



**Centro de Investigación en Alimentación y
Desarrollo, A.C.**

**PROTEÍNAS Y OLIGOSACÁRIDOS DIETARIOS Y
MICROBIOTA INTESTINAL EN PERSONAS CON SÍNDROME
DE INTESTINO IRRITABLE**

Por

Laura María García Ramos

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

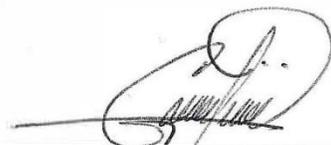
MAESTRÍA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

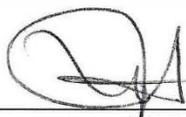
Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Laura María García Ramos, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



Dra. Ana María Calderón de la Barca
Directora de tesis



Dra. Graciela Caire Juvera
Integrante del comité de tesis



Dra. Juana María Meléndez Torres
Integrante del comité de tesis



Dra. Sandra Verónica Aguayo Patrón
Integrante del comité de tesis

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis “Proteínas y Oligosacáridos Dietarios y Microbiota Intestinal en Personas con Síndrome de Intestino Irritable” es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial de la autora Laura María García Ramos, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del director(a) de tesis.



AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico otorgado durante los dos años de maestría.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C., por brindarme apoyo para mi formación profesional.

A la Dra. Ana María Calderón de la Barca, siempre admiré su gran conocimiento, entrega por su labor y siempre estaré agradecida por haberme compartido una parte eso. Gracias por las pláticas y anécdotas, incluso por las recetas de cocina... ¡me llevo tarea jaja!.

A mis asesoras de tesis:

Dra. Graciela Caire, por su disposición y guía en este proceso y al apoyo en resolver las dudas.

Dra. Sandra Aguayo, por siempre apoyarme en lo que se necesitara.

Dra. Juana María Meléndrez, por su paciencia, apoyo y por mostrarme que de las entrevistas se puede obtener información muy valiosa, valoré mucho que me haya acompañado a una de ellas.

Gracias por sus aportaciones, fueron el mejor equipo que pude tener.

A todas mis pacientes por haber aceptado formar parte de este proyecto, por su tiempo, disposición y confianza. Fue muy grata experiencia haberlas conocido.

A el Q.B. René Valenzuela, por su paciencia, consejos y ánimos, a su gran disponibilidad, risas y apoyo en el laboratorio.

A la M.C. Adriana Bolaños, por su apoyo desde el curso de taller y después en el laboratorio en los análisis de intolerancias. También por prestarme su oficina de vez en cuando jaja, por las pláticas y risas que teníamos.

A la Dra. Sandra Aguayo, por su paciencia y de siempre tranquilizarme en mis crisis con una

sonrisa y repitiéndome “respira”, por apoyarme en el laboratorio y por darme ánimos para seguir creciendo.

A el M.C. Orlando Tortoledo, por su apoyo en el laboratorio y las bromas que hacía en los convivios junto con René.

A mis primeros compañeros de lab Vale y Diego, a pesar de haber convivido poco tiempo con ustedes, me siguieron apoyando a distancia, gracias por su amistad. También a mis compañeras actuales Ale, Cris, Miriam y Rossy por las risas y pláticas que teníamos les deseo mucho éxito.

A mis amigos y compañeros de maestría, gracias por escucharme, motivarme y por los momentos que compartimos, éxito en lo que viene.

A la maestra Lupita Cañez, por darme la inspiración de estar aquí.

A Ana Laura Flores, sin ti no me hubiera acercado con la doc y no hubiera conocido a la Vale. Siempre me estuviste animando y aunque ya no estés presente, te lo agradezco.

Al Dr. Alfonso García, por su paciencia y gran disposición al facilitarnos equipo de laboratorio en la parte experimental de microbiología.

Al Dr. Luis Quihui, por brindarnos acceso a las instalaciones del laboratorio para el análisis de heces.

A Sergio, por tu comprensión, motivación y por siempre creer en mí.

A mi familia por siempre estar al pendiente, por su apoyo y consejos.

Finalmente, gracias a todos los que me aportaron de alguna manera su apoyo para que este proyecto saliera adelante.

DEDICATORIA

A mis padres,

Sin ustedes no hubiera logrado una meta más en mi vida profesional.

Les agradezco los consejos que siempre me han compartido, los abrazos que me han dado cuando más los he necesitado y por el entusiasmo e inspiración que me han brindado para seguir adelante.

Los amo siempre.

CONTENIDO

APROBACIÓN	2
DECLARACION INSTITUCIONAL	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	6
CONTENIDO	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE CUADROS	10
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	13
2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	14
2.1. Síndrome de Intestino Irritable.....	14
2.1.1. Etiopatología.....	14
2.1.2. Factores de Riesgo.....	16
2.1.3. Clasificación y Síntomas.....	17
2.1.4. Diagnóstico y Tratamiento.....	17
2.1.4.1. Tratamiento general.....	18
2.1.4.2. Tratamiento dietario.....	18
2.2. Dieta.....	20
2.2.1. Dieta de Adultos en Sonora.....	20
2.2.2. Efectos Adversos de la Dieta.....	21
2.2.3. Dieta y Síndrome de Intestino Irritable.....	22
2.3. Microbiota Intestinal.....	23
2.3.1. Función.....	24
2.3.2. Microbiota en la Salud y en Patologías Intestinales.....	25
2.3.3. Disbiosis en el Síndrome de Intestino Irritable.....	25
3. HIPÓTESIS	27
4. OBJETIVOS	28
4.1. Objetivo General.....	28
4.2. Objetivos Particulares.....	28
5. PARTICIPANTES Y MÉTODOS	29
5.1. Diseño de Estudio y Selección de Participantes.....	29
5.2. Evaluación del Inicio del SII.....	29
5.2.1. Historial Clínico.....	29
5.2.2. Infección Gastrointestinal y Dieta.....	30
5.2.3. Antigenicidad y Alergenicidad a Proteínas y Oligosacáridos Dietarios.....	30

CONTENIDO (continuación)

5.3. Evaluación Actual.....	31
5.3.1. Evaluación Dietética.....	31
5.3.2. Pruebas de Intolerancia a FODMAP.....	31
5.3.3. Evaluación de la Permeabilidad Intestinal.....	32
5.4. Intervención Dietaria.....	33
5.4.1. Síntomas Gastrointestinales.....	33
5.4.2. Adherencia a la Recomendación Dietaria.....	33
5.5. Análisis de Microbiota Fecal.....	34
5.6. Análisis Estadístico.....	35
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
6.1. Características de las Participantes con SII.....	36
6.2. Antecedentes Clínicos y Factores Asociados al Origen del SII.....	36
6.3. Alimentos Asociados al Origen del SII así como Actuales.....	39
6.4. Respuesta Inmune Humoral contra Antígenos de la Dieta.....	40
6.5. Ingestión Dietaria de las Participantes.....	44
6.6. Intolerancia a FODMAP.....	45
6.7. Modificaciones de la Dieta.....	47
6.8. Cuantificación de <i>Bacteroides spp</i> en Pacientes con SII.....	50
7. CONCLUSIÓN.....	54
8. REFERENCIAS.....	55
9. ANEXOS.....	67

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Abundancia relativa de <i>Bacteroides spp.</i> en heces.....	51
2	Proporción de <i>Bacteroides spp.</i> , en función de la adherencia a la dieta (correlación de Spearman).....	52
3	Síntomas de SII en función de la proporción de <i>Bacteroides spp.</i> en pacientes con tratamiento dietario (correlación de Spearman).....	53

LISTA DE CUADROS

Cuadros		Página
1	Secuencias de iniciadores utilizados en qPCR para el análisis de la microbiota.....	34
2	Características generales de pacientes con SII.....	36
3	Alimentación antes y después del origen del SII.....	39
4	Índices de anticuerpos IgA contra antígenos de la dieta en las pacientes con SII.....	42
5	Índices de anticuerpos IgE contra antígenos de la dieta en las pacientes con SII.....	43
6	Energía y nutrientes en la dieta de las pacientes con SII.....	44
7	Resultados de prueba de intolerancia a FODMAP.....	46
8	Síntomas gastrointestinales postdosis del carbohidrato fermentable.....	47
9	Síntomas gastrointestinales inicio-final después de completar la recomendación dietaria.....	49
10	Porcentajes de adherencia a la recomendación dietaria.....	50

RESUMEN

Una posible etiopatogénesis del síndrome de intestino irritable (SII), un padecimiento común, podría ser la sensibilización contra antígenos dietarios ingeridos durante una gastroenteritis aguda. El objetivo de la tesis fue investigar el origen del SII asociado a los antígenos de los alimentos ingeridos durante una gastroenteritis y los síntomas al ingerirlos posteriormente; así también, evaluar los cambios en un indicador de disbiosis y en síntomas durante 4 semanas de tratamiento dietario evitando oligosacáridos fermentables (FODMAP). Los métodos, fueron entrevista semiestructurada sobre historia clínica relacionada a gastroenteritis y dieta; evaluación de antigenicidad y alergenicidad a antígenos en pan, leche y huevo, así como dieta actual (R-24h) y permeabilidad intestinal, y análisis de intolerancias a FODMAP. Se sometió a las pacientes a una dieta excluyendo los alimentos con los compuestos que les resultaron adversos, durante 4 semanas, analizando síntomas y proporción de *Bacteroides* en la microbiota, antes y después del tratamiento. Participaron 7 mujeres que padecieron gastroenteritis junto con un evento estresante, al inicio del SII; 6/7 recuerdan haber consumido pan y 3/7 huevo, durante la fase aguda de la infección. Actualmente evitan los lácteos, pero siguen comiendo huevo. Se presentó reactividad de IgA e IgE contra todos los antígenos probados en 3/7 y contra lactoglobulina en 2/7 pacientes. Todas las pacientes presentaron intolerancia a fructanos: 5/7 a sorbitol y 4/7 a fructosa y lactosa. En la dieta actual, la ingestión de energía y macronutrientes fueron acordes a la recomendación, excepto por grasa excesiva y baja fibra. Al cabo del tratamiento dietético, disminuyeron significativamente los síntomas y se redujo la proporción de *Bacteroides* ($p < 0.05$). En conclusión, el origen del SII pudo haber sido una reacción adversa a antígenos dietarios durante una infección entérica aunada a un evento estresante. Aunque actualmente hay respuesta inmune humoral a antígenos dietarios, no se demostró que provocaran dolor al ingerirlos. Además, había disbiosis antes del tratamiento, así como intolerancia a FODMAP; el tratamiento dietético ad hoc alivió los síntomas gastrointestinales y disminuyó la disbiosis, que posiblemente exacerba los síntomas y provoca las intolerancias.

Palabras clave: síndrome de intestino irritable, gastroenteritis, proteínas, oligosacáridos, microbiota, disbiosis.

ABSTRACT

A possible etiopathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), a common condition, could be sensitization against dietary antigens ingested during acute gastroenteritis. The objective of the thesis was to investigate the origin of IBS associated with food antigens consumed during gastroenteritis and the symptoms when they are ingested; as well as to evaluate the changes in a dysbiosis indicator and in symptoms during 4 weeks of dietary treatment avoiding fermentable oligosaccharides (FODMAP). The methods were semi-structured interview about clinical history related to gastroenteritis and diet; evaluation of antigenicity and allergenicity to antigens in bread, milk and eggs, as well as current diet (R-24h) and intestinal permeability, and analysis of FODMAP intolerances. Patients were subjected to a lacking diet of food with the compounds that were adverse for them, through 4 weeks, analyzing symptoms and proportion of *Bacteroides* in the microbiota, before and after treatment. Participants were 7 women who suffered from gastroenteritis along with a stressful event, at the beginning of IBS; 6/7 remember having eaten bread and 3/7 eggs, during the acute phase of the infection. The patients currently avoid dairy products, but still eat eggs. IgA and IgE reactivity were presented against all tested antigens occurred in 3/7 and against lactoglobulin in 2/7 patients. All the patients presented intolerance to fructans: 5/7 to sorbitol and 4/7 to fructose and lactose. In the actual diet, the energy intake and macronutrients were in accordance with the recommendation, except for excessive fat and low fiber. After dietary treatment, symptoms were significantly decreased and the proportion of *Bacteroides* was reduced ($p < 0.05$). In conclusion, the origin of IBS could have been an adverse reaction to dietary antigens during an enteric infection along with a stressful event. Although there is currently a humoral immune response to dietary antigens, it has not been shown that they cause pain when they are ingested. In addition, there was dysbiosis before treatment, as well as FODMAP intolerance; the ad hoc dietary treatment relieved gastrointestinal symptoms and decreased dysbiosis, which possibly exacerbates the symptoms and causes intolerances.

Keywords: irritable bowel syndrome, gastroenteritis, proteins, oligosaccharides, microbiota, dysbiosis.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII), es un problema muy común en la actualidad. En el mundo su prevalencia va de 7% a 18%; mientras que en México, de acuerdo con diversos autores, va de 5 a 35%, dependiendo del criterio de diagnóstico (Schmulson, 2019). Se desconoce la etiología del SII, pero recientemente se propuso una sensibilización contra antígenos microbianos y dietarios, concomitante con una gastroenteritis aguda. Para esto, se probó ovoalbúmina en un modelo murino donde se asoció la respuesta inmune focalizada con la parte proteica del antígeno (Aguilera-Lizarraga et al., 2021), sin considerar su fracción glicosídica rica en manosa (Harvey et al., 2000). La respuesta inmune exacerbada del SII podría permanecer durante varios años, incluso más de una década después de la exposición a una infección entérica (Aguilera-Lizarraga et al., 2021).

A pesar de ser tan común este trastorno entre la población, el diagnóstico del SII es demasiado general porque no se conoce con certeza su origen, aunado a que no hay marcadores biológicos para su detección. Esto a menudo origina confusión y frustración entre las personas que padecen este trastorno y por lo tanto no se trata adecuadamente y se recurre solo al control de los síntomas (Spiller y Garsed, 2009). Sin embargo, las modificaciones de la dieta de los pacientes han mostrado resultados favorables; tal es el caso de la dieta baja en oligo-, di- y monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) que reduce los síntomas del SII (Chávez Ríos, 2016; Yang et al., 2021). Posiblemente en los FODMAP hay secuencias glicosídicas que junto a los antígenos de proteínas de la dieta y los provenientes de los microbios que causan infecciones entéricas, induzcan sensibilización y den origen al SII. Se requiere estudiar qué tipo de nutrientes o de sus estructuras químicas, generan la reacción que da lugar a los molestos síntomas en los pacientes, cada que se ingieren alimentos. Podría ser que los inductores del trastorno más comunes en una población dada, sean diferentes de los encontrados en otra población, tanto por las diferencias de la dieta como de los agentes infecciosos.

Es así que, el objetivo de la tesis fue investigar el origen del SII asociado a los antígenos de los alimentos ingeridos durante una gastroenteritis y los síntomas al ingerirlos posteriormente; así también, evaluar los cambios en un indicador de disbiosis y en síntomas durante 4 semanas de tratamiento dietario evitando oligosacáridos fermentables (FODMAP).

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

2.1. Síndrome de Intestino Irritable

El síndrome de intestino irritable (SII) es una alteración en el eje intestino-cerebro que afecta la calidad de vida de quienes lo padecen (Chey et al., 2022). Se considera una de las enfermedades gastrointestinales más complicadas a tratar (Gravina et al., 2020). Afecta a gran parte de la población en el mundo, y la mayoría de quienes lo padecen, relacionan sus síntomas con los alimentos consumidos y refieren afectación en su calidad de vida y productividad (Liu et al., 2020). Se desconocen con exactitud las causas principales del SII, pero actualmente han surgido evidencias importantes sobre la etiología de este trastorno.

2.1.1. Etiopatología

La etiopatología del SII no está clara (Gottschalk et al., 2022). Entre las causas descritas en pacientes con SII están las infecciones entéricas, el tipo de alimentación y la predisposición genética.

En el año 2021 se propuso y probó un modelo murino que explica los síntomas intra- y extra-intestinales asociados a los alimentos consumidos concomitante con una infección entérica. De acuerdo con el modelo propuesto, los antígenos serían microbianos y de proteínas dietarias, presentes en la mucosa intestinal durante una gastroenteritis aguda. Esto induce la activación inmune en el intestino y provoca inflamación de bajo grado y subsecuentes alteraciones neuronales y funcionales. De esta manera, se induce hipersensibilidad limitada al intestino y disfunción motora (Talley, 2020; Aguilera-Lizarraga et al., 2021).

La hipótesis que sustenta el origen del SII en una infección aguda, antes de tener más evidencia, surgió de datos epidemiológicos que lo relacionan con la enteritis infecciosa aguda previamente padecida en algunas poblaciones, debido al agua contaminada y el aumento de hasta 7 veces el

riesgo de padecer el SII (Marshall et al., 2006). Para algunos autores, esta es la causa principal en la mayoría de los casos de SII (Klem et al., 2017). Aunque algunos especialistas clasifican estos casos como SII post-infeccioso, para otros esto es una generalidad ya que el origen de cualquier SII podría haberse generado en una gastroenteritis, que podría haber sido subclínica (Talley, 2020). De acuerdo con Aguilera-Lizarraga et al. (2021), quienes usaron un modelo murino para probar el origen del SII, el efecto de la ingestión oral de los antígenos alimentarios es dependiente de IgE, junto con alteraciones neuronales, funcionales y de mastocitos. Éstos, se activan expulsando sustancias como la histamina, en respuesta a invasores. Algunos pacientes no presentan evidencia de una infección, pero sí una activación de mastocitos que, al exponerse de nuevo a los antígenos alimentarios, genera los síntomas. Estos mismos autores, asociaron la respuesta inmune focalizada con la parte proteica de la ovoalbúmina, sin considerar que la respuesta podría también estar dirigida a la fracción glicosídica rica en manosa de esta glicoproteína (Harvey et al., 2000). Queda así pendiente por estudiar qué tipo de proteínas y oligosacáridos generan la reacción que pudiera desencadenar el SII en una población dada.

La observación sobre la parte glicosídica de la ovoalbúmina, se debe a que, para discriminar entre diversas enfermedades inflamatorias del intestino, se buscan anticuerpos específicos contra antígenos lumenales, como bacterias o constituyentes de los alimentos. Esto, porque al igual que lo que se ha probado en el SII, hay una desregulación del sistema inmune exacerbada por antígenos. Curiosamente, entre los anticuerpos buscados en esos casos, están los dirigidos contra secuencias de oligomanosas α -1,3 Man, comunes en la pared celular de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (Mitsuyama et al., 2016). La fracción glicosídica de la ovoalbúmina, presenta en parte, enlaces α -1,3 Man (Harvey et al., 2000), al igual que los oligómeros de *S. cerevisiae*. Debido a la analogía parcial entre enfermedades inflamatorias del intestino y SII, hipotetizamos que se podrían encontrar coincidencias en la respuesta al epítipo con α -1,3 Man en la dieta, entre diversos tipos de enfermedades intestinales.

La dieta forma parte de los factores ambientales importantes por su asociación con la microbiota intestinal (Rinninella et al., 2019a y 2019b). En un estudio francés, se investigó la relación entre el consumo de alimentos ultraprocesados y el riesgo de trastornos gastrointestinales. Su consumo elevado aumentaba el riesgo de SII y dispepsia funcional concomitante (Schnabel et al., 2018). El consumo de alimentos ultraprocesados y aditivos se ha incrementado especialmente en países occidentales (Chen et al., 2020). Como la causalidad de estos factores no está clara, se requiere

evaluar los efectos de los alimentos de la dieta en cada región sobre la microbiota intestinal. Además, hace falta caracterizar los mecanismos subyacentes en la patogénesis del SII (Rinninella et al., 2020).

Los mecanismos patológicos a nivel intestinal se generan por las interacciones entre factores como la disbiosis microbiana, el desequilibrio funcional inmune de mucosas, la alteración de señalización o hipersensibilidad visceral y la desregulación del eje intestino-cerebro (Drossman y Hasler, 2016). Lo anterior, ocasiona activación del sistema nervioso entérico e incrementa la distensión abdominal. Respecto al SII, algunos estudios se han centrado en mecanismos implícitos de enfermedades autoinmunes, la inflamación de la submucosa y las alteraciones de la microbiota (Downs et al., 2017).

2.1.2. Factores de Riesgo

La identificación de factores de riesgo es de interés para la prevención del SII. En un estudio sistemático en zonas europeas y norteamericanas, buscando la relación de las infecciones entéricas con el SII, se encontró que el riesgo a desarrollar SII es 4.2 veces mayor en quienes padecieron infección gastrointestinal, que en personas no expuestas. Las infecciones entéricas por protozoos, presentaron un mayor riesgo de SII con un 40% en comparación con 13% de aquellos que pasaron por una infección bacteriana (Klem et al., 2017). En este mismo estudio, las mujeres presentaron mayor probabilidad de SII que los hombres. Así mismo, el uso de antibióticos para tratar la infección y la angustia psicológica durante la fase aguda, se asociaron al riesgo de padecer el síndrome. Además, las personas más jóvenes presentan riesgos moderados, pero muy probables después de una infección (Marshall et al., 2006).

Algunos estudios indican que las hormonas sexuales afectan mecanismos reguladores del eje intestino-cerebro, respuesta al estrés, sensibilidad y motilidad visceral, función de barrera intestinal, activación inmune de la mucosa intestinal y microbiota intestinal. En comparación con los hombres con SII, las mujeres que lo padecen tienen menor calidad de vida, se fatigan y deprimen más, su bienestar es menor y sus niveles de ansiedad son mayores (Klem et al., 2017; Kim y Kim, 2018; Kortlever et al., 2019).

2.1.3. Clasificación y Síntomas

En la clasificación del SII se identifican tres subtipos: SII con estreñimiento predominante (SII-E), SII con diarrea (SII-D) y SII mixto (SII-M) (Klem et al., 2017). Los fenotipos más comunes son SII-D y SII-M (Card et al., 2018). Sin embargo, no hay claridad en los mecanismos que originan la enfermedad y su efecto en los pacientes, causando la diversidad de síntomas.

Los síntomas del SII generalmente persisten meses o años después de una infección entérica, incluyendo diarrea prolongada, dolores abdominales, calambres intestinales, pérdida de peso y valores anormales de laboratorio (Dunlop et al., 2003).

Se continúa con la investigación de los mecanismos detrás del SII para su comprensión, con un enfoque en diagnósticos y tratamientos más completos (Rizzello et al., 2019). Se ha demostrado que la intolerancia a algunos carbohidratos de cadena corta fermentables (FODMAP), exacerba los síntomas. Estos oligosacáridos no se digieren ni absorben en el intestino delgado sino en muy baja proporción, así llegan al intestino grueso, donde son fermentados rápidamente por las bacterias, produciendo gas. El aumento de agua y gas en el intestino induce la distensión de la pared intestinal y provoca hipersensibilidad visceral, como es el caso en las personas con SII (Muir et al., 2019; Rinninella et al., 2020).

2.1.4. Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico de SII se considera después de la exclusión de otras enfermedades (Downs et al., 2017). Actualmente se realiza categorizando los síntomas, con base en los criterios Roma (Rodiño-Janeiro et al., 2018). Estos criterios consideran diferentes síntomas, cuya frecuencia sea al menos de una vez por semana en los últimos 3 meses. El SII se diagnostica con los criterios Roma IV en individuos que presentaron síntomas, después de una infección gastrointestinal aguda (Sebastián Domingo, 2017; Bárbara et al., 2019). El síndrome implica altos costos médicos, debido a los estudios de diagnóstico y los tratamientos e incluso, en ocasiones, puede llevar a una intervención quirúrgica (Gravina et al., 2020).

2.1.4.1. **Tratamiento general.** En el tratamiento del SII se usan fármacos como anti-espasmódicos, antidiarréicos, agentes de motilidad y antidepresivos (Lahner et al., 2013). Sin embargo, no hay estrategias farmacológicas eficaces basadas en la evidencia. Además de los fármacos indicados por los médicos, los pacientes suelen automedicarse, pero los síntomas persisten o reinciden al corto plazo (Bárbara et al., 2019). Es por eso que se buscan rutas alternas para su tratamiento.

La patogenia del SII parece implicar cambios en la microbiota intestinal, así como factores epiteliales, serotoninérgicos y del sistema inmunitario, cuyos mecanismos no se comprenden del todo. Por esto, algunos estudios buscan tratamientos con probióticos y prebióticos que pueden aliviar los síntomas. Hay otras terapias como el trasplante de microbiota fecal, con potencial para el tratamiento de enfermedades como el SII, aunque se necesitan más pruebas ya que no todos los resultados son positivos (Ford et al., 2014; Zhang et al., 2018). También se han evaluado intervenciones dietarias que pueden modificar la microbiota intestinal y que resultan eficaces en ensayos aleatorizados (Halmos et al., 2014).

2.1.4.2. **Tratamiento dietario.** Los tratamientos dietarios para el SII, van dirigidos a la identificación y restricción de alimentos específicos, con potencialidad para desencadenar síntomas (Ramírez et al., 2018). Desde hace varios años, la dieta baja en FODMAP ha mostrado efecto para la remisión de los síntomas gastro-intestinales en la mayoría de los pacientes con SII (Staudacher et al., 2011; Eswaran et al., 2016). Halmos et al. (2014), compararon una dieta baja en FODMAP con una dieta australiana convencional y encontraron que se redujeron más los síntomas con la dieta baja en FODMAP. Aunque con efectos positivos, la dieta con restricción de FODMAP, tiene los inconvenientes de ser cara y difícil de mantener, además podría afectar a la microbiota intestinal (Catassi et al., 2017).

En nuestro grupo de trabajo, en el Laboratorio de Proteínas de CIAD, se detectaron FODMAP por pruebas de aliento espirado en personas con diagnóstico de SII, colitis o con síntomas de inflamación intestinal. Se les indicó, eliminar durante un mes los alimentos que contenían los carbohidratos para los que resultaron intolerantes. Se evaluaron síntomas antes y después del tratamiento con una escala hedónica, encontrando una disminución significativa ($p < 0.05$) (Chávez Ríos, 2016). En un primer ensayo el resultado fue positivo; sin embargo, hizo falta más trabajo sobre el balance de nutrientes para evitar riesgos de malnutrición a mediano y largo plazo (Rajilić-

Stojanović et al., 2015). Además, es necesario identificar biomarcadores en cada paciente para una buena clasificación y tratamiento del SII (Liu et al., 2020).

El-Salhy et al. (2019) modificaron la dieta de pacientes con SII. Les indicaron comidas regulares, reemplazar el trigo por productos de espelta, reducir consumo de alimentos grasos, cebollas, repollo, frijoles, bebidas carbonatadas y productos con edulcorantes con el sufijo “-ol”, así como consumir fibra de psyllium. Encontraron que dicha dieta produce los mismos efectos que la dieta baja en FODMAP, pero con la facilidad de mantener y no inducir deficiencias nutricias (Bohn et al., 2015; McKenzie et al., 2016). La explicación de la similitud es sencilla, el trigo y la cebolla contienen fructanos, que son FODMAP, también lo es el sorbitol y otros polioles, que son aditivos con el sufijo -ol. Los frijoles y el repollo igual contienen carbohidratos fermentables de cadena corta. En general se trata de la misma composición, a excepción de las grasas y el CO₂ que afectan a cualquier mucosa intestinal por sana que sea. Si se realizan las pruebas de intolerancia a FODMAP por aliento espirado, como se describió en el párrafo anterior, la dieta puede ser menos restrictiva. En diversos estudios se han probado las ventajas de la dieta baja en FODMAP (Chávez Ríos, 2016; Dionne et al., 2018; Yang et al., 2021).

Los alimentos pueden modular el eje microbiota-intestino, por lo que se recomienda utilizarlos como fuente terapéutica para contrarrestar la disbiosis en el trastorno SII (Levine et al., 2018). Pero esto, requeriría identificar las intolerancias a proteínas y oligosacáridos específicos, junto con la reducción de respuesta inmune frente a componentes específicos tras una intervención dietaria (Spiller, 2021). Es probable que las estrategias guiadas para modificar la dieta resulten positivas para restituir el equilibrio de la disbiosis asociada a enfermedades metabólicas (Juárez-Fernández et al., 2020).

Los tratamientos dietarios alternativos, han dado buenos resultados para disminuir síntomas de SII; entre los más frecuentes están la dieta sin trigo y/o dietas bajas en FODMAP. En cambio, para el diagnóstico y conocimiento de la etiología de este trastorno sí se requiere conocer las fuentes de algunas proteínas y oligosacáridos que desencadenan la respuesta inmune anómala, que dependen de cada individuo y población. Esto, si la hipótesis de la infección-ingestión, es cierta.

2.2. Dieta

Los macronutrientes aportan energía e intervienen en varias funciones fisiológicas. Las proteínas y los carbohidratos son esenciales para el crecimiento y mantenimiento (Carreiro et al., 2016). Los alimentos ricos en proteínas de buena calidad nutricional son principalmente los de origen animal, como carnes de res, aves o pescado, huevos y lácteos. Entre los alimentos de origen vegetal con mayor contenido de proteína están las leguminosas como el frijol, las lentejas y el garbanzo. Sin embargo, este tipo de proteína es deficiente en aminoácidos azufrados, por lo que se requiere ingerirlos junto con cereales, que a su vez son limitantes en lisina, por lo que en conjunto hacen una proteína de buena calidad (Delimaris, 2013; Calderón de la Barca et al., 2021; Joehnke et al., 2021). Los cereales tienen alto contenido de almidones y son básicos en aporte de energía (O'Neil et al., 2010); además, son buenos aportadores de micronutrientes y algunos compuestos bioactivos (Laskowski et al., 2019). Se debe cuidar el balance entre leguminosas y cereales, para disponer de proteína de buena calidad, además de energía, sin excederse. En los pacientes con SII, algunos alimentos pueden ocasionar síntomas adversos, debido a su elevado contenido de FODMAP.

2.2.1. Dieta de Adultos en Sonora

La comida mexicana tiene un auge de crecimiento a nivel internacional, por su variedad distintiva y buen sabor. En Sonora, la disponibilidad alimentaria se daba en gran parte, en función de la región y características agrícolas de cada zona. En la actualidad, existen diferentes circunstancias en entornos urbanos sonorenses, como la vida laboral de la mujer, falta de tiempo y el acceso limitado de los alimentos. Estas razones han modificado la cultura sonoreña, perjudicando la seguridad alimentaria y ocasionando adaptaciones en el consumo, como la alta demanda de la comida rápida (Sandoval Godoy et al., 2010).

De acuerdo con algunos estudios, hace 8-10 años entre los alimentos más consumidos en Sonora estaban la carne asada, ceviche, tamales y queso fresco (Sandoval Godoy y Camarena Gómez, 2012; Leroy et al., 2015). Esto contrasta con estudios del mismo tiempo, donde mencionan mayor

consumo de productos de maíz, trigo, huevos y azúcar, frijoles, gaseosas y café instantáneo; en menor cantidad, frutas y verduras frescas (Valencia-Valero y Ortiz-Hernández, 2014). En un estudio de trabajadores agrícolas migrantes a Sonora, se encontró que los cereales, tubérculos, productos de origen animal y alimentos ultraprocesados, contribuyeron principalmente al aporte energético total (Castañeda et al., 2019). Otros estudios se refieren al consumo turístico en la zona norte del país como la comida internacional con tendencia a incrementar por la novedad de los productos, la mayoría con alta proporción de grasas saturadas (Salgado Beltrán et al., 2016).

Los estilos de vida actual, así como el encarecimiento de los productos, reducen el balance y aporte de nutrientes necesarios, afectando la calidad de vida, lo que se traduce en problemas de sobrepeso, obesidad y diversas enfermedades, como las gastrointestinales. En general, el gusto por la carne de res persiste en los sonorenses, pero ha disminuido su consumo por la capacidad adquisitiva de la población (Cruz et al., 2019). En Sonora, los lácteos y el huevo siguen siendo los principales aportadores proteicos por los costos y su disponibilidad, aunado a diversos alimentos ultraprocesados, responsables de la sensación de saciedad, resultando en baja ingestión de fibra (Camarena Gómez et al., 2014; Moradi et al., 2019).

2.2.2. Efectos Adversos de la Dieta

Los patrones de consumo de la población adulta mexicana indican dietas de mala calidad a lo largo de los años (Pérez-Tepayo et al., 2020). Una ingesta adecuada de calorías y nutrientes es vital para un correcto funcionamiento del sistema inmune. De lo contrario, como es el caso de la dieta occidental predominante en Sonora (Monge et al., 2018) caracterizada por una alta ingestión de grasa, uso excesivo de sal y demasiada azúcar refinada, afecta al sistema inmunitario. Con este patrón de alimentación se puede inducir inflamación de bajo grado y llevar a respuesta inmunes anómalas, con mayor susceptibilidad a las enfermedades (Myles, 2014).

Ludwig et al. (2018), sugieren que el tipo de carbohidratos consumidos pueden tener gran efecto sobre la salud. Así mismo, la industria de suplementos nutricionales promueve las dietas altas en proteína, como recomendación para el desarrollo muscular o pérdida de grasa corporal. Algunas de estos productos inducen desbalance de nutrientes y pueden ocasionar trastornos en la salud,

como el cáncer (Norat y Riboli, 2001; Jeor et al., 2001). La proteína en exceso, no se utiliza de manera eficiente por el cuerpo y puede provocar efectos adversos metabólicos en órganos como el riñón e hígado, incluso puede generar disbiosis en la microbiota (Aparicio et al., 2011; Gürgen et al., 2014; Moreno-Pérez et al., 2018). Se pudieran presentar en estos casos, efectos nocivos mediados por metabolitos como los compuestos azufrados que aumentan el riesgo de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal (Hullar et al., 2014).

La dieta puede ocasionar cambios en la microbiota intestinal, tanto positivos como negativos (Lopez-Legarrea et al. 2014). Así mismo, la actividad física promueve favorablemente el crecimiento de bacterias benéficas y mejora del sistema inmune (Bressa et al., 2017; Huang et al., 2013). Estos dos factores, podrían considerarse como herramientas para la prevención y tratamiento del SII en diversas poblaciones, como en la sonoreense.

2.2.3. Dieta y Síndrome de Intestino Irritable

La dieta desempeña un papel importante en el SII. Así, considerando la hipótesis de la respuesta inmune focalizada contra nutrientes que se ingirieron durante una enteritis, los antígenos que afectarían a los pacientes con SII, provendrían de los alimentos más comúnmente consumidos. Esto, en analogía con lo que se da en las alergias alimentarias, en donde el cacahuete y el pescado, por su alto consumo, son los alérgenos comunes en EUA y Japón, respectivamente.

Algunos patrones dietéticos podrían aumentar el riesgo de desencadenar o empeorar los síntomas del SII. Buscail et al. (2017) encontraron una correlación entre el consumo de productos grasos y azucarados con el riesgo de SII. En otros estudios se hipotetiza que la capacidad limitada del intestino para la asimilación proteica en pacientes con SII, deja sin digerir polipéptidos que cuando llegan al colon alteran la composición de la microbiota, reduciendo la proporción de bacterias benéficas (Russell et al., 2011).

En estudios independientes se ha demostrado la correlación de la prevalencia de SII con un consumo alto de proteína de origen animal, como carnes rojas, pero no con proteínas vegetales (Jantchou et al., 2010; Hou et al., 2011). Un estudio más reciente demostró que los pacientes con SII consumían mayor cantidad de productos cárnicos, con una ingesta baja de grasas insaturadas.

Además, varios factores dietéticos, en particular grasas saturadas y fibra, parecieran estar relacionados con la enfermedad (Opstelten et al., 2018). Estos estudios se han centrado más en la cantidad de grasas saturadas y poliinsaturadas, que contienen las carnes, que en la proteína misma (Rizzello et al., 2019).

Las proteínas que no se digieren bien con las enzimas del tracto gastrointestinal, son otro punto importante en la dieta de pacientes con SII. Su abundancia en algunos alimentos puede alterar la permeabilidad intestinal. Entre este tipo de proteínas están las del gluten de trigo, que solo se digieren parcialmente, produciendo péptidos antigénicos que pueden alterar la barrera intestinal. Por lo anterior, se ha recomendado a las personas afectadas con SII llevar una dieta libre de gluten (Limketkai et al., 2018). Además, el efecto de los alimentos con trigo en los pacientes con SII, se puede deber a la intolerancia a fructanos, que son FODMAP, y se encuentran hasta en un 4% en la harina de trigo. Otras proteínas asociadas con efectos adversos en los pacientes con SII son las caseínas y la ovoalbúmina, que aumentan la inflamación y permeabilidad intestinal provocando hipersensibilidad (Llewellyn et al., 2018; Aguilera-Lizarraga et al., 2021). Por el contrario, los productos lácteos fermentados pueden ser favorables (Yilmaz et al., 2019; Shadnough et al., 2015); esto si no hay intolerancia a la lactosa, muy común en los pacientes con SII.

2.3. Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos en las superficies y cavidades que habitan en el tracto gastrointestinal, principalmente en el colon. Esta diversidad microbiana en el intestino forma parte de múltiples procesos implicados en la nutrición, inmunidad y desarrollo (Álvarez et al., 2021). La composición de la microbiota es un factor relacionado con diversas enfermedades asociadas al sistema inmune, de allí surgen los estudios con el propósito de identificar nuevas estrategias terapéuticas (Juárez-Fernández et al., 2020).

La diversidad de la microbiota se encuentra muy afectada en las personas con SII. Esto, se puede deber a la naturaleza de la enfermedad, a los tratamientos antimicrobianos de infecciones precedentes y a las modificaciones dietarias a fin de tratar los síntomas. Por eso, la microbiota está en disbiosis, entendida como el desbalance de las especies microbianas en el intestino, como opuesto a la eubiosis.

2.3.1. Función

La microbiota juega un papel esencial en la modulación de enfermedades relacionadas con el intestino y cerebro. Hay un sistema de comunicación bidireccional que influye en la fisiología, similar al mecanismo de las hormonas intestinales que desempeñan funciones importantes en la regulación de la salud (Rizzello et al., 2019; Sun et al., 2020). Los cambios en la microbiota son comunes en trastornos intestinales como el SII (Vich Vila et al., 2018).

Una de las funciones principales de las especies microbianas en el intestino es la producción de ácidos grasos de cadena corta, como butirato, acetato y propionato. Algunos géneros y especies productoras de butirato, se ven disminuidas en los casos de SII (El-Salhy et al., 2021). Esto tiene especial importancia ya que es un ácido graso directamente involucrado en la síntesis de mucina, que protege la mucosa intestinal y mantiene la permeabilidad selectiva de nutrientes. Por el contrario, propionato y acetato, que son producidos por otros microorganismos, inducen degradación acelerada de mucina (Mejía-León y Calderón de la Barca, 2015).

Según Hansson (2012), la glicina, serina y treonina protegen la integridad de la capa intestinal y estructura de la mucina. La reducción de treonina da como resultado el deterioro de la barrera intestinal, aumentando las posibilidades de desarrollar SII (Faure et al., 2005). En los casos de SII hay aumento en la permeabilidad intestinal, mayor sensibilidad a la distensión rectal, mayor número de células inflamatorias en la mucosa rectal y niveles altos de serotonina. En pacienteSs con SII se encontró que la infección por *Campylobacter*, aumenta notablemente el número de células enterocromafines, que contienen serotonina y se ubican dentro de la mucosa del recto. Los niveles de serotonina permanecen elevados durante meses después de la infección. Los neurotransmisores sintetizados por bacterias actúan localmente en la señalización y desempeñan un papel esencial en la percepción del dolor, secreciones intestinales y peristalsis (Dunlop et al., 2003; O'Mahony et al., 2017). Así, las alteraciones causadas por microorganismos en el SII, provocan deficiencias nutricionales al verse afectada la capa de mucina en el intestino.

2.3.2. Microbiota en la Salud y en Patologías Intestinales

La mayoría de las bacterias del tracto gastrointestinal se encuentran en el intestino grueso, con un ambiente anaeróbico estricto, lo que se denomina como microbiota dominante (Herrero de Lucas et al., 2018). En un organismo saludable hay varias especies bacterianas permanentes y transitorias; Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria en mayor proporción y, Fusobacteria, Actinobacteria y Verrucomicrobia en menor cantidad (Jandhyala, 2015). Hay además diferentes variantes o enterotipos. El tipo 1, por su elevado nivel de *Bacteroides spp.* se asocia con un consumo alto de alimentos de origen animal, con gran aporte de proteínas y grasas saturadas, tal como en la dieta occidental. En el tipo 2, predomina *Prevotella* y se relaciona con alto consumo de carbohidratos, fibra dietaria y azúcares simples (Belizário et al., 2018; Wu et al., 2011).

De la conformación de la microbiota en el colon depende en gran medida no solo la respuesta a los FODMAP, sino los síntomas en general. Entonces, las dietas bajas en fibra y altas en grasas y azúcares libres o en proteínas podrían exacerbar el SII, como de hecho sucede con quienes tienen alto consumo de alimentos ultraprocesados (Rinninella et al., 2019b; Schnabel et al., 2018). Esto debido a que de la diversidad de la microbiota dependen diferentes procesos implicados en la nutrición, inmunidad y desarrollo (Álvarez et al., 2021; Juárez-Fernández et al., 2020). Un estudio sistemático de 24 ensayos mostró las variaciones en la microbiota de los pacientes con SII en los que se vio un aumento de Bacteroidetes y Enterobacteriaceae como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus spp.*

Por otro lado, las infecciones parasitarias, también modifican la microbiota intestinal (Calderón de la Barca et al., 2020) y podrían perdurar e intervenir en la respuesta inmune en los pacientes con SII. De tal manera que podría causar inflamación intestinal y estimular el crecimiento de Enterobacteriaceae (Lupp et al., 2007; Pittayanon et al., 2019).

2.3.3. Disbiosis en el Síndrome de Intestino Irritable

La disbiosis se asocia a una respuesta inadecuada del sistema inmune a los antígenos externos e intestinales, contribuye a la pérdida de tolerancia oral y ocasiona inflamación y enfermedades como

el síndrome de intestino irritable (Frolkis et al., 2013; Rinninella et al., 2020).

Se ha propuesto que en las personas con SII, existe una relación inversa entre las especies bacterianas proinflamatorias y la abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Rodiño-Janeiro et al., 2018). La disbiosis puede estar relacionada con la disfunción intestinal. Por su parte, Pimentel y Lembo (2020) realizaron una revisión de diversos estudios para comparar a personas sanas con personas con SII, y detectaron que los afectados por el síndrome tenían una menor diversidad bacteriana. Además, se ha encontrado aumento de Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria, así como disminución de *Bifidobacterium*, en pacientes con SII (Rajilić-Stojanović et al., 2011; Jefery et al., 2012). Un metanálisis, identificó niveles más bajos de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii* en los pacientes con SII (Liu et al., 2017).

Además, la alimentación podría incrementar el desequilibrio en la microbiota al elevar la proporción de *Bacteroides spp.*, que están asociados a un perfil proinflamatorio y que contribuyen a la exacerbación de síntomas en el SII (Tlaskalová-Hogenová et al., 2011). Como la conformación de la microbiota se asocia a la región geográfica además de a la dieta y fisiología propia, se requiere estudiar grupos de población en diferentes regiones, para encontrar información sobre respuesta adversa en el síndrome de intestino irritable.

A partir de esta revisión, encontramos que hace falta más información sobre la patogénesis del SII, así como del origen de esta patología, y en particular no hay información en la población sonoreense. Por consiguiente, existe un desafío por encontrar información sobre la etiopatogénesis, así como marcadores que identifiquen poblaciones en riesgo o que categoricen a los afectados con esta patología.

3. HIPÓTESIS

El síndrome de intestino irritable se origina durante una infección entérica, en la cual los antígenos de los nutrientes ingeridos en la fase aguda, sensibilizan al paciente de forma que le inducen los síntomas cada que los ingiere; éstos, se exacerbaban por la disbiosis y la ingestión de oligosacáridos fermentables, por lo que remiten con una dieta que evite los antígenos involucrados.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Investigar si el origen del síndrome de intestino irritable en mujeres sonorenses, se asocia a los nutrientes ingeridos durante la fase aguda de una enteritis y que a posteriori, induce síntomas al ingerirlos; así mismo evaluar el efecto sobre síntomas y microbiota, de una dieta ad hoc que evite los oligosacáridos fermentables que afectan a cada paciente.

4.2. Objetivos Particulares

Verificar en mujeres sonorenses, el diagnóstico de SII con criterios de Roma IV, explorar sobre infecciones entéricas y alimentos ingeridos al inicio del SII y analizar anticuerpos a proteínas y oligosacáridos dietarios.

Evaluar la dieta actual de las pacientes, hacer pruebas de intolerancia a carbohidratos fermentables y analizar permeabilidad intestinal.

Formular y aplicar cambios en la dieta, evitando alimentos que le induzcan respuesta inmune o intolerancias a cada paciente y valorar al cabo de cuatro semanas, su efecto sobre los síntomas asociados al SII, así como en la composición de la microbiota fecal.

5. PARTICIPANTES Y MÉTODOS

5.1. Diseño de Estudio y Selección de Participantes

El diseño consistió en un estudio de casos con evaluación inicial y actual. Se incluyeron participantes mayores de 18 años, residentes de Hermosillo, de sexo femenino, con síndrome de intestino irritable remitidos por un médico especialista. Se excluyó a quienes presentaron otras enfermedades agudas o crónicas (celiaquía, diabetes) que puedan interferir con la absorción de nutrientes. Así mismo, se excluyeron a las personas que el mes previo al estudio se trataron con antibióticos, probióticos y suplementos, que afecten la composición de la microbiota.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CEI/025-1/2021). A los participantes se les solicitó firmar el consentimiento informado donde se describe el estudio (Anexo 9.1). Una vez que lo firmaron, se les pidió su información clínica.

5.2. Evaluación del Inicio del SII

5.2.1. Historial Clínico

Se verificaron los síntomas y signos de SII según los criterios de Roma IV indicando la presencia del dolor abdominal recurrente, relacionado con dos o más síntomas por lo menos un día a la semana concomitante a la defecación. Aunado a lo anterior, los pacientes registraron la apariencia de las heces mostrándoles una escala de Bristol, para la identificación de la consistencia de sus heces (Sebastián Domingo, 2017).

5.2.2. Infección Gastrointestinal y Dieta

Se diseñó un guion para la aplicación de una entrevista semiestructurada, con el objetivo de investigar si al inicio del síndrome los pacientes tuvieron infección gastrointestinal e identificar la alimentación en los días críticos de dicha infección (Anexo 9.2). El guion consistió en tres apartados de forma retrospectiva, es decir se empezó por la actualidad, con énfasis en la primera comida del día, que es el desayuno y las molestias resultantes después de su ingestión. Posteriormente, se fue retrocediendo en el tiempo en la entrevista, tratando de situar al paciente en el momento de la infección e identificar la dieta que llevaba en esos días. Así mismo, se les preguntó si estuvieron involucrados en algún evento emocional crítico, en el inicio del SII. Esto, para obtener la información de factores involucrados en el desarrollo del SII y tipo de proteínas u oligosacáridos ingeridos durante la fase aguda de la infección.

5.2.3. Antigenicidad y Alergenicidad a Proteínas y Oligosacáridos Dietarios

A cada participante se le tomó una muestra de sangre mediante punción venosa para el análisis de anticuerpos en suero mediante ensayo de inmuno-absorción ligado a enzimas (ELISA), con el protocolo desarrollado en el Laboratorio de Proteínas de CIAD (Cabrera-Chávez et al., 2009). Para descartar enfermedad celiaca, se cuantificaron los anticuerpos IgG e IgA contra gliadinas e IgA anti-transglutaminasa. Para identificar alergenidad contra antígenos dietarios asociados al desarrollo de SII, se evaluaron IgA e IgE, contra proteínas (ovoalbúmina, gliadinas, lactoglobulinas) y oligosacáridos (*Saccharomyces cerevisiae*). Se siguieron los procedimientos básicos de ELISA directo o sándwich que se realizan en el grupo de trabajo, del Laboratorio de Proteínas de CIAD validados en la tesis de Sánchez Barragán (2019). Los valores iguales o mayor al índice 1.0 se consideraron positivos. Se utilizaron sueros sanguíneos de personas sanas como referencia de control negativo, y se consideraron dos desviaciones estándar para calcular los puntos de corte de cada ensayo.

5.3. Evaluación Actual

5.3.1. Evaluación Dietética

Debido a las condiciones imperantes por el COVID-19, se evaluó por videollamada la dieta actual de cada participante por medio de tres recordatorios de 24 h en días no consecutivos entre semana y uno en fin de semana. Se utilizaron modelos auxiliares de alimentos y bebidas para estimar las porciones consumidas. La información se analizó con el método de Ortega Vélez et al. (1999) para la obtención la energía, carbohidratos, proteínas y grasas, así como la ingestión de fibra.

5.3.2. Pruebas de Intolerancia a FODMAP

Se realizaron análisis de intolerancia a FODMAP con la prueba de H₂ espirado después de la ingestión de una dosis de cada compuesto. Las pruebas se agendaron asegurando que las pacientes no hubieran usado antibióticos o laxantes en las cuatro semanas previas. El día anterior al análisis, se les indicó evitar el consumo de alcohol, alimentos altos en FODMAP y fibra. Se solicitó que el día del examen, las participantes se presentaran con ayuno de 12 h y sin haber realizado ejercicio una hora antes. Así mismo, se les señaló utilizar solamente cepillo (sin pasta dental) para la higiene bucal.

La primera prueba de aliento que se realizó fue para la detección de sobrecrecimiento bacteriano con una dosis de 60 g de glucosa (Quintron©, Milwaukee, WI). En caso de ser positiva, se refirió al paciente con un gastroenterólogo para el tratamiento adecuado y realizar las pruebas un mes después de terminado el procedimiento. Se suministraron 17.5 g de inulina de agave (NFB®, Inulina orgánica), que contienen 8 g de fructanos. Para la prueba de sorbitol (Quintron©, Milwaukee, WI) se proporcionaron 10 g; de lactosa (Quintron©, Milwaukee, WI) se administraron 25 g y para fructosa se dieron 37.7 g de jarabe de agave (Kirkland, agave azul orgánico), conteniendo 25 g de fructosa. Cada dosis se disolvió en 250 mL de agua purificada para su

administración. Los análisis se realizaron con un máximo de dos pruebas por semana (Gasbarrini et al., 2009).

Para coleccionar las muestras de aliento, la paciente sopló continuamente en un tubo de plástico conectado a una jeringa y una bolsa de 500 mL con perforaciones. Cuando la bolsa comenzó a inflarse se tomaron 20 mL de aire espirado con la jeringa. La primera toma representa el tiempo cero, también llamada basal. Después, la paciente bebió la dosis de carbohidrato a analizar (glucosa, fructanos, sorbitol, fructosa o lactosa) y posteriormente se registraron los síntomas. Se tomaron muestras de aliento espirado por duplicado en siete diferentes tiempos; cada 20 min durante la primera hora y después cada 30 min, hasta completar 3 h. La concentración de hidrógeno de las muestras se registró en un cromatógrafo de gases MicroLyzer mod CM-2 (Quintron, Milwaukee, WI), previamente calibrado. Los valores ≥ 20 ppm de H₂ con respecto al basal, se consideraron positivos.

5.3.3. Evaluación de la Permeabilidad Intestinal

Se solicitó a las participantes mantener ayuno de 8-10 h, no tomar medicamentos ni productos lácteos 24 h previo al análisis. A cada participante se le administró una carga oral de una solución de 10 g de lactulosa (Lactulax, Laboratorios Senosiain, México) y 2.5 g de manitol (Sigma-Aldrich) disueltos en 50 mL de agua. Pasados 60 min de la ingestión, se tomaron 5 mL de sangre periférica y se separó el suero por centrifugación a 2500 rpm durante 10 min a 25 °C (Beckman Coulter, Allegra 25R, EUA). Las proteínas del suero se precipitaron con ácido sulfosalicílico al 70%, después se centrifugaron de nuevo a 2500 rpm durante 20 min a 25 °C (Eppendorf Centrifuge 5417, EUA), se tomó el sobrenadante y se almacenó a -40 °C. Las concentraciones de lactulosa y manitol se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés). Se inyectaron 20 μ L de muestra en un cromatógrafo Thermo Scientific ultimate 3000 con un detector Refractomax 520 ECR Dionex, con una columna Microsob 100-3 NH (100 x 4.6 mm), y fase móvil compuesta de acetonitrilo/agua (80:20) a una velocidad de flujo de 1 mL/min (Cox et al., 1999). Se calculó la relación lactulosa/manitol, que no debe de exceder de 0.19 mmol/L si no está afectada la permeabilidad.

5.4. Intervención Dietaria

La intervención dietaria constó de 4 semanas con alimentación adecuada y personalizada, contemplando alimentos e ingredientes bien balanceados. Se evitaron los alimentos detectados previamente con efecto adverso en las pruebas de aliento y en las de anticuerpos. Se procuró una recomendación accesible y del gusto particular de cada paciente. Por ejemplo, la paciente 6, mencionó que le gustaban las fresas y el kiwi, pero se le sugirió controlar su consumo hasta 65 g por día de fresa, por la cantidad de fructosa, mientras el kiwi fue de libre consumo.

5.4.1. Síntomas Gastrointestinales

A cada participante se le aplicó un cuestionario para evaluar síntomas gastrointestinales con una escala hedónica (Yang et al., 2021), al inicio y final de la intervención dietaria. La escala numérica consiste del 1 (sin síntomas) al 10 (síntomas severos); los pacientes calificaron sus síntomas de acuerdo con su severidad (Anexo 9.3).

5.4.2. Adherencia a la Recomendación Dietaria

Se evaluó la adherencia a la recomendación dietaria mediante la escala de Morisky. Esta escala es un instrumento con aplicación médica, con una serie de 8 preguntas. Se indican diferentes motivos de falla, como olvido, descuido, mejora o empeora de síntomas, para medir la adherencia al tratamiento (AlGhurair et al., 2012). Este instrumento se adecuó a los fines prácticos del proyecto (Anexo 9.4). Cada respuesta negativa contó como un punto a favor, el cumplimiento de 7 puntos se consideró adherencia de 100%.

5.5. Análisis de Microbiota Fecal

Se entregó a cada paciente un recipiente estéril con tapa para colocar una muestra de heces fecal (3 g aprox.) antes y una después del tratamiento dietario, así como un instructivo de cómo realizarlo. Las muestras se transportaron en hielo al Laboratorio de Parasitología de CIAD, se homogeneizaron, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -70 °C. Para el análisis, se extrajo el ADN mediante el juego comercial de reactivos QIAamp® Fast DNA Stool Mini Kit (QIAGEN, Alemania). Se evaluó la concentración de ADN extraído utilizando un Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, EUA) y su calidad se evaluó mediante la relación de absorbancia 260/280. Para el análisis de bacterias totales y *Bacteroides spp.*, se amplificó el gen 16SARNr. Se realizó una curva estándar en PCR tiempo real, en un termociclador StepOne Plus™ real time PCR system (Applied Biosystems, EUA). Para las bacterias totales se utilizaron los iniciadores universales y para *Bacteroides spp.* se emplearon secuencias de iniciadores comerciales específicos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Secuencias de iniciadores utilizados en qPCR para el análisis de la microbiota

Grupo	Fw	Rv
Bacterias totales	ACTCCTACGGGAGGCAGCAGT	GTATTACCGCGGCTGCTGGCAC
<i>Bacteroides spp.</i>	CGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGA	GCTGGCACGGAGTTAGCCGA

Referencia: Walter et al., 2000; Bergström et al., 2012

Las condiciones de reacción para bacterias totales fueron primero dos ciclos a 50 °C x 2 min, 95 °C x 10 min; posteriormente 40 ciclos a 95 °C x 15 s, 60 °C x 1 min. Para *Bacteroides spp.* fueron adaptadas a un ciclo de 95 °C x 10 min, seguido de 40 ciclos de 95 °C x 15 s, 58 °C x 30 s, 72 °C x 30 s (Walter et al., 2000; Bergström et al., 2012). Finalmente, se analizaron los cambios en la proporción de *Bacteroides spp.* antes y después de la intervención dietaria y se examinaron los datos en función de la amplificación relativa.

5.6. Análisis Estadístico

Para describir a la población de estudio, así como la presencia de síntomas e ingestión dietaria, se utilizaron la media y desviación estándar. También se utilizaron porcentajes para las variables categóricas. Para la evaluación de las diferencias inicio-final de los síntomas, se utilizó la prueba no paramétrica de McNemar para comparación de proporciones relacionadas. Para el análisis de los cambios en la microbiota intestinal, dado que se utilizan variables cuantitativas continuas, se empleó una prueba de t-pareada. Además, para comparar la adherencia a la recomendación dietaria y la proporción de *Bacteroides spp.*, se realizó un análisis de correlación de Spearman. Todos los análisis se realizaron en el programa NCSS 2007 considerando una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Características de las Participantes con SII

Participaron en el estudio 7 pacientes (femeninos) con síndrome de intestino irritable diagnosticado por un médico especialista. Todas firmaron el consentimiento informado. El rango de edad de las participantes fue de 19 a 51 años, con un promedio de 35 ± 13 años y el tiempo promedio de evolución del padecimiento fue de 7 ± 4.3 años (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características generales de pacientes con SII

Paciente	Edad (años)	Tiempo con SII
1	51	3.5 años
2	47	10 años
3	46	15 años
4	25	4 años
5	28	6 años
6	19	7 años
7	28	3 años
Promedio \pm DE	35 ± 13	7 ± 4.3

SII: Síndrome de intestino irritable. DE: Desviación estándar

6.2. Antecedentes Clínicos y Factores Asociados al Origen del SII

Por motivo de la pandemia, las entrevistas se realizaron por videollamada. Todas las pacientes cumplieron con el Criterio de Roma IV, presentando dolor abdominal recurrente como mínimo un día a la semana, asociado al menos a dos problemas: a) en la defecación, b) cambio en la frecuencia de las heces o c) cambio en el aspecto de las heces (Sebastián Domingo, 2017). Aunado a esto se

les proporcionó una escala de Bristol (Anexo 9.5), para la identificación de la consistencia las heces. Una paciente indicó que en ocasiones el aspecto es 2, correspondiente a estreñimiento. En cambio, las demás señalaron presentar de vez en cuando 5, 6 y 7 de la escala relacionado con diferentes grados de diarrea. Esto coincide con los resultados de Bonfrate et al. (2020), quienes mencionan que existe mayor prevalencia en el tipo de SII predominante con diarrea, que deteriora más su calidad de vida en cuanto a dolor abdominal, que los pacientes con SII-estreñimiento.

Las participantes mencionaron algunos medicamentos recomendados por sus médicos como antiespasmódicos (trimebutina), amidinouréticos (lidamidina), antiácidos (omeprazol) y tranquilizantes como tratamiento, sin remediar totalmente los síntomas. El uso excesivo de los medicamentos podría llegar a impactar la salud intestinal, ocasionando problemas gastrointestinales como diarreas, alteraciones en la permeabilidad intestinal o malabsorción (Hopkins et al. 2002). Además, la coadministración de medicamentos puede inducir disbiosis aumentando marcadores proinflamatorios intestinales (Jones et al., 2020). Actualmente hay acceso a este tipo de productos sin receta médica, por lo cual ha aumentado su consumo, generando un riesgo para la población.

Al evaluar la alimentación inmediata antes de presentar la enfermedad, las pacientes mencionaron que frecuentaban comida rápida, productos industrializados y/o alimentos grasosos. En el Cuadro 3 se muestran algunos alimentos que las pacientes refirieron haber comido durante la infección aguda. En el caso de la paciente 1, no recuerda si consumió huevo y/o pan, pero recuerda que le habían diagnosticado la infección gastrointestinal como salmonelosis, en ese momento le prohibieron alimentos como lácteos e irritantes. Horas después, se realizó una prueba para ver si presentaba o no la bacteria, siendo negativa, por lo que ignoró la restricción de los lácteos y siguió consumiéndolos. La paciente también mencionó que esto sucedió tres semanas antes del día de las elecciones presidenciales, cuando fue a una cenaduría en donde *“la carne sabía rarísima”*. Los días siguientes sentía dolor por las tardes, *“la panza dura”*, el intestino engarrotado, sin diarrea. En ese momento no fue al médico, sino dos días antes de las elecciones cuando *“tuve un gas con diarrea y desde allí un ardor impresionante”*. A partir de eso buscó apoyo médico. También se le preguntó si asociaba algún evento estresante con el problema intestinal, a lo que respondió que estaba pasando por una crisis económica muy fuerte.

Las pacientes 2 y 3 son hermanas; la primera tiene tres hijos menores de edad y es ama de casa; la segunda es soltera y no tiene hijos. Las dos coincidieron que consumieron pan durante la fase aguda

de la infección, la paciente 3 además consumió huevo. La paciente 2 comentó que su última infección estomacal fue cuando estaba embarazada, lo recuerda bien porque se asustó por la salud del hijo. Este tiempo concuerda con los años que ha padecido el SII, ella menciona que quizás fue algo que comió en su antiguo trabajo, ya que a menudo pedían comida rápida. Al día siguiente de la infección, después de su consulta médica, se sentía mejor por el tratamiento y evitó comer solamente lácteos e irritantes. La paciente 3 asoció la infección gastrointestinal con estrés laboral pero también supuso que era por cambios en su cuerpo relacionados con la edad. Mencionó *“a los 23 años me dio una colitis y gastritis muy fuerte, fui al médico, pero no dejé de comer nada, sólo llevé tratamiento médico. A los 31 años tenía acidez diaria y empecé a tomar agua con limón durante 35 días porque me lo habían recomendado”*.

Las pacientes 4, 5, 6, y 7 presentaron estrés escolar al momento de la infección gastrointestinal. La paciente 4 dijo *“me comí una dona y estaba mala, al día siguiente me dio infección, nomás me recuperé del malestar y comí de todo para subir de peso”*. No recordó qué fármacos le recetó el médico, pero sí la recomendación de que dejara de consumir brócoli, grasas, lácteos, manzana con cáscara, azúcares y cebolla. La paciente 5 no recordaba una infección intestinal, pero dijo haber iniciado con síntomas recurrentes desde finales del segundo semestre de sus estudios de maestría. Mencionó *“cuando terminé los (exámenes) parciales me dio un dolor horrible cuando me iba a subir al carro, pero no me acuerdo de una infección en ese tiempo”*. Posteriormente comentó que su papá también padece SII.

La paciente 6 recordó muy bien que se enfermaron ella y su hermano en un viaje familiar a la playa. El origen de la infección pudo ser o no alimenticia, ella comentó: *“El doctor dice que fue el agua de la alberca”*; *“Mi mamá dice que fue una carne que comimos en un restaurante”*; *“Yo digo que fue una piña colada porque a partir de ahí me dan asco y no quiero volver a tomar una”*. También recordó que ese mismo día se regresaron a casa y al día siguiente su mamá le preparó huevo con tortillas de maíz. Por su parte, la paciente 7 identificó una infección gastrointestinal, donde se enfermaron tres personas más, junto con eventos de estrés laboral o escolar.

En resumen, las participantes presentaron al menos un impacto emocional en el desencadenamiento del SII, concomitante a una infección gastrointestinal por el consumo de algunos alimentos específicos durante la fase aguda de la infección.

6.3. Alimentos Asociados al Origen del SII así como Actuales

En el Cuadro 3 se resume la historia previa y actual sobre los alimentos que las pacientes asociaron con el origen del SII, así como lo que evitan y consumen actualmente.

Cuadro 3. Alimentación antes y después del origen del SII

Pacientes	Inmediatamente antes	En fase aguda de infección	Evitan actualmente	Actual (desayuno)
1	Mole, embutidos, comida rápida (pizza, hamburguesa, papas fritas)	No recuerda. Le quitaron chiles y lácteos. Pero siguió tomando leche y comiendo quesadillas (tortilla de harina)	Irritantes, bebidas saborizadas, tortillas de harina, lácteos	Huevo, cereal c/leche de almendras, pan, yogurt c/granola, avena, nuez, almendras, café, cigarro
2	Café frappe, pasteles, comida rápida (sushi)	Verduras, caldo, pan, arroz	Lácteos, grasas, embutidos, chiles, frijoles, pepino	Huevo, tostadas c/queso cotagge, papa, tortilla de maíz
3	Comida rápida (pizza, hamburguesa), tacos de cabeza, carne de puerco, cahuamanta.	Caldo, pollo, fruta, verdura, pan, huevo	Frijoles, harina de trigo, brócoli, café, repollo, espinaca, soya, arroz y calabaza	(Hace ayuno intermitente desde hace 8 meses) Búlgaros, avena, fruta. Antes del ayuno: desayunaba huevo, verdura, jamón, tocino, pan, tortilla de maíz
4	Comida rápida (pizza, hamburguesa, boneless, papas fritas), nieve	Arroz, jamón, pan, pollo, huevo, suero, limonada, caldo de pollo, arroz, manzana	Chorizo, cacahuates, lácteos, frijoles, tortilla de harina, lechuga, chile, grasas, pasteles, especias, espagueti, palomitas de maíz, champiñones	Huevo, fruta, café
5	Comida rápida	Caldo, puré de papa, pollo, ensalada de pollo, arroz, pan	Cebolla, brócoli, soya, sandía, lentejas, irritantes	Sandwich o quesadilla (tortilla de harina)
6	Comida rápida	Huevo, tortilla de maíz, galleta salada, consomé de pollo	Lácteos, irritantes, dulces, alimentos ultraprocesados	Huevo, jamón y tortilla de maíz
7 (Vegana)	Arroz, avena, tortillas de maíz, leche de coco/almendra, papas fritas, comida rápida (sushi y tacos de chorizo de soya)	Arroz, verduras, pan	Lácteos, comida rápida, grasas	Proteína de soya (en polvo), aguacate y nueces

Las participantes declararon que en la actualidad los síntomas se presentaban después de la comida y la mayoría los asocia a uno o más alimentos. Al avanzar el día, dijeron las pacientes, los síntomas

se van recrudesciendo con una mayor distensión abdominal; por esta razón, no logran distinguir qué tipo de alimento les ocasiona el malestar. De acuerdo a Hayes et al. (2014), los alimentos más comunes causantes de los síntomas son los que contienen trigo, lácteos, fructosa, cafeína, alimentos grasosos, alcohol y las especias. Sin embargo, podría variar en cada población.

Dong et al. (2020), demostraron que la gravedad de los síntomas afecta la calidad de vida y el tiempo de recuperación en los pacientes con SII. Las pacientes del presente estudio relataron eventos estresantes; mientras más se den estos eventos, menos predecible es la relación entre los cambios de los síntomas y calidad de vida. Algunos autores argumentan que el estrés afecta la hipersensibilidad visceral e induce el desarrollo de síntomas gastrointestinales (Blanchard et al., 2008; Kanazawa et al., 2011). Posiblemente las costumbres y el estilo de vida que llevan las pacientes predispusieron el desarrollo de la enfermedad. La susceptibilidad se asocia a diferentes factores en pacientes con SII, como el tabaquismo, insomnio, sedentarismo (Mahmood et al., 2020; Fadl et al., 2022) y malos hábitos dietarios (Guo et al., 2015).

Diversos estudios han encontrado en personas con enfermedades inflamatorias intestinales anticuerpos IgA contra *Saccharomyces cerevisiae* (detectable en pan) y anticuerpos IgE contra ovoalbúmina de huevo (Barnes et al., 1990; Aguilera-Lizarraga et al., 2021; Kim et al., 2022). Estos dos alimentos contienen moléculas con secuencias similares de oligomanosas α -1,3 Man (Mitsuyama et al., 2016; Harvey et al., 2000). Por esta razón, se investigó si había coincidencia en la respuesta inmune contra estos antígenos tan frecuentes en la alimentación de pacientes con SII.

6.4. Respuesta Inmune Humoral contra Antígenos de la Dieta

El primer análisis serológico practicado a las 7 participantes fue para verificar la ausencia de enfermedad celiaca, ya que era criterio de exclusión debido a la confusión que se pudiera originar por los síntomas comunes (El-Sahly et al., 2015). Todas las pacientes resultaron negativas para dicha enfermedad.

En el Cuadro 4, se muestran los índices de anticuerpos IgA de las pacientes, contra 4 antígenos específicos, que fueron *S. cerevisiae*, ovoalbúmina, gliadinas y lactoglobulina. La paciente 1 solo presentó positividad contra gliadinas, en contraste con las pacientes 2, 3 y 7 que presentan

positividad contra los cuatro antígenos dietarios probados. Las pacientes 5 y 6 mostraron reactividad solo contra lactoglobulina, proteína a la que la IgA fue reactiva en casi la totalidad de las pacientes y solo la paciente 4 tuvo un resultado marginal. No se observa una relación completa entre los antígenos que reconoce IgA de cada paciente, con los de los alimentos que dicen haber ingerido durante la fase aguda de la infección que quizá dio origen al SII. Seis de las siete pacientes dicen haber comido pan durante la enteritis, y en tres casos coincide con la respuesta de IgA a *S. cerevisiae*. Entre las participantes, 3/7 dicen haber consumido huevo en la fase aguda de la infección intestinal, pero solo una de ellas mostró positividad a ovoalbúmina, lo que se puede deber a que actualmente consume huevo.

La mayoría de las pacientes dicen evitar lácteos actualmente, pero en las encuestas dietarias aparecen diversos productos lácteos, incluso cereal con leche. Por tanto, no es de extrañar la positividad de IgA contra lactoglobulina en la mayoría de los casos. Los anticuerpos IgA se secretan en la mucosa intestinal y según Liu et al. (2020), la disbiosis microbiana puede promover niveles más altos de IgA en la mucosa del íleon terminal, lo que podría desencadenar la inflamación local y las manifestaciones clínicas del SII. Así, parece que este ensayo de IgA será útil en las recomendaciones dietarias para paliar los síntomas, pero no es parte de la patogénesis sino un efecto que debiera desaparecer al reestablecerse el balance de la microbiota.

Se podría inferir que el efecto de los metabolitos de la microbiota en disbiosis pudieran haber afectado la permeabilidad intestinal y provocado la respuesta inmune anómala contra proteínas y oligosacáridos dietarios. Aunque se hicieron pruebas de lactulosa y manitol, los resultados negativos obtenidos no son confiables porque no se pudieron correr réplicas por falta de muestras que se dañaron por falla de un congelador. Cuando la barrera intestinal está alterada, se absorbe paracelularmente la lactulosa a través de uniones estrechas epiteliales y el manitol requiere atravesar la membrana del enterocito para entrar a circulación (León-Barúa et al., 2014).

Bonfrate et al., (2020) encontraron alteración de la permeabilidad intestinal en el 20% de sus pacientes con SII. En otro estudio de nuestro equipo de trabajo, se aplicó la prueba de lactulosa/manitol a 3 pacientes con artritis reumatoide y con SII, no se encontraron anomalías en la barrera intestinal (Brambila López, 2022).

Cuadro 4. Índices de anticuerpos IgA contra antígenos de la dieta en las pacientes con SII

Paciente	Índice IgA			
	S. Cerevisiae	Ovoalbúmina	Gliadinas	Lactoglobulina
1	0.25	0.7	1.08	0.58
2	6.21	2.55	4.73	7.85
3	2.63	1.33	1.89	6.09
4	0.29	0.48	0.60	0.95
5	0.76	0.40	0.40	1.07
6	0.32	0.33	0.47	3.15
7	2.25	1.49	1.14	2.28

En el Cuadro 5 se muestran los índices de anticuerpos IgE contra los antígenos específicos de la dieta. Lo primero que llama la atención es que 5/7 pacientes presentaran reactividad con valores al menos marginales contra gliadinas y lactoglobulina, que son proteínas reconocidas como alergénicas. Por su parte, las pacientes 2, 3 y 7, con mayor reactividad de IgA contra todos los antígenos probados, también lo son en cuanto a IgE contra la mayoría de los antígenos. Como ya se comentó en la descripción de los resultados de IgA, no es buena su relación con lo relatado por las participantes en cuanto a lo que consumieron durante la fase aguda de la enteritis que probablemente originó el SII. La misma explicación es válida para IgE, aunque las pacientes 2, 3 y 7 coinciden en que consumieron pan en ese periodo; pudo haberse tratado de un pan que además de trigo, contuviera huevo y leche, como suelen prepararse los panes de dulce.

La respuesta alérgica ligada a IgE llama la atención ya que para sustentar la hipótesis de infección-antígenos de la dieta como origen del SII, se encontró una respuesta de IgE focalizada en el intestino en el modelo murino (Aguilera-Lizarraga et al., 2021). En el presente estudio, la respuesta se encontró en sangre periférica, como suele darse en algunos casos de alergias alimentarias, que del nivel intestinal se va a circulación sanguínea (Belut et al., 1980). A nuestro conocimiento y búsqueda actual en PubMed (4 de agosto 2022), es el primer estudio en donde se relaciona, aunque sea de forma retrospectiva, la ingestión de alimentos en la fase aguda de una infección entérica en humanos con el origen del SII. Desde hace años se considera que el mecanismo podría estar ligado a IgE contra proteínas dietarias, como se describirá a continuación.

Cuadro 5. Índices de anticuerpos IgE contra antígenos de la dieta en las pacientes con SII

Paciente	Índice IgE			
	S. Cerevisiae	Ovoalbúmina	Gliadinas	Lactoglobulina
1	0.88	0.63	0.89	2.2
2	1.16	3.21	1.14	0.75
3	0.9	2.65	1.08	1.9
4	0.9	0.84	0.94	0.92
5	0.46	0.77	1.12	1.7
6	0.36	0.83	0.67	0.7
7	0.62	1.31	1.46	1.68

Aguilera-Lizarraga et al., (2021) buscaron IgE contra las proteínas de soya, gluten, leche y trigo en 12 pacientes con SII, pero solamente encontraron positividad de las dos primeras. En nuestros datos, encontramos más pacientes positivos, además de respuesta contra *S. cerevisiae* y ovoalbúmina no completamente coincidente, lo que podría mostrar respuesta tanto a proteína como a la secuencia glicosídica. Por eso inferimos que el SII podría generarse por respuesta inmune a oligomanosas, como ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal, y/o a proteínas durante una gastroenteritis. Además, encontramos respuesta contra gliadinas y lactoglobulinas reconocidas como alergénicas. Sin embargo, no contamos con evidencia de si los anticuerpos detectados se generaron durante el origen del SII, debido a que también pudo ser posteriormente.

En otro estudio, se encontraron respuestas de IgE contra proteínas de la dieta como las de trigo, huevo, bacalao y hongos en pacientes con SII (Zuo et al., 2007). Recientemente, Peruhova et al., (2022) publicaron relación entre respuesta inmune de IgG e IgE contra varios antígenos alimentarios y la activación de la zonulina en el intestino de pacientes con SII. La zonulina es un regulador de las uniones estrechas y de la función de la barrera intestinal, la secretan las células epiteliales estimuladas por la dieta. Es posible que la inflamación de bajo grado en el SII sea multifactorial y dependa de muchos otros mecanismos inmunitarios en el intestino.

Los mecanismos involucrados, pueden deberse a la presentación de antígenos por las células dendríticas que genera la activación de linfocitos B productores de anticuerpos IgE, IgG y de linfocitos T, que a su vez secretan citocinas proinflamatorias. Además, la activación de mastocitos y eosinófilos conduce a la liberación de varios mediadores (Anvari et al., 2019). Estos eventos

pueden provocar cambios en el intestino que se asocian con inflamación de bajo grado y sensibilidad anormal de la mucosa en pacientes con SII. Aunado a esto, los complejos anticuerpo-antígeno alimentarios pueden extenderse a otros tejidos y órganos provocando reacciones inflamatorias. La eliminación de antígenos alimentarios en pacientes con SII puede aliviar los síntomas (Drisko et al., 2006; Atkinson et al., 2004).

6.5. Ingestión Dietaria de las Participantes

El Cuadro 6 muestra los datos de ingestión dietaria actual de las participantes. El consumo de energía de 1600 kcal/día, está dentro de lo recomendado por la OMS para mujeres adultas (1600-2000 kcal/día). Así mismo, el consumo de carbohidratos (47%) y proteínas (17.8%) está acorde a la recomendación de 50-60% y 10-20% de la energía consumida para cada nutriente, respectivamente. Sin embargo, es evidente el consumo elevado de grasa, el cual fue de 38%; así como el déficit de fibra en donde la mayoría (5/7) no cumplieron con lo recomendado (>25 g/día), pero en promedio consumieron 20.7 g/día. Estos resultados se asocian al consumo frecuente de productos ultraprocesados, identificados en los recordatorios de 24 h como pizza, galletas y papas fritas.

Cuadro 6. Energía y nutrientes en la dieta de las pacientes con SII

Nutriente	Participantes	Recomendación (OMS)
Energía	1600 kcal	1600-2000 kcal
Carbohidratos	47%	50-60%
Proteína	17.8%	10-20%
Grasas	38%	<30%
Fibra	20.7 g	>25 g

SII: Síndrome de intestino irritable

Diversos autores han encontrado que dietas ricas en productos ultraprocesados pueden promover inflamación intestinal a través de diferentes mecanismos, incluyendo alteraciones en la microbiota (Chassaing et al., 2015; Zinöcker y Lindseth, 2018).

De acuerdo con la información obtenida en los recordatorios de 24 h, cinco de siete pacientes consumían huevo y tres de los mismos pan. Además, se registró que todas consumían a diario al menos un producto alto en FODMAP, como cebolla, trigo, manzana, ciruela y mermelada, lo que podría haberles ocasionado síntomas como movimiento intestinal e inflamación abdominal. También algunas de las pacientes mencionaron que ocasionalmente tomaban café a sabiendas que les causaría molestias. Koochakpoor et al. (2021) encontraron que el consumo de café y cafeína está asociado con una mayor probabilidad de SII, así como con la gravedad de los síntomas. En las enfermedades inflamatorias intestinales se puede presentar más de una intolerancia (Gibson y Shepherd, 2005). Por eso se realizaron las pruebas de intolerancia a FODMAP.

6.6. Intolerancia a FODMAP

Al inicio del estudio las participantes mencionaron algunos alimentos que les ocasionaban malestares al consumirlos, entre ellos estaban los lácteos, leguminosas, tortillas de harina, sandía y champiñones. Sin mucha claridad de su asociación con los síntomas, la mayoría los seguían contemplando en su alimentación cotidiana. Por eso se hicieron las pruebas de intolerancia a FODMAP para identificar precisamente los alimentos causantes de los síntomas y proseguir con la recomendación dietaria.

Las participantes resultaron negativas a sobrecrecimiento bacteriano (SIBO). Contrastando con lo previamente descrito, donde el sexo femenino, la edad avanzada y el SII con preponderancia a diarrea, se asocian con SIBO entre las personas con SII (Chen et al., 2018). Otros autores mencionan la posibilidad de un vínculo entre el SII y SIBO, aunque la evidencia es baja principalmente por falta de criterios, la sensibilidad y especificidad limitada de las pruebas de diagnóstico (Shah et al., 2020).

Los resultados de las intolerancias a FODMAP se muestran en el Cuadro 7. Todas las pacientes presentaron positividad a fructanos y la mayoría (5/7) a sorbitol. La mayoría presentó positividad

al menos a 3 tipos de FODMAP, fructanos, sorbitol y fructosa, solo una paciente fue positiva a un solo oligosacárido y dos pacientes fueron intolerantes a todos los carbohidratos fermentables de cadena corta probados. Aproximadamente el 60-80% de los pacientes con SII relacionan sus intolerancias con la comida, donde el 75% implica a la mala absorción a carbohidratos (Heizer et al., 2009).

Hasta un tercio de los pacientes con sospecha de SII presentan intolerancia a fructosa, por su limitada absorción intestinal (Choi et al, 2008). Un 24% de los pacientes con SII pueden ser sensibles a los fructanos. La intolerancia a la lactosa está muy generalizada en pacientes con SII, hasta en 49% (Böhn et al., 2013). En nuestro estudio encontramos mayor sensibilidad contra los fructanos (100%) que contra lactosa (57%), quizá debido a la dieta regional rica en productos derivados del trigo como la tortilla de harina comparada con los alimentos lácteos, que estos últimos han sido sustituidos recientemente por bebidas vegetales (Caire-Juvera et al., 2013; Vázquez-Frias et al., 2020). Se han realizado varios estudios demostrando que los síntomas gastrointestinales mejoran aproximadamente en 70% si se sigue una alimentación baja en estos carbohidratos fermentables (Altobelli et al., 2017; Gravina et al., 2020; Yang et al., 2021).

Cuadro 7. Resultados de prueba de intolerancia a FODMAP

Participante	Fructanos	Sorbitol	Fructosa	Lactosa
1	+	+	+	+
2	+	+	-	+
3	+	-	-	-
4	+	+	+	-
5	+	+	+	-
6	+	+	+	+
7	+	-	-	+

Se consideraron positivos los valores ≥ 20 ppm respecto al basal. NR= no realizada

Durante las pruebas de intolerancias, se registraron los síntomas gastrointestinales para reforzar los resultados por paciente. En el Cuadro 8 se muestran los síntomas predominantes como inflamación, dolor y ruidos abdominales, así como gases. Se dio la opción de registrar otros síntomas en donde el más común en las pacientes 1, 2 y 3 fueron eructos y/o acidez. Algunas pacientes (2, 4, 5 y 7) en

la prueba de fructanos notaron un retraso en los síntomas, estos casos pueden estar relacionados con el tránsito intestinal lento. Incluso la participante 3, presentó resultado negativo con sorbitol, pero experimentó síntomas como inflamación, ruidos y dolor durante la prueba, esto puede considerarse como una malabsorción de este carbohidrato. Los pacientes a menudo están interesados en saber si su prueba de aliento puede identificar si tienen intolerancia leve o severa. Sin embargo, no hay información suficiente para apoyar tal categorización (Fedewa y Rao, 2014).

Cuadro 8. Síntomas gastrointestinales postdosis del carbohidrato fermentable

Síntomas	Inflamación	Dolor abdomen	Ruidos	Diarrea	Estreñimiento	Gases	Otro
Promedio ± DE	9 ± 3	7.4 ± 2.4	10.0 ± 3.4	2.4 ± 1.7	0.4 ± 0.3	8.4 ± 2.9	1.4 ± 0.6

DE: Desviación estándar

6.7. Modificaciones de la Dieta

De acuerdo con los resultados de las pruebas de anticuerpos e intolerancias a FODMAP, se le hicieron recomendaciones de modificación dietaria a cada paciente para que las siguieran durante cuatro semanas. En estudios de largo y corto plazo han encontrado resultados favorables si se sigue la dieta durante un mes (Mazzawi et al., 2013; Cox et al., 2020; Yang et al., 2021).

La base de la dieta recomendada fue la restricción total de los carbohidratos fermentables a los que fueron intolerantes las pacientes. Previo a la elaboración de la dieta se dialogó con cada una preguntando por sus gustos en frutas, verduras y platillos más comunes en su día a día, para personalizarla lo más posible y que fuera una dieta adecuada y fácil de seguir.

Se le entregó a cada paciente un listado de alimentos permitidos y no permitidos y se le dieron indicaciones generales. Se restringió el consumo de alimentos industrializados como enlatados, embotellados y empaquetados. De igual forma se restringieron los productos irritantes como el café, alimentos grasosos, salsas y condimentos picantes. Para la restricción de fructanos, se evitaron alimentos con trigo como galletas, pan, pastas, tortillas de harina; así como el ajo, la cebolla (blanca y/o morada), plátano y la moderación de verduras como chayote y camote.

Para evitar alimentos con fructosa a 4 pacientes se les sugirió restringir el consumo de algunas frutas y/o verduras como la jícama, toronja, mango, uvas y pimiento verde. A 5 pacientes se les aconsejó evitar champiñones, durazno y moderar el consumo de aguacate (20 g) por el contenido de polioles. También se identificaron algunas frutas que presentan dos carbohidratos fermentables, por ejemplo, la manzana y la pera que contienen fructosa y polioles. La sandía contiene 3 FODMAP, sorbitol, fructanos y fructosa, por lo que se restringió su consumo. Finalmente, a las pacientes que mostraron intolerancia a la lactosa se les recomendó productos deslactosados y/o quesos maduros como cheddar, mozzarella y chihuahua (Shepherd et al., 2013; Varney et al., 2017; Martínez-Vázquez y Rodríguez-Morales, 2021; San Mauro Martín et al., 2022).

A todos las pacientes se les proporcionaron indicaciones generales como la identificación de ingredientes en las etiquetas; por ejemplo, productos con fructosa, se encuentran como jarabe de maíz alto en fructosa o jarabe de agave. Se indica que los edulcorantes reducidos en calorías con terminación -ol, como manitol, eritritol, xilitol, son polialcoholes como el sorbitol. Además, se recomendó verificar los apartados donde el paquete indica leyendas con posibles contaminaciones cruzadas como la leche o el trigo. También se brindó información del proceso de cocción de leguminosas, porque al menos dos pacientes (1 y 7) sí frecuentan su consumo (Calderón de la Barca et al., 2021). Todas las pacientes mencionaron que restringir el consumo de la cebolla y del ajo fue un desafío difícil, es por eso que estaban interesadas en las formas de sazonar la comida, por lo que se sugirieron condimentos como el cilantro (semillas), perejil, mostaza y apio. De igual forma, se brindó atención personalizada en todo momento para cualquier duda que se presentara.

En el Cuadro 9 se muestran los registros de los síntomas gastrointestinales antes y después de la intervención dietaria, evaluados con base en una escala hedónica. En general, se encontró mejoría en los síntomas con una disminución significativa ($p \leq 0.05$) en 10/17 puntos. Entre ellos, están malestares en la zona del abdomen, ruidos, distensión abdominal, eructos, sensación de hartazgo después de comer, flatulencias y diarrea. Estos resultados son similares a los que encontraron Eswaran et al., (2016) y Chan et al., (2022) con una respuesta clínica mayor del 50% en pacientes con SII, en síntomas particulares como distensión, flatulencias y diarrea. Después de la recomendación dietaria, la paciente 1 mencionó que no presentó un progreso notable de los síntomas, sino que se sentía similar al inicio del estudio. Sin embargo, esto se atribuye a que interrumpió por dos semanas el tratamiento recomendado.

Los resultados de nuestro proyecto coinciden con diversos estudios con resultados favorables

después de una dieta baja en FODMAP (Gravina et al., 2020; Chan et al., 2022). En el estudio de Yang et al., (2021) se encontró una mejora en 14 síntomas utilizando la misma escala hedónica, posiblemente se observaron más cambios en los síntomas por tener una mayor población y porque en nuestro estudio se tomó en cuenta a la paciente 1 que no siguió totalmente la recomendación. Aun con esa diferencia, nuestros resultados son positivos mostrando una mejoría en 6 de 7 de nuestras pacientes.

Cuadro 9. Síntomas gastrointestinales inicio-final después de completar la recomendación dietaria

Síntoma	Pre-intervención		Post-intervención		p
	SI (n)	NO (n)	SI (n)	NO (n)	
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - todo el tiempo	7	0	0	7	0.0082
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - después de las comidas	7	0	1	6	0.0143
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - con ayuno	6	1	1	6	0.0253
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - no desaparece después de ir al baño	6	1	0	7	0.0143
Ruidos abdominales (borborigmos)	7	0	1	6	0.0143
Distensión	7	0	0	7	0.0082
Nausea	3	4	1	6	0.5637
Pérdida de apetito	5	2	1	6	0.1797
Eructos	7	0	0	7	0.0082
Sentirse incómodamente lleno después de un comida de tamaño regular	5	2	0	7	0.0253
Flatulencia	7	0	0	7	0.0082
Las heces suelen presentarse duras	2	5	3	4	0.3173
Diarrea	5	2	1	6	0.0455
Heces sueltas	5	2	2	5	0.0833
Estreñimiento	4	3	2	5	0.1573
Al ir al baño presenta dolor	4	3	1	6	0.0833
Al ir al baño presenta vaciado incompleto	2	5	3	4	0.3173

Prueba no paramétrica de McNemar. Valores significativos marcados en negritas ($p \leq 0.05$)

Se dio seguimiento semanal al tratamiento dietario, como apoyo motivacional. Posterior a las 4 semanas, se verificó la adherencia a la dieta. En el Cuadro 10 se muestran los resultados en la escala de Morisky. En el caso de la paciente 1, que obtuvo el porcentaje más bajo de apego, fue por motivos personales como limitación de tiempo debido a una enfermedad de un familiar. La paciente

5 se lesionó a la semana de haber iniciado el tratamiento, por lo que se le complicó llevar estrictamente la alimentación recomendada; sin embargo, intentó seguirla en lo posible. La paciente 6, estudia fuera de casa familiar y cuenta con poco tiempo para cocinar, por lo que se le complicó un poco la primera semana para seguir la dieta, pero después se adaptó. Las pacientes 2, 3, 4 y 7, cumplieron con al menos el 70% o más de la recomendación dietaria. La mayoría comentó que escogían las mejores opciones en restaurantes o procuraban llevar su alimento a los viajes. También mencionaron que la primera semana fue la más difícil de seguir, pero una vez que percibieron cambios favorables en los síntomas, aumentaron el apego.

La adherencia a la dieta es un reto para las personas porque implica realizar cambios rápidos de sus hábitos alimentarios, quizás se hubiera observado mayor adherencia si en el mercado y/o en restaurantes existieran más opciones de alimentos adecuados. En el estudio de Mari et al., (2019) la adherencia fue del 57% en 54 pacientes con SII; sin embargo, no encontraron cambios significativos en los síntomas ($p=0.39$). En cambio, Clevers et al. (2020) si encontraron mejora en 66 pacientes que se apegaron al menos el 70% a la recomendación dietaria ($p=0.05$).

Cuadro 10. Porcentajes de adherencia a la recomendación dietaria

Paciente	Adherencia (%)
1	35.7
2	100
3	85.7
4	71.4
5	40
6	53.6
7	100

Registros obtenidos por la escala de Morisky

6.8. Cuantificación de *Bacteroides spp* en Pacientes con SII

Se analizó la proporción de *Bacteroides spp.* en relación con las bacterias totales en las heces de las pacientes al inicio (T1) y término (T2) del tratamiento dietario. En la Figura 1, se muestran los porcentajes encontrados en cada paciente. En la población de estudio, *Bacteriodes spp.* tipifica

disbiosis como se ha mostrado en los estudios previos del grupo de trabajo (Mejía-León y Calderón de la Barca, 2015). Por esto, se utilizó este género microbiano como un indicador.

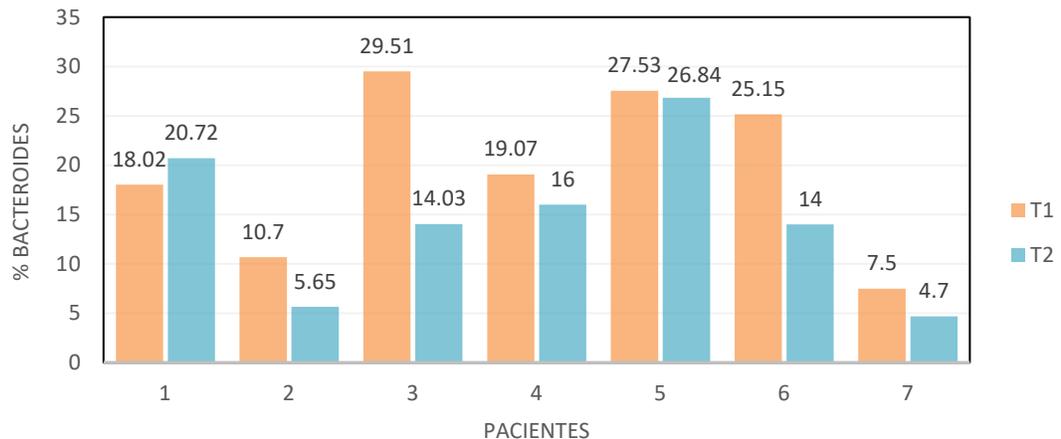


Figura 1. Abundancia relativa de *Bacteroides spp.* en heces

En la mayoría de las pacientes disminuyó notoriamente el porcentaje de *Bacteroides* después de 4 semanas de seguimiento dietario. Se comprobó la normalidad de los datos de acuerdo a la prueba de Kurtosis, la cual menciona que son normales, por lo que se prosiguió a realizar la prueba de t-pareada. Se mostró un cambio significativo ($p=0.041$) de las pacientes (2 al 7). La paciente 1, como se comentó previamente no siguió la recomendación ocasionando una varianza en los resultados, por lo que se eliminó su dato para este análisis estadístico. Los valores de las pacientes 2 y 7 son más bajos en comparación con los demás datos, esto puede relacionarse al consumo adecuado de fibra, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en los recordatorios de 24 h.

Por su parte, la paciente 5 no mostró un cambio tan evidente pero aun así se observó tendencia positiva en cuanto a su microbiota. Diversos factores pueden afectar la composición de la microbiota, en el caso de esta paciente pudo deberse a la ingestión de omeprazol recetado medicamento por la carga excesiva de fármacos, a consecuencia de la lesión que presentó. Además, al finalizar la recomendación, padeció también una infección dental por lo que estuvo tomando azitromicina. Según Koo et al. (2019) y Park et al., (2020), la microbiota intestinal se altera con los tratamientos para inhibir la bomba de protones como el omeprazol y azitromicina. Con estos

hallazgos se puede proponer que muy probablemente el consumo de estos medicamentos contrarrestó el efecto de la recomendación dietaria, que no siguió sino en un 40%.

A las personas con SII, se les prescribe una amplia variedad de medicamentos como agentes moduladores de la motilidad gastrointestinal, analgésicos, antibióticos, antidepresivos y ansiolíticos (Everhart y Renault, 1991). Algunos de ellos se utilizan para evitar efectos adversos sistémicos, aunque modifican la microbiota, lo que puede afectar el proceso de la enfermedad (Simren et al., 2013; Ozair et al., 2021; Adler et al., 2022). En el estudio de Pozuelo et al. (2015), examinaron el microbioma de 113 pacientes con SII, donde encontraron una diversidad microbiana significativamente menor asociada a una menor abundancia relativa de bacterias productoras de butirato. Con este perfil, podría verse afectada la función de barrera intestinal y una reducción de los microorganismos productores de metano, mecanismo importante para la eliminación de hidrógeno en el colon, lo que podría explicar el exceso de gas abdominal en el SII.

No se encontró normalidad en los datos de porcentaje de adherencia a la dieta, por lo que la relación entre estos y la proporción de *Bacteroides*, se analizó por correlación de Spearman (Figura 2). El coeficiente fue negativo con un valor de -0.72 , el cual indica una asociación moderada a fuerte y una $p=0.068$ que, a pesar de no ser significativa, muestra una tendencia en una muestra tan pequeña de participantes. Staudacher et al. (2021) encontraron que una dieta baja en FODMAP condujo a un aumento de *Bacteroides spp.* Sus resultados se pueden deber a que su dieta fue muy restrictiva, ya que eliminaron todas las fuentes de FODMAP porque no hicieron pruebas de intolerancia. Posiblemente, sus pacientes redujeron el consumo de fibra y aumentaron el de alimentos proteicos para saciar sus necesidades, resultando la preponderancia de *Bacteroides*.

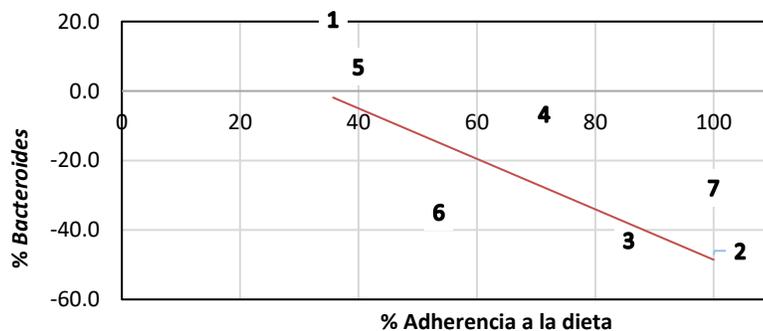


Figura 2. Proporción de *Bacteroides spp.*, en función de la adherencia a la dieta (correlación de Spearman)

Otros autores han asociado la proporción de *Bacteroides spp.* con la severidad de los síntomas (Parkes et al., 2012; Hou et al., 2022). En el estudio de Pozuelo et al. (2015), se encontraron correlaciones significativas entre diferentes bacterias y la sensación de flatulencia y dolor abdominal ($P < 0,05$). En la Figura 3, se muestra una asociación de los síntomas más persistentes de nuestro estudio y encontramos correlación negativa de moderada a fuerte ($r=-0.71$), que no fue significativa ($p=0.074$). Con estos resultados se podría inferir una predisposición a que a mayor porcentaje de *Bacteroides spp.*, mayor impacto tendrán los síntomas en un paciente con SII. En este análisis se podrían obtener efectos convenientes al tener una población más grande o quizás con un seguimiento más extenso. Como cada población tiene sus propias características, es necesario realizar más estudios para manejar mejor el SII.

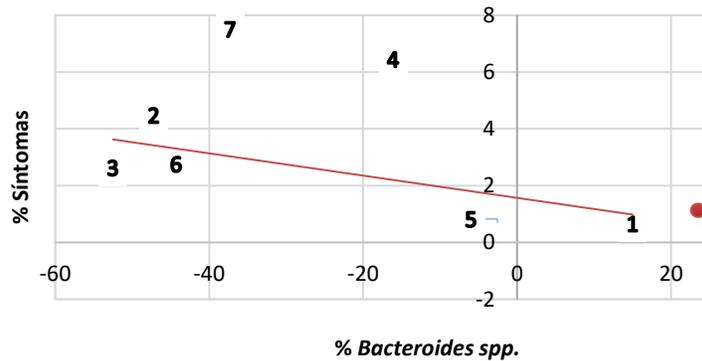


Figura 3. Síntomas de SII en función de la proporción de *Bacteroides spp.* en pacientes con tratamiento dietario (correlación de Spearman)

7. CONCLUSIÓN

La primera parte de la hipótesis se contrastó al menos parcialmente con el hallazgo de respuesta inmune humoral a diferentes antígenos alimentarios analizados; sin embargo, no se pudo probar que la ingestión de dichos antígenos en la actualidad, produjeran síntomas. Es el primer estudio en donde se relaciona la ingestión de nutrientes en la fase aguda de una infección entérica en humanos con el origen del SII.

En cuanto a la segunda parte de la hipótesis, sí se comprobó en las pacientes que tuvieron buena adherencia a la dieta, que los síntomas remiten al evitar los carbohidratos fermentables tipo FODMAP. Además, el género bacteriano asociado a disbiosis, *Bacteroides spp.*, se redujo en su microbiota.

8. REFERENCIAS

- Adler A.V., Ciccotti H.R., Trivitt S.J., Watson R.C., Riddle M.S. 2022. What's new in travellers' diarrhoea: updates on epidemiology, diagnostics, treatment and long-term consequences, *J Travel Med.* 29(1):taab099.
- Aguilera-Lizarraga J., Florens M.V., Viola M.F., Jain P., Decraecker L., Appeltans I, et al. 2021. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature.* 590:151–156.
- AlGhurair S.A., Hughes C.A., Simpson S.H., Guirguis L.M. 2012. A systematic review of patient self-reported barriers of adherence to antihypertensive medications using the world health organization multidimensional adherence model: Patient self-reported barriers of adherence. *J Clin Hypertens.* 14(12):877–886.
- Altobelli E., Del Negro V., Angeletti P.M., Latella G. 2017. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients.* 9(9):940.
- Álvarez J., Fernández J.M., Guarner F., Gueimonde M., Rodríguez J.M., Saens de Pipaon M., et al. 2021. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
- Anvari S., Miller J., Yeh C.Y., Davis C.M. 2019. IgE-Mediated Food Allergy. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 57:244–260.
- Aparicio V.A., Nebot E., Porres J.M., Ortega F.B., Heredia J.M., López-Jurado M., et al. 2011. Effects of high-whey-protein intake and resistance training on renal, bone and metabolic parameters in rats. *Br J Nutr.* 105:836–845.
- Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N., Whorwell P.J. 2004. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial. *Gut.* 53:1459–1464.
- Bárbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Goshal U.C., Ohman L., et al. 2019. Rome foundation working team report on post infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 156:46–58.
- Barnes R.M.R, Allan S., Taylor-Robinson C.H., Finn R., Johnson P.M. 1990. Serum antibodies reactive with *Saccharomyces cerevisiae* in inflammatory bowel disease: is IgA antibody a marker for Crohn's Disease?. *Int Arch Allergy Immunol.* 92:9-15.
- Belizário J.E., Faintuch J., Garay-Malpartida M. 2018. Gut microbiome dysbiosis and immunometabolism: new frontiers for treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm.* DOI:10.1155/2018/2037838.
- Belut D., Moneret-Vautrin D.A., Nicolas J.P., Grilliat J.P. 1980. IgE levels in intestinal juice. *Digest Dis Sci.* 25:323–332.
- Bergström A., Licht T.R, Wilcks A., Andersen J.B., Schmidt L.R., Grønlund H.A., et al. 2012. Introducing GUT low-density array (GULDA): a validated approach for qPCR-based intestinal microbial community analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 337(1):38-47.

- Blanchard E.B., Lackner J.M., Jaccard J., Rowell D., Carosella A.M., Powell C., et al. 2008. The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. *J Psychosom Res.* 64(2):119-128.
- Bohn L., Storsrud S., Liljebo T., Collin L., Lindfors P., Tornblom H., et al. 2015. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 149:1399– 1407.
- Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. 2013. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms of IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol.* 108:634–641.
- Bonfrate L., Di Palo D.M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M., et al. 2020. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest.* 50(3):e13201.
- Brambila López D. (2022). La inflamación articular de pacientes con artritis reumatoide podría exacerbarse por la respuesta inmune a la ingestión de trigo [Tesis de maestría]. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., et al. 2017. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLOS ONE.* 12:e0171352.
- Buscail C., Sabate J.M., Bouchoucha M., Kesse-Guyot E., Hercberg S., Benamouzig R. et al. 2017. El patrón dietético occidental está asociado con el síndrome del intestino irritable en la cohorte francesa de NutriNet. *Nutrients.* 9(9):986.
- Cabrera-Chávez F., Rouzaud-Sández O., Sotelo-Cruz N., Calderón de la Barca A.M. 2009. Bovine milk caseins and transglutaminase-treated cereal prolamins are differentially recognized by IgA of celiac disease patients according to their age. *J Agric Food Chem.* 13;57(9):3754-3759.
- Caire-Juvera G., Vázquez-Ortiz F.A., Grijalva-Haro M.I. 2013. Amino acid composition, score and in vitro protein digestibility of foods commonly consumed in northwest Mexico. *Nutr Hosp.* 28(2):365-371.
- Calderón de la Barca A.M., Castillo-Fimbres R.S., Mejía-León M.E., Quihui-Cota L., Ochoa-Leyva A., Aguayo-Patrón S.V. 2020. Enteric parasitic infection disturbs bacterial structure in Mexican children with autoantibodies for type 1 diabetes and/or celiac disease. *Gut Pathog.* 12:37.
- Calderón de la Barca A.M., Martínez-Díaz G., Ibarra-Pastrana É.N., Devi S., Kurpad A.V., Valencia M.E. 2021. Pinto bean amino acid digestibility and score in a Mexican dish with corn tortilla and guacamole, evaluated in adults using a dual-tracer isotopic method. *J Nutr.* 151(10):3151-3157.
- Camarena Gómez D.M.J., Robles Baldenegro M.E., Erquizio Espinal O.A. 2014. Los alimentos tradicionales como alternativa de turismo rural: el caso de Ures, Sonora. *Revista AGROProductividad.* 1(1):42-48.
- Card T., Enck P., Barbara G., Boeckstaens G.E., Santos J., Azpiroz F., et al. 2018. Post- infectious IBS: defining its clinical features and prognosis using an internet- based survey. *UEG*

Journal. 6(8):1245–1253.

- Carreiro A. L., Dhillon J., Gordon S., Higgins K. A., Jacobs A. G., McArthur B. M. et al. 2016. The macronutrients, appetite, and energy intake. *Annu Rev Nutr.* 36:73–103.
- Castañeda J., Caire-Juvera G., Sandoval S., Castañeda P.A., Contreras A.D., Portillo G.E., et al. 2019. Food security and obesity among mexican agricultural migrant workers. *Int J Environ Res Public Health.* 16(21):4171.
- Catassi G., Lionetti E., Gatti S., Catassi C. 2017. The low FODMAP diet: many question marks for a catchy acronym. *Nutrients.* 9:292.
- Chan M.M.H., Zarate-Lopez N., Martin L. 2022. Group education on the low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms but neither anxiety or depression in irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 35(3):425–434.
- Chassaing B., Koren O., Goodrich J., Poole A.C, Srinivasan S., Ley R.E., et al. 2015. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 519:92–96.
- Chávez Ríos A. (2016). Intolerancia alimentaria a mono, di, oligosacáridos y polioles fermentables: detección por hidrógeno espirado y adecuación dietética en población sonorenses [Tesis de maestría]. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- Chen B., Kim J.J.W., Zhang Y., Du L., Dai N. 2018. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 53:807–818.
- Chen X., Zhang Z., Yang H., Qiu P., Wang H., Wang F., et al. 2020. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J.* 19(1):86.
- Chey W.D., Hashash J.G., Manning L., Chang L. 2022. AGA Clinical practice update on the role of diet in irritable bowel syndrome: Expert review. *Gastroenterology.* DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.248
- Choi Y.K., Kraft N., Zimmerman B., Jackson M., Rao S.S. 2008. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:233–238.
- Clevers E., Tran M., Van Oudenhove L., Störsrud S., Böhn L., Törnblom H., et al. 2020. Adherence to diet low in fermentable carbohydrates and traditional diet for irritable bowel syndrome. *Nutrition.* 73(110719):110719.
- Cox M.A., Lewis K.O., Cooper B.T. 1999. Measurement of small intestinal permeability markers, lactulose, and mannitol in serum: results in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 44(2): 402-406.
- Cox S.R., Lindsay J.O., Fromentin S., Stagg A.J., McCarthy N.E., Galleron N., et al., 2020. Effects of low FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology.* 158(1):176-188.
- Cruz A. M. M., Gómez D. M. J. C., Beltrán L. S. 2019. Cazuela sonorenses: entre la tradición y la innovación. *INVURNUS,* 29-35.
- Delimaris I. 2013. Adverse effects associated with protein intake above the recommended dietary

allowance for adults. ISRN Nutr. DOI:10.5402/2013/126929.

- Dionne J., Ford A., Yuan Y., Chey W., Lacy B., Saito Y. et al. 2018. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPS diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol Suppl.* 113(9): 1290-1300.
- Dong Y., Baumeister D., Berens S., Wolfgang E., Jonas T. 2020. Stressful life events moderate the relationship between changes in symptom severity and health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 54(5):445-451.
- Downs I.A., Aroniadis O.C., Kelly L., Brandt L.J. 2017. Postinfection irritable bowel syndrome: the links between gastroenteritis, inflammation, the microbiome, and functional disease. *J Clin Gastroenterol.* 51(10):869–877.
- Drisko J., Bischoff B., Hall M., McCallum R. 2006. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr.* 25:514–522.
- Drossman D.A. y Hasler W.L. 2016. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 150(6):1257-1261.
- Dunlop S., Jenkins D., Spiller R. 2003. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 98(7):1578–1583.
- El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Hausken T. 2019. Diet in irritable bowel syndrome (IBS): interaction with gut microbiota and gut hormones. *Nutrients.* 11(8):1824.
- El-Salhy M., Valeur J., Hausken T., Hatlebakk J.G. 2021. Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 33(2):e13983.
- Eswaran S.L., Chey W.D., Han-Markey T., Ball S., Jackson K. 2016. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet versus modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol.* 111(12):1824–1832.
- Everhart J.E. y Renault P.F. 1991. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology.* 100(4):998-1005.
- Fadl A.F.B., Al-Towerqi A.M., Alharbi A.A., Almalki A.A., Algethami B.N., Albogami A.M. 2022. Stress and a sedentary lifestyle are associated with irritable bowel syndrome in medical students from Saudi Arabia. *Middle East J Fam Med.* 7(10):101.
- Faure M., Moënnoz D., Montigon F., Mettraux C., Breuillé D., Ballèvre O. 2005. Dietary threonine restriction specifically reduces intestinal mucin synthesis in rats. *J Nutr.* 135:486-491.
- Fedewa A. y Rao S.S.C. 2014. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep.* 16:370.
- Ford A.C., Quigley E.M.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. 2014. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 109:1547–1561.
- Franks A.H., Harmsen H.J.M., Raangs G.C., Jansen G.J., Schut F., Welling G.W. 1998. Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent in situ hybridization with group-specific 16S rRNA-Targeted oligonucleotide probes. *Appl Environ Microbiol.* 64:

3336-3345.

- Frolkis A., Dieleman L.A., Barkema H.W., Panaccione R., Ghosh S., Fedorak R.N., et al. 2013. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 27(3):18-24.
- Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M., Di Stefano M., Basilisco G. et al. 2009. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome consensus conference. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 29(1):1-49.
- Gibson P.R. y Shepherd S.J. 2005. Personal view: food for thought western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease the FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 21:1399-1409.
- Gottschalk L., Andresen V., Layer P. 2022. Reizdarmsyndrom und funktionelle Dyspepsie. *Internist.* 63:51–61.
- Gravina A.G., Dallio M., Romeo M., Di Somma A., Cotticelli G., Loguercio C., et al. 2020. Adherence and effects derived from FODMAP diet on irritable bowel syndrome: A real life evaluation of a large follow-up observation. *Nutrients.* 12(4):928.
- Guo Y.B., Zhuang K.M., Kuang L., Zhan Q., Wang X.F., Liu S.D. 2015. Association between diet and lifestyle habits and irritable bowel syndrome: A case-control study. *Gut Liver.* 9(5):649–656.
- Gürgen S.G., Yücel A.T., Karakuş A.Ç., Çeçen D., Özen G., Koçtürk S. 2014. Usage of whey protein may cause liver damage via inflammatory and apoptotic responses. *Hum Exp Toxicol.* 28:1–11.
- Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. 2014. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 146(1):67-75.
- Hansson G.C. 2012. Role of mucus layers in gut infection and inflammation. *Curr Opin Microbiol.* 15:57–62.
- Harvey D.J., Wing D.R., Küster B., Wilson I.B. 2000. Composition of N-linked carbohydrates from ovalbumin and co-purified glycoproteins. *J Am Soc Mass Spectrom.* 11(6):564–571.
- Hayes P.A., Fraher M.H., Quigley E.M. 2014. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 10(3):164–174.
- Heizer W.D., Southern S., McGovern S. 2009. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc.* 109:1204–1214.
- Herrero de Lucas E., Cachafeiro Fuciños L., Asensio Martín M.J., Cáceres Giménez N. 2018. Interacciones entre el huésped y la microbiota. *Medicine.* 12(52):3059– 3065.
- Hopkins A.M., McDonnell C., Breslin N.P., O'Morain C.A., Baird A.W. 2002. Omeprazole increases permeability across isolated rat gastric mucosa pre-treated with an acid secretagogue, *J Pharm Pharmacol.* 54(3):341–347.
- Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. 2011. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 106(4):563–573.
- Hou Y., Dong L., Lu X., Shi H., Xu B., Zhong W., et al. 2022. Distinctions between fecal and intestinal mucosal microbiota in subgroups of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* DOI: /10.1007/s10620-022-07588-4.

- Huang C.J., Zourdos M.C., Jo E., Ormsbee M.J. 2013. Influence of physical activity and nutrition on obesity-related immune function. *Sci World J*. DOI: 10.1155/2013/752071.
- Hullar M.A., Burnett-Hartman A.N., Lampe J.W. 2014. Gut microbes, diet, and cancer. *Cancer Treat Res*. 159:377-399.
- Jandhyala S. 2015. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 21(29):8787–8803.
- Jantchou P., Morois S., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Carbonnel F. 2010. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 105(10):2195–2201.
- Jefery I.B., O’Toole P.W., Ohman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M., et al. 2012. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 61:997–1006.
- Jeor S.T., Howard B.V., Prewitt T.E., Bovee V., Bazzarre T., Eckel R.H. 2001. Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism of the american heart association. *Circulation*. 104(15):1869–1874.
- Joehnke M.S., Jeske S., Ispiryan L., Zannini E., Arendt E. K., Bez J. et al. 2021. Nutritional and anti-nutritional properties of lentil (*Lens culinaris*) protein isolates prepared by pilot-scale processing. *Food Chem*. 9(100112):100112.
- Jones S.M., Gaier A., Enomoto H., Ishii P., Pilla R., Price J., et al. 2020. The effect of combined carprofen and omeprazole administration on gastrointestinal permeability and inflammation in dogs. *J Vet Intern Med*. 34(5):1886–1893.
- Juárez-Fernández M., Porras D., García-Mediavilla M.V., Román S., González-Gallego J., Nistal E., et al. 2020. Aging, gut microbiota and metabolic diseases: management through physical exercise and nutritional interventions. *Nutrients*. 13(1):16.
- Kanazawa M., Hongo M., Fukudo S. 2011, Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 26:119-121.
- Kim S., Keum B., Byun J., Kim B., Lee K., Yeon J., et al. 2022. Colonic mucosal immune activation in mice with ovalbumin-induced allergic airway disease: association between allergic airway disease and irritable bowel syndrome. *Int J Mol Sci*. 23(1):18.
- Kim Y. S. y Kim N. 2018. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 24(4):544–558.
- Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M., et al. 2017. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 152(5):1042- 1054.
- Koo S.H., Deng J., Ang D.S.W., Hsiang J.C., Lee L.S., Aazmi S., et al. 2019. Effects of proton pump inhibitor on the human gut microbiome profile in multi-ethnic groups in Singapore. *Singapore Med J*. 60(10):512-521.
- Koochakpoor G., Salari-Moghaddam A., Keshteli A.H., Esmailzadeh A., Adibi P. 2021. Association of coffee and caffeine intake with irritable bowel syndrome in adults. *Front Nutr*. DOI :10.3389/fnut.2021.632469.

- Kortlever T. L., Ten Bokkel Huinink S., Offereins M., Hebblethwaite C., O'Brien L., Leeper J., et al. 2019. Low-FODMAP diet is associated with improved quality of life in IBS patients—a prospective observational study. *Nutrition in clinical practice: ASPEN*. 34(4):623–630.
- Lahner E., Bellentani S., De Bastiani R.D., Tosetti C., Cicala M., Esposito G., et al. 2013. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 1(5):385–393.
- Laskowski W., Górska-Warsewicz H., Rejman K., Czczotko M., & Zwolińska J. 2019. How important are cereals and cereal products in the average polish diet?. *Nutrients*. 11(3):679.
- León-Barúa R., Torres-Zevallos H., Gallo C., Poletti G. 2014. Permeabilidad intestinal mediante la prueba de manitol y lactulosa por cromatografía, *RCCI*. 25(1):47-54.
- Leroy J.L., Ruel M., Frongillo E.A., Harris J., Ballard T.J. 2015. Measuring the food access dimension of food security: a critical review and mapping of indicators. *Food Nutr Bull*. 36:167-195.
- Levine A., Sigall Boneh R., Wine E. 2018. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 67:1726–1738.
- Limketkai B.N., Sepulveda R., Hing T., Shah N.D., Choe M., Limsui D., et al. 2018. Prevalence and factors associated with gluten sensitivity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 53(2):147–151.
- Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. 2017. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 49:331–337.
- Liu J., Chey W.D., Haller E., Eswaran S. 2020. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: what we know and what we have yet to learn. *Annu Rev Med*. 71(1):303–314.
- Liu Y., Yuan X., Li L., Lin L., Zuo X., Cong Y. 2020. Increased ileal immunoglobulin A production and immunoglobulin A-coated bacteria in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 11(3):e00146.
- Llewellyn S.R., Britton G.J., Contijoch E.J., Vennaro O.H., Mortha A., Colombel J.F., et al. 2018. Interactions between diet and the intestinal microbiota alter intestinal permeability and colitis severity in mice. *Gastroenterology*. 154(4):1037-1046.
- Ludwig D.S., Hu F.B., Tappy L., Brand-Miller J. 2018. Carbohidratos dietéticos: papel de la calidad y la cantidad en las enfermedades crónicas. *BMJ*. 361:k2340.
- Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., Sekirov I., Champion O.L., Gaynor E.C., et al. 2007. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2(3):204.
- Mahmood K., Riaz R., Ul Haq M.S., Hamid K., Jawed H. 2020. Association of cigarette smoking with irritable bowel syndrome: A cross-sectional study. *Med J Islam Repub Iran*. 34:72.
- Manz W., Amann R., Ludwig W., Vancanneyt M., Schleifer K.H. 1996. Application of a suite of 16S rRNA-specific oligonucleotide probes designed to investigate bacteria of the phylum cytophaga-flavobacter-bacteroides in the natural environment. *Microbiology*. 142: 1097-1106.

- Mari A., Hosadurg D., Martin L., Zarate-Lopez N., Passananti V., Emmanuel A. 2019. Adherence with a low-FODMAP diet in irritable bowel syndrome: are eating disorders the missing link? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 31(2):178–182.
- Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F., Salvadori M., Collins S. 2006. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology.* 131:445–450.
- Martínez-Vázquez S.E. y Rodríguez-Morales J. 2021. Microbiota, nutrición y enfermedades digestivas. *Permanyer.* Primera edición. México. 133-136 pp.
- Mazzawi T., Hausken T., Gundersen D., El-Salhy M. 2013. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 8(3):845-852.
- McKenzie Y.A., Thompson J., Gulia P., Lomer M.C.E. 2016. British dietetic association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet.* 29(5):576–592.
- Mejía-León M.E. y Calderón de la Barca A.M. 2015. Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution. *Nutrients.* 7(11):9171–9184.
- Mitsuyama K., Niwa M., Takedatsu H., Yamasaki H., Kuwaki K., Yoshioka S., et al. 2016. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 22(3):1304-1310.
- Monge A., Lajous M., Ortiz-Panozo E., Rodríguez B.L., Góngora J.J., López-Ridaura R. 2018. Western and modern mexican dietary patterns are directly associated with incident hypertension in mexican women: a prospective follow-up study. *Nutr J.* 17(1):21.
- Moradi S., Mirzababaei A., Dadfarma A., Rezaei S., Mohammadi H., Jannat B., et al. 2019. Food insecurity and adult weight abnormality risk: a systematic review and meta- analysis. *Eur J Nutr.* 58:45–61.
- Moreno-Pérez D., Bressa C., Bailen M., Hamed-Bousdar S., Naclerio F., Carmona M., et al. 2018. Effect of a protein supplement on the gut microbiota of endurance athletes: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *Nutrients.* 10:337–353.
- Muir J.G., Varney J.E., Ajamian M., Gibson P.R. 2019. Gluten-free and low-FODMAP sourdoughs for patients with coeliac disease and irritable bowel syndrome: a clinical perspective. *Int J Food Microbiol.* 290:237–246.
- Myles I.A. 2014. Fast food fever: reviewing the impacts of the western diet on immunity. *Nutr J.* 13:61.
- Norat T. y Riboli E. 2001. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. *Nutr Rev.* 59(2):37–47.
- O’Mahony S.M., Dinan T.G., Cryan J.F. 2017. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *Pain.* 158(1):19– 28.
- O’Neil C.E., Nicklas T.A., Zhanovec M., Cho S. 2010. Whole-Grain consumption Is associated with diet quality and nutrient intake in adults: The national health and nutrition examination survey, 1999–2004. *J Am Diet Assoc.* 110:1461–1468.

- Opstelten J.L., De Vries J.H.M., Wools A., Siersema P.D., Oldenburg B., Witteman B.J.M. 2018. Dietary intake of patients with inflammatory bowel disease: a comparison with individuals from a general population and associations with relapse. *Clin Nutr.* 38(4):1892–1898.
- Ortega-Vélez M.I., Morales-Figueroa G.G., Quizán-Plata T., Preciado-Rodríguez M. 1999. Cálculo de ingestión dietaria y coeficiente de adecuación a partir de registros de 24 horas frecuencia de consumo de alimentos: estimación del consumo de alimentos. Cuaderno de trabajo No. 1. Serie de Evaluación del Consumo de Alimentos. Dirección de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- Ozair A., Kumar R., Singh B.P., Ghoshal U.C., Bhat V., Kirubakaran R. 2021. Antibiotics for treatment of irritable bowel syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 21(4):CD014569.
- Park H.K., Choi Y., Lee D.H., Kim S., Lee J.M., Choi S., et al. 2020. Altered gut microbiota by azithromycin attenuates airway inflammation in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 145(5):1466-1469.e8.
- Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N., Petrovska L., Lomer M.C., Brostoff J., et al. 2012. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome: Distinct mucosal microbiota in IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 24(1):31–39.
- Pérez-Tepayo S., Rodríguez-Ramírez S., Unar-Munguía M., Shamah-Levy T. 2020. Trends in the dietary patterns of mexican adults by sociodemographic characteristics. *Nutr J.* 19(1):51.
- Peruhova M., Mihova A., Altankova I., Velikova T. 2022. Specific immunoglobulin E and G to common food antigens and increased serum zonulin in IBS patients: A single- center Bulgarian study. *Antibodies.* 11(2):23.
- Pimentel M y Lembo A. 2020. Microbiome and its role in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 65(3):829–839.
- Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., et al. 2019. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome- a systematic review. *Gastroenterology.* 157(1):97–108.
- Pozuelo M., Panda S., Santiago A., Mendez S., Accarino A., Santos J., et al. 2015. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 5:12693.
- Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H.G., Kajander K., Kekkonen R.A., Tims S., et al. 2011. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 141:1792–1801.
- Rajilić-Stojanović M., Jonkers D.M., Salonen A., Hanevik K., Raes J., Jalanka J., et al. 2015. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena?. *Am J Gastroenterol.* 110(2):278-287.
- Ramírez F.B., Mas M.T., Núñez C.G., Jiménez N.R., Vargas M.R. 2018. La alimentación en el síndrome del intestino irritable. *FMC.* 25(7):422–432.
- Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Gasbarrini A., Mele M.C. 2020. Food additives, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: a hidden track. *Int J Environ Res Public Health.*

17:8816.

- Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Pulcini G., et al. 2019a. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*. 11(10):2393.
- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D, Gasbarrini A., et al. 2019b. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 7(1):14.
- Rizzello F., Spisni E., Giovanardi E., Imbesi V., Salice M., Alvisi P., et al. 2019. Implications of the westernized diet in the onset and progression of IBD. *Nutrients*. 11:1033.
- Rodiño-Janeiro B.K., Vicario M., Alonso-Cotoner C., Pascua-García R., Santos J. 2018. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther*. 35(3):289–310.
- Russell W.R., Gratz S.W., Duncan S.H., Holtrop G., Ince J., Scobbie L., et al. 2011. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr*. 93(5):1062–1072.
- Salgado Beltrán L., Camarena Gómez D.M., Díaz León J. 2016. The mexican consumer, reluctant or receptive to new foods?. *Br Food J*. 118(3):734 – 748.
- San Mauro Martín I., Garicano Vilar E., López Oliva S., Sanz Rojo S. 2022. Existing differences between available lists of FODMAP containing foods. *Rev Esp Enferm Dig*. DOI: 10.17235/reed.2022.8463/2021.
- Sánchez Barragán, V.F. (2019). Desarrollo de ensayos diferenciales entre enfermedad celiaca, alergia al trigo y sensibilidad al trigo no celiaca. [Tesis de maestría]. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- Sandoval Godoy S.A. y Camarena Gómez D.M. 2012. Consumo de alimentos de la población sonorense: tradición versus internacionalización. *Estudios Sociales. Revista de Alimentación Contemporánea y Desarrollo Regional*. (2):55-72.
- Sandoval Godoy S.A., Domínguez Ibáñez S., Cabrera Murrieta A. 2010. De golosos y tragones están llenos los panteones: cultura y riesgo alimentario en Sonora. *Estudios Sociales. Revista de Alimentación Contemporánea y Desarrollo Regional*. 17:149-179.
- Schmulson M. 2019. Is post infection-irritable bowel syndrome less frequent in México? *Am J Gastroenterol*. 114(6):846–848.
- Schnabel L., Buscail C., Sabate J.M., Bouchoucha M., Kesse-Guyot E., Allès B., et al. 2018. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Sante cohort. *Am J Gastroenterol*. 113(8):1217–1228.
- Sebastián Domingo JJ. 2017. Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 148(10):464-468.
- Shadnough M., Hosseini R.S., Khalilnezhad A., Navai L., Goudarzi H., Vaezjalali M. 2015. Effects of probiotics on gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Korean J Gastroenterol*. 65(4):215–221.
- Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M., et al. 2020. Small intestinal

bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 115(2):190–201.

Shepherd S.J., Lomer M.C.E., Gibson P.R. 2013. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am. J Gastroenterol.* 108(5):707–717.

Spiller R. 2021. Impact of diet on symptoms of the irritable bowel syndrome. *Nutrients.* 13(2):575.

Spiller R. y Garsed K. 2009 Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 136(6):1979–1988.

Staudacher H.M., Scholz M., Lomer M.C., Ralph F.S., Irving P.M., Lindsay J.O., et al. 2021. Gut microbiota associations with diet in irritable bowel syndrome and the effect of low FODMAP diet and probiotics. *Clin Nutr.* 40(4):1861–1870.

Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., Lomer M.C. 2011. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 24(5):487–495.

Sun L.J., Li J.N., Nie Y.Z. 2020. Gut hormones in microbiota gut-brain cross-talk. *Chin Med J Engl.* 133(7):826–833.

Talley N.J. 2020. What causes functional gastrointestinal disorders? a proposed disease model. *Am J Gastroenterol.* 115(1):41–48.

Tlaskalová-Hogenová H., Stěpánková R., Kozáková H., Hudcovic T., Vannucci L., Tučková L., et al. 2011. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 8(2):110–120.

Valencia-Valero R.G. y Ortiz-Hernández L. 2014. Disponibilidad de alimentos en los hogares mexicanos de acuerdo con el grado de inseguridad alimentaria. *Salud Pública Mex.* 56:154-164.

Varney J., Barrett J., Scarlata K., Catsos P., Gibson P.R., Muir J.G. 2017. FODMAPs: food composition, defining cutoff values and international application: Defining and adapting the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol.* 32(1):53–61.

Vázquez-Frias R., Icaza-Chávez M.E., Ruiz-Castillo M.A., Amieva-Balmori M., Argüello-Arévalo G.A., Carmona-Sánchez R.I., et al. 2020. Technical opinion of the Asociación Mexicana de Gastroenterología on soy plant-based beverages. *Rev Gastroenterol Méx.* 85(4):461–471.

Vich Vila A., Imhann F., Collij V., Jankipersadsing S.A., Gurry T., Mujagic Z., et al. 2018. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med.* 10(472):eaap8914.

Walter J. Tannock G.W., Tilsala-Timisjarvi A., Rodtong S., Loach D.M., Munro K., et al. 2000. Detection and identification of gastrointestinal *Lactobacillus* species by using denaturing gradient gel electrophoresis and species-specific PCR primers. *Appl Environ Microbiol.* 66(1): 297-303.

WHO. 2003. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42665> (fecha de consulta: 28 marzo del 2022).

- Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A., et al. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 334(6052):105–108.
- Yang J., Lin G. Z., Li X. Y., Wang Y. T., Loh Y. H. 2021. Investigating the role of low-FODMAP diet in improving gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome. *Proc. Singapore Healthc*. DOI: 10.1177/20101058211051430
- Yilmaz İ., Dolar M.E., Özpınar H. 2019. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 30(3):242–253.
- Zhang F., Cui B., He X., Nie Y., Wu K., Fan D., et al. 2018. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell*. 9(5):462- 473.
- Zinöcker M.K. y Lindseth I.A. 2018. The western diet–microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients*. 10(3):365.
- Zuo X.L., Li Y.Q., Li W.J., Guo Y.T., Lu X.F., Li J.M., et al. 2007. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy*. 37(6):823-830.

9. ANEXOS

9.1. Carta de Consentimiento Informado

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de este formato de consentimiento declaro que se me han explicado claramente los objetivos y mediciones de esta investigación, así como los beneficios que conlleva mi participación.

Entiendo que los procedimientos a utilizar, no representan riesgos adicionales que puedan afectar mi salud, más de lo explicado anteriormente.

Asimismo, acepto voluntariamente y me doy por enterado (a) de los procedimientos y análisis que se aplicarán en este estudio:

- Participaré en una entrevista
- Se requerirá prueba o análisis del diagnóstico si es que cuento con ello
- Se me solicitará una muestra de sangre de 5 mL, una sola vez.
- Se evaluará mi alimentación actual
- Se me realizarán 5 pruebas de intolerancia a carbohidratos fermentables, durante 2 semanas.
- Se evaluarán mis síntomas antes y después de un tratamiento dietario, cuyas recomendaciones deberé seguir durante 4 semanas.
- Se me pedirán dos muestras de heces fecales de al menos 3 g cada una, una vez antes y una vez después del tratamiento dietario.

Reconozco que tengo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento, si así lo deseo.

Fecha de aceptación: _____ / _____ / _____ / _____
Día Mes Año Hora

Nombre del voluntario/responsable: _____

Firma de autorización: _____

Testigo

Testigo

Presidente del Comité de Ética en Investigación de CIAD:

Dr. Luis Quihui Cota teléfono: 662 289 2400 ext. 325 / Celular: 662 190 0628

9.2. Guion para Entrevista Semiestructurada

GUION DE ENTREVISTA: INICIO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

PROYECTO: Proteínas y oligosacáridos dietarios y su relación con disbiosis de la microbiota intestinal en personas con síndrome de intestino irritable

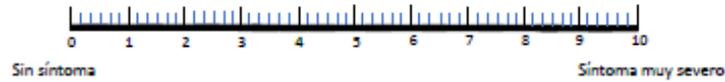
1. Al levantarte ¿cómo sientes tu abdomen? ¿presentas inflamación, dolor?
2. Después de levantarte ¿qué es lo primero que comes/bebes?
3. ¿Regularmente a qué hora desayunas entre semana? ¿Y los fines de semana?
4. ¿Regularmente qué desayunas entre semana? ¿Y los fines de semana?
5. ¿Después de desayunar sientes que tu abdomen se inflama? ¿O sientes dolor, ruidos abdominales o formación de gases? ¿Cuánto tiempo después (aproximadamente) del desayuno tienes los síntomas? (LOGRAR IDENTIFICAR ESTO DE ACUERDO AL TIPO DE DESAYUNO Y EL HORARIO)
6. ¿Logras identificar con qué comidas o alimentos te sucede esto?
7. ¿Recuerdas desde cuándo te pasa esto y con qué tipo de alimentos?
¿Lo asocias con algún evento en particular en tu vida?
8. ¿Sientes que se te inflama tu abdomen después de comer o tomar algo en particular?
9. ¿Hace cuánto tiempo llevas con este tipo de molestias?
10. ¿Cómo consideras que es tu digestión?
11. Al poco tiempo de haber comido
 - a. ¿Necesitas ir al baño porque se te “soltó” el estómago?
 - b. ¿Esto sucede con todas las comidas?
 - c. ¿O hay alguna en particular?
 - d. ¿Desde cuándo te sucede esto?
 - e. ¿Lo asocias con algún evento en particular en tu vida o con algún estado de ánimo?
12. Y ¿cómo fue tu alimentación en ese momento en ese evento?
13. ¿Tienes problemas de estreñimiento regularmente?
14. ¿Hay algún tipo de alimento que te haga daño al estómago? ¿Cuál?
¿Lo consumes frecuentemente o dejaste de comerlo?
15. ¿Recuerdas cuáles de estos síntomas tenías cuando decidiste ir al médico?
¿Por qué decidiste acudir al médico? ¿Cómo te sentías?
16. Si tuviste una gastroenteritis (infección gastrointestinal asociada a diarrea o síntomas muy fuertes de gastritis u otros síntomas)
¿cuál fue el tratamiento que te dio el médico?
 - a. ¿Cuáles fueron las medicinas que tomaste?
 - b. ¿Cuánto tiempo duró el tratamiento?
 - c. ¿Qué fue lo que cambiaste? ¿Durante cuánto tiempo?
 - d. ¿Cómo te sentiste después del tratamiento y/o del cambio de alimentación?
17. En cuanto a la alimentación, ¿que consumes cuando te sientes mal del estómago?
18. Que te daba tu mama cuando te sentías mal del estómago, de niño@?
19. ¿Cuándo te dieron el diagnóstico de intestino irritable? ¿Qué tipo de pruebas te hicieron?

9.3. Escala de Síntomas Gastrointestinales

ESCALA DE RANGOS DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

¿Experimentó estos síntomas en esta última semana?

Coloque "X" en el número de la escala de acuerdo con la gravedad de sus síntomas (por ejemplo, "0" representa no experimentar síntomas en absoluto, mientras que "10" representa que los síntomas son más graves):



Síntomas	Severidad
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - todo el tiempo	
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - después de las comidas	
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - con ayuno	
Malestar o dolor en cualquier parte del abdomen - no desaparece después abrir los intestinos	
Ruidos abdominales (borborigmos)	
Hinchazón	
Nausea	
Vómito	
Pérdida de apetito	
Eructos	
Sentirse incómodamente lleno después de un comida de tamaño regular	
Flatulencia	
Las heces suelen presentarse duras	
Diarrea	
Heces sueltas / sólidas alternas	
Estreñimiento / constipación	
Los intestinos se abren con frecuencia con dolor	
Los intestinos se abren con vaciado incompleto	
Heces grasosas / aceitosas	
Otro _____	

9.4. Escala de Morisky

PREGUNTAS	SÍ	NO
1. ¿A veces olvida seguir la recomendación dietaria?	0	1
2. A veces, algunas personas dejan de seguir una recomendación dietaria por otras razones, además de olvidarse. En las últimas 2 semanas, ¿Hubo días en los que no siguió la dieta?	0	1
3. ¿Alguna vez moderó o dejó de seguir la dieta sin decirle al responsable porque se sentía peor cuando la seguía?	0	1
4. Cuando viaja o sale de casa (restaurante, evento), ¿A veces se olvida de seguir la recomendación dietaria?	0	1
5. ¿Algo le impidió seguir la dieta el día de ayer?	0	1
6. Cuando se siente mejor, ¿a veces deja de seguir la recomendación dietaria?	0	1
7. Seguir una dieta todos los días es incómodo para algunas personas. ¿Alguna vez se ha sentido molesto por seguir su tratamiento?	0	1
8. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para seguir la recomendación dietaria? <ul style="list-style-type: none"> - Nunca/ Rara vez - De vez en cuando - A veces - Frecuentemente - Todo el tiempo 		1 0.75 0.5 0.25 0

9.5. Escala de Bristol

ESCALA DE HECES DE BRISTOL		
	TIPO 1 Trozos duros separados, que pasan con dificultad.	ESTREÑIMIENTO IMPORTANTE
	TIPO 2 Como una salchicha compuesta de fragmentos.	LIGERO ESTREÑIMIENTO
	TIPO 3 Con forma de morcilla con grietas en la superficie.	NORMAL
	TIPO 4 Como una salchicha o serpiente, lisa y blanda.	NORMAL
	TIPO 5 Trozos de masa pastosa con bordes definidos.	FALTA DE FIBRA
	TIPO 6 Fragmentos pastosos, con bordes irregulares.	LIGERA DIARREA
	TIPO 7 Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida.	DIARREA IMPORTANTE