

# CASO

---

# CLÍNICO 1

---

## Síndrome de intestino irritable



Dra. Alicia Sofía Villar Chávez

# SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

## Autora

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez  
Especialidad en Gastroenterología  
Miembro de la Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad  
Posgrado en Motilidad gastrointestinal por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Asociación Mexicana de Gastroenterología  
Certificada por el Consejo Mexicano de Gastroenterología A.C.  
Práctica privada en el Hospital Ángeles Acoxpa en la Ciudad de México

### Historia clínica

Mujer de 35 años de edad.  
**Antecedentes heredofamiliares (AHF)**  
Madre con cáncer de colon, diagnosticada a los 65 años.  
**Antecedentes personales**  
La paciente consume alcohol, 7 gramos (una copa de vino tinto) por semana desde hace 5 años; niega tabaquismo, uso de drogas o alergia a medicamentos. Refiere pirosis y regurgitación una vez por semana por lo que toma omeprazol 20 mg vía oral (VO) cada 24 horas desde hace 6 meses.  
Antecedentes de apendicectomía a los 10 años y fibromialgia desde hace 2 años sin tratamiento.

### Exploración física

Presión arterial: 110/80 mm Hg  
Frecuencia cardiaca: 65 latidos por minuto  
Temperatura: 36.5 °C  
Talla: 1.63 m  
Peso: 60 kg  
Índice de masa corporal (IMC): 22.58 kg/m<sup>2</sup>  
Se observa paciente tranquila, adecuada coloración de piel y mucosas, cardiaco y pulmonar normal. Abdomen con distensión, peristaltismo aumentado en intensidad y frecuencia, no se palpan masas o hernias abdominales, no existe hepato ni esplenomegalia, dolor a la palpación superficial y profunda en mesogastrio y fosa iliaca derecha, sin signos de irritación peritoneal. Tacto rectal con fisura anal en la línea media posterior y eritema perianal, reflejo anocutáneo presente, no se sienten masas ni se palpan hemorroides trombosadas, no hay dolor a la palpación del músculo puborrectal; se le solicita a la paciente que puje y presenta adecuada relajación de los músculos puborrectales y esfínter anal externo, a la retirada el guante mostró materia fecal color café. Extremidades sin edema.

### Padecimiento actual

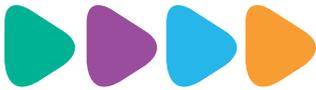
Refiere dolor abdominal 2 a 3 veces por semana tipo cólico localizado en fosa iliaca derecha 6/10 y evacuaciones diarreicas de 4 a 8 veces al día con moco, sin esteatorrea o lentería de 6 meses de evolución.

Al interrogatorio dirigido niega pérdida de peso, melena o rectorragia, fiebre, vómito, viajes recientes o uso de antibióticos en los últimos 3 meses; come en casa, desinfecta sus alimentos. Niega alergia o intolerancia a algún alimento.

Ha recibido tratamiento para síndrome de intestino irritable (SII) con múltiples antiespasmódicos, antidepresivos como amitriptilina 25 mg VO cada 24 horas la cual suspendió por xerostomía e hipersomnolia, posteriormente recibió loperamida por episodios de urgencia fecal, con disminución de la diarrea pero sin mejoría en el dolor abdominal y distensión. Fue tratada con probióticos (no refirió la marca o cepa) sin mejoría. Por persistir con dolor abdominal y evacuaciones diarreicas acude a consulta con el gastroenterólogo.

## SOSPECHA DIAGNÓSTICA

Síndrome de intestino irritable (SII) subtipo diarrea sin respuesta al tratamiento



El SII es uno de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes, caracterizado por dolor abdominal recurrente asociado con la defecación o un cambio en el hábito intestinal (es decir, estreñimiento, diarrea o una combinación de estreñimiento y diarrea). Roma IV estipula que deben ser positivos los criterios para diagnosticar SII (Cuadro 1). El SII se subclasifica según la forma de las evacuaciones por medio de la escala de Bristol (Figura 1): el SII subtipo estreñimiento está caracterizado por heces duras en > 25 % de las evacuaciones (Bristol 1 o 2) y < 25 % de heces sueltas o líquidas (Bristol 6 o 7). El SII subtipo diarrea (SII-D) se caracteriza por heces sueltas o líquidas > 25 % del tiempo y heces duras en < 25 % de las evacuaciones. El subgrupo mixto son heces duras en el 25 % de las ocasiones y heces líquidas

en el 25 % de las evacuaciones. El último subtipo es el no clasificable, el cual no corresponde para ninguno de los subtipos descritos antes.<sup>1</sup>

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se le solicitó a la paciente que llenara un diario de evacuaciones durante las siguientes 2 semanas, el resultado fue que presentó un tipo 6 y 7 en la escala de Bristol en más del 25 % de las evacuaciones, lo que define el subtipo de diarrea en SII (Figura 2) y se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio en sangre (Cuadro 2) y en heces (Cuadro 3).

El diagnóstico del SII debe hacerse con base en los siguientes 5 puntos:

1. *Una adecuada historia clínica*: utilizaremos los criterios de Roma IV en ausencia de datos de

#### Cuadro 1. Criterios Roma IV de SII



Dolor abdominal recurrente al menos 1 día a la semana asociado con dos o más de los siguientes:\*

1. Relacionado con la defecación
2. Asociado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones
3. Asociado con cambios en la forma de las heces

\* Los criterios deben estar presentes en los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas 6 meses previos

Modificado de Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;150:1393-1407.

#### Figura 1. Escala de Bristol



Tipo 1		Trozos duros separados, como nueces (difícil de expulsar)
Tipo 2		Con forma de salchicha, pero llena de bultos
Tipo 3		Con forma de salchicha, pero con grietas
Tipo 4		Con forma de salchicha, como serpiente blanda, lisa y suave
Tipo 5		Pedazos blandos con bordes definidos (se excretan fácilmente)
Tipo 6		Pedazos blandos con bordes deshechos o desiguales
Tipo 7		Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

Tipo 1 y 2 definen estreñimiento  
Tipo 6 y 7 definen diarrea

Modificado de Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016;150:1393-1407.



Figura 2. Diario de evacuaciones semanal



Fecha	Número de evacuaciones al día	Consistencia escala de Bristol	Pujo	Sensación de evacuación incompleta	Uso de dedos para la evacuación	Escape de la evacuación o manchado en la ropa interior
Lunes	5	7	leve	No	No	No
Martes	8	6 y 7	leve	No	No	No
Miércoles	4	6 y 7	leve	No	No	No
Jueves	2	5 y 7	leve	No	No	Si
Viernes	4	7	leve	No	No	No
Sábado	1	4	leve	No	No	No
Domingo	1	4	leve	No	No	No

Cuadro 2. Valores de laboratorio en sangre

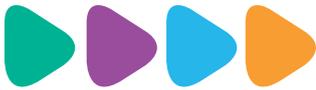


Variable	Resultado
Hemoglobina (g/dL)	12.5
Hematócrito (%)	37.5
Volumen corpuscular medio (fl)	85
Hemoglobina corpuscular media (pg)	35
Plaquetas (por mm <sup>3</sup> )	220 000
Leucocitos totales (por mm <sup>3</sup> )	8000
Neutrófilos (por mm <sup>3</sup> )	4500
Linfocitos (por mm <sup>3</sup> )	2000
Bilirrubina total (mg/dL)	0.8
Alanina aminotransferasa (ALT) (UI/L)	16
Aspartato aminotransferasa (AST) (UI/L)	28
Fosfatasa alcalina (UI/L)	100
Albúmina (g/dL)	4.2
Gammaglutamil transpeptidasa (UI/L)	40
Glucosa (mg/dL)	85
Nitrógeno ureico en sangre (BUN) (mg/dL)	10
Creatinina (mg/dL)	0.5
Sodio (mmol/L)	135
Potasio (mmol/L)	3.9
Cloro (mmol/L)	110
Calcio (mmol/L)	9.5
Ácido láctico (mmol/L)	0.9
Tiempo de protrombina (segundos)	12
Relación normalizada internacional (INR)	1
Anticuerpo antitransglutaminasa tisular IgA (UI/mL) valor de referencia < 20	15
Niveles de IgA sérica (mg/dL) valor de referencia 40-350	155
Proteína C reactiva (mg/dL) valor de referencia < 0.5	0.2

alarma (pérdida de peso, anemia, melena, cambios recientes en los hábitos intestinales); es frecuente que los pacientes refieran distensión abdominal, que se conoce como trastorno de sobreposición, así como síntomas extraintestinales (es decir, migraña, fibromialgia, cistitis intersticial,

dispareunia). No olvidar preguntar antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enfermedad celíaca (EC) en el subtipo de SII-D.<sup>1</sup>

2. *En el examen físico:* la presencia de ascitis, hepatoesplenomegalia o una masa abdominal



Cuadro 3. Valores de laboratorio en heces



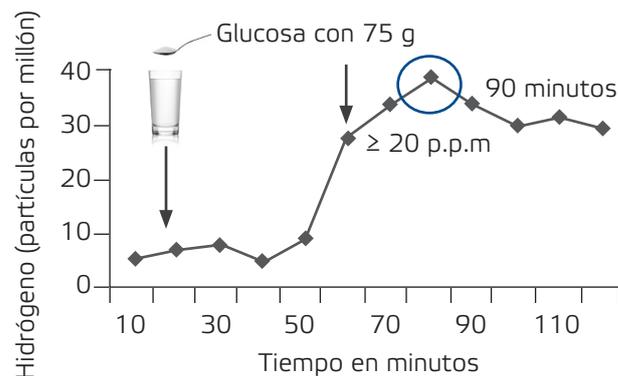
a) Calprotectina fecal

Variable	Valor	Valor de referencia
Calprotectina fecal	40 mg/kg de heces	Negativo: < 50 mg/kg heces Indeterminado: 50 a 200 mg/kg heces Enfermedad inflamatoria intestinal : 200 a 20 000 mg/kg heces

b) Coprológico

Color	Café
Consistencia	Líquida
pH	7
Grasas	+
Sangre	negativa
Moco	+
Leucocitos	negativo
Restos de alimentos vegetales	negativo
Células epiteliales descamativas	negativo
Parásitos	negativo

Figura 3. Prueba de aliento de hidrógeno con glucosa para diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO)



Prueba positiva en aire espirado al aumento en el hidrógeno de  $\geq 20$  partículas por millón de la basal a los 60 minutos durante un periodo mínimo de 90 minutos con 75 gramos de glucosa para SIBO

Modificado de Ghoshal U. Overview of Hydrogen Breath Tests in Gastroenterology Practice. In Evaluation of Gastrointestinal Motility and its Disorders. Springer India 2016.

requiere evaluación adicional. Un examen ano-rectal es obligatorio, encontrar lesiones dermatológicas como eritema o escoriaciones perianales nos habla de incontinencia fecal o diarrea, así como valorar la consistencia y si hay evidencia de sangre en las evacuaciones.<sup>1</sup>

3. **Pruebas de laboratorio mínimas:** en pacientes con SII-D se debe ordenar una biometría hemá-

tica completa, proteína C reactiva en sangre o calprotectina fecal, ya que estas pruebas son útiles para excluir EI y, en caso de resultar positivas, con sospecha clínica alta se debe de realizar colonoscopia. Las pruebas tiroideas están indicadas solo en aquellos que tengan datos clínicos de hipertiroidismo. Además, pruebas serológicas para EC (anticuerpo anti-



transglutaminasa tisular IgA, niveles de IgA, anticuerpo antigliadina deaminada IgG) en pacientes que fracasan a la terapia empírica aunado a biopsias duodenales, solo si las pruebas serológicas son positivas o si la sospecha clínica es alta o para identificar esprúe tropical. También solicitar análisis de heces en busca de infecciones bacterianas o parasitarias.

4. **Colonoscopia:** se solicita en mayores de 50 años (45 años en afroamericanos) asintomáticos, con datos de alarma, cambio en el hábito intestinal reciente o una prueba inmunoquímica fecal positiva y en pacientes con un familiar de primer grado con antecedentes de cáncer colorrectal (en la paciente se indicará a los 40 años por el AHF). Además, en aquellos pacientes mayores de 50 años con persistencia de diarrea deberá solicitarse con toma de biopsias de la mucosa colónica para diagnosticar colitis microscópica.
5. **Solicitar algunas pruebas específicas:** la diarrea por malabsorción de sales biliares es una causa común hasta en el 30 % de los pacientes con SII-D; en México no contamos con las pruebas diagnósticas pero podemos realizar una prueba terapéutica con colestiramina. Por otro lado, es importante identificar si el paciente no tiene malabsorción por carbohidratos (ejemplo lactosa) confirmándola con una prueba de aliento, al igual que puede solicitarse en aquellos pacientes con SII-D o SII-M que persistan con diarrea y sospechemos de sobrecrecimiento bacteriano (el sustrato que se utiliza para la prueba de aliento es la lactulosa o glucosa).<sup>1</sup>

Se solicitó prueba de aliento de hidrógeno con 75 g de glucosa por sospecha de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés), la cual fue positiva por aumento de hidrógeno  $\geq 20$  partículas por millón de la basal a los 60 minutos (Figura 3), ya que existe una asociación hasta del 78 % de SII y SIBO por prueba de aliento.<sup>2</sup> Además, se sospecha SIBO en la paciente ya que toma omeprazol y se encuentra una incidencia de SIBO casi del doble entre los pacientes que usan inhibidores de la bomba de protones en

comparación con SII sin uso de estos medicamentos (50 % vs. 24.5 %).<sup>3</sup>

### DIAGNÓSTICO FINAL

Síndrome de intestino irritable subtipo diarrea por sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado.

### TRATAMIENTO

Se dejó tratamiento con rifaximina- $\alpha$  550 mg VO cada 8 horas (tid) por 14 días. Se citó a la paciente a las 4 semanas y refirió mejoría del dolor y distensión abdominal, así como en el número y consistencia de las evacuaciones. Además, se comentó que la respuesta al tratamiento se mantiene por un tiempo de 10 semanas y en caso de recaída se podrá repetir el mismo esquema de rifaximina- $\alpha$  por 2 semanas hasta por 3 ocasiones con un adecuado perfil de seguridad.

### DISCUSIÓN

Debido al mecanismo fisiopatológico multifactorial del SII se ha propuesto controlar los síntomas y el subtipo de SII dirigido al mecanismo fisiopatológico. En el SII-D algunos tratamientos como los antibióticos y/o probióticos están dirigidos a modular la microbiota intestinal, posiblemente corrigiendo la disbiosis intestinal. Sin embargo, el uso de antibióticos convencionales como neomicina, metronidazol o ciprofloxacino está limitado por el riesgo de infección por *Clostridioides difficile*, resistencia a antibióticos y eventos adversos (EA) como ototoxicidad, neuropatía o nefrotoxicidad.<sup>4</sup>

La rifaximina- $\alpha$ , un antibiótico no sistémico de amplio espectro que genera poca o nula resistencia, es de baja absorción debido a su forma polimórfica alfa ( $\alpha$ ) lo que permite que actúe localmente (absorción sistémica casi nula del 0.4 %) y estar indicada para el tratamiento del SII-D. El mecanismo de acción de la rifaximina- $\alpha$ , implica la modulación de la microbiota intestinal por medio de la disminución de bacterias predominantemente en colon con incremento en la abundancia de microorganismos considerados benéficos para el huésped, los cuales incluyen *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* y *Faecalibacterium prausnitzii* y a su mecanismo inmunomodulador (disminución de citocinas proinflamatorias [IL-6 y FNT- $\alpha$ ]).<sup>4</sup>



La rifaximina- $\alpha$  ha sido evaluada en tres ensayos clínicos Fase III en pacientes con SII-D conocidos como TARGET 1, 2 y 3 (Rifaximina Antibiótico no sistémico selectivo [Target, en inglés] a intestino [Gut, en inglés] para la Evaluación del Tratamiento de pacientes con SII-D). En el estudio TARGET 1 y 2 en 1260 pacientes con SII sin estreñimiento el 40.7 % tratados con rifaximina- $\alpha$  550 mg tid durante 2 semanas experimentaron una mejoría de los síntomas globales de SII durante al menos 2 de las primeras 4 semanas después del tratamiento en comparación con el 31.7 % en el grupo placebo, así como mejoría en la distensión abdominal (40.2 % vs. el 30.3 %). Además, mejoró la consistencia de las heces y el dolor abdominal en comparación con el placebo, con un NNT de 10.2. Como se esperaba, la rifaximina- $\alpha$  fue bien tolerada, con un perfil de eventos adversos (EA) similares al placebo y se observó que la respuesta se mantuvo por un tiempo de 10 semanas posterior a terminar el tratamiento.<sup>5</sup>

El objetivo del estudio TARGET 3 fue determinar la eficacia y la seguridad de repetir el tratamiento con rifaximina- $\alpha$  550 mg tid por 2 semanas en pacientes con SII-D que habían respondido al menos en 2 de las primeras 4 semanas después del tratamiento y que presentaron recurrencia de síntomas en un periodo de observación de 18 semanas postratamiento. El 35.6 % ( $n = 382$ ) de 1074 pacientes con SII-D que respondieron a un curso de rifaximina- $\alpha$

no presentaron recurrencia hasta por 22 semanas después del tratamiento, mientras que 636 presentaron recaída con una media de 4 semanas y fueron asignados aleatoriamente para recibir retratamiento con rifaximina- $\alpha$  ( $n = 328$ ) o placebo ( $n = 308$ ) en dos ocasiones separado por 10 semanas. El porcentaje de respondedores en el primer retratamiento fue significativamente mayor con rifaximina- $\alpha$  que con placebo (38.1 % vs. el 31.5 %,  $p = 0.03$ ), al igual que la mejoría del dolor abdominal (50.6 % vs. 42.2 %,  $p = 0.018$ ). Además se observó una prevención significativa en la recurrencia (13.2 % vs. 7.1 %,  $p = 0.007$ ) y respuesta mantenida de dolor abdominal y consistencia de las evacuaciones (17.1 % grupo de rifaximina- $\alpha$  vs. 11.7 % en el grupo placebo,  $p = 0.04$ ). Los EA fueron similares entre ambos grupos. En el segundo retratamiento la respuesta fue mayor para rifaximina- $\alpha$  37 % vs. 29 % para placebo,  $p = 0.046$ .

Debido a que la rifaximina- $\alpha$  mantiene la mejoría postratamiento del dolor y consistencia de las evacuaciones durante 10 semanas podría ser el medicamento de primera elección en pacientes con SII-D que no responden a medidas no farmacológicas; además mejora la distensión abdominal, un síntoma de sobreposición en SII difícil de tratar como ya se ha revisado en dos metanálisis<sup>7,8</sup> (Cuadro 4) y se ha demostrado su eficacia en pacientes con SII y SIBO (Cuadro 5).



Cuadro 4. Resumen del metanálisis del efecto de rifaximina- $\alpha$  vs. placebo



Autores	Población	Estudios	Resultados
Li y colaboradores <sup>1</sup>	Adultos > 18 años SII	4 ECC (n=1803 pacientes)	<p><b>Remisión de síntomas de SII con rifaximina-<math>\alpha</math> vs. PBO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Final del tratamiento: RM, 1.2 (IC 95%, 1.1–1.3; <math>p = 0.0008</math>)</li> <li>- Final del seguimiento: RM 1.4 (IC 95% , 1.2–1.6; <math>p &lt; 0.0001</math>)</li> </ul> <p><b>Mejoría de la distensión abdominal con rifaximina-<math>\alpha</math> vs. PBO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Final del seguimiento: RM 1.69 (IC 95%. 1.27-2.23, <math>p &lt; 0.05</math>)</li> </ul>
Menees y colaboradores <sup>2</sup>	Diagnóstico de SII	5 ECC (n=1803 pacientes)	<p><b>Mejoría de síntomas globales de SII con rifaximina-<math>\alpha</math> vs. PBO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-42.2% vs. 32.4%; RM, 1.6 ( IC 95% , 1.2–2.0; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> </ul> <p><b>Mejoría de la distensión abdominal con rifaximina-<math>\alpha</math> vs. PBO (10-14 días postratamiento)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 41.6% vs. 31.7%; RM, 1.6 (95% CI, 1.2–2.0; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> </ul>

1. Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2534.  
2. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):28–35.

Abreviaturas: ECC: ensayos clínicos controlados, IC: intervalo de confianza, PBO: placebo, RM: razón de momios, SII: síndrome de intestino irritable.

Cuadro 5. Efecto de rifaximina- $\alpha$  en pacientes con SII y sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO)



Autores	Tipo de estudio	Población	Metodología	Resultados
Meyrat y colaboradores <sup>1</sup>	Estudio clínico abierto	Pacientes con prueba de aliento con lactulosa positiva con SII (n = 106 pacientes)	Rifaximina- $\alpha$ 200 mg cada 6 horas a 150 pacientes por 2 semanas  Duración: 4 meses	De 150 pacientes con SII, 106 pacientes tuvieron SIBO (71 %)  Los síntomas mejoraron a las 4 semanas: - Distensión (5.5 $\pm$ 2.6 antes del tratamiento vs. 3.6 $\pm$ 2.7 en la semana 4, $p < 0.001$ ), flatulencia (5.0 $\pm$ 2.7 vs. 4.0 $\pm$ 2.7, $p = 0.015$ ), diarrea (2.9 $\pm$ 2.4 vs. 2.0 $\pm$ 2.4, $p = 0.005$ ) y dolor abdominal (4.8 $\pm$ 2.7 vs. 3.3 $\pm$ 2.5, $p < 0.001$ ). - La mejoría se mantuvo por 14 semanas - Entre 64 pacientes que se sometieron a prueba de aliento con lactulosa en la semana 4 en 55 pacientes (86 %) se normalizó
Cuoco y colaboradores <sup>2</sup>	Estudio clínico retrospectivo	Pacientes con prueba de aliento con glucosa positiva con SII (44 de 96 pacientes con SII)	Rifaximina- $\alpha$ 400 mg cada 8 horas por 2 semanas seguido de 20 días de tratamiento con probióticos (n = 44 pacientes)	- De 96 pacientes con SII la prueba de aliento fue positiva en 44 pacientes (45.8 %) - De los 23 pacientes que regresaron a la consulta dentro de los 4 a 5 meses, 19 (82.6 %, $p < 0.01$ ) tuvieron resultados negativos en la prueba de aliento de glucosa - Los pacientes también informaron una mejora sustancial de los síntomas del SII

1. Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1084–93.  
2. Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 89–95.

Abreviaturas: SII: síndrome de intestino irritable.



## REFERENCIAS

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-1407.
2. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3503-6.
3. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:504-8.
4. Chang C. Short-course therapy for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: understanding the mechanism, impact on gut microbiota, and safety and tolerability of rifaximin. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:335-45.
5. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22-32.
6. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-21.
7. Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2534.
8. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:28-35.

