la composición microbiana en biopsias de mucosa colónica. Los resultados sobresalientes de cada uno de estos estudios y el resumen de la ecología microbiana de la microbiota intestinal en SII se muestran en la [tabla 2](#).

Los trabajos que utilizaron al cultivo de heces para estudiar la microbiota intestinal han mostrado que los pacientes con SII, en contraste con los sujetos sanos, tienen una población disminuida de bifidobacterias y de lactobacilos y un aumento de los estreptococos, coliformes y especies de *Clostridium*^{39,40,42,51}. Por otro lado, la mayoría de los trabajos usaron métodos moleculares independientes del cultivo, como son las pruebas basadas en la extracción del DNA y la amplificación de los genes 16S del RNA ribosomal como PCR cuantitativa, los productos de la PCR por electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización e hibridación sonda específica in situ con fluorescencia. La diversidad de estrategias moleculares empleadas en estos trabajos ([tabla 3](#)) es la explicación de los resultados poco consistentes y aun contradictorios que se han mostrado en cuanto a la composición y a la diversidad de la microbiota de los pacientes con SII, así como una única determinación de la microbiota con la variable tiempo y el limitado conocimiento de nuevas especies bacterianas que aún esperan ser descritas. Por lo anterior, si bien parece que la microbiota intestinal de pacientes con SII es diferente de la de los controles, hasta el momento no es posible establecer una composición microbiana intestinal característica del SII.

3. Incidencia y prevalencia del síndrome de intestino irritable-postinfeccioso (SII-PI)

- *La incidencia del SII-PI se ha reportado en promedio en 9 a 10%, con un intervalo del 4% al 36%* (nivel de evidencia 1 a, recomendación grado A).
- *La prevalencia del SII-PI varía del 3 al 17%, y desciende en el curso de los años posteriores a la infección gastrointestinal* (nivel de evidencia 3 b, recomendación grado B).
- *La etiología bacteriana es la más estudiada en relación al SII-PI, y aunque las causas viral y parasitaria están poco estudiadas, también parecen ser factores de riesgo para SII-PI* (nivel de evidencia 2 b, recomendación grado B).

Se revisaron 23 estudios sobre SII-PI, 19 de ellos identificados en la búsqueda inicial^{10,65-82} y 4 identificados posteriormente de otras fuentes⁸³⁻⁸⁶. Doce estudios reportaron la incidencia de SII-PI (aparición de SII de novo)^{65-67,71,72,75,77,80,83,85}, 8 la prevalencia^{65,69,73,74,78,79,82,84}, y 8 analizaron factores de riesgo relacionados con el desarrollo del SII-PI^{10,66,70,72,82,84,86}. Todos los estudios fueron en población adulta excepto uno en población pediátrica⁷¹ ([tabla 4](#)).

La incidencia de datos clínicos de SII posterior a una infección gastrointestinal se ha informado en promedio en 9-10% basado en 2 revisiones sistemáticas, pero varía según el caso del 4 al 36%^{65,67}. No hay diferencias si el SII se desarrolla

Tabla 2 Estudios de la composición de la microbiota intestinal en pacientes con SII

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Muestra	Método	Resultados/Conclusiones	NE
Balsari et al., <i>Microbiologica</i> , 1982 ³⁹	Italia	Casos y controles	SII Criterios no especificados vs controles sanos	20 vs 20	Heces	Cultivo	Composición de la microbiota, SII vs controles: < <i>Lactobacillus</i> spp, < <i>Bifidobacterium</i> spp, <Coliformes	3b
Si et al., <i>World J Gastroenterol</i> , 2004 ⁴⁰	China	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	25 vs 20	Heces	Cultivo	Número de bacterias, SII vs controles: < <i>Enterobacteriaceae</i> , > <i>Bifidobacterium</i> , (ambos p < 0.05)	3b
Malinen et al., <i>Am J Gastroenterol</i> , 2005 ⁴¹	Finlandia	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	27 vs 22	Heces	qPCR	Bacterias totales, SII vs controles: < <i>C. cocoides</i> (p < 0.04) SII-D: < <i>Lactobacillus</i> spp, (p < 0.019) SII-E: > <i>Veillonella</i> spp, (p < 0.045)	3b
Matto J et al., <i>Immunol Med Microbiol</i> , 2005 ⁴²	Finlandia	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	26 vs 25	Heces	Cultivo PCR-DGGE	Composición de la microbiota, SII vs controles: >Coliformes, >Aerobios/anaerobios; estabilidad temporal, SII < controles	3b
Maukonen et al., <i>J Med Microbiol</i> , 2006 ⁴³	Finlandia	Casos y controles	SII (D, E, M) Criterios no especificados vs controles sanos	16 (7,6, 3) vs 16	Heces	PCR-DGGE	Microbiota predominante, en todos: <i>C. cocoides-Eubacterium rectale</i> , SII-E: 30% vs SII-D: 50% vs controles: 43%; estabilidad temporal, SII < controles	3b
Kassinen et al., <i>Gastroenterology</i> , 2007 ⁴⁴	Finlandia	Casos y controles	SII (D, E, M) Roma II vs controles sanos	24 (10, 8, 6) vs 23	Heces	Secuenciación de 16S rRNA qPCR	Composición de la microbiota, SII: < <i>Lactobacillus</i> (casi inexistentes) y <i>Collinsella</i> (especialmente en SII-D y SII-M) vs controles; SII-D: abundantes <i>Streptococcus</i> y <Bifidobacterias SII-E: abundantes Ruminococos, SII-M: predominio de <i>Bacteroides</i> y <i>Allisonella</i>	3b
Kerckhoffs et al., <i>World J Gastroenterol</i> , 2009 ⁴⁵	Países Bajos	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	41 vs 26	Heces, mucosa duodenal	FISH qPCR	Composición de la microbiota, SII vs controles: bifidobacterias, 4.2 ± 1.3 vs 8.3 ± 1.9 (p < 0.01), <i>Bifidobacterium catenulatum</i> , 6 ± 0.6 vs 19 ± 2.5 (p < 0.001)	3b
Krogius-Kurikka et al., <i>BMC Gastroenterol</i> , 2009 ⁴⁶	Finlandia	Casos y controles	SII-D Roma II vs controles sanos	10 vs 23	Heces	Secuenciación de 16S rRNA	Composición de la microbiota, SII-D vs controles: >Proteobacteria, Firmicutes (familia <i>Lachnospiraceae</i>), <Actinobacteria, Bacteroidetes	3b

Tabla 2 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Muestra	Método	Resultados/Conclusiones	NE
Lyra et al., World J Gastroenterol, 2009 ⁴⁷	Finlandia	Casos y controles	SII-E Roma II vs controles sanos	20 vs 15	Heces	qPCR	Filotipos característicos, 85% ≈ <i>C. thermosuccinogenes</i> , IBS-D: -4.08 ± 0.90 vs controles: -3.33 ± 1.16 ($p=0.04$), vs IBS-M: -3.08 ± 1.38 ($p=0.05$); 94% ≈ <i>R. torques</i> , IBS-D: -2.43 ± 1.49 vs controles: -4.02 ± 1.63 ($p=0.01$); 93% ≈ <i>R. torques</i> , controles: -2.41 ± 0.53 vs SII-M: -2.92 ± 0.56 , ($p=0.00$); <i>R. bromii-like</i> en SII-E: 1.61 ± 1.83 vs controles: -3.69 ± 2.42 ($p=0.01$)	3b
Carroll et al., Gut Pathog, 2010 ⁴⁸	EE. UU.	Casos y controles	SII-D Criterios no especificados vs controles sanos	10 vs 10	Heces, mucosa colónica	Cultivo, qPCR	Composición microbiota en heces, SII-D: 1.4×10^7 vs controles: 8.4×10^8 UFC/g de heces ($p=0.002$) >3.6 <i>Lactobacillus</i> spp ($p=0.002$); mucosa colónica, sin diferencias	3b
Codling et al., Dig Dis Sci, 2010 ⁴⁹	Irlanda	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	47 vs 33	Heces, mucosa colónica	DGGE 16S RNA	Composición microbiota en heces, SII vs controles: <variabilidad, ($p < 0.001$); sin diferencia entre heces y mucosa	3b
Noor et al., BMC Gastroenterol, 2010 ⁵⁰	Reino Unido	Casos y controles	SII Roma II vs CUCI vs controles sanos	11 vs 13 vs 22	Heces	PCR-DGGE y secuenciación 16S rRNA	Número de bandas de bacterias, SII: 39 ± 6 vs CUCI: 37 ± 5 vs controles: 45 ± 3 , ($p=0.01$); <Bacteriodes y Parabacteriodes biodiversidad, SII, CUCI <controles ($p=0.01$)	3b
Malinen et al., World J Gastroenterol, 2010 ⁶⁴	Finlandia	Serie de casos	SII Roma I	44	Heces	qPCR	Composición de la microbiota, 94% ≈ <i>R. torques-like</i> , se asoció con severidad de los síntomas del SII; SII con 94% ≈ <i>R. torques</i> : < <i>C. cocleatum</i> , <i>C. aerofaciens-like</i> y <i>C. eutactus</i> 97%	4

Tabla 2 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Muestra	Método	Resultados/Conclusiones	NE
Tana et al., Neurogastroenterol Motil, 2010 ⁵¹	Japón	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	26 vs 26	Heces	Cultivo qPCR	Alteración en la microbiota (\log_{10} bacterias g^{-1}), <i>Veillonella</i> spp, SII: 7.2 ± 0.8 vs controles: 6.8 ± 0.7 ($p=0.046$), <i>Lactobacilli</i> spp, SII: 5.6 ± 1.9 vs controles: 4.6 ± 1.6 ($p=0.031$)	3b
Carroll et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011 ⁵²	EE. UU.	Casos y controles	SII-D Roma III vs controles sanos	16 vs 21	Heces, mucosa colónica	Huellas de 16S RNA-PCR	Biodiversidad en heces, SII-D vs controles: < 1.2 veces ($p=0.008$); Mucosa colónica, sin diferencias	3b
Kerckhoffs et al., J Med Microbiol, 2011 ⁶³	Holanda	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	37 vs 20	Heces, duodeno	PCR-DGGE	Composición de la microbiota, <i>Pseudomonas</i> 48% de clones duodeno, SII: 8.3 ± 0.9 vs controles: 0.1 ± 0.007 ($p < 0.001$); heces, SII: 2.34 ± 0.31 vs controles: 0.003 ± 0.0027 , ($p < 0.001$)	3b
Ponussamy et al., J Med Microbiology, 2011 ⁵³	Corea	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	11 vs 8	Heces	DGGE qPCR de genes 16S RNA	Diversidad bacteriana, SII-D $>$ controles, ($p=0.004$), $<$ <i>Bifidobacter</i> y <i>C. coccoides</i> ; número de bacterias, SII = controles	3b
Rajilic-Stojanovic et al., Gastroenterology, 2011 ⁵⁴	Holanda	Casos y controles	SII Roma II vs controles sanos	62 vs 46	Heces	Microarreglos filogenéticos 16S y qPCR	Radio Firmicutes-Bacteroides, SII vs controles: $\times 2$ ($p=0.0002$), $\times 1.5$ <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> y <i>Clostridium</i> spp ($p=0.005$), $\times 2$ <i>Bacteroidetes</i> ($p=0.0001$), $\times 1.5$ $<$ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Faecalibacterium</i> spp ($p=0.05$); metanógenos, SII: 3.50 ± 107 vs controles: 8.74 ± 106 cels/g fecals ($p=0.003$)	3b
Rinttila et al., Gut Pathog, 2011 ⁵⁵	Finlandia	Casos y controles	SII-D Roma I vs controles sanos	96 vs 23	Heces	qPCR	Prevalencia <i>S. aureus</i> , SII: 17% vs controles: 0 ($p < 0.05$), <i>C. perfringes</i> , SII: 13% vs controles: 17% (NS)	3b

Tabla 2 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Muestra	Método	Resultados/Conclusiones	NE
Saulnier et al., Gastroenterology, 2011 ⁵⁶	EE. UU.	Casos y controles	Niños con SII-E Roma III vs controles sanos	22 vs 22	Heces	Secuenciación metagenómica 16S rRNA y microarreglos DNA	Composición de la microbiota, SII-E vs controles: > 0.07% Proteobacterias (<i>Haemophilus Parainfluenzae</i>); un nuevo microbio <i>Ruminococcus</i> -like se asoció con SII	3b
Carroll et al., Neurogastroenterol Motil, 2012 ⁵⁷	EE. UU.	Casos y controles	SII-D Roma II vs controles sanos	23 vs 23	Heces	Secuenciación DNA de alto rendimiento	Composición de la microbiota, SII: > <i>Enterobacteriaceae</i> , (p=0.03), < <i>Fecalibacterium</i> (p=0.04) vs controles	3b
Chassard et al., Aliment Pharmacol Ther, 2012 ⁵⁸	Francia	Casos y controles	SII-E Roma II vs controles sanos	14 vs 12	Heces	Cultivo y FISH	Composición de la microbiota, Enterobacterias, SII-E: 7.4 ± 0.8 vs controles: 6.4 ± 0.9 (p=0.01), bifidobacterias, 6.8 ± 0.7 vs 7.8 ± 0.5 (p<0.0001), lactobacilos, 5.5 ± 0.9 vs 6.9 ± 0.7 (p=0.0007), utilizadoras de lactato, 7.9 ± 1.2 vs 9.3 ± 0.4 (p=0.0046), Utilizadoras de sulfato, 8.4 ± 0.3 vs 5.9 ± 0.4 (p=0.0002), <Productoras de butirato, <i>Roseburia-E. rectale</i> (<i>Lachnospiraceae</i>), (p<0.05)	3b
Duboc et al., Neurogastroenterol Motil, 2012 ⁵⁹	Francia	Casos y controles	SII Roma III vs controles sanos	14 vs 18	Heces	qPCR	Número de bacterias, SII-D vs controles: igual número de bacterias, > <i>E. coli</i> (p=0.002), < <i>Leptum</i> (p<0.001) y Bifidobacterias (p=0.007)	3b

Tabla 2 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Muestra	Método	Resultados/Conclusiones	NE
Jeffery et al., Gut, 2012 ⁶⁰	Suecia	Casos y controles	SII-D vs SII-E vs SII-A Roma II vs controles sanos	15 vs 10 vs 12 vs 20	Heces	Pirosecuenciación de 16S rRNA	Se identificaron 3 subgrupos de SII, 1: microbiota parecida a los controles; 2 y 3: >Firmicutes y <Bacteroidetes vs controles	3b
Maccaferri et al., Gut Microbes, 2012 ⁶¹	Italia	Casos y controles	SII-D vs SII-M vs SII-E vs controles	10 vs 5 vs 20 vs 24	Heces	Microarreglos	Composición de la microbiota, SII vs controles: >Lactobacilos, > <i>B. cereus</i> , > <i>B. clausii</i> , >Bifidobacterias, >Clostridias IX, > <i>E. rectale</i> , <Bacteroides/género <i>Prevotella</i> y < <i>Veillonella</i>	3b
Parkes et al., Neurogastroenterol Motil, 2012 ⁶²	Reino Unido	Casos y controles	SII-D vs SII-E Roma III vs controles sanos	27 vs 26 vs 26	Mucosa colónica	FISH, microscopia confocal	Número de bacterias/mm ³ (IQR), SII: 218 (209) vs controles: 128 (121), (p=0.007); Bacteroides, 69 (67) vs 14 (41) (p=0.001), <i>E. rectale</i> - <i>Clostridium coccooides</i> , 52 (58) vs 25 (35) (p=0.03), Bifidobacterias, SII-D: 24 ± 32 vs SII-E: 54 ± 88 vs controles: 32 ± 35 (p=0.011)	3b

Los estudios están organizados de mayor a menor nivel de evidencia, y dentro de las mismas en orden progresivo de año de publicación.

A: alternante; CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica; D: diarrea; DNA: ácido desoxirribonucleico; E: estreñimiento; FISH: hibridación fluorescente in situ; H2: hidrógeno; IQR: rango del cuartil; N: número; NE: nivel de evidencia; PCR-DGGE: reacción de polimerasa en cadena con electroforesis en gel de gradiente; qPCR: Reacción de polimerasa en cadena cuantitativa; RCT: estudio aleatorizado controlado; RNA: ácido ribonucleico; SII: síndrome de intestino irritable; spp: todas las especies del género mencionado; <: disminución; >: aumento.

Tabla 3 Métodos moleculares utilizados en el análisis de la microbiota

FISH (hibridación in situ con fluorescencia)	Técnica que permite la detección de secuencias de ácidos nucleicos en bacterias o tejidos. La detección in situ provee una visualización directa de la localización espacial de secuencias específicas que es crucial para dilucidar la organización y la función génica, por lo que el método de hibridación in situ es una técnica importante en diagnóstico de rearrreglo cromosomal en la detección de microorganismos. La hibridación in situ toma como fundamento la complementariedad de los ácidos nucleicos de DNA y/o RNA a través de los puentes de hidrógeno formados entre las bases: adenina-timina (DNA) o uracilo (RNA) y citosina-guanina (DNA y RNA)
PCR-DGGE (amplificación por reacción en cadena de la polimerasa-electroforesis en gel con gradiente desnaturalizante)	La técnica de huella génica es útil para identificar bacteria (única o en comunidad) al término de una amplificación en cadena de la polimerasa de su DNA. La huella génica consiste en un perfil basado en la separación física de secuencia única del gen del RNA ribosomal 16Sa través de la DGGE. Además, permite el análisis simultáneo de múltiples bacterias a partir de una muestra clínica o tejido, por lo que la técnica permite realizar la comparación de la diversidad génica de bacterias y el estudio de su comportamiento en un tiempo
16S rDNA (ácido desoxirribonucleico)	Es el gen que codifica para el RNA ribosomal 16S, es componente de la subunidad pequeña de los ribosomas procarióticos. El gen 16S rDNA es utilizado para estudios filogenéticos, debido a que se encuentra altamente conservado entre las diferentes especies bacterianas y arqueas; además, contiene regiones hipervariables que proveen secuencias específicas de especie que son útiles para la identificación bacteriana. El uso de estas secuencias ha permitido conocer un gran número de géneros y especies
16S rRNA (ácido ribonucleico)	El 16S rRNA es un polirribonucleo'tido de aproximadamente 1.500 nt, codificado por el gen RRS, también denominado DNA ribosomal 16S (16S rDNA), a partir de cuya secuencia se puede obtener información filogenética y taxonómica. El RNA ribosómico (rRNA) 16S es la macromolécula más ampliamente utilizada en estudios de filogenia y taxonomía bacterianas, ya que es considerada como un cronómetro molecular. Esto último debido a que es una molécula muy antigua presente en todas las bacterias, los cambios en su secuencia ocurren de manera lenta y su variabilidad permite distinguir organismos próximos y distantes
PCR cuantitativo (ácido desoxirribonucleico)	La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa o PCR en tiempo real es una variación de la técnica de la PCR estándar que se emplea para la determinación del número de copias de DNA o mRNA presente en una muestra (medida de la expresión génica). El uso de esta técnica permite la identificación y cuantificación de los microorganismos presentes en una muestra, lo cual es útil en la clínica para el diagnóstico y tratamiento
Microarreglo filogenético	Los microarreglos están constituidos por el material biológico o sintético y un soporte sólido en el cual se inmovilizan o adsorbe el material biológico. Los microarreglos tienen diferentes aplicaciones como la detección de genes en una muestra (microarreglos de DNA), presencia de polimorfismos o la determinación de la expresión de diversos genes (microarreglos de mRNA). Los microarreglos tienen la ventaja de que se puede analizar la presencia y/o expresión de un gran número de genes de manera simultánea. Mediante el análisis bioinformático se pueden construir dendrogramas, los cuales permiten observar la relación genética que guardan diferentes muestras
Pirosecuenciación	La pirosecuenciación es una técnica de secuenciación masiva no fluorescente que permite determinar las secuencias de nucleótidos presentes en una muestra. Una de las ventajas de esta técnica es que, si existe una mezcla de especies bacterianas, mediante el análisis bioinformático de las secuencias podemos identificar las diferentes especies bacterianas presentes en la muestra

después de una gastroenteritis aguda durante epidemias, por infecciones aisladas o posterior a diarrea del viajero⁶⁵. Así mismo, la probabilidad de desarrollar SII es 6 veces mayor en sujetos expuestos a infección gastrointestinal que en sujetos no expuestos⁶⁶.

En cuanto a la prevalencia del SII-PI, esta se ha informado en 7 a 33%, pero hay grandes variaciones dependiendo de la casuística y sobre todo del tiempo de observación⁶⁵. Además, la prevalencia varía según la región geográfica, y México parece tener una de las menores del mundo,

Tabla 4 Incidencia, prevalencia y factores de riesgo para el SII-PI

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Thabane et al., <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2007 ⁸⁶	Canadá	Revisión sistemática de estudios prospectivos controlados	SII Manning, Roma I, II, III en expuestos a GE aguda bacteriana vs no expuestos	2,977 vs 586,523	Riesgo de SII-PI, factores de riesgo	Riesgo global (RM = 5.86, IC 95% 3.60-9.54); 3 meses: RM = 7.58 (IC 95% 4.27-13.45); 6 meses: RM = 5.18 (IC 95% 3.24-8.26); 12 meses: RM = 6.37 (IC 95% 2.63-15.40); 24-36 meses: RM = 3.85 (IC 95% 2.95-5.02); factores de riesgo para SII-PI vs SII-No PI: menor edad, mayor ansiedad y depresión	1a
Schulle-Kiuntke et al., <i>Z Gastroenterol</i> , 2011 ⁶⁵	Alemania	Revisión sistemática	Expuestos a diarrea aguda (epidemias, GE individual, diarrea del viajero) SII Manning, Roma I, II	6,404 (2,414, 3,764, 226) 811	Incidencia, prevalencia de SII-PI a los 12 meses	Incidencia, postepidemias: 7-32%; post GE individual: 4-36%; postdiarrea del viajero: 4-14%; prevalencia: 7-32%	1a
Dai et al., <i>Hepatogastroenterology</i> , 2012 ⁶⁶	China	Revisión sistemática de estudios de casos y controles	SII Manning, Roma I, II en expuestos a GE bacteriana vs no expuestos	2,721 vs 586,297	Incidencia de SII-PI, factores de riesgo	Global: RM = 6.03 (IC 95% 3.58-10.13); 3 meses: RM = 8.47 (IC 95% 4.85-14.76); 6 meses: RM = 4.58 (IC 95% 2.94-7.14); 12 meses: RM = 6.19 (IC 95% 2.82-13.58); 24-36 meses: RM = 4.05 (IC 95% 3.13-5.24); factores de riesgo: género femenino, menor edad, severidad del insulto inicial, duración de la enteritis, factores psicológicos adversos	3a
Haagsma et al., <i>Epidemiol Infect</i> , 2010 ⁶⁷	Holanda	Desenlace de casos y controles	SII Manning, en expuestos a bacterias vs <i>Campylobacter</i> vs <i>Salmonella</i> vs <i>Shigella</i> vs controles	318 vs 108 vs 266 vs 322 vs 585,178	Incidencia de SII-PI a 1 año post GE, RA a 10-12 meses	Incidencia: 4-17%; RA: 8.8% (IC 90% 7.2-10.4)	2b-c
Okhuysen et al., <i>Am J Gastroenterol</i> , 2004 ⁸⁰	EE. UU.	Estudio de cohorte	SII Manning, diarrea del viajero por <i>E. coli</i> enteropatógena y enterotoxigénica en México	169	Incidencia de SII-PI a los 6 meses	10%	2b
Moss-Morris et al., <i>Psychosom Med</i> , 2006 ⁸¹	Nueva Zelanda	Estudio de cohorte	SII Manning, en expuestos GE por <i>Campylobacter</i> vs mononucleosis infecciosa	592 vs 243	Riesgo de SII-PI luego de 3 y 6 meses	Riesgo de SII-PI: <i>Campylobacter</i> >mononucleosis; 3 meses: RM = 3.45 (IC 95% 1.75-6.67); 6 meses: RM = 2.22 (IC 95% 1.11-6.67)	2b

Tabla 4 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Törnblom et al., Clin Gastroenterol Hepatol, 2007 ⁸⁴	Suecia	Estudio de cohorte	SII Roma II, en expuestos a GE bacteriana, viral, parasitaria	333	Prevalencia de SII-PI, factores de riesgo	Prevalencia de síntomas GI, 3 meses: 12%; 5 años: 9% (68% SII); factores de riesgo: género femenino, RM=2.65 (IC 95% 1.28-5.50); uso de antibióticos, RM=2.37 (IC 95% 1.07-5.25)	2b
Marshall et al., Clin Gastroenterol Hepatol, 2007 ⁸⁵	Canadá	Estudio de cohorte	SII Roma I en expuestos a GE por <i>Norovirus</i>	135	Incidencia de SII-PI luego de 3 meses, factores de riesgo	Incidencia en expuestos: 23.6% vs no expuestos: 3.4% (RM 6.9, IC 95% 1.0-48.7; p=0.014); factor de riesgo: vómito durante la GE, RM=10.5 (IC 95% 1.3-85.5; p=0.028)	2b
Thabane et al., Am J Gastroenterol, 2010 ⁷¹	Canadá	Estudio de cohorte	Niños SII Roma I, en expuestos a <i>E. coli</i> 0157:H7, <i>Campylobacter</i> spp	467	Incidencia de SII-PI	Expuestos: 10.5 vs no expuestos: 2.5%, RM=4.6 (IC 95% 1.6-13.3)	2b
Pitzurra et al., J Travel Med, 2011 ⁷²	Suiza	Estudio de cohorte	SII Roma III	2,476	Incidencia de SII-PI en viajeros europeos a lugares de recursos limitados	SII: 1.0% (IC 95% 0.6-1.4); SII-PI: 2.8% (IC 95% 1.7-3.9); SII-no seleccionado: 0.9% (IC 95% 0.5-1.4); factores de riesgo a los 6 meses luego del viaje: diarrea del viajero RM=3.61 (IC 95% 1.74-7.51); eventos adversos en la vida 1 año previo al viaje, RM=2.58 (IC 95% 1.09-6.07); diarrea 4 meses antes del viaje RM=2.5 (IC 95% 1.19-5.24)	2b
Thabane et al., Am J Gastroenterol, 2009 ¹⁰	Canadá	Estudio de cohorte	SII-PI criterios no especificados Expuestos vs no expuestos a GE por <i>E. coli</i> 0157:H7, <i>C. jejuni</i> y otros	1,368 vs 701	Determinar y validar factores predictores de SII-PI	Predictores: género femenino, edad < 60, mayor duración de diarrea, defecaciones más frecuentes, cólico abdominal, heces sanguinolentas, pérdida de peso, fiebre, alteraciones psicológicas (ansiedad y depresión), RM=1.05 (IC 95% 1.03-1.06, p<0.0001); estos factores derivan en una escala numérica que permite determinar riesgo bajo, moderado o alto para SII-PI	1b
Schwille-Kiuntke et al., Neurogastroenterol Motil, 2011 ²	Alemania	Estudio de cohorte	SII Roma III, en GE por <i>Salmonella</i> vs <i>Campylobacter</i>	223 vs 249	Prevalencia de SII-PI, casos moderados a severos	Prevalencia, <i>S. enteritidis</i> : 8.1% vs <i>C. jejuni</i> : 12.8%; SII-PI severos, <i>Salmonella</i> > <i>Campylobacter</i> : $\chi^2 = 3.984$, p=0.047; factores de riesgo de SII, <i>Salmonella</i> > <i>Campylobacter</i> : sexo femenino, menor edad	2b

Tabla 4 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Villani et al., Gastroenterology, 2010 ⁷⁶	Canadá	Casos y controles anidados en un estudio de cohorte	SII Roma I, en expuestos a GE vs expuestos sin SII	228 vs 581	Establecer variantes genéticas asociadas con susceptibilidad para SII-PI	Promotores de proteína de las uniones fuertes, CDH1 (rs16260, -C160A, p=0.0352), citocina IL6 (rs1800795, -G174C, p=0.0420), receptor de respuesta innata, TLR9 (rs5743836, -T1237C; p=0.0250) y codificante (rs352139, P545P, p=0.0059)	2a
Ji et al., J Gastroenterol Hepatol, 2005 ⁶⁷	Corea del Sur	casos y controles anidado en estudio de cohorte	SII Roma I, II, en expuestos a <i>Shigella</i> vs no expuestos	101 vs 102	Incidencia de SII-PI luego de 12 meses, Factores de Riesgo	Incidencia en Expuestos: 14.85% vs No expuestos: 5.88, RM = 2.9 (IC95% 1.1-7.9); Factor de riesgo independiente: Diarrea	2b
Marshall et al., Gut, 2010 ⁷⁰	Canadá	Casos y controles anidado en estudio de cohorte	SII Roma I, en Expuestos a GE por <i>E. coli</i> 0157:H7 y <i>C. jejuni</i> vs no expuestos	742 vs 424	Prevalencia de SII-PI, factores de riesgo	Prevalencia, 2-3 años: 28.3% vs 8 años: 15.4%; riesgo en expuestos vs no expuestos RM = 3.12 (IC 95% 1.99-5.04); factores de riesgo independientes a los 8 años: género femenino, menor edad, ansiedad/depresión previas, fiebre, pérdida de peso durante la infección aguda	2b
Kim et al., Korean J Gastroenterol, 2006 ⁷⁷	Corea del Sur	Casos y controles anidado en estudio de cohorte	SII Roma II, en expuestos <i>Shigella</i> spp vs no expuestos	95 vs 105	SII-PI a los 3 años	Incidencia, 1 año: 13.8% vs: 1.1%, RM = 11.9 (IC 95% 1.49-95.58); 3 años: 14.9% vs 4.5% RM = 3.93 (IC 95% 1.20-12.86); recuperación a 3 años del SII PI: 25%	2b
Morgan et al., Gastroenterol Res Pract, 2012 ⁷³	Nicaragua	Casos y controles anidado en estudio de cohorte	SII Roma II	163 vs 194	Prevalencia de SII de acuerdo a carga parasitaria	Con parasitosis: 16.6% vs controles: 15.4%, (p = NS); SII-D: 25%; SII-E: 32%; SII-M: 43%	2b
Zanini et al., Am J Gastroenterol, 2012 ⁷⁵	Italia	Casos y controles anidado en estudio de cohorte	SII Roma III expuestos a <i>Norovirus</i> vs no expuestos	186 vs 198	Incidencia de SII-PI luego de 1 año	Expuestos: 21.5% vs no expuestos: 1.5%, RM = 11.40 (IC 95% 3.44-37.82), p < 0.0001; SII-E: 10%; SII-D: 17.5%; SII-M: 40%; SII-U: 32.5%	2b

Tabla 4 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Soyturk et al., Am J Gastroenterol, 2007 ⁸³	Turquía	Casos y controles anidado en estudio de cohorte	SII Roma II, expuestos a GE por <i>Trichinella britovi</i> vs no expuestos	72 vs 27	Incidencia de SII-PI a 2 meses, persistencia de síntomas a 4, 6, 12 meses	Incidencia a los 2 meses en expuestos: 13.9% vs no expuestos: 0; persistencia, 4 meses: 13.9%; 6 meses: 13.9%; 12 meses: 7%	2b
DuPont et al., Am J Trop Med Hyg, 2010 ⁶⁹	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma II PI, No PI (luego de cuadro agudo) ^a	221	Prevalencia de SII-PI y SII-No PI, antecedente de diarrea del viajero en SII	Prevalencia, SII-PI: 11.4% vs SII-No PI: 24.9%; diarrea del viajero, SII-PI: 14.0% vs SII-No PI: 4.5 (p=0.006)	3b
Porter et al., Dig Dis Sci, 2011 ⁷⁸	EE. UU.	Casos y controles	TFGI ICD-9 564.1 en soldados desplegados en Afganistán vs soldados desplegados sin TFGI	129 vs 396	Prevalencia de diarrea; determinar si diarrea, vómito y estrés por la guerra fueron factores de riesgo para SII-PI	Prevalencia de SII: 17%; factores de riesgo, diarrea: RM 5.27 (IC 95% 2.28-12.21, p < 0.001); vómito: RM 7.00 (IC 95% 2.70-18.14, p < 0.001); estrés: RM 2.30 (1.06-4.96, p < 0.05)	3b
Wensaas et al., Gut, 2012 ⁷⁴	Noruega	Casos y controles	SII Roma III, en expuestos giardiasis vs no expuestos	817 vs 1,128	Prevalencia de SII-PI vs SII-No PI, luego de 3 años	SII-PI: 46.1% vs SII-No PI: 14%, RR = 3.4 (IC 95% 2.9-3.8)	3b
Rodríguez-Fandiño et al., Neurogastroenterol Motil, 2013 ⁷⁹	México	Casos y controles en un estudio experimental	SII Roma II PI-cuestionario de Spiller	20	Prevalencia de SII-PI	5.0%	3b

Los estudios están organizados de mayor a menor nivel de evidencia, y en orden progresivo de año de publicación.

CDH1: cadherina 1; D: diarrea; E: estreñimiento; GE: gastroenteritis; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; M: mixto; N: número; NE: nivel de evidencia; NS: no significativo; PBMC: células mononucleares de sangre periférica; PI: postinfeccioso; RA: riesgo atribuible; RM: razón de momios; RR: riesgo relativo; SII: síndrome de intestino irritable; spp: especies; TLR9: receptor tipo Toll-9; U: no clasificable.

^a El cuadro agudo que se consideró como GE para determinar SII-PI: fiebre, vómito, dolor abdominal, disentería, urgencia.

siendo de solo el 5.0%⁷⁹. Además, la prevalencia es mayor si se valora en un tiempo cercano posterior al brote infeccioso que si se evalúa tiempo después. Por ejemplo, 2 años después de un brote de gastroenteritis bacteriana en Walkerton (Canadá) se informó una prevalencia de SII-PI del 30.4% en los sujetos expuestos a gastroenteritis aguda⁸⁷. En contraste, en los años siguientes la prevalencia había disminuido y a los 8 años era del 15.4%^{88,70}. En forma similar, en Suecia la prevalencia de SII-PI inicial del 12% se redujo al 9% 5 años más tarde⁸⁴. En grandes revisiones se ha reportado que la probabilidad (razón de momios: RM) de desarrollar SII a los 3 meses posteriores a una diarrea infecciosa fue 7.58-8.47 veces mayor que la población control, pero a los 24 a 36 meses la RM había descendido a 3.85-4.05^{10,66}.

En cuanto al agente causante del SII-PI, en general los estudios de incidencia y prevalencia se refieren a cuadros de SII posteriores a infecciones bacterianas, o bien no se especifica la causa. Las bacterias más frecuentemente identificadas han sido *E. coli*, *Campylobacter*, *Shigella* y *Salmonella*^{10,67,68,77,80}. La mayoría de los pacientes con SII-PI posterior a un episodio de diarrea del viajero adquirida en México fueron por *E. coli*⁸⁰. En un grupo de pacientes de Houston (Texas) el antecedente de un viaje al extranjero se encontró en el 16.1% de los pacientes con SII-PI y solamente en el 7.5% de aquellos con SII-No PI⁶⁹. Un estudio en niños informó SII-PI en el 10.5% posterior a infección por *Campylobacter*, en comparación con SII en el 2.5% de los niños no expuestos⁷¹. Por otra parte, la gastroenteritis bacteriana por *Campylobacter* es seguida de SII con mayor frecuencia que en enfermedades infecciosas que no afectan el tubo digestivo, como por ejemplo la mononucleosis infecciosa⁸¹. Con respecto a las gastroenteritis de etiología viral, se ha descrito que *Norovirus* puede causar SII-PI, pues los 2 estudios publicados^{75,85} coinciden con el 21.5 y el 23.6% de SII-PI, mientras que solo el 1.5 y el 4.4% de los controles tuvieron SII. En cuanto al papel de las parasitosis intestinales, los resultados son menos conclusivos. Un estudio en Centroamérica no encontró diferencias en la prevalencia de SII según criterios de Roma II en individuos con antecedentes de parasitosis vs sujetos sin dicho antecedente (16.6% vs 15.4%)⁷³. En cambio, después de un brote de giardiasis que infectó a un gran número de sujetos en Noruega, la prevalencia de SII según criterios de Roma III fue notablemente mayor que en la población control (46 vs 14%).⁷⁴ Así mismo, en un brote de 72 casos de infección por *Trichinella britovi* en Turquía, 10 casos desarrollaron SII (13.9%)⁸³.

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar SII-PI, se han descrito el sexo femenino, la gravedad de la gastroenteritis y la presencia de ansiedad y depresión¹⁰. Además, Villani et al.⁷⁶ analizaron a los sujetos que desarrollaron SII-PI 2 a 3 años posteriores a la epidemia de Walkerton, encontrando que variaciones genéticas relacionadas con la expresión del receptor tipo Toll (TLR)-9 relacionado con la inmunidad innata, interleucina (IL)-6, relacionado con la activación inmune y cadherina-1 (CDH1) involucrada en las uniones fuertes del epitelio, fueron factores de riesgo independientes para el SII-PI.

Lo anterior nos permite concluir que la incidencia y la prevalencia del SII-PI son variables, y si bien la etiología bacteriana ha sido la más estudiada, parece que los virus

como *Norovirus* y parásitos como *Giardia* también pueden estar relacionadas con el SII-PI. Por otra parte, se han determinado factores de riesgo relacionados con el SII-PI, como el sexo femenino, la gravedad de la gastroenteritis y la ansiedad y depresión previas, así como factores genéticos relacionados con la inmunidad.

4. Inflamación intestinal de bajo grado en relación con síndrome de intestino irritable-postinfeccioso y no postinfeccioso

- Existen evidencias que sugieren la presencia de inflamación intestinal de bajo grado en un subgrupo de pacientes con SII, la cual comprende un incremento en los linfocitos T intraepiteliales (LIE), mastocitos y células enterocromafines (nivel de evidencia 3 a, recomendación grado B).
- El incremento de LIE y mastocitos parece observarse más comúnmente en pacientes con SII-D en comparación con SII-E y SII-M. Sin embargo, no se puede concluir si hay diferencias entre SII-PI en comparación con SII-No PI (nivel de evidencia 3a-b, recomendación B).
- No hay evidencias suficientes para determinar si hay diferencias en células enterocromafines entre SII-PI y SII-No PI (nivel de evidencia 5, recomendación D).

Se identificaron un total de 29 artículos, de los cuales 2 fueron revisiones sistemáticas^{89,90} y el resto originales⁹¹⁻¹¹⁷. En la búsqueda inicial se identificaron 27 estudios^{90-115,117}, y posteriormente 2^{89,116} de otras fuentes. Todos los estudios fueron en población adulta y solo uno en población pediátrica. Veinticuatro estudios analizaron la presencia de células inflamatorias crónicas (linfocitos T, mastocitos y células enterocromafines) en la mucosa del colon y recto de pacientes con SII y controles^{89,91,94-104,107,108,110-118} (tabla 5).

Desde hace varios años se ha reportado el incremento en el número de células enterocromafines en biopsias rectales de pacientes SII-PI^{99,100,106}. Spiller et al.⁹⁵ reportaron un incremento hasta de 5 veces en el número de células enterocromafines positivas a sinaptofisina en pacientes con infección por *C. jejuni*. En estos pacientes se observó una disminución gradual del número de células enterocromafines en las biopsias tomadas a las 6 y 12 semanas posterior a la infección, pero en el subgrupo de pacientes que permaneció sintomático, un año después de la infección aguda, es decir aquellos con SII-PI, el número de células enterocromafines permaneció elevado en rango similar a lo observado a las 2 semanas postinfección con *C. jejuni*. El incremento en el número de células enterocromafines puede tener importancia fisiopatológica, ya que estas células constituyen la fuente principal de almacenamiento de serotonina (5-HT) en el organismo, y existe evidencia que los pacientes con SII presentan incremento en la liberación de 5-HT^{119,120}. El efecto procinético y secretorio de la 5-HT puede estar relacionado con la presencia de diarrea o heces líquidas que acompañan al SII-D. Una reciente revisión sistemática⁸⁹ concluye que, a pesar de que algunos investigadores han observado un incremento en el número de células enterocromafines y en la producción de serotonina en mucosa de colon y recto de pacientes con SII en comparación con controles

Tabla 5 Inflamación de bajo grado en SII-PI y SII-No PI

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Sitio de la biopsia	Células inflamatorias investigadas	Resultados/Conclusiones	NE
Matricon et al., Aliment Pharmacol Ther, 2012 ⁸⁹	Francia	Revisión sistemática de casos y controles y EAC	SII Manning, Roma I, II, III vs sanos	1,282 vs 789	Íleon terminal, ciego, colon y recto	Mastocitos, LIE, linfocitos T, CEC	Mastocitos, LIE, mucosa de íleon, ciego, colon y en menor grado en recto: SII > controles; CEC: resultados discrepantes	3a
Ortiz-Lucas et al., Rev Esp Enferm Dig, 2010 ⁹⁰	España	Revisión sistemática de casos y controles y EAC	SII Manning, Roma I, II, III vs controles (sanos, CUCI, colitis microscópica, DF, DTNC, EC, depresión)	999 vs 706	Intestino delgado, colon	LIE, mastocitos	LIE: existe evidencia de incremento en SII vs controles, aunque los resultados son contradictorios; mastocitos: existen evidencias de un aumento en el íleon terminal y colon ascendente en SII vs controles	3a
Klooker et al., Gut, 2010 ⁹¹	Holanda	EAC	SII Roma II (hipersensibles y normosensibles) vs sanos	60 (30, 30) vs 22	Descendente, recto	Mastocitos	Mastocitos triptasa+, SII <controles (p < 0.05); mastocitos CD117 SII normosensibles <controles (p = 0.001) y tendencia en hipersensibles (p = 0.06)	2b
De Silva et al., Scand J Gastroenterol, 2012 ⁹²	Sri Lanka	Casos y controles anidado en estudio de cohortes	SII Roma III (SII-PI) vs historia familiar de cáncer de colon	49 (16) vs 14	Íleon, colon	Mastocitos, eosinófilos, neutrófilos	Mastocitos/media (rango), íleon, SII: 14.67 (8-24) vs controles: 5.75 (4-8) (p < 0.001); ciego, SII: 8.71 (2-14) vs controles: 4.00 (2-6) (p < 0.001); ascendente, SII: 5.54 (3-8) vs controles: 3.20 (1-5) (p = 0.012); descendente, SII: 8.67 (4-20) vs controles: 3.50 (3-4) (p = 0.042); recto, SII: 10.08 (7-16) vs controles: 4.13 (2-7), (p < 0.001); sin diferencias en eosinófilos, neutrófilos; no se analizó SII-PI vs SII-No PI	2b
Weston et al., Dig Dis Sci, 1993 ⁹³	EE. UU.	Casos y controles	SII Manning vs sanos	20 vs 15	Íleon terminal	Mastocitos	Células/HPF, SII: 23.3 ± 3.1 vs controles: 6.8 ± 1.1, (p = 0.0001); mayor número en SII-D (sin especificar si fueron SII-PI o no-PI)	3b
Gwee et al., Gut, 1992 ⁹⁴	Gran Bretaña	Casos y controles	SII Roma I PI vs expuestos sin SII vs sanos	10 vs 19 vs 18	Recto	Células mononucleares	SII-PI: 105.7 ± 23.3 vs expuestos sin SII: 83.2 ± 29.4 vs controles: 79.1 ± 16.9 (p < 0.05)	3b

Tabla 5 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Sitio de la biopsia	Células inflamatorias investigadas	Resultados/Conclusiones	NE
Spiller et al., Gut, 2000 ⁹⁵	Gran Bretaña	Casos y controles anidado en estudio de cohortes	SII Roma I PI vs GE por <i>Campylobacter</i> vs sanos	10 vs 21 vs 12	Recto	CEC, LIE	CEC, SII-PI: 12.7 ± 0.4 vs GE: 5.7 ± 1.0 12 semanas vs controles: 1.8 ± 0.4 ($p < 0.001$); LIE CD8, SII-PI 1.8 ± 0.3 vs GE: 0.9 ± 0.2 12 semanas vs controles: 0.5 ± 0.2 , ($p < 0.001$); los cambios pueden persistir hasta por 1 año	2b
Walker et al., Aliment Pharmacol Ther, 2009 ¹⁰⁹	Suecia	Casos y controles anidado en estudio de cohorte	SII-D, SII-E vs DF Roma I vs sanos	41 vs 51 vs 48	Duodeno	Mastocitos, eosinófilos, LIE	LIE/medianas, SII-E: 18 vs controles: 14, ($p = 0.005$), vs DF: 14 ($p = 0.003$); mastocitos/medianas: SII-E: 255 vs IBS-D: 233, vs controles: 145, (SII-E vs controles $p < 0.001$, SII-D vs controles $p = 0.004$); eosinófilos/medianas, DF: 31 vs controles: 17, SII-E: 17.5, SII-D: 14, (DF vs controles $p < 0.001$, vs SII-E $p = 0.001$ vs SII-D $p < 0.001$); No se especificó SII-PI vs SII-No PI	2b
O'Sullivan et al., Neurogastro-enterol Motil, 2000 ⁹⁶	Irlanda	Casos y controles	SII Roma I vs sanos	14 vs 7	Ciego, colon ascendente, descendente, recto	Mastocitos	Ciego, SII: 0.91 ± 0.18 (IC 95% 0.79-1.0) vs controles: 0.55 ± 0.14 (IC 95% 0.40-0.69); no diferencias en ascendente, descendente, recto	3b
Chadwick, Gastroenterology, 2002 ¹¹⁷	Nueva Zelanda	Casos y controles	SII Roma I vs controles	77 vs 28	Biopsias colon	Determinar histología	Se encontraron 3 grupos de SII, G1: histología normal y > LIE, LLP-CD3, CD25 G2: > neutrófilos, mastocitos; G3: colitis microscópica linfocítica	3b
Törnblom et al., Gastroenterology, 2002 ⁹⁷	Suecia	Casos y controles	SII Roma I vs neuropatía visceral degenerativa vs controles sometidos a colonoscopia vs autopsias	10 vs 10 vs 20 vs 15	Biopsia de pared intestinal en yeyuno proximal y colon	Linfocitos T y LIE	Mayor número de LIE en yeyuno de SII vs controles 13.9 ± 4.0 en controles. En SII los LIE tenía localización peri e intraganglionar; no se especificó SII-PI o No PI.	3b

Tabla 5 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Sitio de la biopsia	Células inflamatorias investigadas	Resultados/Conclusiones	NE
Park et al., J Korean Med Sci, 2003 ⁹⁸	Corea del Sur	Casos y controles	SII Roma II vs sanos	14 vs 14	Ciego, recto	Mastocitos	Ciego, SII-D: $262.7 \pm 35.5/\text{mm}^2$ vs controles: $165.1 \pm 25.3/\text{mm}^2$, ($p < 0.05$); Recto, SII-D: $184.1 \pm 27.0/\text{mm}^2$ vs controles: $124.6 \pm 10.7/\text{mm}^2$, ($p < 0.05$); Incremento de mastocitos degranulados en proximidad con nervios entéricos; No se especificó SII-PI o No PI	3b
Dunlop et al., Gastroenterology, 2003 ⁹⁹	Gran Bretaña	Casos y controles	SII Roma I PI vs GE por Campylobacter vs Sanos	28 vs 28 vs 34	Recto	CEC, LIE Mastocitos	CEC/HPF, SII-PI: 35.8 ± 1.2 vs GE: 30.6 ± 1.9 ($p = 0.022$) vs controles: 29.1 ± 1.8 ($p = 0.006$); LIE/HPF, SII-PI: 127.1 ± 8.7 vs GE: 113.4 ± 6.2 ($p = 0.006$) vs controles: 97.1 ± 5.7 ($p = 0.058$); No diferencias en Mastocitos; CEC fueron predictoras de SII-PI	3b
Dunlop et al., Am J Gastroenterol, 2003 ¹⁰⁰	Gran Bretaña	Casos y controles	SII Roma II PI Cuestionario de Spiller vs No PI vs Sanos	23 vs 52 vs 36	Recto	CEC, LLP, LIE, Mastocitos	CEC/HPF, SII-PI: 39.4 ± 2.9 vs SII-No PI: 31.1 ± 1.5 vs controles: 31.8 ± 1.6 , ($p = 0.012$); LLP/HPF, SII-PI: 120.5 ± 6.8 vs SII-No PI: 118.5 ± 4.6 vs controles: 101.6 ± 5.9 , ($p = 0.042$); LIE Superficie/500 cels, SII-PI: 41.4 ± 4.3 vs SII-No PI: 32.8 ± 2.7 vs controles: 43.1 ± 3.1 , ($p = 0.036$); Mastocitos/HPF, SII-PI: 41.9 ± 3.0 vs SII-No PI: 53.0 ± 2.4 vs controles: 45.9 ± 2.8 , ($p = 0.017$)	3b
Barbara et al., Gastroenterology, 2004 ¹⁰¹	Italia	Casos y controles	SII Roma II vs sanos	44 vs 22	Colon descendente proximal	Mastocitos degranulados	Mastocitos, SII: 9.2 ± 2.5 vs controles: 3.3 ± 0.8 ($p < 0.001$); SII mayor número de mastocitos degranulados, aumento en actividad de histamina y triptasa; no se diferenció SII-PI vs SII-No PI	3b

Tabla 5 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Sitio de la biopsia	Células inflamatorias investigadas	Resultados/Conclusiones	NE
Wang et al., World J Gastroenterol, 2004 ¹⁰⁶	China	Casos y controles	SII-D vs SII-E Roma III No PI vs sanos	20 vs 18 vs 20	Duodeno, yeyuno, íleon terminal	Mastocitos, CEC	CEC, SII = controles; mastocitos/HPF en íleon terminal, SII-C: 38.7 ± 9.4 vs SII-D: 35.8 ± 5.5 vs controles: 29.8 ± 4.4 , ($p < 0.001$); sin diferencias en duodeno y yeyuno	3b
Ohman et al., Clin Gastroenterol Hepatol, 2005 ¹⁰²	Suecia	Casos y controles	SII Roma II (SII-PI) vs CUCI vs sanos	33 (5) vs 23 vs 15	Colon ascendente y sigmoides	LLP, CD4, CD8	LLP CD8 ascendente: SII: 16.9 ± 5.9 vs CUCI; remisión: 20.4 ± 5.1 vs CUCI; activo: 16.4 ± 6.9 vs controles: 10.6 ± 4.4 (SII, CUCI; remisión vs controles, $p = 0.01$; activo vs controles $p = 0.05$); no diferencias en sigmoides ni en CD4 en ascendente o sigmoides; no se analizó SII-PI vs No PI	3b
Tunc et al., Acta Medica, 2005 ¹⁰³	Turquía	Casos y controles	SII criterios no especificados vs EII vs sanos	11 vs 5 vs 5	Ciego	Mastocitos	SII: 39.3 ± 11.2 vs EII: 22.2 ± 4.2 ($p < 0.01$) vs controles: 13.2 ± 1.9 ($p < 0.001$); no se especificó SII-PI o No PI	3b
Park et al., Gastroenterol Hepatol, 2006 ¹⁰⁴	Corea del Sur	Casos y controles	SII-D Roma II No PI vs sanos	18 vs 15	Íleon terminal, colon ascendente, recto	Mastocitos	Íleon terminal, SII: 49.1 ± 7.4 vs controles: 37.9 ± 5.8 ($p < 0.01$); colon ascendente, SII: 47.7 ± 7.1 vs controles: 37.4 ± 6.2 ($p < 0.01$); recto, SII: 47.8 ± 7.6 vs controles: 37.3 ± 6.0 ($p < 0.01$)	3b
Guilarte et al., Gut, 2007 ¹⁰⁵	España	Casos y controles	SII-D Roma II (SII-PI) vs sanos	20 (6) vs 14	Yeyuno	LIE, mastocitos	LIE CD3+ SII-D: 15.3 ± 5.5 (IC 95% 12.7-17.9) vs controles: 10.3 ± 3.9 (IC 95% 8.0-12.5) ($p = 0.006$); mastocitos/HPF, SII-D: 34 ± 9.3 vs controles: 15.3 ± 4.4 , $p < 0.001$; mayores niveles de triptasa; mastocitos, SII-PI: 32.3 ± 5.9 (IC 95% 26.0-38.5) vs SII-No PI: 34.7 ± 10.2 (IC 95% 28.8-0.6) ($p = NS$)	3b

Tabla 5 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Sitio de la biopsia	Células inflamatorias investigadas	Resultados/Conclusiones	NE
Piche et al., Gut, 2008 ¹⁰⁷	Francia	Casos y controles	SII Roma II No PI vs sanos vs depresión/fatiga	50 vs 21 vs 11	Ciego	Celularidad, LIE, mastocitos	Celularidad/HPF, SII: 94.5 (IC 95% 48-110) vs controles: 68 (IC 95% 58-82) (p=0.005), vs depresión: 78 (IC 95% 87-90) (p=0.05); mastocitos, SII: 9.3 (IC 95% 5.6-11.7) vs controles: 4.0 (2.7-6.8), (p=0.001) vs depresión: 4.3 (IC 95% 2.8-7.8) (p=0.005)	3b
Lee et al., Gastroenterol Hepatol, 2008 ¹⁰⁸	Corea del Sur	Casos y controles	Roma III (SII-PI) vs sanos	42 (5) vs 12	Recto	CEC, mastocitos, LLP	CEC/HPF, SII: 10.9 ± 4.5 vs SII-PI: 16.8 ± 0.8 vs SII-No PI: 10.1 ± 4.1 vs controles: 8.0 ± 3.9 (SII vs controles p < 0.05, SII-PI vs controles p < 0.01); mastocitos/HPF, SII: 8.6 ± 2.6 vs SII-PI: 10.6 ± 3.8 vs SII-No PI: 8.3 ± 2.8 vs controles: 6.8 ± 2.0, (todos vs controles p ≤ 0.05); LLP/HPF, SII: 34.0 ± 12.2 vs SII-PI: 43.4 ± 8.7 vs SII-No PI: 32.7 ± 12.2 vs controles: 30.2 ± 12.6 (SII-PI vs controles p < 0.05); mastocitos, SII-D No PI: 8.8 ± 2.2 vs controles: 6.8 ± 2.0; p < 0.05)	3b
Cremon et al., Am J Gastroenterol, 2009 ¹¹³	Italia	Casos y controles	SII Roma II vs Sanos	25 vs 12	Colon	CEC (5-HT+), mastocitos	CEC, mayor área del epitelio de las criptas ocupada por estas en SII: 0.56 ± 0.26% vs controles: 0.37 ± 0.16%, (p=0.039), y mayor en SII-D: 0.69 ± 0.24% vs SII-E: 0.44 ± 0.22%, (p=0.34); mastocitos, mayor área de la lámina propia ocupada por estas en SII: 9.8 ± 2.9% vs 4.5 ± 2.8% (p < 0.01), sin diferencias en SII-D vs SII-E; no se especificó SII-PI vs SII-No PI	3b

Tabla 5 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Sitio de la biopsia	Células inflamatorias investigadas	Resultados/Conclusiones	NE
Bhuiyan et al., Mymensingh Med J, 2010 ¹¹⁰	Bangladesh	Casos y controles	SII Roma II PI vs SII-No PI vs sanos	18 vs 32 vs 10	Sigmoides	LIE, mastocitos	LIE: SII > controles (p < 0.001), folículos linfoides: SII > controles (p < 0.05); mastocitos: SII > controles (p < 0.05) y en SII-PI vs SII-No PI (p < 0.001)	3b
Kim et al., Yonsei Med J, 2010 ¹¹¹	Corea del Sur	Casos y controles	SII-PI post Shigellosis vs SII-No PI vs SII-D Roma II vs sanos	4 vs 7 vs 7 vs 10	Colon descendente, sigmoides, recto	CEC, LIE, LLP, mastocitos	LIE/HPF, sigmoides, SII-PI: 13.41 ± 5.57 vs SII-No PI: 7.22 ± 1.20 vs SII: 11.49 ± 1.31 vs controles: 5.91 ± 0.82, (p = 0.024); recto, SII-PI: 11.40 ± 4.17 vs SII-No PI: 5.83 ± 0.73 vs SII: 8.19 ± 0.73 vs controles: 4.77 ± 0.85 (p = 0.033); CD3, descendente, SII-PI: 30.4 ± 3.09 vs SII-No PI: 25.97 ± 4.57 vs SII: 25.90 ± 3.77 vs controles: 17.69 ± 5.82, (p = 0.024); sigmoides, SII-PI: 29.80 ± 7.37 vs SII-No PI: 24.09 ± 3.07 vs SII: 25.51 ± 3.20 vs controles: 13.82 ± 2.83, (p = 0.039); recto: SII-PI: 25.0 ± 2.96 vs SII-No PI: 25.31 ± 3.57 vs SII: 20.67 ± 1.29 vs controles: 14.89 ± 1.53 (p = 0.013); CD8/HPF, descendente, SII-PI: 69.00 ± 10.87* vs SII-No PI: 36.11 ± 3.91 vs SII: 35.00 ± 5.37 vs controles 32.56 ± 18.57 (p = 0.031) (*SII-PI vs SII-No PI, p < 0.05). Mastocitos, sin diferencias, solo en descendente SII-PI: 105.3 ± 13.3 vs SII-No PI: 52.8 ± 13.44 (p < 0.05)	3b

Tabla 5 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Sitio de la biopsia	Células inflamatorias investigadas	Resultados/Conclusiones	NE
Goral et al., Hepatogastroenterology, 2010 ¹¹²	Turquía	Casos y controles	SII-E, SII-D, Roma III vs Sanos	32, 40 vs 50	Recto	Mastocitos	Mastocitos presentes en pacientes con SII-D: 77.5% vs SII-E: 59.4% vs controles: 56.0% (p < 0.0001); no se especificó SII-PI vs SII-No PI	3b
Arévalo et al., Rev Gastroenterol Perú, 2011 ¹¹⁴	Perú	Casos y controles	SII Roma III vs sanos	16 vs 9	Colon ascendente, descendente	LIE, mastocitos, eosinófilos CEC	LIE/100 células epiteliales, SII: 9.81 vs controles: 4.66 (p = 0.002); sin diferencias en mastocitos, eosinófilos y CEC, o ente SII-D vs SII-E; no se especificó SII-PI vs SII-No PI	3b
Braak et al., Am J Gastroenterol, 2012 ¹¹⁵	Holanda	Casos y controles	SII Roma II (SII-PI) vs sanos	66 (9) vs 20	Descendente, sigmoides	Mastocitos, linfocitos T	Descendente LT-CD3, SII: 493 ± 34 vs controles: 587 ± 66, (p = NS); LT-CD8, SII: 388 ± 28 vs controles: 526 ± 50 (p = 0.02); mastocitos, SII: 370 ± 39 vs controles: 186 ± 10 (p < 0.001); macrófagos, SII: 729 ± 64 vs controles: 1,261 ± 146 (p < 0.003); ascendente, sin diferencias; no se analizó SII-PI vs SII-No PI solo que SII de aparición aguda < macrófagos vs SII aparición gradual, (p = 0.02)	3b
Chang et al., Am J Gastroenterol, 2012 ¹¹⁶	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma II No PI vs sanos	45 vs 41	Sigmoides	Células inmunes	Linfocitos CD3, CD4, CD8, CEC, CEE, mastocitos, SII = controles (p = 0.059-0.892)	3b

Los estudios están organizados de mayor a menor nivel de evidencia, y dentro de las mismas en orden progresivo de año de publicación. En los casos de revisiones sistemáticas, el país corresponde al de los autores que realizaron dicho trabajo. En las columnas de grupos de estudio/criterios diagnósticos y n, lo que se encuentra entre paréntesis corresponde a un subgrupo de aquellos con SII.

CEC: células enterocromafines; CUCI: colitis ulcerativa crónica idiopática; D: diarrea; DF: dispepsia funcional; DTNC: dolor torácico no cardíaco; E: estreñimiento; EAC: estudio aleatorizado controlado; EC: enfermedad celíaca; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; GE: gastroenteritis; HPF: campo de alta potencia; LIE: linfocitos intraepiteliales; LLP: linfocitos en lámina propia; N: número; NE: nivel de evidencia; No-PI: no postinfeccioso; PI: postinfeccioso; SII: síndrome de intestino irritable.

Lo que se encuentra entre paréntesis corresponde a subgrupos que fueron analizados.

sanos, muchos otros no han confirmado dichos hallazgos. Los resultados muestran que estos cambios no son consistentes.

Por otra parte, algunas investigaciones han demostrado un incremento en el número de LIE tanto en SII-D como en SII-PI, principalmente posterior a gastroenteritis aguda por *Campylobacter jejuni* o *Shigella*^{95,111,117}. Sin embargo, se desconoce a ciencia cierta si el incremento de linfocitos T se presenta también en el SII-NoPI. De hecho, solamente 7 estudios establecen una comparación entre SII-PI y SII-NoPI con respecto a los cambios inflamatorios encontrados por histología^{92,94,99,100,108,110,111}. Dunlop et al.^{99,100} encontraron mayor número de células enterocromafines y LIE en el SII-PI que en SII-NoPI y en controles en 2 estudios, de tal manera que proponen que estas pueden ser marcadores para SII-PI. De igual manera, Lee et al.¹⁰⁸ observaron mayor número de células enterocromafines, LIE y mastocitos en biopsias rectales de pacientes con SII-PI en comparación con SII-NoPI y controles sanos. En SII-NoPI observaron incremento en el número de mastocitos solamente en aquellos con SII-D, mas no en los pacientes con SII-E o SII-M. El incremento en mastocitos había sido descrito previamente por Weston et al.⁹³ en biopsias de íleon terminal de pacientes con SII comparado con el grupo control; sin embargo, no se hacía la diferenciación entre SII-PI y SII-NoPI. Otros investigadores confirmaron posteriormente el incremento de estas células en SII^{96,98,101,106}, principalmente en el subgrupo con SII-D, tanto en aquellos con SII-PI como en SII-NoPI. Además, los mastocitos^{95,96,98,101,106} parecen estar en proximidad con las neuronas sensoriales, y una menor distancia entre ambos se correlaciona positivamente con la gravedad y la frecuencia del dolor y/o malestar abdominal¹⁰¹.

En contraste, Braak et al.¹¹⁵ reportaron disminución en la cuenta de LIE, macrófagos y mastocitos en mucosa colónica de 66 pacientes con SII comparado con 20 controles sanos. En dicho estudio no se analizó específicamente la diferencia entre SII-PI y SII-NoPI pero sí el SII de aparición aguda, que presentaron menor número de macrófagos en comparación con aquellos con SII de aparición global¹¹⁵. Es probable que el grupo de aparición aguda corresponda a SII-PI, pero no lo podemos concluir. Previamente otro estudio del mismo grupo en Holanda no solo habían encontrado menor número de mastocitos en biopsias de recto y colon descendente en SII, sino también una disminución en la liberación de triptasa, en comparación con los controles⁹¹. Finalmente, Chang et al.¹¹⁶ no encontraron diferencias en el número de células inmunes en mucosa colónica entre pacientes con SII-NoPI y controles.

Lo anterior sugiere que en un grupo de pacientes con SII existe un incremento en LIE, mastocitos y células enterocromafines en la mucosa intestinal, lo cual parecer ser más frecuente en aquellos con SII-D. Sin embargo, no se puede determinar si esta inflamación de bajo grado es propia del SII-PI o SII-NoPI.

5. Alteraciones en la función intestinal en el síndrome de intestino irritable, con relación a síndrome de intestino irritable-postinfeccioso, SPB y/o alteraciones de la microbiota

- Las evidencias sugieren que las diferencias en la composición de la microbiota en sujetos con SII se relacionan con

alteraciones en la sensibilidad visceral y función motora del tracto gastrointestinal (nivel de evidencia 1 b, recomendación grado A).

- La presencia de microbiota metanogénica se asocia de forma significativa con el SII con estreñimiento (SII-E) (nivel de evidencia 3 a, recomendación grado B).

En la búsqueda inicial se identificaron 8 artículos^{22,23,35,60,94,121-123} relacionados con la función intestinal, y 3 artículos adicionales^{104,124,125} se identificaron por otras fuentes (tabla 6). Las evidencias sugieren que los cambios de la microbiota en los pacientes con SII influyen sobre la sensibilidad visceral y la motilidad gastrointestinal, especialmente a nivel antroduodenal y colorrectal^{22,23,35,60,94,121-126}. En cuanto a las alteraciones sensoriales, los estudios han mostrado que algunos pacientes con SII y disbiosis (SII-PI y SII con SPB) desarrollan hipersensibilidad rectal, uno de los hallazgos fisiopatológicos más característicos del SII⁹⁴.

Por otra parte, varios estudios han descrito que los pacientes con SII-PI tienen un tránsito colónico más acelerado. Por ejemplo, Gwee et al.⁹⁴ demostraron que sujetos con antecedente de gastroenteritis y SII tuvieron un tránsito colónico más acelerado que un grupo control de sujetos sanos (mediana de tránsito colónico de 34.4 vs 55.2 min, $p=0.01$). En contraste, Yu et al.³⁵ encontraron que el tiempo de tránsito orocecal se correlaciona con el subtipo de SII. Así pues, en pacientes con SII-E el tránsito orocecal es más prolongado que en pacientes con SII-D ($p=0.0023$).

Además, en pacientes con SII y evidencia de SPB se han descrito alteraciones en el número y en la frecuencia de la fase III del complejo motor migratorio (CMM)^{22,23,121}. Por ejemplo, Pimentel et al., en un grupo de pacientes con SII de acuerdo con los criterios de Roma I y SPB con base en la PAL positiva, demostraron que el número de eventos de la fase III del CMM fue menor en pacientes con SII y SPB que en controles sanos (0.7 vs 2.2, $p<0.001$), al igual que la duración de la fase III (305 vs 428 s, $p<0.001$)¹²¹.

Múltiples estudios plantean que los pacientes con SII tienen cambios cualitativos en la flora colónica, y por ejemplo se describe que existen pacientes que pueden desarrollar proliferación de especies bacterianas que producen más gas, específicamente metano. La presencia de flora metanogénica en pacientes con SII se ha asociado con un tránsito colónico más lento, hiposensibilidad rectal y la presencia de alteraciones de la motilidad intestinal¹²²⁻¹²⁵. Recientemente, Jeffery et al.⁶⁰, en un análisis de la microbiota de pacientes con SII mediante la técnica de pirosecuenciación, demostraron que 17 taxas se asociaron con un tránsito colónico lento (incluyendo las de los siguientes filotipos: *Euryarchaeota*, las de la clase: *Metanobacterias* y las de las familias: *Metanobacteriaceae* y *Desulfobacteriaceae*). De igual forma se describe que la presencia de *Proteobacterias* se asocia con un incremento en el umbral del dolor durante la distensión rectal, evaluado mediante barostato. Así mismo, se han reportado la primeras evidencias en SII, de detección de niveles distintos de ácido acético, ácido propiónico y ácidos grasos totales. Los niveles más altos se asociaron al SII de peor pronóstico.

En resumen, las evidencias sugieren que cambios en la composición de la microbiota o su inestabilidad (disbiosis) influyen en la fisiología gastrointestinal produciendo

Tabla 6 Alteraciones de la fisiología colónica en relación con el SII-PI, SIBO y alteraciones de la microbiota

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Kunkel et al., Dig Dis Sci, 2011 ¹²⁴	EE. UU.	Revisión sistemática + metaanálisis de casos y controles	SII criterios no reportados CH4+ vs CH4-	319 vs 958	Relación de CH4+ con estreñimiento	CH4, estreñimiento: RM 3.51 (IC 95% 2.00-6.16); SII-E: RM 3.60 (IC 95% 1.61-8.06)	3a
Gwee et al., Gut, 1999 ⁹⁴	Gran Bretaña	Casos y controles	SII Roma I PI expuestos a GE vs sin SII expuestos a GE vs sanos	94 vs 22 vs 72	Cuestionario de síntomas, HAD, Bx de recto, distensión rectal con jeringa, tránsito colónico con marcadores radioopacos	Tránsito colónico SII-PI < sanos; hipersensibilidad e hiperreactividad rectal, SII-PI > sanos	3b
Pimentel et al., Dig Dis Sci, 2002 ¹²¹	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma I + SPB vs sanos	68 vs 30	PAL, manometría AD	Fase III del CMM, número de eventos SII: 0.7 vs controles: 2.2, (p < 0.000001); duración, SII: 305 vs controles: 428 s (p < 0.001)	3b
Pimentel et al., Dig Dis Sci, 2003 ¹²²	EE. UU.	Casos y controles	Sujetos sometidos a prueba de aliento EII vs Roma I SII (SII-E, SII-D)	78 vs 296 (120, 111)	PAL, cuestionario de síntomas	Metano+: > gravedad de síntomas en SII-E (p < 0.05) y < SII-D (p > 0.001). Metano+, SII-E: 52.3% vs SII-D: 0 (p < 0.001)	3b
Posserud et al., Gut, 2007 ²²	Suecia	Casos y controles	SII Roma II vs controles	162 vs 26	PAL, cultivo de aspirado duodenal, Bx duodenal, manometría AD	Dismotilidad, SII con: 86% vs sin SPB: 39% (p = 0.02); N de fases III del CMM, SPB: mediana 0.6 (rango 0-1.8) vs 1.2 (0-4)/3 h, (p = 0.08)	3b
Grover et al., Neurogastroenterol Motil, 2008 ²³	EE. UU.	Casos y controles	SII Roma II vs sanos	158 vs 34	PAS y CH4, barostato, manometría colónica (IM), IBS-QOL y IBS-SS	Los pacientes con SII tuvieron un incremento en el IM posterior a la distensión rectal comparado con CS. No hubo diferencia entre SII con SPB y SII sin SPB. Los productores de CH4 tuvieron un mayor umbral sensitivo para la urgencia para evacuar (28 vs 18 mmHg, p < 0.05) y mayor IM (461 vs 301.45, p < 0.05) comparado con los sujetos con SII sin SPB	3b

Tabla 6 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudio	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	n	VARIABLES de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Park et al., Gut and Liver, 2009 ¹²⁶	Corea del Sur	Casos y controles	SII Roma II vs sanos	38 vs 12	PAL, permeabilidad intestinal con PEG	Permeabilidad intestinal, SII: 0.82 ± 0.09 vs controles: 0.41 ± 0.05 , ($p < 0.05$); SII con: 0.90 ± 0.13 vs sin SPB: 0.80 ± 0.11 ($p > 0.05$)	3b
Jeffery et al., Gut, 2012 ⁶⁰	Irlanda y Suecia	Casos y controles	SII Roma II vs sanos	37 vs 20	Microbiota mediante pirosecuenciación en materia fecal, tránsito colónico con marcadores radioopacos, baróstato rectal	Microbiota y TL (phyllum: <i>Euryarchaeta</i> , clase: <i>Metanobacterias</i> y familias <i>Metanobacteriaceae</i> y <i>Desulfohalobiaceae</i>). Relación de <i>Firmicutes</i> : <i>Bacteroides</i> con dolor y distensión rectal, SII > controles	3b
Furnari et al., J Gastrointes Liv Dis, 2012 ¹²⁵	Italia	Casos y controles	Pacientes sometidos a GBT SII basado en síntomas vs sanos	629 vs 40	PAG (H2 y CH4), diario de síntomas	CH4, SII-E: 32.3% vs controles: 30% ($p > 0.05$); estreñimiento: 27.4% vs diarrea: 17.1%, ($p < 0.001$); producción de CH4 (ppm), EF vs controles ($p = 0.04$), vs diarrea ($p = 0.002$)	3b
Yu et al., Gut, 2010 ³⁵	Canadá	Serie de casos	SII Roma II	40	PAL, tránsito orocecal con gammagrafía Tc 99	Tránsito orocecal, SII: 7,167 min (rango 10-220 min); SII-E vs SII-D: > 2.2 veces, ($p = 0.0023$)	4

Los estudios están organizados de mayor a menor nivel de evidencia, y dentro de las mismas en orden progresivo de año de publicación.

CH4: metano; CMM: complejo motor migratorio; CS: controles sanos; D: diarrea; E: estreñimiento; EF: estreñimiento funcional; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; H2: hidrógeno espirado; HAD: cuestionario ansiedad y depresión hospitalaria; IBS-QOL: cuestionario de calidad de vida IBS-QOL; IBS-SS: cuestionario de severidad de SII; IC: intervalo de confianza; IM: índice de motilidad; PAG: prueba de aliento con glucosa; PAL: prueba de aliento con lactulosa; PAS: prueba de aliento con sacarosa; ppm: partes por millón; PEG: polietilenglicol; RM: razón de momios; SII: síndrome de intestino irritable; SPB: sobrepoblación bacteriana; TL: tránsito lento; TN: tránsito normal.

anormalidades de la sensibilidad visceral y motilidad gastrointestinal. Sin embargo, se requiere de más estudios para determinar el efecto de la microbiota sobre dichas alteraciones sensitivas y motoras. Por otra parte, se desconoce si estas alteraciones contribuyen a la generación de síntomas o son consecuencia de trastornos primarios de la motilidad. Finalmente, hay que destacar que existen otros factores que influyen en la microbiota de los pacientes con SII, como el tipo de dieta (p. ej., FODMAPS: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) y el uso de antibióticos.

6. Antimicrobianos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

- *En pacientes con SII-NoE, la rifaximina en dosis de 400 mg TID por 10 días o 550 mg TID por 14 días es superior al placebo en la respuesta adecuada de los síntomas globales del SII y en distensión abdominal. Además mejora el dolor y el malestar abdominal, así como la consistencia de las evacuaciones sueltas/liquidadas durante el tratamiento y hasta por 10 semanas postratamiento* (nivel de evidencia 1 b, recomendación grado A).
- *La rifaximina en dosis de 400 mg TID por 7 días puede negativizar la PAL en aproximadamente la mitad de los pacientes con SII, lo cual se asocia con una reducción en la severidad de los síntomas del SII* (nivel de evidencia 4, recomendación grado C).
- *La frecuencia de eventos adversos es similar entre la rifaximina y el placebo, siendo los más frecuentes: cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, náuseas, nasofaringitis, diarrea y dolor abdominal* (nivel de evidencia 1 b, recomendación grado A).
- *En los pacientes que requieren retratamiento con rifaximina, la efectividad parece ser similar a la presentada con el primer tratamiento; sin embargo, se requieren más estudios para determinar la efectividad del retratamiento y el intervalo para realizarlo* (nivel de evidencia 4, recomendación grado C).
- *Se requieren estudios para evaluar la efectividad y la seguridad de la rifaximina a largo plazo en SII* (nivel de evidencia 5, recomendación grado D).

Se identificaron 20 artículos que analizaron la antibioticoterapia en SII, 5 revisiones^{15,127-130} y 15 artículos originales^{18,33,131-143}, todos estudios en adultos, excepto uno solo en población pediátrica¹³⁵. Posteriormente se identificó un artículo original adicional que había sido publicado en diciembre de 2013³⁷ (tabla 7).

Dos antibióticos han sido estudiados primordialmente en SII: rifaximina y neomicina. La rifaximina es un antibiótico semisintético, análogo de la rifamicina, diseñado para tener poca absorción gastrointestinal. Inhibe la síntesis bacteriana de RNA al unirse a la subunidad β de la RNA polimerasa dependiente del DNA bacteriano¹⁴⁴. Tiene una absorción menor del 0.4%, lo cual lo hace casi por completo un antibiótico de acción luminal y la mayoría se excreta en la materia fecal sin cambios. Posee actividad de amplio espectro contra enteropatógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios^{145,146}, con baja probabilidad de

resistencia bacteriana^{147,148}. In vitro induce el CYP3A4 pero tiene casi nula interacción con otros medicamentos¹²⁹.

En las revisiones seleccionadas^{15,127-131} se ha recomendado que un ciclo corto de antibióticos no absorbibles como la rifaximina puede mejorar los síntomas globales del SII¹³¹. Una revisión sistemática con solo 3 artículos originales del tratamiento con rifaximina en SII con o sin SPB concluyó que la rifaximina en dosis de 400 mg BID por 7 a 10 días mejora los síntomas del SII independientemente de la presencia o no de SPB¹²⁹. Posteriormente, 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis publicadas con 2 años de diferencia y 10 veces más el número de pacientes tratados con rifaximina vs placebo en la segunda, concluyeron con buen nivel de evidencia que el antibiótico en dosis de 400 a 550 mg de 2 a 3 veces/día fue 2 veces superior al placebo en la mejoría de los síntomas del SII^{15,127}. Además, la rifaximina mostró una ganancia terapéutica de 9.8 sobre el placebo y un número necesario de tratar (NNT) de 10.2 para la mejoría global del SII y valores muy similares para la mejoría de la distensión abdominal^{15,127}. Por otra parte, una revisión sistemática sobre el tratamiento de la distensión abdominal concluyó que la rifaximina fue superior al placebo en la proporción de pacientes con SII-NoE que reportaron mejoría de la distensión abdominal subjetiva¹²⁹.

En cuanto a los artículos originales, estos han analizado tanto la rifaximina como la neomicina, pero también algunos otros antibióticos. Sin embargo, los estudios comprenden diferentes tipos de diseño desde estudios retrospectivos, series de casos, estudios aleatorizados controlados con placebo u otros antibióticos y diferentes dosis. Por ejemplo, en rifaximina se ha estudiado desde 200 mg QID¹³⁷, 400 mg BID o TID por 7 a 14 días, hasta 550 mg TID por 14 días¹⁵. Así mismo, las variables de desenlace que se estudiaron fueron muy diferentes en cada uno de los estudios desde la mejoría global del SII o mejoría de síntomas secundarios como dolor y/o distensión abdominal subjetiva, o la frecuencia y consistencia de las evacuaciones^{131,132,134}. También se ha evaluado el efecto de la rifaximina sobre la PAG^{136,137} o la PAL³³. Estas diferencias en los estudios dificultan el llegar a una conclusión. Sin embargo, las mejores evidencias provienen de los recientes Target 1 y 2 de Pimentel et al.¹³⁴, con más de 1,200 pacientes entre los 2 estudios. En estos se demostró que la rifaximina en dosis de 550 mg TID por 14 días en pacientes con SII-NoE mediante los criterios de Roma II resultó en una mayor proporción con mejoría adecuada de los síntomas del SII, distensión abdominal, intensidad de síntomas diarios, dolor abdominal y consistencia de las evacuaciones¹³⁴. En el seguimiento a 10 semanas postratamiento, la mejoría adecuada definida como el reporte subjetivo de mejoría de los síntomas en al menos una de cada 2 semanas, la rifaximina se mantuvo significativamente superior al placebo. Es de notar que previamente se había reportado que en dosis menores, como 400 mg BID o TID por 10 días, también la rifaximina es superior al placebo en el porcentaje de pacientes que presenta mejoría global del SII^{131,132}. En cuanto a los efectos secundarios, en el Target 1 y 2, que son los estudios más grandes, se encontraron en frecuencia similar al placebo (1.6% con rifaximina y 2.4% con placebo), siendo en orden de frecuencia la cefalea, seguida de infecciones del tracto respiratorio, dolor abdominal, náuseas y diarrea, principalmente¹³⁴.

Tabla 7 Antibioticoterapia en el SII

Autor, revista, año	País	Tipo de estudios	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	Tratamiento dosis	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Rezaie et al., Arch Med Sci, 2010 ¹²⁷	Irán	Revisión sistemática + metaanálisis	SII cualquier criterio	Rifa 400 mg vs Pb <i>BID-TID</i> × 7-10 días	80 vs 74	Eficacia de antibióticos en SII	Rifa superior al Pb, respuesta clínica en SII: RR=2.04 (IC 95% 1.23-3.40, p=0.0061); respuesta de síntomas: RR=2.06 (IC 95% 1.3-3.27, p=0.002)	1a
Menees et al., Am J Gastroenterol, 2012 ¹⁵	EE. UU.	Revisión sistemática + metaanálisis	SII cualquier criterio	Rifa 400-550 mg vs Pb <i>BID-TID</i> × 10-14 días	895 vs 908	Eficacia y seguridad de rifa en SII	Mejoría global, rifa superior al Pb: RM = 1.57, IC 95%: 1.22-2.01; ganancia terapéutica: 9.8, NNT: 10.2; distensión abdominal: RM = 1.55, IC 95%: 1.23-1.96; ganancia terapéutica: 9.9; NNT: 10.1; eventos adversos: rifa = Pb	1a
Schmulson, Chang Aliment Pharmacol Ther, 2011 ¹²⁹	México, EE. UU.	Revisión sistemática	Distensión abdominal, cualquier criterio	Rifa 400-550 mg vs Pb <i>BID-TID</i> × 7-14 días	704 vs 708	Efectividad en distensión abdominal	Rifa es efectiva en la mejoría de distensión abdominal en SII-No E	1a
Fumi, Trexler, Ann Pharmacol, 2008 ¹²⁸	EE. UU.	Revisión sistemática	SII cualquier criterio, con o sin SPB	Rifa 400 mg vs Pb <i>BID-TID</i> × 7-10 días	113 vs 30	Efectividad de rifa en síntomas del SII	Rifa mejora clínicamente a un tercio de los pacientes con SII, particularmente si tienen SPB	2a
Kwon et al., Korean J Gastroenterol, 2011 ¹³⁰	Corea del Sur	Revisión	SII Roma I o II	Rifa, neo, otros antibióticos, controles	127 44 61 63	Consenso basado en evidencias y método Delphi	Un ciclo corto de antibióticos no absorbibles (rifa o neo) puede mejorar los síntomas globales del SII, en particular en SII-D	3
Scarpellini et al., Aliment Pharmacol Ther, 2007 ¹³³	Italia	RCT	SPB + SII Roma II	Rifa 400 mg <i>TID</i> vs rifa 400-800-400 mg × 7 días	33 vs 30	PAG	Normalización de PAG, rifa-1200: 58% vs rifa-1600: 80% (p < 0.05)	1b
Pimentel et al., New Eng J Med, 2011 ¹³⁴	EE. UU.	RCT	SII-No E Roma II	Rifa 550 mg vs Pb, <i>TID</i> × 14 días, seguimiento × 10 semanas; 2 estudios	Target 1, 309 vs 314; Target 2, 315 vs 320	% mejoría adecuada de síntomas globales en 2/4 semanas (semanas 3-6), intensidad diaria de síntomas	Mejoría adecuada, rifa: 40.7 vs Pb: 31.7, (p < 0.001); distensión abdominal, rifa: 40.2 vs Pb: 30.3 (p < 0.001); intensidad diaria (síntomas globales, dolor abdominal, distensión, consistencia de evacuaciones), rifa > Pb (todas significativas)	1b

Tabla 7 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudios	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	Tratamiento dosis	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Pimentel et al., Am J Gastroenterol, 2003 ¹⁸	EE. UU.	RCT	SII Roma I	Neo 500 mg vs Pb BID × 7 días	55 vs 56	Mejoría > 50% en puntaje compuesto (dolor, diarrea, estreñimiento), normalización del hábito intestinal	Mejoría > 50%, neo: 35.0 ± 5.0% vs Pb: 11.4 ± 9.3% (p < 0.05); hábito intestinal, neo: 40.1 ± 5.3% vs Pb: 15.1 ± 3.6% (p < 0.001); SII + PAL, mejoría > 50%, neo: 35.4 ± 5.6% vs Pb: 3.7 ± 10.6% (p < 0.01)	2b
Pimentel et al., Dig Dis Sci, 2006 ¹³⁸	EE. UU.	RCT	SII-E Roma I	Neo 500 mg vs Pb BID × 10 días	20 vs 19	% de mejoría global, estreñimiento y dolor abdominal, mejoría de estreñimiento en CH4+	Mejoría global, neo: 36.7 ± 7.9 vs Pb: 5.0 ± 3.2% (p < 0.001); estreñimiento, neo: 32.6 ± 9.9% vs 18.7 ± 7.2% (p = 0.26); CH4+, neo: 44.0 ± 12.3% vs Pb: 5.0 ± 5.1%, (p = 0.05)	2b
Pimentel et al., Ann Intern Med, 2006 ¹³¹	EE. UU.	RCT	SII Roma I	Rifa 400 mg vs Pb TID × 10 días y seguimiento × 10 semanas	43 vs 44	Mejoría global, síntomas secundarios (dolor, distensión, diarrea, estreñimiento)	Mejoría global, rifa: 36.40 ± 31.46% vs Pb: 21.00 ± 22.08% (p < 0.020); solo la distensión mejoró (p < 0.010)	2b
Sharara et al., Am J Gastroenterol, 2006 ¹³²	Líbano	RCT	Distensión y flatulencia -Subgrupo SII Roma II	Rifa 400 mg vs Pb, BID × 10 días y seguimiento × 10 días	37 vs 30	Mejoría global subjetiva (dolor, distensión, número, frecuencia evacuaciones, sensación de evacuación incompleta)	A los 10 días, mejoraron con rifa: 40.5% vs Pb: 18.2% (p = 0.04); a 10 días de seguimiento, mejoraron con rifa: 27.0 vs Pb: 9.1% (p = 0.05)	2b
Collins, Lin, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011 ¹³⁵	EE. UU.	RCT	Niños con CAP Roma II -Subgrupo SII	Rifa 550 mg vs Pb TID × 10 días y seguimiento × 2 semanas	26 vs 15	Síntomas (distensión, gas, evacuación incompleta, dolor, diarrea, estreñimiento, urgencia, moco, pujo, incontinencia) VAS: 0-10, PAL	Síntomas, rifa = Pb; normalización de LBT, rifa: 80% vs Pb: 86%	2b

Tabla 7 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudios	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	Tratamiento dosis	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Cuoco et al., Minerva Gastroenterol Dietol, 2006 ¹³⁶	Italia	Serie de casos	SII síntomas y +GBT	Rifa 400 mg <i>TID</i> × 14 días	23	PAG y síntomas postratamiento vs basal	PAG, normalizó en 82.6% ($p < 0.01$); síntomas del SII desaparecieron en el 42% ($p < 0.05$); mejoría de diarrea, meteorismo y dolor abdominal (todas: $p < 0.05$)	4
Majewski et al., Adv Med Sci, 2007 ¹³⁷	EE. UU.	Serie de casos	SII Roma II y +GBT	Rifa 200 mg <i>QID</i> × 30 días	8	Mejoría global (frecuencia evacuaciones, dolor, distensión, gas) y PAG	Rifa normalizó síntomas en 7 pacientes y GBT en 6 pacientes	4
Morken et al., Scand J Gastroenterol, 2009 ¹³⁹	Suecia	Serie de casos	SII-D Roma II posterradicación de giardias	Rifa 200 mg <i>TID</i> × 8 días + metro 400 mg <i>BID</i> × 10 días vs flora fecal viva instilada en duodeno	18 vs 10	Puntaje de síntomas (náuseas, dolor, distensión, diarrea, estreñimiento, anorexia) y H+ por PAL	Síntomas, rifa + metro: tendieron a disminuir a las 4 semanas ($p = 0.07$); flora fecal: disminuyeron a las 7 semanas ($p = 0.0009$) manteniéndose 12 meses después; H+, rifa: disminuyó a 90-120 min, flora fecal: sin cambios, no hubo comparación entre los grupos	4
Weinstock et al., Dig Dis Sci, 2008 ¹⁴⁰	EE. UU.	Serie de casos	SII síntomas y +LBT y síndrome de piernas inquietas	Rifa 400 mg, <i>TID</i> × 10 días. Luego tegaserod 3 mg + cinc 200 mg + probiótico, <i>QD</i> × 30 días	13	N con mejoría de global de síntomas y % de mejoría de síntomas individuales	Mejoría mayor del 80%: en 10 pacientes; resolución completa: en 5; dolor abdominal: 74%; diarrea: 73%; distensión: 70%; llenura posprandial: 65%; estreñimiento: 64%; flatulencia: 47%	4
Yang et al., Dig Dis Sci, 2008 ¹⁴¹	EE. UU.	Serie de casos	SII Roma I y +LBT	Rifa 400 mg <i>TID</i> , neo, otros: doxiciclina, augmentin	84, 24, 61	% de Respondedores (mejoría > 50%), PAL	Rifa: 68% vs neo: 38% vs otros: 44%, (ambos: $p < 0.01$); PAL normal fue predictor de la respuesta: 81% de respondedores, ($p < 0.001$)	4

Tabla 7 (continuación)

Autor, revista, año	País	Tipo de estudios	Criterios diagnósticos/Grupos de estudio	Tratamiento dosis	n	Variables de desenlace	Resultados/Conclusiones	NE
Peralta et al., World J Gastroenterol, 2009 ³³	Italia	Serie de casos	SII Roma II +LBT	Rifa 400 mg <i>TID</i> × 7 días	54	Normalización de PAL (n), intensidad de síntomas (Likert 0-4)	Normalización de PAL: 52, intensidad de síntomas, PAL-: 2.3 ± 0.6 vs 0.9 ± 0.8 (p = 0.003), PAL+: sin cambios	4
Pimentel et al., Gastroenterol Hepatol (NY), 2009 ¹⁴²	EE. UU.	Serie de casos	SII criterios no especificados y SPB (LBT) + resolución de síntomas	Erit 50mg, teg 2-6 mg, erit seguida de teg, no-tratamiento seguido de erit o teg, <i>QD</i>	42, 16, 20, 6	Tiempo hasta recurrencia (días libres de síntomas)	Erit: 138.5 ± 132.2 vs teg: 241.6 ± 162.2 (p = 0.004) vs no-tratamiento (p = 0.08); no-tratamiento seguido erit: 41.0 ± 44.8 vs seguido teg: 195.6 ± 153.3, (p = 0.06); erit seguida teg: extendió 105.8 ± 73.3 a 199.7 ± 162.9 (p = 0.04)	4
Pimentel et al., Dig Dis Sci, 2011 ¹⁴³	EE. UU.	Serie de casos	SII-No E criterios no especificados	Rifa dosis no especificada	148	N con retratamiento, % respuesta con retratamientos	1 retratamiento: 71; 2: 48; 3: 22; 4: 7; 5: 4; mejoría con primer tratamiento: 75%; mejoría subsecuente: 75; mínimo de recurrencia: 4 meses	4
Meyrat et al., Aliment Pharmacol Ther, 2012 ³⁷	Suiza	Serie de casos	Roma III	Rifa 200 mg <i>QID</i> × 14 días	106	Severidad de síntomas (Likert: 0-10) semanas 4 y 14 postratamiento y PAL a las 4 semanas (n = 64)	Síntomas 4 semanas, distensión: 5.5 ± 2.6 vs 3.6 ± 2.7, p < 0.001; flatulencia: 5.0 ± 2.7 vs 4.0 ± 2.7, p = 0.015; diarrea: 2.9 ± 2.4 vs 2.0 ± 2.4, p = 0.005; dolor abdominal: 4.8 ± 2.7 vs 3.3 ± 2.5, p < 0.001; bienestar general: 3.9 ± 2.4 vs 2.7 ± 2.3, p < 0.001; normalización de PAL: 86%	4

Los estudios están organizados de mayor a menor nivel de evidencia, y dentro de las mismas en orden progresivo de año de publicación.

BID: 2 veces al día; *CAP*: dolor abdominal crónico; *CH4*: metano; *D*: diarrea; *Erit*: eritromicina; *H+*: hidrógeno espirado; *IC 95%*: intervalo de confianza del 95%; *N*: número; *NE*: nivel de evidencia; *Neo*: neomicina; *NNT*: número necesario de tratar; *PAG*: prueba de aliento con glucosa; *PAL*: prueba de aliento con lactulosa; *Pb*: placebo; *QD*: una vez al día; *QID*: 4 veces al día; *RCT*: estudio aleatorizado controlado; *Rifa*: rifaximina; *RM*: razón de momios; *RR*: riesgo relativo; *SII*: síndrome de intestino irritable; *SPB*: sobrepoblación bacteriana; *Teg*: tegaserod; *TID*: 3 veces al día; *VAS*: escala visual análoga.

Por otra parte, la rifaximina puede negativizar la PAL en el 52% de los pacientes con SII-Roma II, y en este subgrupo mejoró la intensidad de los síntomas, pero dicho estudio no fue controlado³³, como no lo fueron los que evaluaron el efecto sobre la PAG^{136,137}. En cuanto al efecto en niños, 550 mg TID por 10 días no mostró diferencias con el placebo ni en la normalización de la PAL la cual solo se logró en el 20%¹³⁵. Lo anterior sugiere que los niños requieren probablemente dosis más altas o diferente tipo de antibiótico probablemente por una microbiota más resistente. En cuanto al retratamiento con rifaximina, solo un estudio retrospectivo analizó esta modalidad, encontrando pacientes tratados hasta 5 veces con intervalos medios de recurrencia de síntomas de 4 meses¹⁴³. La efectividad fue del 75% similar a la encontrada con el primer tratamiento. Sin embargo, se requieren estudios bien diseñados para determinar cada cuánto se puede repetir la rifaximina¹⁴³. Finalmente, no existen estudios que hayan evaluado el efecto a largo plazo de la rifaximina en SII.

En cuanto a la neomicina, es un aminoglucósido sistémico que ha sido evaluada en 2 estudios originales en SII^{18,138}, ambos aleatorizados, controlados con placebo. En dosis de 500 mg BID por 7 a 10 días en pacientes con SII en general en uno y SII-E por criterios de Roma I, la neomicina fue superior al placebo en el porcentaje que reportó mejoría de la calificación compuesta de síntomas, incluyendo dolor abdominal, diarrea, distensión y hábito intestinal, principalmente en aquellos con PAL positiva¹⁸. La neomicina solo normalizó la PAL en el 20% de los pacientes. Sin embargo, en los pacientes positivos a metano el porcentaje que reportó mejoría del estreñimiento fue 9 veces mayor con neomicina que con placebo¹³⁸. A pesar de lo anterior, las características de la neomicina lo hacen un antibiótico no ideal para el SII, debido a su absorción sistémica y su espectro de seguridad.

En cuanto a otros antibióticos, la rifaximina ha sido comparada en un estudio retrospectivo contra neomicina, doxiciclina y amoxicilina-ácido clavulánico, que fueron utilizados en el manejo del tratamiento y retratamiento de SPB en pacientes con SII¹⁴¹. Sin embargo, la efectividad de estos agentes fue menor que la de rifaximina. La eritromicina también ha sido estudiada para evaluar el número de días hasta la recurrencia de síntomas del SII luego de la negativización de la PAL, pero mostró ser mucho menos efectiva que el tegaserod¹⁴². Finalmente, la rifaximina, junto con el metronidazol, se ha evaluado en el SII postgiardiasis, pero no se puede llegar a ninguna conclusión de este estudio¹³⁹.

Financiación

Las reuniones que se llevaron a cabo para la realización de este documento, el transporte y el hospedaje fueron posibles gracias al apoyo económico de Alfa-Wasserman. Todos los autores recibieron un honorario por su participación.

Conflictos de intereses

Max Schmulson ha sido consultante para Procter and Gamble, Novartis, Schering-Plough, Alfa-Wasserman, Janssen, Nestle Ltd y Almirall. Ha sido ponente para Takeda México SA de CV, Schering-Plough, Mayoli-Spindler, Alfa-Wasserman,

Janssen y Novartis. Ha recibido fondos de investigación de Takeda México SA de CV y Nestlé Ltd.

María Victoria Bielsa ha sido consultante de Alfa-Wasserman, Takeda México SA de CV y Astra Zeneca. Ha sido ponente para Takeda México SA de CV, GlaxoSmithKline México, Mayoli-Spindler y Alfa-Wasserman.

Ramón Carmona-Sánchez es miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman y Mayoli-Spindler. Ponente para Nycomed-Takeda, Mayoli-Spindler, Asofarma y Janssen-Cilag.

Angélica Hernández ha sido consultante para Alfa-Wasserman, Astra Zeneca y ponente para Astra Zeneca, Menarini, Boston Scientific, Olympus y Ferring.

Aurelio López-Colombo ha sido consultante para Novartis y ponente para Takeda, Alfa Wasserman, Janssen y Novartis.

Yolanda López-Vidal ha sido consultante para Alfa Wasserman, ha recibido fondos de investigación y ha sido ponente de Nestlé Ltd.

Mario Peláez-Luna no tiene conflictos de intereses que declarar.

José María Remes Troche es miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman, Almirall y Janssen. Ponente para Nycomed-Takeda, Advance Medical, Endomedica, Astra-Zeneca y Bristol-Myers-Squibb. Apoyo para la Investigación por parte de Sanofi-Pasteur, Asofarma y Astra Zeneca.

José Luis Tamayo es miembro del Consejo Asesor de Alfa-Wasserman, Malloly-Spindler y Takeda. Ha sido ponente para Astra Zeneca, Malloly-Spindler, Janssen y Takeda Pharmaceuticals.

Miguel A. Valdovinos ha sido miembro de los Consejos Consultivos de Takeda, Malloly-Spindler, Almirall, Sanofi, Danone. Ha sido ponente para Takeda, Almirall, Merck, Almirall, Ferrer, Janssen, Endomédica, Novartis, Danone, y ha recibido fondos de investigación de Endostim Inc, Ferrer y Danone.

Agradecimientos

A Lenin Mejía-López por su ayuda en la contabilización de las referencias seleccionadas para la revisión. A la Ingeniera Angélica L. Serrano Ahumada, del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la UNAM, por su invaluable ayuda en la edición de este manuscrito.

Bibliografía

1. Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40:21-43.
2. Ghoshal UC, Ranjan P. Post-infectious irritable bowel syndrome: The past, the present and the future. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 3:94-101.
3. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1279-86.
4. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut.* 2013;62:159-76.

5. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: A systematic review. *J Gastroenterol.* 2011;46:421–31.
6. Ortiz-Lucas M, Saz-Peiro P, Sebastian-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: The role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:711–7.
7. Rodriguez-Fandino O, Hernandez-Ruiz J, Schmulson M. From cytokines to toll-like receptors and beyond — current knowledge and future research needs in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16:363–73.
8. Sachdev AH, Pimentel M. Antibiotics for irritable bowel syndrome: Rationale and current evidence. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:439–45.
9. Spiegel BM. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: An epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:461–9, quiz e59.
10. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, et al. Development and validation of a risk score for post-infectious irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2267–74.
11. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:958–63.
12. Bonfrate L, Tack J, Grattagliano I, et al. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: Current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:995–1009.
13. Schmulson M, Chey WD. Abnormal immune regulation and low-grade inflammation in IBS: Does one size fit all? [editorial]. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:273–5.
14. Cremonini F, Lembo A. Rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:433–40.
15. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:28–35.
16. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en: <http://www.cebmnet/index.aspx?o=5653>
17. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, et al. Abnormal breath testing in IBS: A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2441–9.
18. 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;98:412–9.
19. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:450–2.
20. Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: Comparison with 14C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1566–70.
21. Madrid AM, Defilippi CC, Defilippi GC, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional gastrointestinal diseases. *Rev Med Chil.* 2007;135:1245–52.
22. Posserud I, Stotzer PO, Bjornsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:802–8.
23. Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:998–1008.
24. Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, et al. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:962–6.
25. Law D, Pimentel M. Proton pump inhibitor therapy does not affect hydrogen production on lactulose breath test in subjects with IBS. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2302–8.
26. Park JS, Yu JH, Lim HC, et al. Usefulness of lactulose breath test for the prediction of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. *Korean J Gastroenterol.* 2010;56:242–8.
27. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, et al. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16:40–6.
28. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1059–67.
29. Yakoob J, Abbas Z, Khan R, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance contribute to irritable bowel syndrome symptomatology in Pakistan. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17:371–5.
30. Rana SV, Sharma S, Kaur J, et al. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion.* 2012;85:243–7.
31. Pimentel M, Kong Y, Park S. Breath testing to evaluate lactose intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2700–4.
32. Esposito I, de Leone A, di Gregorio G, et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on non-absorbable antibiotics. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6016–21.
33. Peralta S, Cottone C, Doveri T, et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: Experience with rifaximin. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2628–31.
34. Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Are there any predictors? *BMC Gastroenterol.* 2010;10:23.
35. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut.* 2011;60:334–40.
36. Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: Relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1321–9.
37. Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:1084–93.
38. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: A case-control study. *J Pediatr.* 2009;155:416–20.
39. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica.* 1982;5:185–94.
40. Si JM, Yu YC, Fan YJ, et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol.* 2004;10:1802–5.
41. Malinen E, Rinttila T, Kajander K, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:373–82.
42. Matto J, Maunukela L, Kajander K, et al. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome — a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005;43:213–22.

43. Maukonen J, Satokari R, Matto J, et al. Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. *J Med Microbiol.* 2006;55:625–33.
44. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007;133:24–33.
45. Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2887–92.
46. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E, et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:95.
47. Lyra A, Rinttila T, Nikkila J, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5936–45.
48. Carroll IM, Chang YH, Park J, et al. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog.* 2010;2:19.
49. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2010;55:392–7.
50. Noor SO, Ridgway K, Scovell L, et al. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:134.
51. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:512–9, e114–5.
52. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301:G799–807.
53. Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, et al. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J Med Microbiol.* 2011;60:817–27.
54. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141:1792–801.
55. Rinttila T, Lyra A, Krogius-Kurikka L, et al. Real-time PCR analysis of enteric pathogens from fecal samples of irritable bowel syndrome subjects. *Gut Pathog.* 2011;3:6.
56. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141:1782–91.
57. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, et al. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:521–30, e248.
58. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:828–38.
59. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:513–20, e246–7.
60. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012;61:997–1006.
61. Maccaferri S, Candela M, Turroni S, et al. IBS-associated phylogenetic unbalances of the intestinal microbiota are not reverted by probiotic supplementation. *Gut Microbes.* 2012;3:406–13.
62. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:31–9.
63. Kerckhoffs AP, Ben-Amor K, Samsom M, et al. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of *Pseudomonas aeruginosa* in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol.* 2011;60:236–45.
64. Malinen E, Krogius-Kurikka L, Lyra A, et al. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4532–40.
65. Schwiller-Kiuntke J, Frick JS, Zanger P, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome — a review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2011;49:997–1003.
66. Dai C, Jiang M. The incidence and risk factors of post-infectious irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:67–72.
67. Haagsma JA, Siersema PD, de Wit NJ, et al. Disease burden of post-infectious irritable bowel syndrome in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2010;138:1650–6.
68. Ji S, Park H, Lee D, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Shigella* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:381–6.
69. DuPont HL, Galler G, Garcia-Torres F, et al. Travel and travelers' diarrhea in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:301–5.
70. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut.* 2010;59:605–11.
71. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:933–9.
72. Pitzurra R, Fried M, Rogler G, et al. Irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. *J Travel Med.* 2011;18:250–6.
73. Morgan DR, Benschoff M, Caceres M, et al. Irritable bowel syndrome and gastrointestinal parasite infection in a developing nation environment. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:ID 343812.
74. Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: Historic cohort study. *Gut.* 2012;61:214–9.
75. Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:891–9.
76. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2010;138:1502–13.
77. Kim HS, Kim MS, Ji SW, et al. The development of irritable bowel syndrome after *Shigella* infection: 3 year follow-up study. *Korean J Gastroenterol.* 2006;47:300–5.
78. Porter CK, Gloor K, Cash BD, et al. Risk of functional gastrointestinal disorders in U.S. military following self-reported diarrhea and vomiting during deployment. *Dig Dis Sci.* 2011;56:3262–9.
79. Rodriguez-Fandiño O, Hernandez-Ruiz J, Lopez-Vidal Y, et al. Intestinal recruiting and activation profiles in peripheral blood mononuclear cells in response to pathogen-associated molecular patterns stimulation in patients with IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:872–e699.
80. Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, et al. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in

- North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1774–8.
81. Moss-Morris R, Spence M. To “lump” or to “split” the functional somatic syndromes: Can infectious and emotional risk factors differentiate between the onset of chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome? *Psychosom Med*. 2006;68:463–9.
 82. Schwille-Kiuntke J, Enck P, Zendler C, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome: Follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:e479–88.
 83. Soyuturk M, Akpınar H, Gurler O, et al. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1064–9.
 84. Tornblom H, Holmvalld P, Svenungsson B, et al. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: A five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:461–4.
 85. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:457–60.
 86. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:535–44.
 87. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*. 2006;131:445–50, quiz 660.
 88. Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome following water contamination. *Kidney Int Suppl*. 2009;112: S42–3.
 89. Matricon J, Meleine M, Gelot A, et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1009–31.
 90. Ortiz-Lucas M, Saz-Peiro P, Sebastian-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: The role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:637–47.
 91. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010;59:1213–21.
 92. De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, et al. Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:619–24.
 93. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, et al. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1590–5.
 94. Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut*. 1999;44:400–6.
 95. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, 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;47:804–11.
 96. O’Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:449–57.
 97. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123:1972–9.
 98. Park CH, Joo YE, Choi SK, et al. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci*. 2003;18:204–10.
 99. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*. 2003;125:1651–9.
 100. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1578–83.
 101. Barbara G, Stanghellini V, de Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693–702.
 102. Ohman L, Isaksson S, Lundgren A, et al. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:980–6.
 103. Tunc B, Filik L, Altintas E, et al. Mucosal mast cells in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2005;48:163–4.
 104. Park JH, Rhee PL, Kim HS, et al. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:71–8.
 105. Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 2007;56:203–9.
 106. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut*. 2004;53:1096–101.
 107. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2008;57: 468–73.
 108. Lee KJ, Kim YB, Kim JH, et al. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23: 1689–94.
 109. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:765–73.
 110. Bhuiyan MR, Majumder TK, Raihan AA, et al. Histopathological alterations in post-infectious irritable bowel syndrome in Bangladeshi population. *Mymensingh Med J*. 2010;19: 275–81.
 111. Kim HS, Lim JH, Park H, et al. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute *Shigella* infection — an observation in a small case control study. *Yonsei Med J*. 2010;51:45–51.
 112. Goral V, Kucukoner M, Buyukbayram H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2010;57:751–4.
 113. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: Gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:392–400.
 114. Arevalo F, Aragon V, Montes P, et al. Increase of intraepithelial lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Peru*. 2011;31:315–8.
 115. Braak B, Klooker TK, Wouters MM, et al. Mucosal immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship? *Am J Gastroenterol*. 2012;107:715–26.
 116. Chang L, Adeyemo M, Karagiannides I, et al. Serum and colonic mucosal immune markers in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:262–72.

117. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122:1778–83.
118. Salzman JL, Peltier-Koch F, Bloch F, et al. Morphometric study of colonic biopsies: A new method of estimating inflammatory diseases. *Lab Invest*. 1989;60:847–51.
119. Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJ. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: A pilot study. *Gut*. 1998;42:42–6.
120. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, et al. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52:663–70.
121. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, et al. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2639–43.
122. Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci*. 2003;48:86–92.
123. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, 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:G1089–95.
124. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, et al. Methane on breath testing is associated with constipation: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1612–8.
125. Furnari M, Savarino E, Bruzzone L, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:157–63.
126. Park JH, Park DI, Kim HJ, et al. The relationship between small-intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2009;3:174–9.
127. Rezaie A, Nikfar S, Abdollahi M. The place of antibiotics in management of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2010;6:49–55.
128. Fumi AL, Trexler K. Rifaximin treatment for symptoms of irritable bowel syndrome. *Ann Pharmacother*. 2008;42:408–12.
129. Schmulson M, Chang L. Review article: The treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1071–86.
130. Kwon JG, Park KS, Park JH, et al. Guidelines for the treatment of irritable bowel syndrome. *Korean J Gastroenterol*. 2011;57:82–99.
131. Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:557–63.
132. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:326–33.
133. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:781–6.
134. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22–32.
135. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:382–6.
136. Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006;52:89–95.
137. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: Clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci*. 2007;52:139–42.
138. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, et al. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: Subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1297–301.
139. Morken MH, Valeur J, Norin E, et al. Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1296–303.
140. Weinstock LB, Fern SE, Duntley SP. Restless legs syndrome in patients with irritable bowel syndrome: Response to small intestinal bacterial overgrowth therapy. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1252–6.
141. Yang J, Lee HR, Low K, et al. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci*. 2008;53:169–74.
142. Pimentel M, Morales W, Lezcano S, et al. Low-dose nocturnal tegaserod or erythromycin delays symptom recurrence after treatment of irritable bowel syndrome based on presumed bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009;5:435–42.
143. Pimentel M, Morales W, Chua K, et al. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2067–72.
144. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:349–58.
145. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: Pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy*. 2005;51 Suppl 1:36–66.
146. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: In vitro and in vivo antibacterial activity – a review. *Chemotherapy*. 2005;51 Suppl 1:67–72.
147. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: A nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:201–11.
148. Debbia EA, Maioli E, Roveta S, et al. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. *J Chemother*. 2008;20:186–94.