

Coadyuvantes en trastornos gastrointestinales funcionales

Monografía para uso profesional

pure
encapsulations[®]

pureencapsulations.es



Índice

1. Diagnóstico, clasificación y prevalencia de los FGID	4
Síndrome del intestino irritable	5
Dispepsia funcional	7
2. Ayudas no farmacológicas complementarias en el manejo de los FGID	8
Enzimas digestivas	8
Lactasa	9
Proteasas	10
Probióticos	11
Prebióticos	12
Glutamina	13
3. Consideraciones adicionales a la terapia convencional	14
Betaína clorhidrato	14
Vitamina B12	15
Conclusiones	16
Anexo 1 - Criterios diagnósticos para SII y DF	17
Anexo 2 - Factores contribuyentes y manejo dietético	18
Anexo 3 - Dosificaciones y precauciones	19
Bibliografía	20

Existen numerosos tipos de enfermedades digestivas, que pueden tener causas diversas. Sin embargo, son síntomas comunes a la gran mayoría de ellas el dolor abdominal, la hinchazón, la sensación de plenitud, diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos.

Para un importante porcentaje de pacientes, estos síntomas no se correlacionan con ninguna anomalía estructural u orgánica.

Los trastornos gastrointestinales funcionales (FGID por sus siglas en inglés) son un grupo de trastornos caracterizados por síntomas gastrointestinales crónicos (dolor abdominal, disfagia, dispepsia, diarrea, estreñimiento e hinchazón) en ausencia de patología demostrable en las pruebas convencionales.

La presencia de FGID a menudo se asocia con dolor crónico y alta carga emocional para el paciente, que no recibe un diagnóstico porque "no saben qué es lo que está causando sus síntomas", lo que hace que la calidad de vida de estas personas sea baja.

Históricamente, se definieron como condiciones que no tenían una base orgánica, pero esta definición ha evolucionado con la creciente comprensión y ahora sabemos que **surgen debido a alteraciones en la comunicación cerebro-intestino**, con síntomas gastrointestinales como alteración de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteración de la función mucosa e inmune, alteración de la microbiota intestinal y procesamiento alterado del sistema nervioso central.

Para su diagnóstico y clasificación se emplean criterios basados en los síntomas mediante la aplicación de los **criterios Roma IV** y su tratamiento actual solo se enfoca en aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Esto puede incluir cambios en la dieta, manejo del estrés, medicamentos para controlar los síntomas específicos y terapia psicológica en casos donde los factores emocionales desempeñen un papel importante.

Todavía hoy en día, las herramientas terapéuticas para el manejo de estos trastornos logran resultados mediocres.

1. Diagnóstico, clasificación y prevalencia de los FGID

La Fundación Roma es una organización independiente sin fines de lucro dedicada a apoyar la creación de datos científicos e información educativa para ayudar a diagnosticar y tratar los FGID (Rome Foundation, 2023) .

Desde 1990 la Fundación Roma ha desarrollado **criterios diagnósticos estandarizados** que se han actualizado a lo largo del tiempo, reconociendo la complejidad de estos trastornos. Así, los vigentes criterios Roma IV, publicados en 2016, entienden estas condiciones como trastornos de la interacción intestino-cerebro, reconociendo así el papel que los factores biológicos, psicológicos y sociales juegan en su fisiopatología.

Los criterios de diagnóstico Roma IV incluyen 33 FGID categorizados en ocho grupos:

1. Trastornos esofágicos.
2. Trastornos gastrointestinales .
3. Trastornos intestinales.
4. Dolor gastrointestinal de trastornos mediados centralmente.
5. Trastornos de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi.
6. Trastornos anorrectales.
7. Trastornos GI funcionales en la infancia.
8. Trastornos GI funcionales en adolescentes.

Los criterios de diagnóstico ROMA IV para los trastornos que revisamos en esta literatura pueden consultarse en la página web de la fundación (<https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>) y en el Anexo 1.

Estos criterios tienen limitaciones en la práctica clínica diaria, pues su estricta aplicación puede excluir a pacientes que, sin cumplir exactamente todos los criterios o bien presentar simultáneamente dos o más FGID, podrían ser tratados de manera similar. Es necesario señalar que estos criterios se desarrollaron como una herramienta para facilitar la identificación del paciente con fines de estudios clínicos. En la práctica, estos criterios solo tienen una sensibilidad modesta pero una alta especificidad.

Las **enfermedades gastrointestinales funcionales** son muy prevalentes en todo el mundo y representan un uso y gasto considerable de los recursos de atención médica a la vez que afectan a la calidad de vida y la productividad de los pacientes. Suponen aproximadamente el 12% de la carga de trabajo en atención primaria y el 30% de las consultas ambulatorias de gastroenterología (Fikree, 2021).

En un estudio multinacional a gran escala llevado a cabo por la Fundación Roma en 2020 se estimó que **más del 40% de la población mundial tiene al menos un FGID**. La prevalencia de tener cualquier FGID es mayor entre las mujeres que entre los hombres y suele disminuir con la edad, siendo menor a partir de los 50 años. Así mismo, la prevalencia puede variar en diferentes poblaciones y regiones (Sperber & al, 2021).

Para España, las tasas de prevalencia para 5 diagnósticos gastrointestinales funcionales principales seleccionados (Roma IV) y para cualquier FGID que arrojó dicho estudio, están recogidas en la siguiente tabla (Figura 1):

N	Cualquier FGID	Dispepsia Funcional	Síndrome Intestino Irritable	Estreñimiento Funcional	Diarrea Funcional	Hinchazón Funcional
2072	43.7 (41.6–45.9)	7.4 (6.3–8.5)	4.2 (3.4–5.1)	12.8 (11.4–14.3)	4.8 (3.9–5.7)	3.4 (2.6–4.2)

Figura 1. Tasa de prevalencia de FGID en España (extraído de <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>)

De todos los FGID, el **Síndrome del Intestino Irritable y la Dispepsia Funcional** generan un alto número de consultas por parte de los pacientes.

Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional con síntomas que incluyen dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales (diarrea, estreñimiento o alternancia entre ambos) y distensión abdominal, sin causa orgánica. Afecta **entre el 5 y el 10% de la población mundial**, con una mayor afectación en mujeres e individuos menores de 50 años y con un curso crónico con periodos de recaída y remisión (Ford A. C., 2020).

SII se clasifica en 4 subtipos en función de los hábitos intestinales predominantes: SII con predominio de diarrea (SII-D), SII con predominio de estreñimiento (SII-E), SII mixto con alternancia de diarrea y estreñimiento (SII-M) y SII no clasificado (SII-NC) (Anexo 1).

La naturaleza de los síntomas del SII no puede explicarse por un evento fisiológico o patológico único y se acepta que diferentes anomalías biológicas y celulares pueden causar alteraciones en la modulación intestino-cerebro a lo largo del tiempo, lo que termina traducándose en dolor y un patrón de heces alterado. La patogénesis se ha relacionado con anomalías en la motilidad intestinal, permeabilidad intestinal, sensación visceral, inflamación de bajo grado, interacciones alteradas de cerebro a intestino y de intestino a cerebro, y angustia psicosocial (primaria o secundaria) (Figura 2).

Se ha observado agregación familiar para SII, lo que sugiere un componente genético (Waehrens, 2015), como la mutación de SCN5A, que pertenece a una familia de genes que proporcionan instrucciones para producir canales de sodio.

Muchos pacientes con SII tienen **factores psicológicos coexistentes**. La ansiedad, la depresión o el estrés pueden alterar el funcionamiento del eje cerebro intestino (Dinan, 2017). Se cree que las personas que

en etapas tempranas de la vida sufren efectos adversos como traumas o abusos sufren SII con mayor frecuencia y con sintomatología más intensa (Park, 2016) y hasta el 75% de los pacientes con síntomas de SII generalmente tienen ansiedad o depresión coexistentes (Sibelli, 2016).

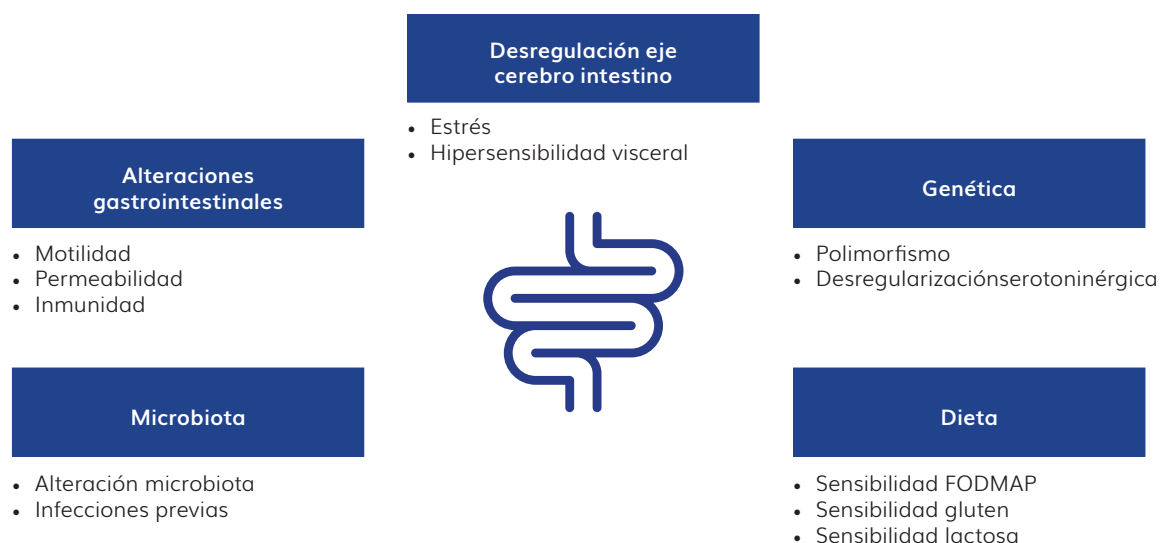


Figura 2: Fisiopatología de Síndrome del Intestino Irritable

Múltiples situaciones pueden alterar la permeabilidad celular y la función barrera intestinal, lo que se traducirá en respuesta inmune alterada e inflamación crónica:

- **Infecciones gastrointestinales:** Aproximadamente 1 de cada 10 pacientes que desarrollan SII tiene antecedentes de infección entérica previa y hasta el 36% de los casos de gastroenteritis son seguidos de síntomas de SII persistentes. Puede explicarse en base a la inflamación de la mucosa, alteraciones en la inmunidad de la mucosa y el sistema nervioso entérico, así como con una modificación de la microbiota intestinal (Spiller, 2009).
- **Anomalías enzimáticas y mala digestión de alimentos:** Muchos pacientes informan que determinados tipos de alimentos desencadenan los síntomas del SII. Los oligosacáridos, monosacáridos, disacáridos y polioles fermentables (FODMAP) pueden exacerbar los síntomas y la sensación de distensión en pacientes con SII debido a sus efectos fermentativos y osmóticos (Major, 2017). Así mismo, la intolerancia al gluten no celíaca podría desempeñar un papel en algunos pacientes. Una proporción de pacientes con SII que no tiene marcadores de la enfermedad celíaca parece tener una mejoría en los síntomas después de la retirada del gluten de su dieta (Elli L, 2016) y aunque la prevalencia de malabsorción a lactosa es similar en pacientes con SII y población sana, la intolerancia a la lactosa es común en estos pacientes (Varjú, 2019).
- **Alteraciones en el microbioma:** Los pacientes con SII tienen trastornos cuantitativos y cualitativos de la microbiota intestinal. Se observa una disminución o incluso falta de lactobacilos y principalmente bifidobacterias, las especies beneficiosas capaces de modular el sistema inmune (Bhattarai, 2017). Otro posible factor que contribuye a los signos y síntomas del SII es el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (Sroka, 2022).

Con el tiempo, a medida que los nervios aferentes sensoriales y los nervios eferentes reguladores se activan repetidamente, la percepción del dolor periférico y central, así como la motilidad intestinal y otras funciones, pueden verse alteradas.

El establecimiento de una óptima relación entre médico-paciente, con información sobre la naturaleza de la afección, el diagnóstico y las opciones de manejo de los síntomas, es fundamental para el tratamiento del SII. Las medidas higiénico-dietéticas sobre alimentación y estilo de vida son el primer paso en el manejo del SII, incluyendo dieta baja en FODMAP, lactosa y/o gluten en caso necesario, así como el uso de fibra soluble / probióticos. El tratamiento farmacológico en pacientes que no respondan a las medidas higiénico-dietéticas, se establece en base a la sintomatología y agrupa laxantes, espasmolíticos, loperamida, antidepresivos... con resultados dispares y mediocres.

Dispepsia funcional

La dispepsia funcional (DF) es un trastorno común de origen gastroduodenal, con síntomas de dolor epigástrico, ardor, plenitud postprandial o saciedad temprana, sin explicación estructural.

Los criterios de Roma IV dividen la dispepsia funcional en dos subgrupos, el **síndrome de dolor epigástrico (EPS)** y el **síndrome de angustia postprandial (PDS)**, basado en los síntomas predominantes (Anexo 1).

Los síntomas del PDS de plenitud molesta y saciedad temprana se manifiestan después de la ingestión de comidas, mientras que los síntomas de dolor y ardor de EPS no necesariamente se asocian con el consumo de alimentos, y de hecho pueden estar presentes con el ayuno o pueden mejorar después de una comida (Sayuk, 2020).

Tradicionalmente la DF se ha relacionado con alteraciones en la fisiología gástrica, incluidos retrasos en el vaciamiento gástrico, acomodación fúndica anormal e hipersensibilidad visceral a la distensión gastroduodenal. Nuevamente, la fisiopatología de la DF es compleja, multifactorial y sigue sin estar claramente definida, considerándose que son varios los mecanismos fisiopatológicos que, de forma colectiva, contribuyen al desarrollo de DF. La modulación central anormal (cerebro a intestino) y la señalización sensorial visceral hiperactiva (intestino a cerebro) pueden estar involucradas en la fisiopatología de la DF, y estas vías probablemente se activan o modulan a través de factores psicológicos y la respuesta al estrés (Wauters, 2020) (Figura 3).

Los factores con relaciones documentadas con la dispepsia funcional incluyen:

- Procesos inflamatorios.
- Infecciones gastrointestinales.
- Anomalías de la motilidad gastroduodenal.
- Hipersensibilidad visceral.
- Sensibilidad alimentaria.
- Alteraciones a lo largo del eje cerebro-intestino.
- Factores psicológicos.

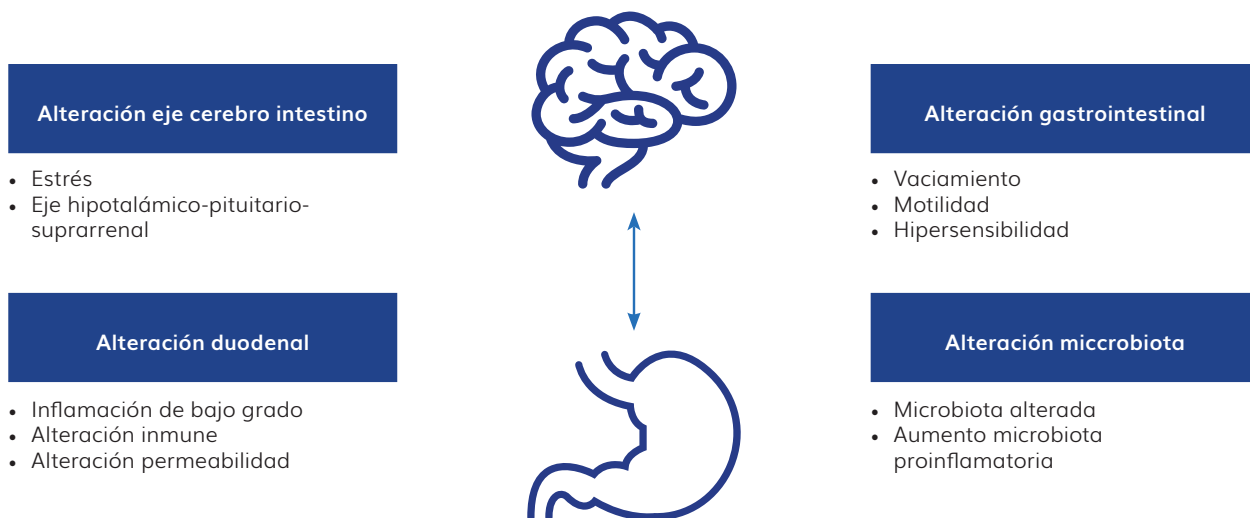


Figura 3: Fisiopatología dispepsia funcional

La evidencia acumulada apoya que el duodeno es una región diana subyacente a la fisiopatología de la DF. Se ha observado inflamación de bajo grado dentro de la mucosa duodenal, incluida la presencia de un mayor número de células T, mastocitos y eosinófilos. Este aumento de la activación de las células inmunes y el aumento de la permeabilidad duodenal podrían estar asociados con el retraso en el vaciamiento gástrico y conducir a la alteración de la motilidad gastrointestinal y la sensibilidad visceral a través de la desregulación del sistema neuro inmune. La inflamación del intestino delgado ocasionaría alteraciones en la microbiota, o alternativamente, el crecimiento excesivo de bacterias proinflamatorias podría inducir inflamación de bajo

grado y disfunción de la barrera epitelial (Ford A. C., 2020).

La infección por *Helicobacter pylori* puede alterar la producción de ácido gástrico (aumento o disminución) y provocar inflamación de la mucosa gástrica, y **su presencia se asocia con el desarrollo de síntomas de dispepsia**, principalmente dolor epigástrico. La **ansiedad y la depresión** están claramente asociadas con la DF y algunos estudios demuestran que anteceden a la aparición de los síntomas, mientras que otros estudios muestran que pacientes con DF parecen estar en riesgo de desarrollar ansiedad y depresión, marcando así la bidireccionalidad del eje cerebro intestino. Los **factores dietéticos** también son reportados por los pacientes con DF como desencadenantes de los síntomas (Sayuk, 2020).

El tratamiento de DF pasa por la seguridad de que no existe causa estructural para los síntomas. Prácticamente todas las guías de tratamiento para DF tienen las medidas higiénico-dietéticas y la detección y erradicación de *H. pylori* como paso inicial, seguido de la terapia de supresión ácida (inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores de histamina-2) y los procinéticos como fármacos de elección en el manejo de la sintomatología.

2. Ayudas no farmacológicas complementarias en el manejo de FGID

La complementación puede proveer de herramientas que apoyen la sintomatología y trabajen sinérgicamente con los tratamientos convencionales.

Enzimas digestivas

Los síntomas gastrointestinales postprandiales como diarrea, distensión abdominal, flatulencia, hinchazón y sensación de plenitud son quejas comunes en la consulta y su etiología y patogénesis son a menudo desconocidas.

Un **hallazgo común en FGID es una asociación de síntomas con la ingestión de alimentos**. Varios componentes de los alimentos, incluidos los carbohidratos, las grasas, las aminos biógenas (histamina, serotonina, dopamina...) y las proteínas, se han implicado en la génesis de los síntomas. Los posibles mecanismos subyacentes incluyen **mala digestión, distensión osmótica y fermentación**.

Múltiples proteasas, lipasas y carbohidrasas producidas por el páncreas exocrino facilitan la digestión en el tracto gastrointestinal. Estudios recientes en pacientes con síntomas clínicos consistentes con FGID, principalmente SII-D y DF, han sugerido que un subconjunto de ellos podría tener disfunción pancreática exocrina, basada en la presencia de un nivel anormal de elastasa-1 fecal (Lee, 2022).

- Un estudio prospectivo y transversal en un único centro de gastroenterología terciaria en un hospital universitario de Buenos Aires, desde mayo de 2018 hasta marzo de 2020 estudió la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina (EPI) sobre la base de la prueba de elastasa fecal en pacientes con SII con predominio de diarrea y se estudió la eficacia de un tratamiento de 12 semanas con terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT), llegando a la conclusión de que la EPI estuvo presente en el 5% de los pacientes que cumplen con los criterios de Roma IV para SII-D. **Todos los pacientes con EPI mejoraron significativamente** la frecuencia de las heces, la consistencia de las heces, el dolor abdominal, la distensión y la puntuación de gravedad del SII tras el tratamiento con PERT (Olmos, 2022).
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó a seguridad y eficacia de un complejo multienzimático (MEC) en pacientes con DF identificados en el Hospital Sparsh, Bangalore, India desde octubre de 2015 hasta enero de 2016. El complejo multienzimático, presente en el mercado como suplemento dietético desde hacía más de 10 años, contenía una combinación de cinco enzimas digestivas (α -amilasa, proteasa, celulasa, lactasa y lipasa). Cuarenta sujetos (8 hombres y 32 mujeres) cumplieron los criterios de inclusión y se inscribieron en el ensayo. Los pacientes fueron asignados para recibir MEC (n=20) o placebo (n=20). 37 individuos terminaron el estudio y, aunque se notificaron 5 efectos adversos

en el grupo placebo, no se detectaron efectos adversos en el grupo de estudio. Las medidas de eficacia se midieron según diferentes escalas en las visitas iniciales y de seguimiento los días 15, 30 y 60. Los datos indicaron que el grupo MEC tuvo una reducción significativa en los síntomas de dolor epigástrico, distensión posprandial, indigestión, acidez estomacal y náuseas, mientras que el grupo placebo no mostró tal mejoría. Sobre la base del análisis EVA, se puede decir que MEC **fue eficaz para cambiar o disminuir los síntomas gastrointestinales**, como la plenitud posprandial, la saciedad temprana, la hinchazón, el malestar epigástrico, el dolor epigástrico, las náuseas posprandiales, los eructos después de las comidas y los vómitos en el grupo activo. Los resultados del presente ensayo apoyaron la efectividad de MEC como suplemento dietético para **aliviar los síntomas asociados con la DF** (Majeed, 2018).

- Se estudió la eficacia y seguridad de la terapia combinada de domperidona y un producto comercial de enzimas digestivas (conteniendo pepsina, papaína, amilasa, celulasa, lipasa pancreática, pancreatasa y ácido ursodesoxicólico) para la dispepsia funcional. Ochenta y cuatro pacientes con DF fueron agrupados aleatoriamente en el grupo experimental (n = 42) y control (n = 42). Los pacientes en el grupo de control solo recibieron domperidona 10 mg 3 veces al día 30 minutos antes de las comidas durante 4 semanas. Los pacientes en el grupo experimental recibieron 1 cápsula de enzima digestiva compuesta 3 veces al día 30 minutos después de las comidas, además de domperidona 10 mg 3 veces al día durante cuatro semanas. Se realizó seguimiento, antes y después de la medicación, de los principales síntomas clínicos como plenitud postprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico, ardor epigástrico, reflujo ácido, acidez estomacal, náuseas y vómitos y se observó las reacciones adversas del paciente. El estudio concluyó que los síntomas de dispepsia en el grupo experimental y el grupo control mejoraron después del tratamiento, pero la mejoría fue mayor en el grupo experimental. El tiempo que se tardó en mostrar mejoría de los síntomas en el grupo experimental fue de $8,3 \pm 0,73$ días mientras que para el grupo control fue de $13,6 \pm 0,85$ días. Se concluyó que **la eficacia clínica de la domperidona combinada con enzimas digestivas compuestas en el tratamiento de la DF es significativamente mejor que la del fármaco procinético solo** (Zheng Dan, 2009).

Lactasa

Los síntomas típicos de la intolerancia a la lactosa son dolor abdominal, hinchazón, flatulencia, diarrea (en algunos casos estreñimiento), náuseas y vómitos.

Aunque la prevalencia de malabsorción a lactosa es similar en pacientes con FGID y población sana, la intolerancia a la lactosa es común en un porcentaje de pacientes con FGID (especialmente SII) (Varjú, 2019).

Una deficiencia de lactasa condiciona la absorción de lactosa y su presencia en el tracto intestinal, pudiendo causar la aparición de síntomas. La carga osmótica excesiva aumenta el contenido de agua intestinal. Además, la lactosa es fácilmente fermentada por la microbiota colónica, lo que ocasiona la producción de ácidos grasos de cadena corta y gas. La aparición de síntomas en relación con la cantidad de lactosa ingerida varía en función del individuo y en algunos, incluso un porcentaje mínimo de lactosa contenida en los alimentos puede conducir a la aparición de trastornos relacionados (Catanzaro, 2021).

Tradicionalmente el enfoque terapéutico se ha centrado en eliminar la leche y derivados lácteos de la dieta. Sin embargo, los productos lácteos son una fuente importante de nutrientes que desempeñan diversas funciones fisiológicas en el organismo y ayudan a prevenir ciertas enfermedades. Por ello, la tendencia actual trata de no erradicar su consumo, sino que **explora los límites de ingesta tolerable e incluso los aumenta mediante el consumo de lactasa exógena** (Catanzaro, 2021).

- Un ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado controlado con placebo sobre cuarenta y siete pacientes (edad media 33,6 años; 30 hombres) con intolerancia a la lactosa encontró que los síntomas clínicos, la puntuación clínica media ($p < 0,05$) y los niveles medios de prueba de aliento para hidrógeno ($p < 0,05$) mejoraron cuando los pacientes recibieron lactasa (preparado comercial 4500 FCC*). La reducción en el nivel acumulativo de hidrógeno durante 180 min fue del 55% cuando los pacientes recibieron lactasa en comparación con placebo. El estudio concluyó que los síntomas clínicos como hinchazón, dolor abdominal, diarrea y flatulencia mejoraron y los niveles de hidrógeno en aliento **se redujeron en pacientes intolerantes a la lactosa** cuando se les administró el suplemento de lactasa (Baijal, 2020).
- En un ensayo controlado aleatorio para ver el efecto de la suplementación con tilactasa o *Lactobacillus reuteri*, sesenta pacientes intolerantes a la lactosa fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento (n=20):

grupo de tilactasa (tilactasa 15 minutos antes del control H2-LBT); grupo placebo (placebo 15 minutos antes del control H2-LBT); Grupo *Lactobacillus reuteri* (LR) (LR dos veces al día durante 10 días antes del control H2-LBT). Los resultados fueron la tasa de normalización de la prueba de aliento con lactulosa (LBT) y las influencias de los tratamientos tanto en la concentración máxima media de hidrógeno como en la puntuación clínica, concluyéndose que la tilactasa mejora fuertemente tanto los resultados de LBT como los síntomas gastrointestinales después de la ingestión de lactosa con respecto al placebo y que *Lactobacillus reuteri* también es eficaz, pero en menor medida que la tilactasa (Ojetti, 2010).

*FCC: cantidad de enzima que es capaz de liberar 1 micromol de 1 sustrato (o-nitrofenol) por minuto, a la temperatura T = 37°, y en la condición de acidez pH = 4,5

Proteasas

La **enfermedad celíaca es una enteropatía crónica mediada por el sistema inmunitario como consecuencia de la ingesta de gluten** en individuos genéticamente predispuestos. Muchos pacientes se quejan de síntomas gastrointestinales como diarrea o esteatorrea, dolor abdominal, pérdida de peso y retraso del crecimiento. Por el contrario, pacientes con sensibilidad al gluten no presentan serología e histopatología de enfermedad celiaca, pero se quejan de los mismos síntomas de los pacientes celíacos, mostrando mejoría después de seguir una dieta libre de gluten.

La **ingesta de gluten se ha asociado frecuentemente con el desarrollo y la persistencia de FGID, incluso en pacientes sin un diagnóstico de enfermedad celiaca**, y diversos estudios avalan la exclusión del gluten de la dieta como línea de manejo de la sintomatología en estos trastornos, pero la adherencia a una dieta libre de gluten (menos de 20 ppm. en todos los alimentos) puede resultar difícil en determinadas situaciones (Cenni, 2023).

La terapia enzimática oral que emplea enzimas que degradan el gluten es un enfoque terapéutico prometedor. **Las propil endopeptidasas de origen bacteriano (PEP) son enzimas que se dirigen a las regiones típicas ricas en prolina del gluten**, varias de las cuales albergan epítomos inmunogénicos de células T (Wei, 2020).

- En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, 12 voluntarios sanos asistieron a cuatro días de prueba. Se administró en el estómago una comida líquida baja o alta en calorías (4 g de gluten) con *Aspergillus niger* propil endopeptidasa (AN-PEP) o placebo, concluyendo que AN-PEP redujo las concentraciones de gliadina en estómago y duodeno y mejoró significativamente la digestión del gluten en el estómago de los voluntarios (Salden, 2015).
- En otro estudio cruzado aleatorizado controlado con placebo, 18 sujetos sensibles al gluten consumieron una papilla que contenía 0,5 g de gluten junto con dos tabletas que contenían una dosis alta o baja de AN-PEP o placebo. Las tabletas de dosis baja proporcionaron 83300 Proteasa Picomol International (PPI), y la dosis alta 166700 PPI de la enzima AN-PEP (1 PPI es la cantidad de enzima que libera un picomol de p-nitroanilina por segundo bajo condiciones de ensayo definidas). El resultado primario se definió como la eficacia de la dosis alta de AN-PEP en la degradación del gluten, según la concentración de gluten detectada en el duodeno en comparación con placebo. **El éxito de AN-PEP en la degradación del gluten se definió como al menos un 50% de degradación del gluten en comparación con placebo.** El resultado primario, es decir, la tasa de éxito de la AN-PEP en dosis altas definida como al menos un 50% de degradación del gluten en comparación con placebo en el duodeno, se logró en 10 de 13 comparaciones. El estudio concluyó que, en un entorno de comida fisiológica, **AN-PEP degradó significativamente la mayor parte del gluten en el estómago antes de que entrara en el duodeno** (König, 2017).

Probióticos

La microbiota intestinal desempeña un papel reconocido y esencial en la fisiología humana (Katarzyna, 2019):

- Promueve la digestión ayudando a la absorción de nutrientes por las células intestinales o la fermentación de algunas fracciones alimentarias, que genera metabolitos importantes para el organismo, incluidos ácidos grasos de cadena corta.
- Disminuye la proliferación de bacterias patógenas.
- Beneficia la mucosa intestinal y mejora la función barrera.
- Modula la respuesta inmunitaria intestinal.
- Apoya la producción de vitaminas esenciales.
- Forma parte activa del eje cerebro intestino, constituyendo lo que se ha dado en llamar eje microbiota-intestino-cerebro.

En las últimas décadas, la evidencia científica ha establecido una correlación entre la microbiota intestinal alterada y las alteraciones gastrointestinales.

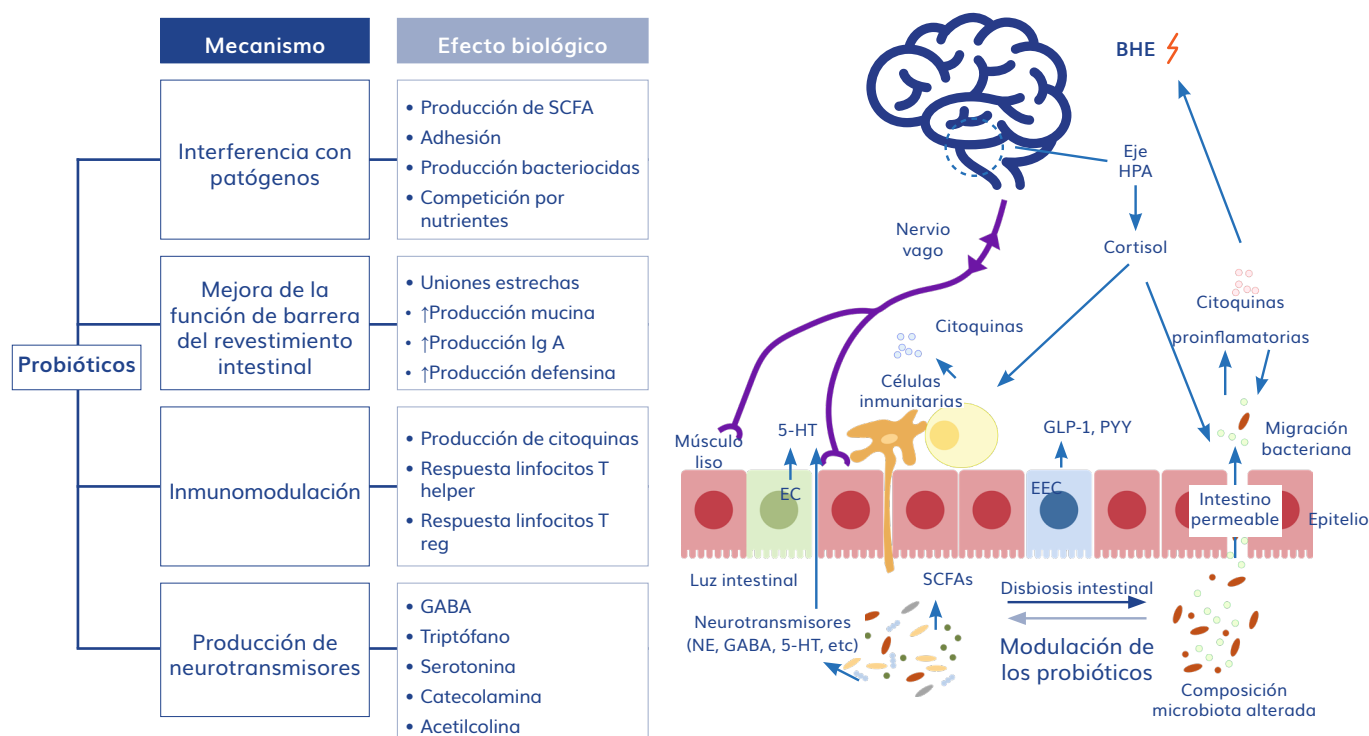


Figura 4: Efectos biológicos de los probióticos. 5-HT: serotonina; BHE: barrera hematoencefálica; GABA: ácido -aminobutírico; HPA: eje hipotalámico pituitario adrenal; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; NE: norepinefrina

La Organización Mundial de la Salud define los probióticos como microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped (Figura 4).

Varios estudios en colectivos de individuos sanos han puesto de manifiesto que **el uso de probióticos permite restablecer la microbiota normal y reducir el proceso inflamatorio asociado a la disbiosis del intestino.**

Así, en un estudio en población de edad avanzada (edad media: 84,3 años), la administración de ciertas especies de *Bifidobacterium* (*B. longum* o *B. lactis*) durante 6 meses aumentó la presencia de diferentes especies de *Bifidobacterium* en el tracto intestinal que se asociaron con una reducción de los niveles plasmáticos de la citoquina proinflamatoria TNF- α y un aumento de los de la antiinflamatoria TGF- β 1 (Ouwehand, 2008).

El uso de probióticos también ayuda a reducir el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (Zhong, 2017) y mejora la función barrera (Zheng, 2023).

Numerosos ensayos clínicos aleatorios (ECA) han evaluado la eficacia y la seguridad de los probióticos sobre los síntomas del SII. *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* son los dos géneros bacterianos más empleados en estos

ensayos, y son varias las revisiones sistemáticas cuali y cuantitativas que en los últimos años han tratado de arrojar luz sobre cómo los probióticos pueden influir en los síntomas del SII (dolor abdominal, hinchazón, distensión, flatulencia, alteración de las deposiciones y microbiota intestinal) tanto en el SII-D como en el SII-E:

- Un metaanálisis cuyo objetivo era evaluar la efectividad y seguridad de la terapia con probióticos para el tratamiento del SII-D identificó diez ECA que evaluaron a 943 pacientes, concluyendo que los probióticos podrían ser un tratamiento efectivo para mejorar los síntomas de dolor abdominal, la distensión abdominal y la satisfacción con los hábitos intestinales en pacientes adultos con SII-D, y que los productos probióticos de múltiples cepas parecen ser más efectivos (Wang Y, 2022).
- Otro metaanálisis que evaluó la eficacia y la seguridad de los probióticos en pacientes con SII-E y que agrupó 28 estudios con un total de 3606 participantes, concluyó que **los probióticos son terapias efectivas para el SII-E en términos de mejoría** en la frecuencia de las heces, la consistencia de las heces, el tiempo de tránsito intestinal, la satisfacción en el alivio, la falta de respuesta a la terapia, la hinchazón y las puntuaciones de flatulencia. Las dos familias bacterianas más comunes administradas como probióticos en los estudios incluidos fueron Lactobacillaceae y Bifidobacteriaceae y todos los estudios que administraron un suplemento probiótico de múltiples cepas tenían una o ambas de estas dos familias bacterianas incluidas en el suplemento (Wen, 2020).
- En 2019, un metaanálisis de 14 estudios con un total de 1695 pacientes, la proporción de respuesta positiva al tratamiento se asoció con productos **probióticos combinados de Lactobacillus y Bifidobacterium**, concluyéndose que grandes dosis de probióticos no son necesariamente mejores que las dosis bajas (pudiendo incluso llegar a agudizar la disbiosis en SII-E) y estableciendo que la dosis de 10^9 a 10^{10} CFU/día puede ser un rango de referencia adecuado. La duración de los tratamientos de los diferentes estudios abarcó un rango de 4-12 semanas (Liang, 2019).
- Por otro lado, los probióticos también pueden contribuir al manejo de la DF apoyando los tratamientos de erradicación de *H. pylori*.
- En 2019, un metaanálisis de 40 estudios elegibles con 8924 pacientes concluyó que **los probióticos mejoraron la tasa de erradicación y redujeron los efectos secundarios** al ayudar con la erradicación de *H. pylori*. El uso de probióticos antes y durante todo el tratamiento de erradicación, y el uso de probióticos durante más de 2 semanas ejercieron un mejor efecto de erradicación. Lactobacillus y las combinaciones de cepas múltiples fueron las mejores opciones para las cepas probióticas (Shi, 2019).

Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y la actividad de las especies bacterianas en el intestino que tienen una influencia positiva en la salud del organismo huésped. **Deben ser no digeribles por las enzimas endógenas del tracto digestivo y fermentados selectivamente por especies específicas de la microbiota humana** (Gibson, 2017).

En los seres humanos, la suplementación con prebióticos conduce a un mayor crecimiento de la microbiota intestinal específica, la modulación inmune y, dependiendo del aumento bacteriano, la producción de ácidos grasos de cadena corta. Las bacterias tienen especificidad diferente para los prebióticos que pueden utilizar. Mientras que los prebióticos como inulina o fructooligosacáridos (FOS) son fermentados por lactobacilos y bifidobacterias, **los prebióticos no inulínicos como α -glucosacáridos (α GOS) y xilooligosacáridos (XOS) aumentan más específicamente el crecimiento de bifidobacterias y producen menos gas.**

A priori, el uso de prebióticos parece incompatible con las recomendaciones de la dieta FODMAP. Sin embargo, **los estudios de suplementación con prebióticos no inulínicos a dosis bajas han demostrado cierta eficacia para la modulación de las bacterias intestinales y la reducción de los síntomas en el SII**, pudiendo ser debido a se ha encontrado que las bifidobacterias son más bajas en el SII en comparación con los controles sanos y que niveles bajos de bifidobacterias se relacionan con el dolor y el tránsito intestinal lento (Wilson B. &, 2017).

- Una revisión sistemática y metaanálisis de 2019 cuyo objetivo fue investigar el efecto de los prebióticos en comparación con placebo sobre la respuesta global, los síntomas gastrointestinales, la calidad de vida y la microbiota intestinal, concluyó que los prebióticos aumentan las bifidobacterias fecales y que las puntuaciones en la gravedad del dolor abdominal, la hinchazón o la flatulencia son dependientes del tipo

de prebiótico y la dosis, mejorando con prebióticos no inulínicos a dosis menores a 6 g/día (Wilson B. R., 2019).

- Un estudio cuyo objetivo fue identificar el efecto de un prebiótico (XOS 8 g/d) un probiótico (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07, 109 UFC/d) o un simbiótico (8 g XOS+ Bi-07 109 UFC/d) en adultos sanos sobre los hábitos intestinales, el estado de ánimo autoinformado, la composición del microbiota intestinal, concentraciones de lípidos en sangre y función inmunitaria durante 21 días, demostró que **XOS induce bifidogénesis, mejora aspectos del perfil de lípidos plasmáticos y modula los marcadores de la función inmunológica en adultos sanos** (Childs, 2014).
- Para estudiar la tolerancia y los efectos del xilooligosacárido prebiótico (XOS) en la composición de la microbiota colónica humana, el pH y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), con el fin de determinar si se pueden lograr cambios significativos en la microbiota sin efectos secundarios, fueron reclutados 32 sujetos adultos sanos en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Los sujetos recibieron 1,4 g XOS, 2,8 g XOS o placebo en dosis diarias. El estudio consistió en una fase de lavado de 2 semanas, una intervención de 8 semanas y una fase de lavado de 2 semanas. Las muestras de heces se recogieron al inicio del estudio, después de 4 y 8 semanas de intervención y 2 semanas después del cese de la intervención. XOS fue tolerado sin efectos secundarios gastrointestinales significativos. Los recuentos de *Bifidobacterium* aumentaron en ambos grupos XOS en comparación con los sujetos placebo, con aumentos significativamente mayores en el grupo de 2,8 g/día. No hubo diferencias significativas en los recuentos de *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae* y *Clostridium* entre los tres grupos. La intervención con XOS no tuvo un efecto significativo sobre el pH de las heces, el AGCC o el ácido láctico. **La suplementación con XOS puede ser beneficiosa para la microbiota gastrointestinal y 2,8 g por día pueden ser más eficaces que 1,4 g por día** (Finegold, 2014).
- Para evaluar el efecto de un α glucooligosacárido (α GOS) comercial sobre los síntomas del SII-E y la variación de varias cepas de la microbiota intestinal, se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo. 50 individuos masculinos y femeninos, de 18 a 65 años con un IMC de 19-30 y SII asociado con estreñimiento recibieron aleatoriamente 2 g/día g de α GOS o de glucosa durante 28 días, valorándose el dolor abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, el número de deposiciones espontáneas completas y la consistencia de las heces. **El tratamiento con α GOS dio como resultado una mejora progresiva de los síntomas del SII-E con una mejoría estadísticamente significativa desde el día 14 hasta el día 28** y la frecuencia de las deposiciones mostró una mejoría progresiva y estadísticamente significativa con un incremento medio de 1,6 evacuaciones intestinales espontáneas completas. Ambos grupos mejoraron la consistencia de las heces, pero el grupo α GOS dio puntuaciones más altas y el dolor abdominal, hinchazón abdominal y las molestias abdominales se redujeron significativamente al final del tratamiento con α GOS, en comparación con el grupo de tratamiento con placebo. Además, α GOS produjo aumento de los niveles examinados de bifidobacterias fecales y lactobacilos (Florent, 2021).

Glutamina

La **barrera intestinal y la permeabilidad intestinal están claramente relacionadas con los FGID**. La barrera intestinal está regulada por las uniones estrechas de las células epiteliales, un entramado de proteínas entre las que destacan las claudinas y las ocludinas. La expresión de estas se encuentra alterada en FGID (Bertiaux-Vandaële, 2011).

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial ya que su requerimiento aumenta durante condiciones adversas. Las funciones de la glutamina en el intestino están claramente documentadas (Kim, 2017):

- La glutamina es una fuente importante de energía para la mucosa intestinal, tanto para los enterocitos como para las células inmunes.
- Mantiene la integridad del tejido intestinal mediante la promoción de la proliferación de enterocitos e induciendo la expresión de proteínas de unión estrecha.
- Suprime las vías de señalización proinflamatorias.
- Protege las células contra la apoptosis y el estrés celular durante condiciones normales y patológicas.
- Además, una reciente revisión aclara el papel de la glutamina en relación a la microbiota intestinal. La

glutamina puede afectar a la microbiota intestinal a través de diferentes mecanismos, incluida la **reducción de la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes**, disminuyendo la colonización bacteriana y promoviendo la activación de la inmunidad innata y adaptativa. lo que puede ser de utilidad en el control de peso de personas obesas y en el estreñimiento (Perna, 2019).

- A su vez, diversos ensayos clínicos han valorado el papel de la glutamina en la permeabilidad intestinal:
 - Un ensayo cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo concluyó que el consumo agudo de glutamina oral atenúa la permeabilidad gastrointestinal en relación con el placebo incluso a dosis más bajas de 0,25 g kg⁻¹, en un efecto que es dosis dependiente (Pugh, 2017).
 - Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la posible superioridad de agregar suplemento de glutamina a la dieta baja en monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) en pacientes con síndrome del intestino irritable (SII). 50 pacientes con SII y una dieta baja en FODMAP se les asignó de forma aleatoria un complemento de glutamina (15g/día) o placebo junto con dieta baja en FODMAP durante 6 semanas. El grupo de glutamina tuvo cambios significativos en la puntuación total de gravedad del SII, insatisfacción del hábito intestinal y calidad de vida respecto al grupo placebo, concluyéndose que la adición de glutamina a la dieta FODMAP mejora los beneficios de la dieta (Rastgoo, 2021).
 - Un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 8 semanas de duración sobre 106 pacientes que desarrollaron SII-D con mayor permeabilidad intestinal después de una infección entérica y a los que se les dio 5 g de glutamina o placebo 3 veces al día concluyó que los suplementos dietéticos orales de glutamina mejoraron la permeabilidad intestinal, la frecuencia diaria de evacuación intestinal, la consistencia de las heces y la puntuación IBS-SS a las 8 semanas (Zhou, 2019).

3. Consideraciones adicionales a la terapia tradicional

Es necesario recordar el papel que los **factores psicosociales juegan en el contexto del SII**. Ansiedad y estrés están relacionados con SII, bien de una manera primaria como desencadenantes o de manera secundaria, actuando como perpetuadores. La **valoración y tratamiento de estas manifestaciones pueden jugar a favor** del manejo de los síntomas. Las terapias conductuales así como fitonutrientes específicos para el manejo del estrés pueden ser herramientas complementarias.

La infección por *H. pylori* (habitualmente presente en DF) y el uso de agentes reductores de ácidos (como los inhibidores de la bomba de protones, IBP), tratamiento convencional para un amplio porcentaje de pacientes con DF, genera un ambiente de hipoclorhidría estomacal, lo que a su vez puede generar problemas nutricionales y digestivos como alteración en la desnaturalización y digestión de macromoléculas, especialmente proteínas, aumentando el riesgo de alergias alimentarias y síntomas gastrointestinales, malabsorción de nutrientes como calcio, hierro, ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, y alteración en la farmacocinética de absorción de ciertos medicamentos (Guilliams, 2020). Además, se ha documentado claramente la asociación del uso de IBP con el sobrecrecimiento bacteriano, que a su vez contribuye al desarrollo y mantenimiento de síntomas gastrointestinales (Bruno, 2019).

Betaina clorhidrato

La alta concentración de HCl que producen las células parietales convierte el jugo gástrico en muy ácido, con un pH menor a 2, lo que permite tres acciones: **activación del pepsinógeno** convirtiéndolo en la enzima pepsina, **desnaturalización de las proteínas** ingeridas y **destrucción de microorganismos**. Los estudios clínicos han demostrado que los IBP suprimen de manera confiable la secreción de ácido (pH>4) hasta 24 h (Sachs, 2006) por lo que los mecanismos de acción y regulación estomacales se alteran.

Betaina clorhidrato (HCl betaina) es un compuesto orgánico que en medio acuoso libera H⁺ con facilidad, contribuyendo al establecimiento de un medio ácido: se provocó hipoclorhidria en 6 voluntarios sanos a los que posteriormente se les trató con 1500 mg de HCl betaina, monitorizándose el pH durante 2 horas. HCl

betaína redujo significativamente el pH gástrico en $4,5 (\pm 0,5)$ unidades de $5,2 (\pm 0,5)$ a $0,6 (\pm 0,2)$ ($P < 0,001$) durante el intervalo de 30 minutos después de la administración. El inicio del efecto de la betaína HCl fue rápido, con un tiempo medio hasta el $\text{pH} < 3$ de $6,3 (\pm 4,3)$ min. El período de reacidificación fue temporal con un pH gástrico < 3 y < 4 con una duración de $73 (\pm 33)$ y $77 (\pm 30)$ min, respectivamente. La betaína HCl fue bien tolerada por todos los sujetos. En voluntarios sanos con hipoclorhidria inducida farmacológicamente, betaína HCl fue eficaz para reducir temporalmente el pH gástrico (Yago, 2013).

Aunque existe escasa literatura sobre su uso, la practica clínica diaria de médicos integrativos avala su uso. Dentro de la comunidad de medicina integrativa, el uso de suplementos de betaína HCl generalmente se implementa utilizando una prueba empírica mediante la cual se administran dosis crecientes de betaína HCl durante las comidas secuenciales hasta encontrar la dosis individual adecuada que mejore los síntomas digestivos sin provocar molestia (Guilliams, 2020).

Vitamina B12

La suplementación con vitamina B12 debe ser tenida en consideración en tratamientos prolongados con agentes reductores de ácido, incluidos los IBP.

La dieta es la única fuente de vitamina B12 para los seres humanos. El cuerpo humano utiliza ácido gástrico y pepsina para liberar la vitamina B12 de los alimentos y posteriormente permitir su unión al factor intrínseco y ser absorbida en el íleon terminal.

El **uso a largo plazo y en dosis altas de IBP puede resultar en una deficiencia de vitamina B12**, con riesgo de síntomas que van desde anemia modesta hasta déficits neurodegenerativos graves, contribuyendo además al riesgo cardiovascular (Swarnakari, 2022).

- En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de un año, la suplementación con 1000 microgramos de vitamina B12 (metilcobalamina) en pacientes con neuropatía diabética con niveles de B12 inferiores a 400 pmol / L , resultó en un aumento en los niveles de vitamina B12 y una mejoría en todos los parámetros del ensayo (Didangelos, 2021).
- En un ensayo pragmático, aleatorizado, no inferior, multicéntrico en 22 centros de atención primaria de Madrid durante 52 semanas, se comparó la efectividad de la vitamina B12 oral versus intramuscular en 283 pacientes de ≥ 65 años con deficiencia de vitamina B12 que se asignaron aleatoriamente al grupo oral ($n=140$) o intramuscular ($n=143$). El brazo intramuscular recibió 1 mg vitamina B12 en días alternos en las semanas 1-2, 1 mg/semana en las semanas 3-8 y 1 mg/mes en las semanas 9-52. El brazo oral recibió 1 mg/día en las semanas 1-8 y 1 mg/semana en las semanas 9-52. El ensayo concluyó que la suplementación de vitamina B12 en pacientes con deficiencia de vitamina B12, ya sea por vía oral o intramuscular, logra la normalización de los niveles de esta vitamina en la mayoría de los casos y la ruta oral no fue inferior a la ruta intramuscular durante el período de carga. La incidencia de eventos adversos, catalogados como no graves, fue muy baja y similar para la administración oral e intramuscular y el paciente mostró una clara preferencia por la vía oral (Sanz-Cuesta, 2020).

4. Conclusiones

- Los trastornos gastrointestinales funcionales son trastornos caracterizados por la presencia de síntomas gastrointestinales crónicos como dolor, hinchazón, dispepsia, disfagia, diarrea o estreñimiento que no se asocian con causa orgánica.
- Actualmente se entienden como trastornos de la interacción intestino-cerebro, reconociendo el papel que los factores biológicos, psicológicos y sociales juegan en su fisiopatología.
- Su prevalencia en el mundo se estima en el 40 % y afectan seriamente a la calidad de vida de los pacientes y a los recursos de las administraciones.
- Los criterios Roma IV para su diagnóstico y manejo son altamente específicos, pero poco sensibles, pudiendo descartar pacientes que realmente se beneficiarían de tratamientos similares.
- La patogénesis del Síndrome del Intestino Irritable se relaciona con anomalías en la motilidad intestinal, permeabilidad intestinal, sensación visceral, inflamación de bajo grado, interacciones alteradas del eje cerebro – intestino y angustia psicosocial.
- La dispepsia funcional se relaciona con alteraciones en la fisiología gástrica (retrasos en el vaciamiento gástrico, acomodación fúndica anormal e hipersensibilidad visceral a la distensión gastroduodenal) junto con inflamación de bajo grado de la mucosa duodenal e infección por *Helicobacter pylori*.
- Factores asociados a la aparición de FGID son las sensibilidades alimentarias, el estrés, la disbiosis, infecciones gastrointestinales previas, factores psicológicos y la genética.
- Los tratamientos convencionales abogan por un enfoque primario de medidas higiénico-dietéticas y tratamientos farmacológicos secundarios enfocados al control de síntomas específicos, con discretos resultados.
- La identificación de las posibles causas subyacentes a los síntomas puede ayudar a personalizar el tratamiento con el uso de terapias dirigidas.
- La complementación ofrece herramientas que apoyan la sintomatología y trabajan sinérgicamente con los tratamientos convencionales.

Anexo 1 - Criterios diagnósticos para SII y DF

Tipo	Criterios diagnósticos
Síndrome del Intestino Irritable (SII)	Dolor abdominal recurrente en promedio al menos 1 día/semana en los últimos 3 meses, asociado a dos o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Relacionado con la defecación • Asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones. • Asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces. Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con el inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico
SII con estreñimiento predominante (SII-E)	≥25% de las deposiciones con heces tipo Bristol* 1 o 2, y <25% de deposiciones con heces tipo Bristol 6 o 7. Alternativamente para práctica clínica: El paciente informa que los movimientos intestinales anormales generalmente son estreñimiento (Bristol 1 o 2)
SII con diarrea predominante (SII-D)	≥25% de las deposiciones con heces tipo Bristol 6 o 7, y <25% de deposiciones con heces tipo Bristol 1 o 2. Alternativamente para práctica clínica: El paciente informa que los movimientos intestinales anormales generalmente son diarrea (Bristol 6 o 7)
SII con patrón de heces mixtas (SII-M)	≥25% de las deposiciones con heces tipo Bristol 1 o 2, y ≥25% de las deposiciones con heces tipo Bristol 6 o 7. Alternativamente para práctica clínica: El paciente informa que las deposiciones anormales suelen ser tanto estreñimiento como diarrea (más de ¼ de todas las deposiciones fueron estreñimiento y más de ¼ fueron diarrea)
SII no clasificado (SII-NC)	Paciente que cumple con los criterios para el SII, pero no caen en uno de los otros tres subgrupos según el tipo de formulario de heces de Bristol. Alternativamente para práctica clínica: el paciente informa que las heces anormales, tanto diarrea como estreñimiento, son raras
Tipo	Criterios diagnósticos
Dispepsia Funcional (DF)	• Presentar uno o más de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> plenitud postprandial molesta. saciedad precoz molesta. epigastralgia molesta. ardor epigástrico (acidez) molesto. • No evidencia de ningún trastorno orgánico que puede explicar la enfermedad Los criterios deben estar presentes en los últimos tres meses con inicio de estos al menos seis meses antes del diagnóstico.
Síndrome de Angustia postprandial (PDS)	Debe incluir uno o ambos de los siguientes al menos 3 días a la semana: <ul style="list-style-type: none"> • Plenitud postprandial molesta (es decir, lo suficientemente grave como para afectar las actividades habituales) • Saciedad temprana molesta (es decir, lo suficientemente grave como para evitar terminar una comida de tamaño regular)
Criterios de apoyo adicionales para PDS	<ul style="list-style-type: none"> • También puede haber dolor o ardor epigástrico posprandial, hinchazón epigástrica, eructos excesivos y náuseas. • El vómito justifica la consideración de otro trastorno • La acidez estomacal no es un síntoma dispéptico, pero a menudo puede coexistir • Los síntomas que se alivian con la evacuación de heces o gases generalmente no deben considerarse como parte de la dispepsia. • Otros síntomas digestivos individuales o grupos de síntomas (por ejemplo, de ERGE y SII) pueden coexistir con PDS
Síndrome de Dolor Epigástrico (EPS)	Debe incluir uno o ambos de los siguientes síntomas al menos 1 día a la semana: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor epigástrico molesto (es decir, lo suficientemente grave como para afectar las actividades habituales) • Ardor epigástrico molesto (es decir, lo suficientemente grave como para afectar las actividades habituales)
Criterios de apoyo adicionales para EPS	<ul style="list-style-type: none"> • El dolor puede ser inducido por la ingestión de una comida, aliviado por la ingestión de una comida, o puede ocurrir durante el ayuno. • La hinchazón epigástrica posprandial, eructos y náuseas también pueden estar presentes. • El vómito persistente probablemente sugiere otro trastorno. • La acidez estomacal no es un síntoma dispéptico, pero a menudo puede coexistir. • El dolor no cumple con los criterios de dolor biliar. • Los síntomas que se alivian con la evacuación de heces o gases generalmente no deben considerarse como parte de la dispepsia.

*Escala Bristol – escala visual que clasifica las heces en 7 categorías en función de su consistencia, desde el estreñimiento (1) hasta la diarrea (7).

Anexo 2 - Factores contribuyentes y manejo dietético

Factor contribuyente	Consecuencias	Enfoque coadyuvante
Estrés	Desregularización eje intestino-cerebro. Puede influir en la hipersensibilidad visceral, motilidad y en las alteraciones de la microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Terapias conductuales • Hipnoterapia • Fitoquímicos
Intolerancia FODMAP	Puede aumentar la producción de gas y la presión osmótica con aumento de sensibilidad y diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en FODMAP • Enzimas digestivas • Glutamina
Sensibilidad a la lactosa	Puede aumentar la producción de gas, carga osmótica y contenido de agua intestinal.	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta sin/baja en lactosa • Lactasa
Sensibilidad al gluten	Puede generar activación inmunitaria e intestino permeable	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta sin gluten • Endopeptidasas • Glutamina
Insuficiencia pancreática exocrina	Mala digestión de los alimentos que puede aumentar la carga antigénica y la carga osmótica, aumento sensibilidad visceral, hinchazón	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas digestivas
Permeabilidad intestinal	Contribuye a la inflamación de bajo grado con aumento de sensibilidad visceral y dolor.	<ul style="list-style-type: none"> • Probióticos • Glutamina
Disbiosis	Activación del sistema inmune, inflamación de bajo grado, aumento permeabilidad intestinal, alteración vías sensoriales, alteración eje intestino - cerebro	<ul style="list-style-type: none"> • Probióticos • Prebióticos • Medidas dietéticas
<i>Helicobacter pylori</i>	Alteración en la producción de HCl, inflamación, dolor	<ul style="list-style-type: none"> • Probióticos • Tratamiento erradicador
Hipoclorhidria	Digestión deficiente, aumento carga osmótica y sensibilidad visceral	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas Digestivas • Betaína clorhidrato

Anexo 3 - Dosificaciones y precauciones

	Dosificación	Precauciones	Interacciones
Betaína Clorhidrato	Efecto dosis-dependiente Estudios con 1500 mg betaína clorhidrato	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo y lactancia: Sin información, evitar. Úlcera gastroduodenal: evitar. 	
Enzimas digestivas	No establecida	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo y lactancia: sin información. Pueden reducir niveles ácido fólico. 	<ul style="list-style-type: none"> Anticonvulsivos
Glutamina	Efecto dosis-dependiente De 15 a 30 g/día en dosis única o dividida No más de 40 g/día	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo y lactancia: sin información Enfermedad hepática grave: evitar. Trastorno bipolar: evitar. 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad al glutamato monosódico. Trastornos convulsivos.
Lactasa	Efecto dosis -dependiente Estudios hasta 13500 FCC	<ul style="list-style-type: none"> No conocido. Aumenta la disponibilidad de glucosa metabólica 	
Prebióticos	Estudios hasta 20 g/día	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo y lactancia: posiblemente seguro. Enfermedades autoinmunes: puede estimular sistema inmunitario. 	
Probióticos	No establecida	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo y lactancia: posiblemente seguro. Inmunodeficiencia. Enfermedad cardiaca valvular: evitar su toma antes de cirugía dental o procedimientos gastrointestinales invasivos. 	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos: separar toma al menos 2 horas
Proteasas	No establecido Estudios con 83.000 FCC	<ul style="list-style-type: none"> No conocido. 	
Vitamina B12	Efecto dosis-dependiente Habitualmente de 100 a 500 mcg para mantenimiento/de 500 a 1000 mcg para restablecimiento.	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo y lactancia: Segura en dosis acorde a VRN. Estudios con 50 mcg 	

Bibliografía

- Baijal, R. &. (2020). Effect of lactase on symptoms and hydrogen breath levels in lactose intolerance: A crossover placebo-controlled study. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 5(1), 143–148. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/jgh3.12463>
- Bertiaux-Vandaële, N. Y. (2011). The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *The American journal of gastroenterology*, 106(12), 2165–2173. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.257>
- Bhattarai, Y. M. (2017). Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 312(1), G52–G62. Retrieved from <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00338.2016>
- Bruno, G. Z. (2019). Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World journal of gastroenterology*, 25(22), 2706–2719. Retrieved from <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2706>
- Catanzaro, R. S. (2021). Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutrition research*, 89, 23–34. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003>
- Cenni, S. S. (2023). The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review. *Nutrients*, 15(7), 1615. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu15071615>
- Childs, C. R. (2014). Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: A double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study. *British Journal of Nutrition*, 111(11), 1945–1956. doi:doi:10.1017/S0007114513004261
- Didangelos, T. K. (2021). Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 13(2), 395. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
- Dinan, T. G. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 46(1), 77–89. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- Elli L, T. C. (2016). Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrient*, 8(2):84. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu8020084>
- Fikree, A. &. (2021). Management of functional gastrointestinal disorders. *Clinical medicine*, 21(1), 44–52. Retrieved from <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0980>
- Finegold, S. M. (2014). Xylooligosaccharide increases bifidobacteria but not lactobacilli in human gut microbiota. *Food & function*, 5(3), 436–445. Retrieved from <https://doi.org/10.1039/c3fo60348b>
- Florent, Y. L. (2021). The Effect of Bioecolians, A Commercial Alpha-Gluco-Oligosaccharide, on Bowel Function in Subjects with IBS-C Symptoms. *Journal of Nutrition and Food Sciences*, 11, 1-8.
- Ford, A. C. (2020). Functional dyspepsia. *The Lancet*, 396(10263), 1689–1702. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4)
- Ford, A. C. (2020). Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 396(10263), 1675–1688. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- Gibson, G. R. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491–502. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Guilliams, T. G. (2020). Meal-Time Supplementation with Betaine HCl for Functional Hypochlorhydria: What is the Evidence? *Integrative medicine*, 19(1), 32–36.
- Katarzyna, G. &. (2019). Role of microbiota in maintaining the homeostasis in the human body. *Advancements of Microbiology*, 57(1), 5–11. Retrieved from <https://doi.org/10.21307/PM-2018.57.1.005>
- Kim, M. H. (2017). The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1051. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>
- Koloski, N. A. (2016). Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 44(6), 592–600. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/apt.13738>
- König, J. H. (2017). Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Scientific reports*, 7(1), 13100. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13587-7>
- Lee, A. A.-B. (2022). Undiagnosed Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Digestive diseases and sciences*, 67(12), 5364–5365. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07574-w>
- Liang, D. L. (2019). Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome: A network meta-analysis. *Medicine*, 98(27), e16068. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016068>
- Majeed, M. M. (2018). Evaluation of the Safety and Efficacy of a Multienzyme Complex in Patients with Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of medicinal food*, 21(11), 1120–1128. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07574-w>

- org/10.1089/jmf.2017.4172
- Major, G. P. (2017). Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 152(1), 124–133.e2. Retrieved from <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.062>
 - Mearin, F. C. (2017). Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2). *Semergen*, 43(1), 43–56. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2016.06.009>
 - Ojetti, V. G. (2010). The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *European review for medical and pharmacological sciences*, 14(3), 163–170.
 - Olmos, J. I.-V. (2022). Exocrine Pancreatic Insufficiency is Undiagnosed in Some Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Using the Rome IV Criteria. *Digestive diseases and sciences*, 67(12), 5666–5675. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07568-8>
 - Oświęcimska, J. S.-P. (2017). New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Advances in medical sciences*, 62(1), 17–30. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.11.001>
 - Ouwehand, A. C.-S. (2008). Bifidobacterium microbiota and parameters of immune function in elderly subjects. *FEMS immunology and medical microbiology*, 53(1), 18–25. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00392.x>
 - Park, S. H. (2016). Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 28(8), 1252–1260. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/nmo.12826>
 - Perna, S. A. (2019). The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5232. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms20205232>
 - Pugh, J. N. (2017). Glutamine supplementation reduces markers of intestinal permeability during running in the heat in a dose-dependent manner. *European journal of applied physiology*, 117(12), 2569–2577. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3744-4>
 - Rastgoo, S. E.-D. (2021). Glutamine Supplementation Enhances the Effects of a Low FODMAP Diet in Irritable Bowel Syndrome Management. *Frontiers in nutrition*, 8, 746703. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.746703>
 - Rome Foundation. (2023, Junio). Criterios de Roma IV;. Retrieved from <https://theromefoundation.org/>
 - Sachs, G. S. (2006). Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23 Suppl 2, 2–8. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>
 - Salden, B. N. (2015). Randomised clinical study: *Aspergillus niger*-derived enzyme digests gluten in the stomach of healthy volunteers. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(3), 273–285. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/apt.13266>
 - Sanz-Cuesta, T. E.-M.-G. (2020). (2020). Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ open*, 10(8), e033687. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033687>
 - Sayuk, G. S. (2020). Functional dyspepsia: diagnostic and therapeutic approaches. *Drugs*, 80(13), 1319–1336. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01362-4>
 - Shi, X. Z. (2019). Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine*, 98(15), e15180. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015180>
 - Sibelli, A. C.-M. (2016). A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychological medicine*, 46(15), 3065–3080. Retrieved from <https://doi.org/10.1017/S0033291716001987>
 - Sperber, A. D., & al, e. (2021). Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*, 160(1), 99–114.e3. Obtenido de <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>
 - Spiller, R. &. (2009). Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 136(6), 1979–1988. Retrieved from <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.074>
 - Sroka, N. R.-R. (2022). Show Me What You Have Inside-The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions-A Systematic Review. *Nutrients*, 15(1), 90. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu15010090>
 - Swarnakari, K. M. (2022). The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review. *Cureus*, 14(11), e31672. Retrieved from <https://doi.org/10.7759/cureus.31672>
 - Varjú, P. G. (2019). Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 31(5), e13527. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/nmo.13527>
 - Waehrens, R. O. (2015). Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*, 64(2), 215–221. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305705>
 - Wang Y, C. N. (2022). Probiotics therapy for adults with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs. *Int J Colorectal Dis.*, 37, 2263–2276. Retrieved from

<https://doi-org.bucm.idm.oclc.org/10.1007/s00384-022-04261-0>

- Wauters, L. T. (2020). Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*, 69(3), 591–591. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318536>
- Wei, G. H. (2020). Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease. *Nutrients*, 12(7), 2095. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu12072095>
- Wen, Y. L. (2020). The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *International journal of surgery*, 79, 111–119. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.04.063>
- Wilson, B. &. (2017). Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 64–68.
- Wilson, B. R. (2019). Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 109(4), 1098–1111. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy376>
- Yago, M. R. (2013). Gastric reacidification with betaine HCl in healthy volunteers with rabeprazole-induced hypochlorhydria. *Molecular pharmaceuticals*, 10(11), 4032–4037. Retrieved from <https://doi.org/10.1021/mp4003738>
- Zheng Dan, X. B. (2009). Combined therapy of domperidone and compound digestive enzymes for functional dyspepsia: An analysis of 84 cases. *World Journal of Chinese Digestion*, 17(3): 336-339.
- Zheng, Y. Z. (2023). Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in immunology*, 14, 1143548. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>
- Zhong, C. Q. (2017). Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(4), 300–311. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000814>
- Zhou, Q. V. (2019). Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 68(6), 996–1002. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315136>



pure
encapsulations[®]

pureencapsulations.es