



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Serotonina, vitamina D, hábitos alimentarios  
y actividad física en trastornos funcionales  
intestinales en un grupo de adultos:  
estudio de casos - controles  
(Bogotá 2022-2023)**

**Laura Marcela Ahumada Ossa**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas  
Bogotá, D.C., Colombia  
2023

# **Serotonina, vitamina D, hábitos alimentarios y actividad física en trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos: estudio de casos - controles (Bogotá 2022-2023)**

**Laura Marcela Ahumada Ossa**

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magíster en Fisiología**

Directora:

Ph.D., MsC, ND. Elpidia Poveda Espinosa

Codirector (a):

MsC, ND. Samantha Agudelo Cañas

Línea de Investigación:

Prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas

Grupo de Investigación:

Alimentación y Nutrición Humana

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá, D.C., Colombia

2023

*Iniciar el camino de la investigación es enfrentar el desafío de hallar la mejor evidencia y aceptar el surgimiento de nuevos interrogantes. Es comprender que sin dedicación ni disciplina no habrá resultados.*

---

## Declaración de obra original

Yo, Laura Marcela Ahumada Ossa declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia, «Reglamento sobre Propiedad Intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Atentamente,

Laura Marcela Ahumada Ossa

Fecha 01/12/2023

## Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme la hermosa posibilidad de realizar esta maestría, por otorgarme la disciplina y salud para llegar hasta este punto. A mis padres, Martha Ossa y Fabio Ahumada que son mi inspiración, es una bendición contar con su amor, su apoyo y sus consejos en cada momento de mi vida para brindar lo mejor de mí.

A la Universidad Nacional de Colombia, Alma Máter, por permitirme esta oportunidad de estudio superior de posgrado. A mi directora de tesis, la Dra. Elpidia Poveda quien me encaminó en el fascinante mundo de la investigación, ha sorteado conmigo el proceso de la construcción de esta tesis y me llena de confianza para alcanzar mis metas. A mi codirectora de tesis, la profesora Samantha Agudelo por motivarme y orientarme para realizar este trabajo de la mejor manera.

De forma especial, doy infinitas gracias a las 166 personas voluntarias participantes de este estudio, quienes con mucho compromiso dedicaron parte de su tiempo para la contribución a la ciencia, sin ustedes no hubiera sido posible la ejecución de mi tesis.

Gracias a todo el equipo de la Maestría en Fisiología, al Departamento de Nutrición Humana, al Laboratorio de Equipos Comunes, en general, a la Facultad de Medicina. Agradezco al Semillero de investigación de Compuestos Bioactivos y su impacto en la salud humana, especialmente a mi equipo de la línea gastrointestinal. También, doy gracias a los enfermeros que me apoyaron en la toma de muestras, Camilo y Diego.

Agradezco a Juan David Bello, por apoyarme y brindarme su abnegada asesoría metodológica, especialmente con el programa STATA. También, al convenio de asesoría en investigaciones clínicas: UN-HUN, a través del cual tuve la asesoría epidemiológica de Paula Ruiz y Natalia Losada. Sin duda, agradezco enormemente al Dr. Carlos Torres y su equipo de bacteriólogas, Claudia Fernández y Lizeth Contreras por su apoyo en la obtención de los datos bioquímicos.

En general, expreso un profundo agradecimiento a mi familia, amigos, compañeros, colegas, docentes, secretarías, personal administrativo y todas las personas que me acompañaron, alentaron o aportaron al desarrollo de esta tesis maestrante.

## Resumen

### **Serotonina, vitamina D, hábitos alimentarios y actividad física en trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos: estudio de casos - controles (Bogotá, 2022-2023)**

**Introducción:** Algunas investigaciones han relacionado niveles de vitamina D más bajos y desregulación serotoninérgica en los trastornos funcionales intestinales (cuyas siglas en inglés son FBD) que surgen de interacciones desordenadas en el eje-intestino-cerebro. Otros factores que pueden asociarse a los FBD son la alimentación, la actividad física y las condiciones psicoemocionales. **Objetivo:** determinar si las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados relacionados con salud intestinal y el sedentarismo son factores de asociación para el desarrollo de trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de 18 a 60 años de Bogotá. **Metodología:** estudio de 87 controles y 79 casos, que corresponden a personas con diagnóstico de FBD por criterios ROMA IV. Se evaluaron concentraciones de serotonina y 25(OH)D, proteína C reactiva, consumo de fibra, agua, prebióticos y probióticos; actividad física (IPAQ) y estrés, ansiedad y depresión (DASS-21). **Resultados:** las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo son factores que no se asocian con el desarrollo de FBD en la población de estudio, pero se encontró que el sexo masculino (OR 0,17; IC95% 0,74-0,42,  $p=0,000^*$ ), puntaje global de DASS-21 (OR 1,10; IC95% 1,05-1,15,  $p=0,000^*$ ) y el puntaje del consumo de prebióticos y probióticos (OR 0,94; IC95% 0,89-0,98,  $p=0,006^*$ ) son factores que se asocian con la presencia de FBD. **Conclusiones:** se identificó una asociación significativa entre la existencia de ansiedad, estrés y depresión con la presencia de FBD. Igualmente, se considera necesario continuar investigando la relación entre el consumo de prebióticos y probióticos y el desarrollo de FBD.

**Palabras clave:** trastornos funcionales intestinales, vitamina D, serotonina, eje intestino-cerebro, estilos de vida saludable.

# Abstract

## **Serotonin, vitamin D, eating habits and physical activity in functional bowel disorders in a group of adults: case - control study (Bogotá, 2022-2023)**

**Introduction:** Some research has linked lower vitamin D levels and serotonergic dysregulation in functional bowel disorders (FBD) that arise from disordered interactions in the gut-brain axis. Other factors that may be associated with FBD are diet, physical activity, and psycho-emotional conditions. **Objective:** to determine whether altered serum concentrations of serotonin, vitamin D, inadequate dietary habits related to intestinal health and a sedentary lifestyle are association factors for the development of functional intestinal disorders in a group of adults aged 18 to 60 years from Bogotá. **Methods:** study of 87 controls and 79 cases, which correspond to people diagnosed with FBD according to ROME IV criteria. Serotonin and 25(OH)D concentrations, C-reactive protein, fiber consumption, water, prebiotics and probiotics were evaluated; physical activity (IPAQ) and stress, anxiety and depression (DASS-21). **Results:** altered serum concentrations of serotonin, vitamin D, inadequate eating habits and a sedentary lifestyle are factors that are not associated with the development of FBD in the study population, but it was found that male sex (OR 0.17; CI95 % 0.74-0.42,  $p=0.000^*$ ), DASS-21 global score (OR 1.10; 95% CI 1.05-1.15,  $p=0.000^*$ ) and the prebiotic and probiotics consumption score (OR 0.94; 95% CI 0.89-0.98,  $p=0.006^*$ ) are factors that are associated with the presence of FBD. **Conclusions:** a significant association was identified between the existence of anxiety, stress and depression with the presence of FBD. Likewise, it is considered necessary to continue investigating the relationship between the consumption of prebiotics and probiotics and the development of FBD.

**Keywords:** functional bowel disorders, vitamin D, serotonin, gut-brain axis, healthy lifestyles.

# Contenido

	<b>Pág.</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>IX</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>X</b>
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas.....	XIV
Lista de anexos.....	XV
Lista de abreviaturas.....	XVI
<b>Introducción.....</b>	<b>17</b>
<b>1. Marco teórico.....</b>	<b>18</b>
1.1 Trastornos funcionales gastrointestinales.....	18
1.2 Trastornos funcionales intestinales .....	19
1.2.1 Síndrome de intestino irritable .....	23
1.2.2 Estreñimiento crónico funcional .....	26
1.2.3 Similitudes y diferencias entre el EF y el IBS-E.....	28
1.2.4 Diarrea funcional.....	30
1.2.5 Hinchazón o distensión abdominal funcional .....	30
1.2.6 Trastorno intestinal funcional no especificado.....	30
1.2.7 Estreñimiento inducido por opioides (OIC).....	30
1.2.8 Trastorno defecatorio funcional.....	31
1.3 Relación de la vitamina D y los trastornos funcionales intestinales .....	31
1.3.1 Puntos de corte.....	37
1.4 Relación de la serotonina y los trastornos funcionales intestinales.....	38
1.4.1 Puntos de corte.....	42
1.5 Factores relacionados con FBD .....	42
1.5.1 Factores sociales y estilo de vida relacionados con FBD.....	43
1.5.2 Factores psicológicos relacionados con FBD.....	50
<b>2. Justificación .....</b>	<b>52</b>
<b>3. Planteamiento del problema.....</b>	<b>55</b>
3.1 Pregunta de investigación .....	57
3.2 Hipótesis .....	57
Alternativa (H1).....	57
Nula (H0) .....	57
3.3 Objetivo general .....	58
3.4 Objetivos específicos .....	58
<b>4. Métodos .....</b>	<b>59</b>
4.1 Tipo de investigación.....	59
4.2 Población y muestra.....	59
4.3 Cálculo del tamaño muestral .....	59
4.4 Selección de los casos y controles.....	60
4.4.1 Criterios de inclusión de casos .....	60
4.4.2 Criterios de exclusión de casos .....	60
4.4.3 Criterios de inclusión de controles .....	61
4.4.4 Criterios de exclusión de controles .....	61
4.5 Fases del estudio .....	61



4.5.1 Fase de estudio piloto.....	61
4.5.2 Fase de reclutamiento .....	62
4.5.3 Fase procedimental .....	62
4.5.4 Fase de socialización de resultados .....	64
4.6 Variables y herramientas.....	65
4.7 Análisis estadístico de los datos.....	73
<b>5. Consideraciones éticas .....</b>	<b>74</b>
5.1 Consideraciones ambientales .....	75
<b>6. Resultados.....</b>	<b>75</b>
6.1 Características de la población.....	75
6.2 Características de casos y controles .....	77
6.3 Concentraciones séricas de PCR.....	79
6.4 Concentraciones séricas de vitamina D.....	80
6.4.1 Exposición a la luz solar .....	81
6.4.2 Fuentes dietéticas de vitamina D .....	82
6.4.3 Relación de las concentraciones séricas de vitamina D con falta de exposición a la luz solar y fuentes dietéticas con FBD .....	82
6.4.4 Actividad física.....	83
6.5 Concentraciones séricas de serotonina.....	83
6.5.1 Actividad física.....	84
6.6 Hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión y su relación con las concentraciones séricas de serotonina y FBD .....	84
6.6.1 Hábitos alimentarios .....	84
6.6.2 Estado de estrés, ansiedad y depresión .....	87
6.6.3 Relación de los hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión, con las concentraciones séricas de serotonina y el desarrollo de FBD ...	90
6.7 Concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo con el desarrollo de trastornos funcionales intestinales.....	91
6.7.1.1 Diagnóstico del modelo de regresión logística .....	92
6.7.1.2 Medidas de ajuste.....	92
6.7.1.3 Evaluación multicolinealidad .....	93
6.7.1.4 Especificación del modelo .....	93
6.7.1.5 Prueba Hosmer-Lemeshow .....	93
<b>7. Discusión de los resultados .....</b>	<b>93</b>
7.1 Fortalezas .....	106
7.2 Limitaciones .....	107
<b>8. Impacto y productos obtenidos .....</b>	<b>108</b>
<b>9. Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>111</b>
9.1 Conclusiones.....	111
9.2 Recomendaciones.....	112
<b>Anexos.....</b>	<b>115</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>123</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Escala de Bristol.....	21
Figura 2. Diagnósticos de estreñimiento crónico, funcional. ....	22
Figura 3. Fase procedimental. ....	62
Figura 4. Distribución de voluntarios según el sexo biológico. ....	77
Figura 5. Histograma de la edad en casos y controles. ....	78
Figura 6. Número de voluntarios según categorías de proteína C reactiva (PCR) sérica en casos y controles.....	80
Figura 7. Número de voluntarios según categorías de vitamina D sérica, en casos y controles.....	81
Figura 8. Número de voluntarios según categorías serotonina sérica, en casos y controles.....	84

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Enfermedades extraintestinales que pueden desencadenar estreñimiento.....	29
Tabla 2. Fármacos que pueden estar asociados a estreñimiento. ....	29
Tabla 3. Signos y síntomas de alarma.....	30
Tabla 4. Puntos de corte de vitamina D sérica reportados en guías de práctica clínica y lineamientos de salud pública.....	37
Tabla 5. Niveles séricos de vitamina D en adultos.....	38
Tabla 6. Kits de reactivos bioquímicos empleados. ....	63
Tabla 7. Cuestionarios y herramientas empleados en el ensayo clínico. ....	65
Tabla 8. Manejo operativo de variables. ....	67
Tabla 9. Características de la población del presente estudio. ....	76
Tabla 10. Diagnósticos de trastornos funcionales intestinales (FBD) en el grupo de casos. ....	78
Tabla 11. Composición corporal y actividad física en casos y controles. ....	79
Tabla 12. Valores continuos de composición corporal en casos y controles.....	79
Tabla 13. Asociación entre actividad física y 25(OH)D. ....	83
Tabla 14. Asociación entre actividad física y serotonina.....	84
Tabla 15. Hábitos alimentarios en casos y controles. ....	86
Tabla 16. Asociación de puntajes continuos de estados psicoemocionales con ser caso o control. ....	88
Tabla 17. Nivel de condiciones psicoemocionales en casos y controles.....	89
Tabla 18. Hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión, y serotonina. ....	90
Tabla 19. Puntajes continuos de estrés, ansiedad, depresión y su asociación con serotonina. ....	91
Tabla 20. Regresión logística. ....	92

## Lista de Anexos

Anexo A. Pieza gráfica de difusión del estudio.....	115
Anexo B. Cuestionarios utilizados.....	116
Anexo C. Consentimiento informado.....	116
Anexo D. Complemento de pruebas estadísticas de la regresión múltiple. ....	120

# Lista de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
R4DQ	Cuestionario de Diagnóstico de Roma IV para Trastornos Gastrointestinales Funcionales en Adultos
25(OH)D	25 hidroxivitamina D
5-HT	Serotonina
DE	Desviación estándar
ENSIN	Encuesta Nacional de la Situación Nutricional
FBD	Trastornos funcionales intestinales
FC	Estreñimiento funcional
FGID	Trastornos funcionales gastrointestinales
GABA	Guías Alimentarias Basadas en Alimentos
GF	Sin gérmenes
GI	Gastrointestinal
IBD	Enfermedad inflamatoria intestinal
IBS	Síndrome de intestino irritable
IBS C	Síndrome de intestino irritable de subtipo estreñimiento
IBS D	Síndrome de intestino irritable de subtipo diarrea
IBS M	Síndrome de intestino irritable de subtipo mixto
IBS U	Síndrome de intestino irritable de subtipo no clasificado
IQR	Rango intercuartílico
OIC	Estreñimiento inducido por opioides
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
RCT	Estudio controlado aleatorizado
RIEN	Recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes
s-IP	Permeabilidad del intestino
SERT	Transportador de serotonina
SNC	Sistema nervioso central
SNE	Sistema nervioso entérico
TCA	Trastorno de la conducta alimentaria
VD	Vitamina D
VDBP	Proteína de unión a la vitamina D
VDR	Receptor de vitamina D

# Introducción

En la antigua Grecia, Hipócrates, Platón y Aristóteles, postularon que el cerebro y el resto del cuerpo están intrínsecamente conectados, sugiriendo que el cerebro y el intestino participan en una comunicación bidireccional continua. Fue hasta la década de 1840 cuando William Beaumont demostró experimentalmente que, el estado emocional afectaba la velocidad de la digestión y había un eje cerebro-intestino (1). Así, los trastornos funcionales intestinales (siglas en inglés FBD) se caracterizan por interacciones desordenadas en el intestino-cerebro, disbiosis microbiana intestinal, alteración de la función inmune de la mucosa, hipersensibilidad visceral, motilidad gastrointestinal anormal; además de trastornos psicológicos, pero no es claro si estos son la causa o el efecto (1–3) . Estos trastornos afectan alrededor del 20 % de la población mundial, teniendo la mayor cifra en Suramérica (4,5). Los FBD más comunes son el Síndrome de intestino irritable (IBS), el estreñimiento y la diarrea funcional (1). Se ha analizado el papel de la vitamina D sobre la microbiota intestinal y la integridad de la mucosa intestinal (4,5). Y, se han demostrado alteraciones en la señalización de la serotonina en la mucosa entérica, así como en los niveles séricos en adultos con FBD, sugiriendo una desregulación serotoninérgica y una relación con el estado de ánimo (6). Otros factores determinantes en la prevención y manejo de los FBD son la alimentación y la actividad física (7).

Algunos autores han relacionado los niveles de vitamina D (VD) más bajos en FBD que en los controles sanos asociados con distensión abdominal, dolor y peor calidad de vida del paciente (5). Además, se ha observado que VD y su receptor modulan el microbiota intestinal (8). Por otro lado, se han demostrado alteraciones en la señalización de la serotonina en la mucosa entérica y en niveles séricos en adultos con FBD, sugiriendo una desregulación serotoninérgica. La mayoría de las investigaciones se han centrado en los receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub> que demuestran efectos sobre el estado de ánimo, la motilidad y el dolor abdominal (1). Por lo tanto, el presente estudio busca determinar si existe alguna asociación entre las concentraciones de serotonina y vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo con el desarrollo de trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de 18 a 60 años en Bogotá.

# 1. Marco teórico

Se realizó una búsqueda sistematizada de la información con los criterios mínimos de una revisión de alcance, usando bases de datos, a través de los sistemas de información de la Universidad Nacional de Colombia. La base de datos más usada fue Pubmed, las ecuaciones de búsqueda incluyeron palabras clave en inglés, como: "functional bowel disorders" y sus variaciones como "Functional Gut Disorders"; Vitamin D, Serotonin, además de trastornos específicos como Irritable Bowel Syndrome, Functional constipation and fuctional diarrea, combinadas con physical activity y términos MeSH como Diet, Healthy Lifestyle. Los filtros usados fueron: ventana temporal de 5 años, tipos de estudios como ensayos clínicos con y sin aleatorización, revisiones sistemáticas y metaanálisis, además de artículos de revisión. Se incluyeron 70 artículos.

## 1.1 Trastornos funcionales gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales (GI) funcionales, por sus siglas en inglés (FGID), se caracterizan por síntomas abdominales crónicos que surgen de interacciones desordenadas entre el intestino y el cerebro, enfocando la fisiopatología en el eje intestino-cerebro, disbiosis microbiana intestinal, alteración de la función inmune de la mucosa, hipersensibilidad visceral, motilidad gastrointestinal anormal y los trastornos psicológicos (2,9,10) como se ilustra en el modelo biopsicosocial desarrollado por Engel y adaptado por Drossman (2,7). Recientemente, se ha descrito la inflamación intestinal de bajo grado, aumento de la permeabilidad intestinal, activación inmunitaria y alteraciones en el microbioma, lo que desafía la idea de que los cambios estructurales están completamente ausentes (2). Los síntomas comunes de los FGID incluyen dolor abdominal, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea y saciedad (2,9,10).

Los FGID se clasifican y diagnostican utilizando criterios estandarizados, elaborados por la Fundación Roma. Actualmente, se emplean los criterios diagnósticos de Roma IV basados en los síntomas, junto con la ausencia de anomalías gastrointestinales físicas, estructurales u orgánicas identificables. Se presenta más en mujeres que en hombres, estimando que más del 40% de las personas en todo el mundo tienen FGID (2,7,9), de ellos 2/3 tendrán síntomas crónicos y fluctuantes, siendo el estreñimiento funcional (11,7%), el trastorno intestinal funcional inespecífico (11%), la dispepsia funcional (7,2%), proctalgia fugaz (5,9%), la diarrea funcional (4,7%) y el síndrome del intestino irritable (IBS) (4,1%) los más comunes (2). Los FGID pueden

estar asociados comúnmente con comorbilidades psicológicas, pero, no está claro si esto es anterior a los síntomas o si es impulsado por ellos (2), se describe que al menos 2/3 de las personas con FGID tendrán diagnóstico de psicopatologías como ansiedad o depresión (7). De igual forma, se asocian comorbilidades como fatiga crónica, trastornos de dolor visceral y somático crónico, que, cuando se combinan con síntomas gastrointestinales crónicos, se asocian con costos sociales, psicológicos y de atención médica directos e indirectos sustanciales (9,11).

La gravedad de los FGID se establece de dos formas: 1) utilizando una escala individual de síntomas (ej.: leve, moderado, grave, muy grave); o 2) mediante la combinación de múltiples síntomas o actitudes (ej.: dolor abdominal junto con la consistencia y frecuencia de las deposiciones, urgencia defecatoria, impacto en la calidad de vida, utilización de recursos sanitarios, y grado de discapacidad) (12).

La clasificación de los FGID según los criterios Roma IV, se realiza con base en la ubicación anatómica, por eso, así Black et al. (2) indican, según los criterios Roma IV:

- A: Trastornos esofágicos
- B: Trastornos Gastroduodenales
- C: Trastornos intestinales
- D: Trastornos centrales mediados por dolor gastrointestinal
- E: Trastornos de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi
- F: Trastornos anorrectales

Destacando que en el presente trabajo se hará énfasis solamente en los trastornos funcionales intestinales.

## **1.2 Trastornos funcionales intestinales**

Los trastornos intestinales funcionales (por sus siglas en inglés FBD, Functional Bowel Disorders) son un “espectro de trastornos gastrointestinales crónicos caracterizados por síntomas o signos predominantes de dolor abdominal, hinchazón, distensión y/o anomalías en el hábito intestinal” (13) específicamente, síntomas del tracto gastrointestinal (GI) medio o inferior en ausencia de anomalías estructurales. Afectan a alrededor del 20 % de la población mundial y se asocian con una calidad de vida reducida y altos costos sanitarios (14). Dentro de los FBD se incluyen según los criterios ROMA IV (2):



C: trastornos intestinales

C1: IBS (Síndrome de intestino irritable)

C1a: IBS con estreñimiento predominante

C1b: IBS con diarrea predominante

C1c: IBS con hábitos intestinales mixtos

C1d: IBS sin clasificar

C2: estreñimiento funcional

C3: diarrea funcional

C4: meteorismo o distensión “bloating” abdominal funcional

C5: Trastorno intestinal funcional no especificado

C6: estreñimiento inducido por opioides

El más común de estos trastornos es el IBS, cuya prevalencia mundial es aproximadamente del 11% y se asocia a la presencia de dolor abdominal recurrente y alteraciones en el hábito intestinal (14). Se ha determinado que los FBD, especialmente IBS afecta más a mujeres que hombres; las mujeres muestran más síntomas relacionados con el estreñimiento y los hombres más síntomas relacionados con la diarrea. Otros factores de riesgo para el IBS incluyen una edad más joven e infecciones gastrointestinales previas. Entre el 6% y el 17% de las personas experimentaban IBS postinfeccioso (PI-IBS) después de sufrir un episodio agudo de gastroenteritis infecciosa. Los síntomas graves del IBS se han relacionado con mayores niveles de depresión, deterioro del funcionamiento físico y menor calidad de vida (14).

Los FBD comparten algunos aspectos causales, algunos de los cuales se relacionan con la microbiota intestinal. Estudios de casos y controles informan microbiota intestinal alterada en la mayoría de las personas con IBS, una característica clave es la menor cantidad de *bifidobacterias*, una firma microbiana asociada con una mayor cantidad de días de dolor abdominal, tanto en adultos sanos como en aquellos con IBS. Además, la infección gastrointestinal conduce a una mayor probabilidad de desarrollar IBS y diarrea funcional, lo que implica a la microbiota intestinal en estos FBD. La inflamación de bajo grado está presente en algunas personas con IBS, y esto puede estar mediado por la señalización de la microbiota

intestinal al sistema inmunitario gastrointestinal. Adicionalmente, se ha informado alteración de la señalización del dolor o hipersensibilidad visceral tanto en el IBS como en el bloating funcional, lo que puede estar influenciado por el efecto de la serotonina en las células enterocromafines (13).

Como uno de los síntomas más frecuentes es la alteración de la frecuencia y consistencia del hábito intestinal, es pertinente referir que la frecuencia normal de defecación se clasifica experimentando entre tres deposiciones por semana a tres por día (14), si esto disminuye puede estar relacionado con estreñimiento y si aumenta con diarrea. En cambio, la consistencia de las heces se evalúa a través de la escala de Bristol como se detalla en la **Figura 1**:

Figura 1. Escala de Bristol.

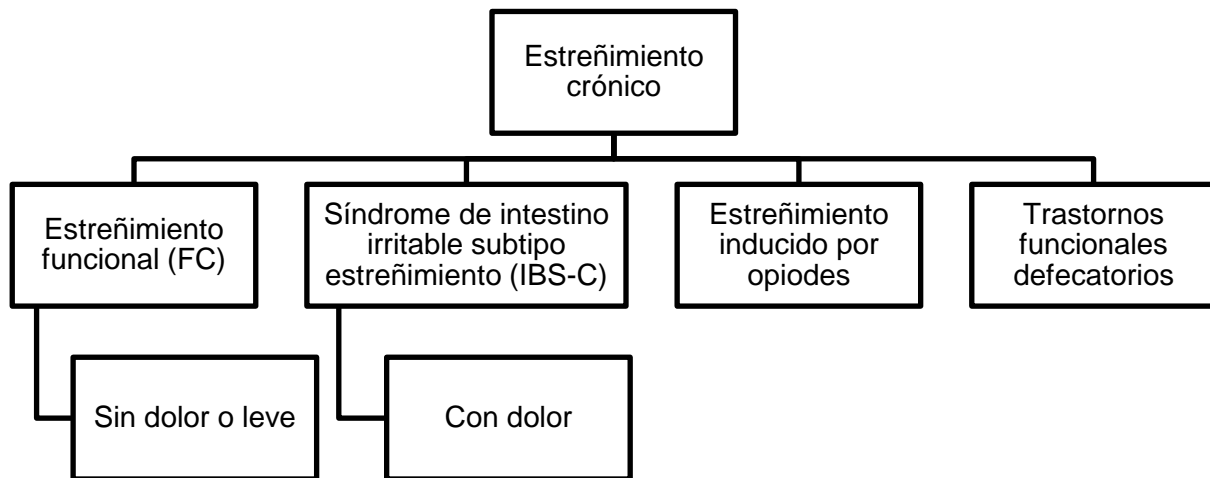


Fuente: Mearin F et al. (12)

El estreñimiento es un trastorno gastrointestinal funcional común con síntomas clínicos que incluyen dificultad o poca frecuencia para evacuar las heces, tiempos de vaciado GI prolongados y heces pequeñas, secas y duras (15) acompañado por esfuerzo excesivo durante la defecación o sensación incompleta de evacuación (12). Históricamente, los profesionales de la salud han definido el estreñimiento como menos de 3 deposiciones por semana (16). Asociados al estreñimiento, la Fundación Roma IV cuenta con cuatro FGID siendo más frecuentes los primeros dos, que son: Estreñimiento funcional crónico (EF), Síndrome de intestino irritable de subtipo estreñimiento (IBS-E) (12), estreñimiento inducido por opiodes y trastornos funcionales defecatorios (17). El estreñimiento es más prevalente en mujeres y en edad de adultez mayor (15,18), poseen muchas similitudes clínicas y fisiopatológicas, con respuesta similar al

tratamiento, aunque desde un punto de vista conceptual el IBS-E y el EF son dos FGID diferentes, en la práctica pueden ser muy parecidos e incluso indistinguibles, puesto que en ambos el estreñimiento es un síntoma primordial, como también lo es la hinchazón/distensión del abdomen; la presencia de dolor abdominal más de una vez a la semana, y la relación temporal del dolor con la defecación, es lo que teóricamente diferencia al IBS-E del EF (12,18), tal como se ilustra en la **Figura 2**.

Figura 2. Diagnósticos de estreñimiento crónico, funcional.



Fuente: Elaboración propia. Adaptado de Mearin F et al. (12) y Aziz et al. (17)

Estudios recientes han indicado que la disbiosis de la microbiota intestinal puede contribuir al estreñimiento. Las bacterias intestinales adheridas a la mucosa colónica pueden suprimir la motilidad intestinal a través de la producción de metabolitos, por ejemplo, investigaciones previas determinan que en personas con estreñimiento hay mayor producción de metano a partir de bacterias entéricas disminuyendo los movimientos intestinales (11).

Por otra parte, el bloating o hinchazón, como una sensación subjetiva de aumento de la presión dentro del abdomen, es un síntoma molesto posiblemente relacionado con el tránsito colónico lento, el aumento de la masa fecal en el colon y/o la producción de gases por parte de la microbiota intestinal. Un tercio de la población general y casi todos los pacientes con IBS sufren de hinchazón (18); se sabe que la gravedad de la hinchazón se correlaciona positivamente con un tránsito colónico prolongado. Por lo tanto, la hinchazón puede funcionar como un síntoma relacionado con el tránsito lento en el estreñimiento que puede verse afectado por intervenciones

dirigidas a la microbiota y medirse como un sentimiento subjetivo esencial para la calidad de vida del individuo (18).

En relación con el diagnóstico, además de evaluar la presencia de síntomas según la severidad y temporalidad, se aconseja medir la concentración de proteína C reactiva (PCR) para descartar patologías orgánicas, especialmente, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés), a la par, confirma una inflamación de bajo grado, que data de presentar trastornos funcionales intestinales sin signos de alarma (19,20)

### **1.2.1 Síndrome de intestino irritable**

El síndrome del intestino irritable (IBS) es un trastorno gastrointestinal (GI) funcional crónico y fluctuante, caracterizado por función intestinal alterada (frecuencia y/o consistencia de las heces) y dolor o malestar abdominal recurrente relacionado con la función del intestino, a menudo acompañados de distensión abdominal (3,8,21). Afecta entre el 10 al 20% de la población mundial (8). Se encuentra en el 20% de los adultos, representa el 40% de las derivaciones a consultas de gastroenterología y comprende el 12% de las consultas con el médico general (22). Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, principalmente personas entre 20 y 30 años, incluso si estudios recientes muestran una prevalencia notable incluso en poblaciones de mayor edad (23).

No existen pruebas de diagnóstico únicas o específicas para el síndrome del intestino irritable (IBS). El diagnóstico se realiza basado en síntomas, a través de los criterios Roma IV del año 2016, en el cual se define como dolor abdominal recurrente, en promedio, al menos 1 día por semana en los últimos 3 meses y se asocia con 2 de los siguientes criterios (12,21,23):

- Relacionado con la defecación.
- Asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
- Asociado con un cambio en forma (aparición) de las heces

Los criterios deben ser cumplidos durante los últimos 3 meses con inicio de los síntomas 6 meses antes del diagnóstico (21,23). La tasa de morbilidad alcanza a 200/100.000 personas cada año y la frecuencia es mayor en mujeres. Otras condiciones médicas como depresión, ansiedad, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia y dolor de cabeza pueden ser estándar en pacientes con IBS (4,12,23).

El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en días con al menos 1 deposición anormal. Así, se entienden los siguientes subtipos del IBS (21):

- IBS-Constipación o estreñimiento: >25 % de las deposiciones con los tipos 1 o 2 de la escala de forma de heces de Bristol y <25 % con los tipos 6 o 7.
- IBS-Diarrea: >25 % de las deposiciones con Bristol tipos 6 o 7 y <25 % con tipos 1 o 2
- IBS-Mixto: >25 % de las deposiciones con Bristol tipos 1 o 2 y >25 % con tipos 6 o 7
- IBS-U o indeterminado: una subcategoría no clasificada que cumple con los criterios para IBS, pero las deposiciones no se pueden clasificar con precisión en 1 de los 3 subgrupos.

El IBS representa un espectro de síntomas que pueden surgir de diversas disfunciones del eje intestino-cerebro, e incluyen motilidad o tránsito intestinal anormal, aumento de la sensación o percepción de síntomas abdominales como dolor o distensión abdominal (mediado en el intestino o en el cerebro) y trastornos psicológicos que incluyen somatización o comorbilidades somáticas múltiples. Las pruebas para excluir enfermedades orgánicas como el cáncer de colon, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad celíaca se recomiendan de acuerdo con las pautas para la detección del cáncer de colon o la presencia de signos de alarma como la pérdida de peso o el sangrado rectal. Antecedentes de rectorragia, pérdida de peso, diarrea nocturna; síntomas sugestivos de trastornos somatomorfos o psicológicos como ansiedad o depresión; y los análisis de sangre de detección, como la hemoglobina y la proteína C reactiva, mejoran el rendimiento diagnóstico de los criterios basados en los síntomas para el IBS (21).

La etiología del IBS sigue siendo desconocida, pero se analiza que es multifactorial (3,4,8,23). Lo que se ha establecido hasta el momento es la confluencia de factores tanto centrales como periféricos (4), dentro de los que se encuentran: motilidad intestinal alterada influenciada por disrupciones en el microbioma intestinal, la inflamación de las mucosas y la función inmune (4) mayor sensibilidad visceral, factores genéticos, ambientales; alteraciones del sistema nervioso central, así como las vías serotoninérgicas, trastornos mentales y el estrés fisiológico (3,4,8).

- **Las modificaciones en el microbioma intestinal:** la microbiota intestinal juega un papel fundamental en el mantenimiento de la salud metabólica e inmunológica, la síntesis de vitaminas, la obtención de nutrientes inaccesibles de la dieta, la renovación de las células epiteliales, el almacenamiento de grasa, el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y el desarrollo del cerebro. La disbiosis, o alteración en la composición de la microbiota intestinal, es un factor de riesgo crucial para el desarrollo de varios trastornos,

como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes, el asma y las alergias. La composición de la microbiota intestinal se ve afectada por factores intrínsecos y extrínsecos como la genética, la edad, los cambios en la dieta, además del estrés fisiológico y psicológico (24). Ante esto, se ha determinado que el IBS también interfiere con la función del “eje intestino-cerebro” de diferentes maneras, como la permeabilidad de la barrera intestinal, la motilidad intestinal, la sensibilidad, la hipersensibilidad visceral y la señalización neuro inmune, debe considerarse en un contexto biopsicosocial más amplio (3,4). Estas condiciones están implicadas en la nocicepción y la interrupción de la función de barrera intestinal. Otra posibilidad es la modulación de la liberación de 5-hidroxitriptamina (serotonina), catecolaminas, acetilcolina y otros mediadores como el GABA (ácido gamma aminobutírico) (4).

- **El mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal:** es el titular de la defensa contra patógenos. La permeabilidad exacerbada de la membrana de las células epiteliales también puede desempeñar un papel en la patogenia del IBS, así como en la microbiota intestinal. El aumento de la permeabilidad de la membrana parece estar asociado con los síntomas y la gravedad de la enfermedad, así como con el perfil de la microbiota intestinal (4). Dentro de los nutrientes, la vitamina D ejerce funciones protagónicas en la integridad de la mucosa intestinal (4) como se describirá más adelante.
- **Serotonina:** la 5-hidroxitriptamina interviene en la regulación del reflejo peristáltico y sensorial en el intestino que está estrechamente relacionado con la motilidad, la secreción y la sensibilidad. La liberación de este mediador químico parecía estar reducida en pacientes con IBS-E y aumentada en pacientes con IBS-D (4).
- **Inflamación de bajo grado:** en los últimos años, se ha vuelto bastante intrigante una teoría emergente de la inflamación como factor fisiopatológico clave en el IBS (22). Los pacientes con IBS tienen un patrón de inflamación de bajo grado que se evidencia en las biopsias y el suero. Se ha demostrado un aumento en el número de células T en los compartimentos linfoides tanto en el intestino delgado como en el grueso de pacientes con IBS, así como niveles más altos de IL-6 e IL-8 en suero e IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . en células mononucleares de sangre periférica. Además, se observa activación de linfocitos B en suero y aumento del número de mastocitos en lámina propia del íleon terminal y mucosa del colon. Aún no hay claridad en los perfiles de citocinas globales de sujetos sanos y pacientes con IBS. Sin embargo, es importante resaltar que la variación en los niveles de citoquinas es más frecuente en este último grupo donde parece que las cantidades séricas de IL-6 e IL-8 tienden a ser mayores, pero ocurre lo contrario con los

estándares de Interferón-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). La expresión de IL-10 y Forkhead Box P3 (FOXP3) también tiende a reducirse en pacientes con IBS. Las concentraciones más altas de citocinas proinflamatorias en sangre podrían estar asociadas con la depresión y la ansiedad, pero la estimulación de la inmunidad humoral puede ser gastrointestinal específica, principalmente en el IBS-D, y se relacionaría con la proliferación y activación de las células B y la inmunoglobulina. La presencia de biomarcadores de activación humoral parece estar relacionada con las deposiciones, la forma de las heces y la depresión, y la exacerbación de la inflamación intensifica la sensibilidad del sistema nervioso, lo que lleva a una mayor sensibilidad visceral y dolor abdominal (4). Estos hallazgos muestran que en los pacientes con IBS aumenta la densidad de las brechas epiteliales y las modificaciones en la zónula occludens-1, las moléculas de adhesión de unión y la claudina-1 que son proteínas presentes en las uniones estrechas generando mayor permeabilidad intestinal (4).

- **Eje intestino cerebro:** la sensibilidad visceral anormal y el tránsito colónico de los pacientes están asociados con el procesamiento alterado de las señales neuronales del sistema gastrointestinal. También, se observan funciones autonómicas alteradas y niveles de hormonas del estrés. Estas condiciones pueden estar relacionadas con modificaciones en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (4). La depresión, estrés y la ansiedad también juegan un papel importante en la patogenia del IBS (4).
- **Otros:** factores genéticos; intolerancia o sensibilidad a ciertos alimentos (4).

Independientemente, la mayoría de los pacientes con IBS no se relacionan con una infección previa; es posible que esta condición haya aparecido previamente y no fue reconocida, pero desencadenó el proceso inflamatorio de la mucosa. Otra posibilidad se da ante la presencia de úlceras duodenales que pueden no manifestar síntomas gastrointestinales hasta que se observe una complicación (4).

### 1.2.2 Estreñimiento crónico funcional

El estreñimiento funcional (EF), se define como el estreñimiento sin una causa anatómica u orgánica subyacente, por ende, es considerado un FGID (12). Se caracteriza por la dificultad y/o la escasa frecuencia de las deposiciones, a menudo acompañado por esfuerzo excesivo durante la defecación o sensación de evacuación incompleta (12). Es un trastorno frecuente con una tasa de incidencia del 1,9 al 40,1 % en adultos (25). Representa una carga sanitaria importante (26)

Se basa en los síntomas y se diagnostica comúnmente según los criterios diagnósticos de Roma IV.

Se diagnostica a través del cumplimiento de los siguientes criterios Roma IV (12):

1. Presencia de dos o más de los siguientes criterios: •Esfuerzo excesivo al menos en el 25% de las deposiciones •Heces duras al menos en el 25% de las deposiciones (tipo 1-2 de Bristol) (Ver Figura 2) •Sensación de evacuación incompleta al menos en el 25% de las deposiciones •Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal al menos en el 25% de las deposiciones •Maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en el 25% de las deposiciones •Menos de tres deposiciones espontáneas completas a la semana.
2. La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes.
3. No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de IBS.

Al igual que en el IBS-E, los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo seis meses antes del diagnóstico (12).

La etiología y la fisiopatología del estreñimiento funcional es multifactorial. Estudios afirman que está relacionado con la disbiosis, pero el tiempo de tránsito gastrointestinal prolongado también puede provocar disbiosis, que a su vez puede afectar la motilidad, así como la función inmunológica y de barrera (26). Comparte la fisiopatología del IBS-E aunque con algunas diferencias que se mencionarán más adelante (12).

El mecanismo patógeno primario característico del EF es la motilidad disfuncional del tracto gastrointestinal (GI) evidenciada por un tiempo de tránsito intestinal prolongado, una frecuencia reducida de las deposiciones y menos movimientos intestinales (25). Por lo tanto, la efectividad de los tratamientos dirigidos al EF generalmente se juzga sobre la base de las mejoras en estas medidas.

Las modalidades de tratamiento con eficacia demostrada en el EF son múltiples e incluyen cambios en la dieta (particularmente, mayor ingesta de fibra), ejercicio (aeróbico y del suelo pélvico), agentes de carga, ablandadores de heces, laxantes de venta libre o recetados, probióticos, y terapias de biorretroalimentación (25). Los taxones bacterianos consistentemente subrepresentados en pacientes con EF incluyen *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Prevotella*. En particular, *Bifidobacteria*, *Bacteroides* y *Prevotella* son potentes productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), mientras que las especies de *Lactobacillus* producen



lactato a través de la fermentación. Estos metabolitos son reguladores importantes de la fisiología del huésped y se sabe que reducen el tiempo de tránsito intestinal (25).

### 1.2.3 Similitudes y diferencias entre el EF y el IBS-E

Como se comentó anteriormente, son bastantes las similitudes clínicas entre el IBS-E y el EF. Resaltando que estos FBD en mención son más frecuentes en personas de características similares (mujeres de mediana edad), la presencia de estreñimiento (también de distensión/hinchazón abdominal), y respuesta similar del estreñimiento a fármacos comunes (12).

Mearin F et al. (12) en la guía de práctica clínica (GPC) del año 2017 indica que la diferencia fundamental entre el EF y el IBS-E radica en la presencia o ausencia de dolor (Ver Figura 2), no obstante, se debe señalar que este es un aspecto discutible, y no evaluable como «todo o nada». En cuanto a la fisiopatología, las causas del estreñimiento también son comunes: alteraciones de la motilidad colónica, dificultad expulsiva, ausencia de compresión abdominal suficiente, y combinación de las anteriores. Sin embargo, en un considerable número de casos (en especial con IBS-E) puede no detectarse ninguna de las causas anteriores. Adicionalmente, la diferencia fisiopatológica fundamental pudiera ser la distinta sensibilidad visceral en uno y otro caso: “más frecuente la hipersensibilidad colónica en el IBS y más frecuente la hiposensibilidad rectal en el EF” (12)

Una vez se constatan los criterios específicos que constituyen el diagnóstico de cualquiera de los dos procesos (IBS-E y EF) y dado que es requisito que el origen de los síntomas no tenga una justificación orgánica, metabólica ni farmacológica, se deberían establecer criterios para determinar qué estudios complementarios son necesarios para garantizar la funcionalidad de los síntomas. La anamnesis dirigida y la exploración física rigurosa son obligatorias y confirman la ausencia de enfermedades intestinales y extraintestinales (**Tabla 1**) o de la toma de fármacos (**Tabla 2**) que justifiquen los síntomas. Así mismo, permiten reconocer si cumplen criterios de alarma (**Tabla 3**) que favorezcan la realización específica de determinados estudios complementarios como colonoscopia y en algunos casos de antecedente familiar de cáncer, sangre oculta en heces (12).

Tabla 1. Enfermedades extraintestinales que pueden desencadenar estreñimiento.

<i>Metabólicas y endocrinas</i>
Diabetes mellitus, Hipotiroidismo, Insuficiencia renal crónica, Hiperparatiroidismo, Hipercalcemia Hipopotasemia, Porfiria
<i>Neurológicas centrales</i>
Enfermedad de Parkinson, Accidente vascular cerebral, Enfermedades psiquiátricas, Esclerosis múltiple, Traumatismo medular, Tumores de la cola de caballo, Mielomeningocele, Tumores cerebrales Síndrome de Shy-Drager, Tabes dorsal
<i>Neurológicas periféricas</i>
Neuropatía autonómica (paraneoplásica, pseudobstrucción), Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung), Hipoganglioneosis, Hiperganglioneosis, Ganglioneuromatosis (primaria, enfermedad de Von Recklinghausen, neoplasia endocrina múltiple 2 B) Enfermedad de Chagas.

Fuente: Adaptada de Mearin F et al. (12)

Tabla 2. Fármacos que pueden estar asociados a estreñimiento.

Analgésicos: opiáceos, AINES
Anticolinérgicos
Antidepresivos tricíclicos
Antipsicóticos
Antiparkinsonianos
Espasmolíticos
Anticonvulsivantes
Fármacos que contienen cationes, ej sucralfato, antiácidos que contienen aluminio, suplementos de hierro, litio, bismuto
Antihipertensivos: bloqueadores de los canales de calcio, Diuréticos, Antiarrítmicos
Quelantes de las sales biliares
Adrenérgicos
Bifosfonatos

Fuente: Adaptada de Mearin F et al. (12)

Tabla 3. Signos y síntomas de alarma.

<i>Antecedentes</i>
Antecedentes familiares o personales de cáncer colorrectal, poliposis intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca
<i>Edad de aparición de síntomas</i>
Inicio de los síntomas a partir de los 50 años
<i>Cambios recientes</i>
Cambios recientes del ritmo deposicional habitual
<i>Presencia de signos y síntomas que pueden indicar organicidad</i>
•Síntomas nocturnos •Fiebre •Anemia •Pérdida de peso no intencionada y no explicable por otras causas •Sangre abundante en heces •Dolor abdominal importante •Exploración física con datos patológicos como: masa abdominal palpable, visceromegalias o un tacto rectal patológico.

Fuente: Adaptada de Mearin F et al. (12).

### 1.2.4 Diarrea funcional

Paso recurrente de heces blandas o acuosas, que no cumplen los criterios para el síndrome del intestino irritable y, aunque puede haber dolor abdominal con o sin hinchazón, no son síntomas predominantes (2).

### 1.2.5 Hinchazón o distensión abdominal funcional

Síntomas subjetivos de plenitud abdominal, presión o sensación de gas atrapado (hinchazón) y un aumento medible objetivo en el perímetro abdominal (distensión) (2).

### 1.2.6 Trastorno intestinal funcional no especificado

Síntomas intestinales, no atribuibles a una causa orgánica, y que no cumplen los criterios diagnósticos de síndrome del intestino irritable, estreñimiento funcional, diarrea funcional o distensión abdominal funcional con o sin distensión (2).

### 1.2.7 Estreñimiento inducido por opioides (OIC)

El agonismo de los receptores opioides en el tracto gastrointestinal conduce a una reducción de la motilidad y la secreción intestinal. El OIC se introdujo como un nuevo diagnóstico en Trastornos

de Roma IV de estreñimiento crónico (en comparación con iteraciones anteriores) y ha tenido debate sobre si realmente constituye un trastorno intestinal funcional, ya que la fisiopatología es bien conocida; sin embargo, el comité de trabajo de Roma IV optó por incluir OIC para ayudar a facilitar su reconocimiento y ayudar a futuras investigaciones (17).

### **1.2.8 Trastorno defecatorio funcional**

Propulsión defecatoria inadecuada y defecación disinérgica. Estos pacientes deben satisfacer los criterios para IBS-C o FC, pero también deben demostrar características de evacuación rectal alterada como lo demuestran dos de las siguientes tres pruebas (17):

- (i) Prueba de expulsión del globo anormal.
- (ii) Patrón de evacuación anorrectal anormal con anorrectal manometría (o electromiografía de superficie anal (EMG)).
- (iii) Deterioro de la evacuación rectal en la defecografía, pero sin lesiones estructurales.

## **1.3 Relación de la vitamina D y los trastornos funcionales intestinales**

La vitamina D (VD) es una vitamina liposoluble que pertenece a la familia de las hormonas esteroideas (4,5) tiene dos funciones clave dentro del cuerpo: (i) para ayudar a la absorción de calcio y fosfato y (ii) controlar la secreción de la hormona paratiroides (27).

Es sintetizada en la piel bajo activación de 7-dehidrocolesterol por la luz ultravioleta. El siguiente paso es su hidroxilación en el hígado para producir 25-hidroxicolecalciferol y, finalmente, en el riñón se realiza la producción de la molécula bioactiva denominada 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (4). El colecalciferol obtenido de la dieta o producido en la piel después de la exposición a los rayos UVB es hidroxilado en el hígado principalmente por la enzima CYP2R1 pero también por CYP27A1 y CYP3A4. Otra hidroxilación ocurre en el riñón para generar la forma biológica de VD, la 1,25-dihidroxitamina. Este proceso también puede ocurrir en otros tejidos como se observa en las células colónicas y el epitelio normal. Las células presentes en el intestino presentan actividad CYP27B1, lo que sugiere que la forma biológica de VD puede liberarse localmente y puede tener acciones intracrinas, autocrinas y paracrinas para regular el receptor de vitamina D (VDR), expresada en células epiteliales inmunitarias e intestinales (4).

La principal forma circulante de vitamina D es la 25-hidroxivitamina D, cuya sigla es 25(OH)D; calcidiol; que se usa clínicamente para determinar el estado de la vitamina D, principalmente en suero (27).

Un período de 5 a 30 minutos (dependiendo de la hora del día, la estación, la latitud y la pigmentación de la piel) de exposición a la luz solar en brazos y piernas, mínimo dos veces por semana entre las 10 a. m. y las 3 p. m. generalmente se considera suficiente para mantener un estado adecuado de la vitamina (28,29). Los alimentos fuente de vitamina D son pocos, dentro de los que están: huevos, algunos pescados marinos como la sardina, el atún, salmón y la caballa, mariscos, vísceras, leche y derivados lácteos, mantequilla, setas, grasas de origen vegetal, aceites de pescado y alimentos fortificados (29–31). No obstante, el consumo de los alimentos mencionados es infrecuente en muchas regiones del país y los hábitos de vida de los colombianos distan mucho de ser los ideales según el consenso colombiano de expertos sobre vitamina D (31).

Los científicos también hacen llamados a realizar actividad física regularmente, tanto en espacios cerrados como al aire libre para garantizar concentraciones séricas adecuadas de la vitamina en mención, por ejemplo, Niño et al. (30) reportaron en su revisión que Fernandes et al. identificaron que existe un incremento de la concentración plasmática de VD tanto con la actividad física en interiores como en exteriores.

La VD se ha relacionado estrechamente con muchos trastornos sistémicos, como la función gastrointestinal y la respuesta inmunitaria. Sus acciones están mediadas por el receptor nuclear VD que se expresa ampliamente en las células humanas (4). A pesar de esto, la deficiencia de la vitamina D es una condición común debido al cambio en el estilo de vida, el ritmo laboral dentro de locaciones cerradas y menor tiempo de exposición al sol por temor al cáncer de piel (4). Por esta razón, se debe proponer la discusión del papel de esta hormona en los agentes primarios de la patogénesis del IBS (4).

La VD puede interferir en multitud de mecanismos celulares, y actuar directa o indirectamente en la regulación del microbioma, la liberación de péptidos antimicrobianos, la modulación del sistema inmunitario y los procesos inflamatorios; su deficiencia se ha relacionado recientemente con diferentes trastornos del tracto gastrointestinal (GI), incluidos los trastornos de la motilidad intestinal (p. ej., estreñimiento funcional) y el síndrome del intestino irritable (IBS) (4,5,32).

Su deficiencia en el Síndrome de intestino irritable se presenta en un número considerable de personas (5), puede estar asociada a:

- La intolerancia hacia el consumo de lácteos y ácidos grasos con patrones digestivos alterados, considerando que el 20% de la vitamina se obtiene de fuentes dietéticas y se absorbe en presencia de grasa en el intestino delgado (5)
- Una capacidad de absorción del intestino delgado deteriorada como consecuencia de varias enfermedades gastrointestinales podría ser uno de los posibles factores relacionados con la aparición de la deficiencia de VD (5).

Se ha estudiado el potencial papel de la VD en la modulación de la barrera intestinal, y hay una creciente evidencia de sus efectos protectores sobre la barrera epitelial en la mucosa intestinal, lo que sugiere implicaciones para el inicio del "intestino permeable" y cambios en la permeabilidad del intestino delgado (s-IP). Este aspecto es fundamental, puesto que ahora se acepta que una barrera intestinal disfuncional, principalmente en el intestino superior, podría ser el origen o la consecuencia de una activación inmune persistente de bajo grado y puede jugar un papel esencial en la patogénesis del IBS (5). La permeabilidad intestinal alterada permite el paso del contenido luminal al torrente sanguíneo, lo que resulta en la activación de la respuesta inmune y la inducción de inflamación intestinal (5).

En cuanto al microbioma, VD y VDR pueden actuar directa o indirectamente en la regulación de este y el mantenimiento de la homeostasis. Puede regular la integridad de las células epiteliales, la producción del péptido antimicrobiano, las respuestas inmunitarias innatas y la inflamación intestinal, y la composición del microbioma intestinal. Algunos autores han demostrado que las bacterias gramnegativas que forman parte del microbioma intestinal pueden desempeñar un papel en la inflamación sistémica y la alteración metabólica. Las bacterias gramnegativas, que contienen lipopolisacáridos en la capa exterior, pueden estimular reacciones inmunitarias y provocar endotoxemia metabólica.

Se ha relacionado la ingesta de VD y los niveles de 25(OH)D con la presencia y cantidad de algunos géneros comensales en la microbiota intestinal de individuos sanos, lo que sugiere que el efecto modulador de VD en las células inmunitarias intestinales podría interferir en la composición bacteriana. Por ejemplo, *Haemophilus* y *Veillonella* son más abundantes en pacientes con niveles bajos de VD en comparación con aquellos con niveles más altos, lo que sugiere que en una deficiencia de VD, una disminución en la respuesta inmune puede aumentar la ventaja competitiva de estos microorganismos. También, se ha identificado la disminución de

la proporción de géneros con efectos benéficos como *Coprococcus* y *Bifidobacterium* que activarían la respuesta inmune en el intestino, lo que llevaría a la necesidad de mecanismos antiinflamatorios compensatorios que podrían depender de la presencia de VD (4).

Abboud et al. (24) comentan que la vitamina D y el receptor de vitamina D (VDR) modulan la microbiota intestinal. El aumento de la expresión de VDR puede disminuir la disbiosis microbiana, mejorar la función de barrera, aumentar la expresión de péptidos antimicrobianos, disminuir las citocinas proinflamatorias y aumentar la producción comensal de ácidos grasos de cadena corta. Del mismo modo, también se demostró que los probióticos, que son microorganismos vivos no patógenos ingeribles, mejoran el equilibrio de la microbiota intestinal al regular los componentes y metabolitos microbianos. Los probióticos estimulan el sistema inmunológico, equilibran las bacterias comensales y patógenas y restablecen la homeostasis. Protegen la integridad de la barrera, alteran los compuestos tóxicos y los productos del huésped. Por lo tanto, mejoran la inflamación y previenen y reparan el daño celular.

En su papel en la inflamación, el receptor de la vitamina D (VDR) y la enzima activadora de VD (CYP27B1) se expresa en gran medida en las células del intestino, como las células dendríticas, los macrófagos, las células B, las células T vírgenes o activadas o CD4+ y CD8+ y los neutrófilos (prácticamente todas las células del sistema inmunitario). El papel de VD en la respuesta inmune puede ocurrir de varias maneras, como en los mecanismos de respuesta a la bacteria, la presentación del antígeno y el control de la inmunidad innata y adaptativa, y el microbioma.

VD refuerza las respuestas de los macrófagos, ayuda al mantenimiento de las células de *Paneth* y a la producción de proteínas necesarias para la autofagia como la catelicidina antimicrobiana y la  $\beta$ -defensina-2 como resultado de la estimulación del gen NOD2. Además, reduce la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , inhibe TH17 (célula T Helper 17) y estimula la función de las células T reguladoras, promoviendo la resolución de la inflamación. Aún más, VD influye en la producción de células T asesinas naturales invariantes (iNKT) y células T CD8 $\alpha\alpha$ , lo que contribuye al equilibrio en el tracto gastrointestinal. Por estas razones, VD evita la disbiosis, un desequilibrio en los procesos inflamatorios y el cambio del microbioma intestinal (4). Se sabe que la VD ejerce diferentes efectos sobre el sistema inmunitario y esto está bien establecido para las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII). Es factible que estos mismos efectos también puedan estar relacionados con el control del IBS, ya que, como se mencionó anteriormente, la actividad del sistema inmune participa en la fisiopatología de este síndrome (4).

Varios autores han demostrado una fuerte relación entre los procesos inflamatorios y la depresión, dado que la inflamación puede interferir con la actividad neuronal relacionada con la depresión. Las citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  se han asociado porque pueden promover modificaciones en la actividad del hipocampo, la amígdala y el hipotálamo. La inflamación puede estar asociada con la reducción de los niveles de triptófano en el plasma, lo que conduce a la disminución de la producción de 5-hidroxitriptamina. Como se señaló anteriormente, la VD está implicada con la reducción de los procesos inflamatorios, debido a la regulación a la baja en la liberación de citocinas proinflamatorias (4). También, regula la producción de 5-hidroxitriptamina, es responsable de la expresión de genes relacionados con el mantenimiento de la homeostasis del calcio intracelular y especies reactivas de oxígeno (ROS), regula la expresión de genes antioxidantes y reduce la hipermetilación de genes promotores (que reducirían las proteínas que son cruciales para las funciones neuronales). Por estas razones, está claro que la deficiencia de VD está relacionada con la depresión, la ansiedad y otros trastornos del estado de ánimo. Finalmente, el VDR está ampliamente distribuido en el tejido cerebral, y una gran cantidad de vías biológicas, como el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, pueden estar relacionadas con la activación de este receptor (4). Por estas razones, la suplementación con VD podría traer beneficios a las personas con IBS con depresión, ansiedad, fibromialgia, que son condiciones comunes en los pacientes (4).

Barbalho et al. (4) en su artículo recopilaron estudios acerca de vitamina D y IBS. Citaron al ensayo clínico realizado por Abbasnezhad et al., en el cual los autores midieron los niveles séricos de VD y los compararon con los síntomas clásicos, la gravedad de los síntomas, la calidad de vida del paciente y las puntuaciones de gravedad del IBS encontrando que en la mayoría de los pacientes con IBS los niveles de VD fueron inferiores a 20 ng/mL (estadísticamente ( $p < 0,05$ ) más bajos que los controles sanos. Los niveles más bajos de VD también se asociaron ( $p < 0,05$ ) con una mayor gravedad de la distensión abdominal y el dolor, las flatulencias y las puntuaciones de los síntomas del IBS) y en la calidad de vida del paciente. Este estudio fue muy relevante puesto que incluyó a 90 pacientes con IBS de un amplio rango de edad. Los criterios de exclusión estaban bien delimitados, pero, como comenta el autor, no consideraban la exposición solar y el color de la piel. El artículo tampoco menciona el origen étnico de los pacientes.

Uno de los principales síntomas de los pacientes con IBS que es el dolor visceral crónico está relacionado con los efectos de los estrógenos en las mujeres. Estos pacientes informan un empeoramiento de los trastornos funcionales intestinales en el período menstrual, posiblemente debido a la reducción de los estrógenos que afectan la permeabilidad y la sensibilidad intestinal.



Los autores han demostrado que la VD puede modular los receptores de estas hormonas que se expresan principalmente en el colon (4).

Williams et al. (27) determinaron en 2018 que, de los 4 estudios observacionales, todos informaron que una proporción sustancial de la población con IBS tenía deficiencia de vitamina D. Además, dos estudios de intervención (ECAs) informaron una mejora en las puntuaciones de gravedad de los síntomas del IBS y la calidad de vida (QoL) con suplementos de vitamina D. Ahora bien, en el estudio de Linsalata et al. (5) se confirmó que el 44% de personas con IBS-D tenían hipovitaminosis de vitamina D (2 hombres, 14 mujeres). De la población total reclutada, se encontró una concentración media de VD solo ligeramente superior al valor de corte de 20 ng/mL. Así, los autores Linsalata et al. proponen que hay un porcentaje considerable de la población con IBS que puede tener deficiencia de VD y, recientemente, el tratamiento exitoso del IBS con diarrea predominante (IBS-D) y sus síntomas asociados, con altas dosis orales de suplementos de VD, ha llamado la atención sobre esta hormona como un opción terapéutica para el manejo del IBS-D. Por otro lado, los pacientes con hipovitaminosis VD también tenían un perfil de síntomas significativamente más alto en la escala específica de severidad de síntomas IBS-SSS que los pacientes con niveles normales de VD. Las concentraciones de VD parecían depender tanto del perfil de síntomas como del estado de salud de la barrera intestinal, como mostró el análisis de regresión lineal de dicho estudio. Por lo tanto, la asociación informada de niveles bajos de VD circulante con aumento de la sensibilidad central, dolor crónico, depresión y ansiedad, todos ellos determinantes relacionados con el riesgo de desarrollo del IBS fueron confirmados por Linsalata et al.

Barbalho et al. (4) en concordancia con el criterio de Williams et al. (27) sugieren que la evaluación de los niveles de VD debe ser una rutina en el proceso de diagnóstico del IBS y un indicador para identificar a los sujetos que muestran niveles insuficientes de esta vitamina para ayudar en la intervención mejorando los síntomas del IBS y su calidad de vida.

Por ejemplo, en la revisión sistemática de Abboud et al. (24) identificaron que el único estudio en el que la cosuplementación (probióticos + vitamina D) no resultó más eficaz que sus comparadores fue el realizado por Tazzyman et al., donde no fue evidente una diferencia significativa en los síntomas del síndrome del intestino irritable (IBS), entre la suplementación con probióticos y vitamina D, en comparación con la vitamina D sola o con placebo.

### 1.3.1 Puntos de corte

Las concentraciones séricas de Vitamina D sobre la medición de 25 (OH)D se consideran normales por encima de 30 ng/mL (**ver Tabla 4**), es deseable una medida por encima de 40 ng/ml (31).

Tabla 4. Puntos de corte de vitamina D sérica reportados en guías de práctica clínica y lineamientos de salud pública.

Niveles séricos de 25(OH)D	nmol/L	ng/mL
Deficiencia	<50	<20
Insuficiencia	50 – 74,9	20 – 29,9
Suficiencia	>75	≥30
Toxicidad	>374	>150

Fuente: Elaboración propia a partir de Vásquez -Awad et al. (31).

En contraste, Yomayusa et al. (33) plantearon una conclusión partir de una revisión de las necesidades poblacionales de vitamina D y un comité de la Academia Nacional de Medicina de EE. UU, indicando riesgo de deficiencia en concentraciones séricas de 25(OH)D <30 nmol/L (<12 ng/ mL), están en potencial riesgo de insuficiencia con niveles entre 30 nmol/L y 50 nmol/L (12-20 ng/mL) y su rango es suficiente con niveles >50 nmol/L (>20 ng/mL). Este mismo comité declaró que 50 nmol/L es el nivel sérico de 25(OH)D que cubre las necesidades del 97.5% de la población (33) (**Ver Tabla 5**).

Se debe tener en cuenta que los análisis de la evidencia más reciente sugieren que los niveles de referencia no son diagnósticos y solo establecen rangos o estimaciones de riesgo donde valores entre 10 ng/mL y 12 ng/mL son riesgo para raquitismo, y entre 12,1 ng/mL y 20 ng/mL pueden ser suficientes para la mayoría de la población; pero, no hay manera de determinar quiénes en realidad necesitan recibir suplemento de vitamina D. Asimismo, niveles >20 ng/mL sugieren suficiencia y >30 ng/mL no aportan beneficios adicionales. Aun así, este es el punto de corte establecido por algunas guías, posiblemente sustentado en por estudio de Chapuy et al., donde se evidenció que la iPTH sérica mantiene un nivel estable de meseta a 36 pg/ mL siempre que los valores séricos de 25 (OH)D sean >78 nmol/L (31 ng/mL) y aumentan cuando el valor sérico de 25(OH)D es inferior (33,34). En la actualidad no existe consenso internacional entre las sociedades científicas respecto a la categorización de los diferentes niveles de vitamina D, particularmente en el rango de suficiencia (33).

Tabla 5. Niveles séricos de vitamina D en adultos.

Niveles séricos de 25(OH)D	nmol/L	ng/mL
Deficiencia	<30	<12
Insuficiencia	30 – 50	12 – 20
Suficiencia	>50	>20
Toxicidad	>150	>60

Fuente: Elaboración propia a partir del consensos. (33,34).

Ahora bien, en la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) 2015 (35) se definieron como puntos de corte para todos los grupos poblacionales: deficiencia: 50 nmol/L (20 ng/mL); insuficiencia: 50 - <75 nmol/L (20 -29 ng/mL); suficiencia: >75 nmol/L (>30 ng/mL).

## 1.4 Relación de la serotonina y los trastornos funcionales intestinales

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), es un neurotransmisor tanto del sistema nervioso entérico como del sistema nervioso central (6). 5-HT es un mensajero y regulador bioquímico que envía señales a través de 13 receptores que se distribuyen por todo el sistema nervioso y los órganos periféricos (36).

Se sintetiza en dos pasos a partir del L-triptófano (Trp) de la dieta y representa del 1 al 3% del metabolismo de Trp(6,36). El primer paso y limitante de la velocidad de producción de 5-HT es la hidroxilación catalizada por la oxigenasa triptófano hidroxilasa (TPH) dependiente de pterina de hierro no hemo. Hay dos isoformas de TPH, TPH2 se expresa principalmente en el sistema nervioso central y las neuronas entéricas, mientras que TPH1 se expresa en la periferia y la glándula pineal. El segundo paso en la síntesis de 5-HT es la rápida descarboxilación del 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DDC). Se dice que la 5-HT periférica es sintetizada en gran medida por TPH1 expresada en las células enterocromafines (36,37), las cuales recubren el intestino, donde inicialmente se almacena en gránulos secretores mediante la acción de transportadores vesiculares de monoaminas. Luego, la 5-HT puede liberarse en el espacio extracelular y enviar señales a través de receptores o ser absorbida por otros tipos de células que expresan el transportador de recaptación de 5-HT SERT, como las células epiteliales, las células del músculo liso y las plaquetas. La 5-HT plaquetaria tiene una vida media de al menos 3 días y las plaquetas son capaces de amortiguar la 5-HT plasmática, lo que complica su medición. La 5-HT se metaboliza adicionalmente

intracelularmente a ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA) mediante una combinación de la enzima mitocondrial monoaminoxidasa A (MAO-A) y una aldehído deshidrogenasa (AD). El 5-HIAA se excreta en la orina y puede controlarse como sustituto del nivel de 5-HT (36). La inactivación también implica la conjugación por ácido glucurónico o sulfato del grupo hidroxilo OH en la posición 5 (38).

Cada vez hay más pruebas que implican a TPH1 en una serie de enfermedades periféricas, incluida la fibrosis pulmonar, la colitis ulcerosa, la hipertensión pulmonar, la osteoporosis, el síndrome del intestino irritable y la obesidad (36).

La 5-hidroxitriptamina (5-HT) es el neurotransmisor clave en el eje cerebro-intestino (6). Dentro de sus funciones, la serotonina actúa a nivel gastrointestinal aumentando el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal, la secreción intestinal y el tono del colon. En el sistema nervioso central es ampliamente conocida por su efecto sobre el estado de ánimo, memoria, la ira, el miedo, el apetito, el estrés, la adicción, el placer sexual, el sueño, la percepción del dolor, el tono vascular cerebral y el impulso respiratorio central. Por lo tanto, es uno de los neurotransmisores más estudiados en la fisiología del IBS. Como modulador de los síntomas relacionados con el IBS (p. ej., motilidad, secreción e hipersensibilidad visceral), así como del estado de ánimo. Comúnmente se denomina la hormona de la felicidad porque contribuye al bienestar y la felicidad (6). La serotonina puede ser un importante modulador del desarrollo del estado de ánimo comórbido y los diagnósticos de IBS realizados en algunos pacientes (1,39). De igual forma, se han demostrado alteraciones en la señalización de la serotonina en la mucosa entérica y en la sangre en adultos y niños con IBS, lo que podría indicar una desregulación serotoninérgica iniciada por el tubo digestivo. Aunque la serotonina puede activar más que los receptores/subtipos de receptores en el cerebro y el intestino, la mayoría de las investigaciones sobre el IBS se han centrado en los receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub> en las fibras del nervio vago, ya que se ha demostrado que ambos tienen efectos sobre el estado de ánimo, la motilidad y el dolor abdominal (1).

Se ha observado una disminución en su nivel en trastornos como la depresión y la ansiedad (6). Desde 1950 se estudia la relación de su liberación con la motilidad intestinal. Se ha asociado con funciones intestinales como la asimilación y la absorción, junto con la regulación del transporte de partículas y la descarga de líquidos en el tracto gastrointestinal y se ha encontrado que su deficiencia es un factor destacado en la prevalencia de trastornos intestinales como el Síndrome del Intestino Irritable y el estreñimiento funcional (6). El nivel plasmático de 5-HT en el IBS tipo

estreñimiento está reducido (37), debido a una alteración en la liberación de serotonina (39) mientras que, por el contrario, el nivel plasmático de 5-HT en pacientes con síndrome del intestino irritable (IBS) tipo diarrea está aumentado, atribuido a una recaptación alterada, lo que indica que una señalización de serotonina alterada parece participar en la patogénesis del IBS que afecta la motilidad intestinal (39). También, la evidencia acumulada muestra que la microbiota intestinal puede interactuar con el huésped humano a través de la modulación de la señalización 5-HT (37).

El transportador de serotonina (SERT) es el principal regulador de la disponibilidad de 5-HT extracelular (40). SERT es una proteína de transporte transmembrana que se expresa predominantemente en prácticamente todas las células epiteliales de la mucosa intestinal (37). Recapta el exceso de 5-HT de la ubicación efectiva para terminar sus efectos fisiológicos e involucra la regulación de la motilidad gastrointestinal. Cao et al. (37) informaron que la microbiota intestinal puede cambiar el nivel de SERT y regular la función gastrointestinal. Se ha informado que algunas bacterias específicas regulan la expresión de SERT en las células epiteliales intestinales, como *Listeria monocytogenes* y *E. coli*. Últimamente, los estudios clínicos han demostrado que el peristaltismo intestinal se ralentiza, debido a la sobreexpresión del receptor de progesterona que afecta la vía SERT-5-HT para regular la contracción muscular circular. Por lo tanto, la expresión intestinal anormal de SERT contribuye a una variedad de trastornos gastrointestinales funcionales (37).

Se realizaron numerosos estudios para legitimar la relación del Síndrome del Intestino Irritable con la falta de síntesis y liberación de serotonina, encontrando que una disminución en la producción de serotonina intestinal conduce al debilitamiento del revestimiento intestinal, lo que inevitablemente provoca obstrucción o estreñimiento. Una hipótesis es que el transportador de serotonina SERT es deficiente en los enterocitos de individuos con IBS. Otra hipótesis se centra en la disminución del número de células enterocromafines dentro del tracto GI de las personas con IBS. Adicionalmente, se demostró que la regulación al alza de la indoleamina pirrol 2,3-dioxigenasa activa una vía metabólica, que probablemente esté asociada con la patogenia del IBS. Las consideraciones han demostrado que tanto las mujeres como los hombres con IBS tienen concentraciones de quinurenina extendidas en comparación con los controles. Por lo tanto, se encontró una relación positiva entre el IBS y la extensión de quinurenina/triptófano (6).

En el estudio de Cao H, et al. (37) partieron de la idea que el estreñimiento crónico es un trastorno gastrointestinal funcional prevalente acompañado de disbiosis intestinal. Sin embargo, la relación

causal entre la disbiosis y el estreñimiento sigue siendo poco conocida. Aunque, se comparte nuevamente que el transportador de serotonina (SERT) es una proteína de transporte transmembrana que recapta el exceso de 5-hidroxitriptamina (5-HT). En este estudio, la microbiota fecal de pacientes con estreñimiento y controles sanos se trasplantó al modelo de ratones con agotamiento de antibióticos. Los ratones que recibieron microbiota fecal de pacientes con estreñimiento presentaron una reducción en el peristaltismo intestinal y parámetros de defecación anormales, incluida la frecuencia de expulsión de gránulos, el peso fecal y el contenido de agua fecal. Después del trasplante de microbiota fecal, la expresión de SERT en el tejido colónico aumentó significativamente, mientras que el contenido de 5-HT disminuyó. Este proceso se acompañó de la mayor alteración en la comunidad microbiana promovida por distintos tratamientos, y el deterioro de la barrera intestinal, lo que se correlacionó negativamente con el tiempo de tránsito gastrointestinal. Además, la microbiota fecal de los ratones que recibieron microbiota fecal de pacientes con estreñimiento también aumentó la SERT en las células Caco-2. Además, este proceso se acompañó con la disminución de la abundancia de *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* y *Methylobacterium* y una mayor tendencia de *Bacteroides* y *Akkermansia*, que también están involucradas en el deterioro de la barrera intestinal después del trasplante de materia fecal. En conjunto, la disbiosis intestinal puede aumentar la expresión de SERT y contribuir al desarrollo de estreñimiento crónico.

También, se ha demostrado que la microbiota intestinal induce la maduración del SNE adulto, a través de la activación de los receptores 5-HT<sub>4</sub> (5-HT<sub>4R</sub>). Los ratones GF retienen un mayor grado de células madre neuronales que expresan nestina y exhiben un tránsito intestinal más lento y ambos factores se normalizan después de la colonización bacteriana que depende de la señalización de 5-HT<sub>4R</sub>. A su vez, la microbiota intestinal logra actuar a través de precursores de neurotransmisores; influyendo en la neurotransmisión serotoninérgica mediante la regulación de la disponibilidad del precursor de 5-HT, el triptófano. Las concentraciones de triptófano circulante son significativamente más altas en los ratones macho GF en relación con los controles convencionales y estos niveles alterados de triptófano se corresponden con un aumento en la serotonina del hipocampo y su metabolito, el ácido 5-hidroxi-indol acético. Sin embargo, si esto tiene alguna relación con los déficits sociales observados en estos animales, requiere más investigación (1).

Hanel et al. (39) determinaron que la actividad de la serotonina podría inducir trastornos psiquiátricos comórbidos como depresión en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Asimismo, se ha establecido una asociación de polimorfismos del transportador de

serotonina y enfermedades psiquiátricas, frecuente en pacientes con IBS, entonces estos resultados podrían ayudar a explicar por qué los neuromoduladores centrales, como los antidepresivos que afectan el sistema de la serotonina, también son útiles para tratar los FGID. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar aún más la importancia de la serotonina en los síntomas de TCA y FGID.

### **1.4.1 Puntos de corte**

El análisis de serotonina sérica se realiza a partir de sangre venosa (con un volumen de muestra de al menos 2 mL de suero), recogida en un vacutainer sin anticoagulante (debido a que la mayor parte de la serotonina en la sangre se concentra en las plaquetas, desde donde se libera durante el proceso de coagulación) que puede tener o no gel separador. Después de la recolección, el suero se separará por centrifugación. Luego se trabaja el suero fresco (en caso contrario, se mantendrá en condiciones especiales a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , siendo estable durante 3 meses en estas condiciones; sin embargo, no se permite la descongelación y recongelación). El procesamiento puede realizarse por cromatografía líquida de alta presión o ELISA (41). Los valores de referencia en sangre periférica son de 20 – 200 ng/mL, siendo relativamente alto debido a su importante papel en los procesos biológicos (42). Valores inferiores pueden estar asociados a síndromes depresivos. Uno de cada dos estudios encontró que los niveles elevados de serotonina se correlacionaron con un menor riesgo de suicidio. La psicopatología vinculada a las condiciones físicas y la aparición de enfermedades crónicas está recibiendo una atención creciente, ya que la evidencia científica está confirmando la necesidad de considerar las manifestaciones psíquicas debidas a condiciones médicas, así como los síntomas que ocurren debido al papel de los dominios y fenómenos psicológicos (41). Por otro lado, se puede medir en orina el metabolito inactivo de la serotonina, que corresponde al ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), se puede encontrar en la orina en cantidades normalmente inferiores a 10 mg por 24 h y es la herramienta de medición habitual para reflejar el metabolismo serotoninérgico (38).

## **1.5 Factores relacionados con FBD**

En cualquier condición de salud, el tratamiento es fundamental para la mejoría. En el caso de los FGID el primer paso es explicarle al paciente la fisiopatología de forma que él lo pueda entender, tranquilizarlo e informarle las recomendaciones generales que incluyen:

- Factores sociales/estilo de vida: alimentación, ejercicio, sueño e ingestión de cafeína, alcohol (43).
- Factores psicológicos: presencia de estrés, ansiedad, bajo estado de ánimo y antecedentes de trastornos alimentarios (7).
- Factores biológicos: anomalías fisiológicas y medicación que como efecto secundario contribuyan a los síntomas (7).

Si después de aplicar las recomendaciones de acuerdo con cada factor de riesgo o protector no se obtiene el resultado esperado, se procede al suministro de fármacos (43).

### 1.5.1 Factores sociales y estilo de vida relacionados con FBD

Estos incluyen alimentación, actividad física, sueño, tabaquismo, entre otros.

- Fibra

La Guía de Práctica Clínica de Asociaciones de gastroenterología de España (43) indica como recomendación práctica: *Una dieta con alimentos de alto contenido en fibra soluble (como las ciruelas secas), ha demostrado beneficio en la mejoría del estreñimiento leve pero no en la del dolor o la distensión abdominal, pudiendo incluso empeorar estos síntomas en pacientes con IBS. La utilización de fibra dietética o suplemento de fibra como primera medida terapéutica es razonable en cualquier paciente con estreñimiento, asocie o no molestias abdominales, existiendo mayor evidencia con la fibra soluble, pudiendo considerarse que un curso de tratamiento de 6 semanas es suficiente para evaluar su eficacia y tolerancia.*

La dieta juega un papel importante en el tratamiento y manejo del estreñimiento. La Asociación Mundial de Gastroenterología recomendó aumentar la ingesta de fibra, ya sea a través de consejos dietéticos o suplementos (44). Se recomienda un consumo diario promedio de 25-30 g de fibra, correspondiente a una dieta habitual (45–48), siendo necesario un aumento gradual para evitar la distensión abdominal; aunque esta medida puede mejorar la frecuencia defecatoria y la consistencia de las heces, puede empeorar otros síntomas como el dolor y la distensión abdominal (43).

Se debe recomendar a los pacientes con IBS-E probar la suplementación dietética de fibra soluble a través de semillas de linaza de hasta 1 a 2 cucharadas por día, consumidas con líquido



(150 ml / cucharada), durante 3 meses. Aconsejando que las semillas se deben hidratar desde la noche anterior (45–47). También, se habla de psyllium o isphagula husk (7)

Los suplementos de fibra son hidratos de carbono complejos poco digeribles en el intestino delgado y que alcanzan íntegros el colon, generando aumento del volumen fecal y siendo parcialmente fermentados por la microbiota produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC), agua y gases (hidrógeno, metano, dióxido de carbono). Suele clasificarse en fibra soluble e insoluble, según su comportamiento en solución acuosa. Los efectos biológicos de la fibra son la aceleración del tiempo de tránsito colónico (TTC), un aumento de la biomasa con cambios en el pH colónico y la microbiota y potencialmente tiene efectos sobre la permeabilidad y la inflamación. Por lo tanto, los suplementos de fibra tienen impacto positivo en los síntomas de estreñimiento como número de deposiciones, esfuerzo defecatorio, o sobre objetivos secundarios (uso de laxantes) superior al placebo, especialmente la fibra soluble (psyllium) tanto en estudios realizados en pacientes. Pero, como efecto secundario puede producir distensión, en general derivado de la producción de gases por la fermentación bacteriana. Según la revisión de la GPC, la mayoría de los ensayos clínicos no lo señalan como efecto adverso relevante, sin embargo, en la práctica clínica esto puede ser importante, especialmente en pacientes en los que el estreñimiento se asocia con distensión abdominal y dolor (43).

La revisión sistemática y metaanálisis de Huo et al. (44) evaluó el consumo de fibra en estreñimiento funcional (FC) y los resultados demostraron que el consumo de frutas puede tener un alivio potencial de los síntomas en el FC, ya que la evidencia muestra que pueden afectar la consistencia de las heces, la frecuencia de las heces y la microbiota intestinal. Se necesitan estudios a gran escala para obtener conclusiones confiables sobre la asociación entre la ingesta de fruta y FC.

Sobre fibra prebiótica, el metanálisis elaborado por Wilson et al. (13) no apoyó un papel de los prebióticos en la mejora de la calidad de vida, la ansiedad o la depresión en pacientes con IBS u otros FBD, ni el análisis de subgrupos encontró ningún efecto para la dosis, el tipo o la duración de los prebióticos. Solo 4 estudios incluyeron medidas de resultado de calidad de vida y/o psicológicas, y cada uno de los estudios usó un tipo diferente de prebiótico, lo que hace que los resultados sean demasiado heterogéneos para sacar conclusiones firmes. Los prebióticos no tipo inulina-fructanos (non-ITF) mostraron una reducción significativa de la flatulencia (con efecto en el dolor abdominal e hinchazón) en un metaanálisis con  $\beta$ -GOS. En contraste, los prebióticos de tipo ITF generaron mayor flatulencia debido al incremento de gas colónico.

- Probióticos

Los probióticos son definidos por la Organización Mundial de la Salud como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud. Se cree que los probióticos compiten metabólicamente con los patógenos, mejorando así la barrera de la mucosa intestinal y/o calmando el medio inflamatorio intestinal. La administración de probióticos puede ser eficaz para restaurar el equilibrio microbiano intestinal y la homeostasis intestinal (9). En los últimos años, los probióticos se han utilizado comúnmente para aliviar los síntomas de una variedad de trastornos gastrointestinales. Se estudia que los probióticos ayudan a mantener la homeostasis de la luz intestinal al suspender el crecimiento de patógenos luminales a través de diversos efectos inmunomoduladores e inmunoestimulantes, como el estímulo para la proliferación de células inmunitarias, el aumento en la actividad de las células fagocíticas y el incremento en la producción de IgA. Todo ello, determina su potencial efecto beneficioso en la prevención de infecciones, especialmente por patógenos de origen intestinal, y de la translocación bacteriana, además de restaurar la microbiota normal del intestino (18,43).

Como tal, el uso de probióticos para el alivio de los síntomas relacionados con FGID es prometedor. Un metanálisis demostró que los probióticos mejoran las puntuaciones globales de los síntomas del IBS, así como los síntomas individuales de dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia, demostrando ventajas tanto para subtipos de diarrea como estreñimiento (7), los probióticos pueden mejorar la consistencia y la frecuencia de las heces tanto en el IBS-D como en el IBS-E (7), pero esto no es tan claro como su efecto sobre el dolor y la hinchazón. Es más probable que los probióticos combinados sean beneficiosos, pero no hay datos consistentes que sugieran cuál debería ser esa combinación, ni cuál debería ser la dosis.

Se han publicado numerosos estudios y metaanálisis que abordan la utilidad de los probióticos para la salud gastrointestinal, incluido el estreñimiento. Dado que la eficacia probiótica es en gran medida específica de la cepa, cada cepa específica debe probarse individualmente en ensayos clínicos (18). La GPC de Asociaciones de gastroenterología de Italia (19) recomiendan el uso de probióticos, en conjunto, para mejorar síntomas generales o dolor abdominal en pacientes con IBS, aunque la evidencia de la recomendación es baja, un metaanálisis reciente sugiere que la suplementación con probióticos es moderadamente eficaz para disminuir los tiempos de tránsito intestinal en comparación con el control (16). Los probióticos pueden mejorar los síntomas del estreñimiento al afectar los hábitos de defecación, el tiempo de tránsito colónico y los microbios

intestinales (11,15), además de alterar los factores bioquímicos (16). Dichas propiedades se han observado con especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces* (15,16).

Se ha indicado un efecto de los probióticos sobre los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) generando el aumento de la proporción de ácido acético y la disminución de la concentración de ácido butírico en las heces deberían aliviar los síntomas del estreñimiento. No obstante, el efecto de los SCFA sobre la contractilidad, la motilidad y el tiempo de tránsito del colon sigue sin estar claro (15).

La ingestión de bebidas que contienen *Lactobacillus casei* cepa Shirota (LcS) condujo a una disminución significativa en la aparición de heces duras y grumosas en adultos con estreñimiento. *Bifidobacterium lactis* DN 173 010 redujo significativamente el tiempo de tránsito colónico en un promedio de 12,2 horas en una cohorte de mujeres con estreñimiento. Las bifidobacterias pueden aliviar el estreñimiento en ratones aumentando la abundancia relativa de *Lactobacillus* y reduciendo el contenido de *Alistipes*, *Odoribacter* y *Clostridium*. Además, las bifidobacterias pueden exhibir diferencias entre especies en el alivio del estreñimiento (11).

El estudio de Wang R et al. (11) se realizó en humanos con modelo de ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para investigar el efecto de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* MN-Gup en adultos con estreñimiento funcional. Después de 4 semanas de intervención con placebo o yogur MN-Gup, los síntomas relacionados con el estreñimiento (incluida la frecuencia de defecación, la consistencia de las heces, el esfuerzo y la sensación de incompletitud durante la defecación) en los sujetos con estreñimiento se redujeron, mejorando significativamente en los dos grupos, pero no fue diferente entre los grupos al final de la intervención. La concentración de acetato aumentó significativamente en el grupo MN-Gup en comparación con el grupo placebo y antes de la ingestión. Se encontraron cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal después de la ingesta de yogur MN-Gup en comparación con el placebo.

En el estudio de Harris L et al. (9) se reclutaron 188 pacientes con diarrea o estreñimiento, definiendo la constipación con una frecuencia de al menos 3 a 4 días por semana en 106 pacientes, y 112 pacientes calificaron la gravedad del estreñimiento  $\geq 5/10$  en el Cuestionario de Síntomas de Salud Gastrointestinal (GI-HSQ) al inicio del estudio. En el día 14, el 68,9% (73/106) de los pacientes informaron mejoras desde el inicio en la frecuencia del estreñimiento y el 77,7% (87/112) de los pacientes informaron mejoras en la gravedad. En el día 30, se observaron mejoras sostenidas y adicionales desde el inicio con el 73,6 % (78/106) de los pacientes que

informaron una mejora en la frecuencia del estreñimiento y el 80,4 % (90/112) de los pacientes experimentaron mejoras en la gravedad. Más de la mitad de los pacientes inscritos con una gravedad inicial del estreñimiento  $\geq 5/10$  ( $n=112$ ) tuvieron una mejora de  $\geq 3$  puntos en el GI-HSQ y una mejora en la gravedad del estreñimiento el día 14 (53,6 %), con una mejora sostenida hasta el día 30 (67,0%).

En el estudio de Martoni C et al. (26) se compararon un placebo y el producto probiótico (1,5  $\times$  10<sup>10</sup> UFC/día), compuesto por *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* UABla-12, *Bifidobacterium longum* UABI-14 y *Bifidobacterium bifidum* UABb-10 durante 4 semanas. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la puntuación de la evaluación del paciente de los síntomas de estreñimiento (PAC-SYM), a pesar de las diferencias significativas dentro de los grupos ( $P < 0,001$ ) durante el período de estudio. El grupo de probióticos mostró una normalización más rápida de la frecuencia y consistencia de las heces, y la mayoría de los participantes lograron un perfil normalizado después de 1 semana. Las muestras fecales del grupo de probióticos exhibieron una mayor abundancia relativa de Ruminococcaceae ( $P = 0,0047$ ), incluido el género *Ruminococcus*, y una menor abundancia relativa de Erysipelotrichaceae ( $P = 0,0172$ ) al final en comparación con la línea de base. Las muestras del grupo placebo mostraron perfiles de abundancia similares durante el estudio, con la excepción de *Clostridiaceae*, que fue menor al final del estudio ( $P = 0,0033$ ). Entre los participantes tratados, las cuatro cepas probióticas fueron significativamente más abundantes después de la intervención.

En el estudio de Airaksinen K et al. (18) se administró la combinación de *Lactobacillus acidophilus* NCFM ( $10^{10}$  ufc), *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 ( $2,5 \times 10^9$  ufc), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* cepas BI-04 ( $2,5 \times 10^9$  ufc), BI-07 ( $2,5 \times 10^9$  ufc) y HN019 ( $10^{10}$  ufc) ( $n=78$ ), o placebo (celulosa microcristalina) ( $n=78$ ) durante dos semanas. El consumo de esta mezcla de probióticos pareció mejorar los síntomas digestivos autoinformados, especialmente la flatulencia, en adultos con distensión abdominal y estreñimiento autoinformados. Este análisis también mostró que, en ambos grupos de tratamiento, la consistencia de las heces mejoró desde el estreñimiento hasta la categoría óptima.

También, se ha investigado la acción de los probióticos como moduladores de salud mental. Barbosa M et al.(49) definieron el concepto de psicobióticos como probióticos que confieren beneficios para la salud mental del huésped cuando se ingieren en una cantidad particular a través de la interacción con bacterias intestinales comensales; se ha encontrado que estas

bacterias brindan sus beneficios principalmente a través del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), la respuesta inmune y la inflamación, y mediante la producción de neurohormonas y neurotransmisores. Recordando que el eje intestino-cerebro-microbiota consiste en un sistema de comunicación bilateral que permite a los microbios intestinales interactuar con el cerebro, y este último con el intestino. Las bacterias intestinales influyen en el comportamiento, y tanto los síntomas de depresión como los de ansiedad están directamente asociados con alteraciones en la microbiota.

- Hidratación

La GPC de Asociaciones de gastroenterología de España (43) enuncia: *aunque la evidencia para recomendar el aumento de la ingesta de líquidos es insuficiente, esta medida sí que puede ofrecer algún beneficio en casos de estreñimiento leve asociada al adecuado consumo de fibra con la dieta.*

Se suele recomendar beber de 1,5-2 L de líquido al día según la literatura. También, la ingesta de 2 L de agua al día en pacientes con EF, que estaban consumiendo una dieta rica en fibra, mejoró la frecuencia defecatoria y la necesidad de laxantes (43) Otros autores opinan que se debe recomendar a los pacientes con IBS-E que beban hasta 1,5-3 L/d de líquidos (aproximadamente 35 ml/kg) u 8 vasos/d, especialmente agua u otras bebidas no carbonatadas sin cafeína y sin alcohol (por ejemplo, té de hierbas) (45,46).

- Relación general con la dieta

Tener una alimentación balanceada y establecer un patrón de comida regular (desayuno, almuerzo y cena con meriendas entre comidas, según corresponda) y evitar saltarse las comidas, dejando largos periodos de ayuno parece contribuir con la salud gastrointestinal (45,46).

La GPC de Asociaciones de gastroenterología de España (43) indica como recomendación práctica: *El papel de algunos componentes de la dieta como desencadenantes de los síntomas o en la patogénesis del IBS es objeto de interés creciente. La dieta sin gluten o la dieta baja en oligosacáridos, disacáridos monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) parecen mejorar los síntomas de dolor y distensión abdominal en el IBS pero no el estreñimiento. La dieta baja en FODMAP no ha sido evaluada en pacientes con EF pero es muy poco probable que sea de utilidad. En definitiva, la evidencia actual es limitada para su recomendación rutinaria en la práctica clínica para el IBS-E y el EF.*

Por otro lado, en la investigación desarrollada por Aslam H et al. (50) se determinó que, en las mujeres, el consumo de 1 a 2 porciones/día de lácteos totales se asoció con probabilidades reducidas de estreñimiento (OR: 0,49; IC del 95 %: 0,26-0,90; P=0,021) en comparación con el consumo de <1 ración/día de lácteos totales. Además, el consumo de 1 a 4 raciones/día de leche se asoció con probabilidades marginalmente reducidas de estreñimiento (OR: 0,63; IC 95 %: 0,39-1,02; P= 0,058) en comparación con las mujeres que consumieron <1 ración/día de leche después ajustando por covariables. No se detectaron asociaciones significativas entre otro tipo de consumo de lácteos como el yogur, queso y el estreñimiento en mujeres, y ninguna en hombres. No obstante, en la literatura, varios ensayos controlados aleatorizados han revelado que el yogur y el queso mejoraron positivamente los síntomas del estreñimiento (Annells y Koch, 2003; Mirghafourvand et al., 2016; Magro et al., 2014; Wada y Lonnerdal, 2015), pero estos ensayos compararon los efectos de los productos lácteos infundidos con probióticos/prebióticos con los productos lácteos sin esos ingredientes, lo que a su vez indicó que los productos lácteos se usaron como un medio para administrar el prebiótico/probiótico en lugar de ser la intervención por sí sola.

Mearin F et al. en la GPC de Asociaciones de gastroenterología de España (43) indican que la esencia de menta ha demostrado ser eficaz para el control del dolor y la distensión en pacientes con IBS con escasos efectos adversos como reacciones alérgicas, pirosis y cefalea.

- Ejercicio físico

La GPC de Asociaciones de gastroenterología de España (43) recomiendan: *El ejercicio físico aeróbico practicado de forma regular puede ser útil en la mejoría del estreñimiento, favorece la evacuación del gas intestinal y mejora la distensión, por lo que parece recomendable aconsejar su práctica en los pacientes con síndrome del intestino irritable con (predominio de) estreñimiento (IBS-E) y estreñimiento (crónico) funcional (EF).*

Dicha recomendación se justifica dado que el ejercicio físico aeróbico es adecuado para mantener una adecuada función intestinal y reducir el estrés; por ejemplo, un programa regular de actividad física aeróbica (caminar, bicicleta, baile) puede ser eficaz, debido a que se ha identificado una mejoría en el tiempo de tránsito colónico (TTC) total y en rectosigma. También, tiene efecto en la disminución de la distensión abdominal al reducir la retención de gas. En otros dos estudios evaluados en la GPC se demostró una mejoría global de los síntomas en el síndrome del intestino irritable (IBS) (43). Al reducir el estrés, puede mejorar el estado de ánimo

y conducir a un mejor sueño, todo lo cual afecta los síntomas gastrointestinales. En un ensayo controlado aleatorizado (RCT), el aumento de la actividad física se asoció con una mayor reducción en las puntuaciones de gravedad de los síntomas del IBS (7).

Entonces, se debe recomendar a los pacientes con bajos niveles de actividad que aumenten sus niveles de actividad, teniendo en cuenta las necesidades, preferencias y circunstancias de cada paciente (45). Según la OMS, la recomendación general de actividad física es realizar una actividad física leve a moderada (51), como yoga, caminar, andar en bicicleta o nadar, durante al menos 30 minutos al día, durante 5 días de la semana o más (7,52).

### **1.5.2 Factores psicológicos relacionados con FBD**

- Estrés, ansiedad, depresión y FBD

Se ha demostrado niveles disminuidos de serotonina en FGID con estreñimiento (53). La superposición entre depresión y FGID es de alrededor del 30 % en entornos de atención primaria y un poco más alta en la atención terciaria. La depresión puede afectar la cantidad de síntomas gastrointestinales funcionales experimentados o la cantidad de diagnósticos. La ideación suicida está presente entre el 15 % y 38 % de los pacientes con IBS, y se ha relacionado con la desesperanza asociada con la gravedad de los síntomas, la interferencia con la vida y la inadecuación del tratamiento, mala calidad de vida y pobre compromiso con el tratamiento y resultados. De igual forma, los trastornos de ansiedad son la comorbilidad psiquiátrica más común y ocurren en el 30 % al 50 % de los pacientes con FGID. Pueden iniciar o perpetuar los síntomas de FGID a través de su excitación autonómica aumentada asociada (en respuesta al estrés) o a nivel del cerebro, lo que puede interferir con la sensibilidad GI y la función motora (54).

La vulnerabilidad a los trastornos de ansiedad podría compartir vías similares a las de la vulnerabilidad a los FGID, particularmente con respecto a la sensibilidad a la ansiedad, la vigilancia del cuerpo y la capacidad de tolerar la incomodidad (54).

Este vínculo entre emociones, condiciones psicológicas y trastornos gastrointestinales se puede explicar a través del eje intestino-cerebro que juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis. Muchos factores intrínsecos y extrínsecos influyen en la señalización a lo largo de este eje, modulando la función de los sistemas nervioso central y entérico. Más recientemente,

ha surgido el papel del microbioma como un factor importante en la modulación de la señalización intestino-cerebro y se ha establecido el concepto de un eje microbiota-intestino-cerebro (1).

La mayoría de los aspectos de la fisiología GI están bajo control neural, que se ejerce a través de una vasta red de neuronas entéricas intrínsecas y glía que se extienden por todo el sistema nervioso entérico (SNE), el músculo liso GI y la lámina propia de la mucosa, así como la inervación extrínseca de fibras aferentes primarias y autonómicas que conectan el intestino con la médula espinal y el cerebro. Aunque el SNE puede regular el peristaltismo GI en gran medida independientemente de la entrada del sistema nervioso central (SNC), la motilidad GI también está modulada por factores extrínsecos al SNE, incluido el cerebro y otras divisiones del sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema inmunitario asociado al intestino y el microbioma intestinal. La influencia entre el cerebro y el intestino es bidireccional (1).

Los microbios intestinales se comunican con el SNC por medio de canales de señalización neuronales, endocrinos e inmunitarios. Por el contrario, el SNC puede afectar la microbiota intestinal directamente a través de la expresión génica de virulencia inducida por mediadores de estrés e indirectamente a través del control de la función intestinal mediado por el SNA (p. ej., motilidad, modulación inmunitaria y secreción). El SNE puede modular directamente la composición microbiana a través de cambios en la secreción, motilidad, permeabilidad y defensa inmunológica. Estas vías paralelas e interactivas están emergiendo para los investigadores como una matriz de comunicación compleja a la que también se hace referencia como el conectoma intestinal. Esto sustenta al intestino como "segundo cerebro". Su estructura compartida, patrones de desarrollo y neuroquímica han formado la base para la investigación en la comprensión de cómo los mecanismos patogénicos que dan lugar a trastornos del SNC también pueden conducir a la disfunción del SNE y viceversa. Por ejemplo, uno de los transmisores clave en el SNC y el intestino, la serotonina (5-HT), puede actuar de manera neuroendocrina, endocrina y/o paracrina para impactar el desarrollo y las funciones a largo plazo tanto del SNE como del SNC (1).

Existe evidencia clínica de estudios epidemiológicos y de varios estudios de intervención de que una dieta principalmente basada en plantas, como la dieta mediterránea tradicional, tiene beneficios en el tratamiento adyuvante de la depresión. Además de la intervención dietética, los probióticos también se han probado como un tratamiento destinado a atacar el microbioma. Aunque numerosos estudios preclínicos y algunos clínicos han informado efectos beneficiosos de probióticos específicos sobre el estado de ánimo y las conductas emocionales, no se han demostrado efectos clínicamente significativos de los probióticos en el tratamiento de trastornos



psiquiátricos. Por lo tanto, existe la necesidad de estudios clínicos controlados aleatorios de alta calidad en sujetos humanos para demostrar que los efectos beneficiosos observados en modelos preclínicos pueden traducirse y confirmarse en entornos humanos (1).

Se ha demostrado que los estudios sobre probióticos, incluidas las cepas de *Bifidobacterium* y/o *Lactobacillus*, así como VSL#3, mejoran la gravedad de los síntomas en adultos y niños con IBS. Sin embargo, debido a la calidad insuficiente de estos estudios, las Directrices de la AGA y otras GPC sobre probióticos publicadas recientemente no recomiendan su uso en el IBS, salvo en estudios controlados (1).

Curiosamente, aunque algunos suplementos de probióticos en humanos cambian la composición de la microbiota intestinal, a juzgar por la secuenciación del ARNr 16S, otros no muestran o solo muestran una modificación transitoria del estado transcripcional del microbioma colectivo. Estos hallazgos sugieren que la medición de la intervención probiótica en los perfiles microbianos intestinales debe ir acompañada de tecnologías que evalúen la función microbiana, como la metagenómica o la metabolómica (1).

## 2. Justificación

La prevalencia de los trastornos funcionales intestinales (FBD) aumenta cada día. A pesar de eso, la etiología de los FBD es desconocida, aunque se analiza que se presenta como una condición multifactorial (3,4,8,23). Lo que se ha establecido hasta el momento es la confluencia de factores biológicos, tanto centrales como periféricos, dentro de los que se encuentran: motilidad intestinal alterada influenciada por disrupciones en el microbioma intestinal, la inflamación de las mucosas y la función inmune (4), mayor sensibilidad visceral, factores genéticos, ambientales; alteraciones del sistema nervioso central, así como las vías serotoninérgicas, trastornos mentales y el estrés fisiológico (3,4,8). Es tanta la relevancia, que la Fundación Roma planea para el año 2026 concluir los criterios ROMA V acerca de las interacciones alteradas entre el intestino y el cerebro, de hecho, contará con un apartado

exclusivo de trastornos funcionales intestinales (FBD) (2). Por esta razón, se desea indagar los factores de asociación para el desarrollo de los trastornos en mención.

Como se mencionó antes, el “eje intestino-cerebro” influye en el desarrollo de FBD y los mecanismos relacionados son distintos entre sí, entre ellos, se sugieren cambios en la permeabilidad de la barrera intestinal, la motilidad intestinal, la sensibilidad, la hipersensibilidad visceral y la señalización neuroinmune. Estas condiciones están implicadas en la nocicepción y la interrupción de la función de barrera intestinal. Otra posibilidad es la modulación de la liberación de 5-hidroxitriptamina (serotonina), catecolaminas, acetilcolina y otros mediadores como el GABA (ácido gamma aminobutírico); dichas interacciones deben considerarse en un contexto biopsicosocial más amplio (3,4). De igual forma, se ha estudiado el potencial papel de la vitamina D (VD) en la modulación de la barrera intestinal, con una creciente evidencia de sus efectos protectores sobre la mucosa intestinal, lo que sugiere implicaciones para el inicio del "intestino permeable" y cambios en la permeabilidad del intestino delgado (s -IP). Este aspecto es fundamental, puesto que podría ser el origen o la consecuencia de una activación inmune persistente de bajo grado y puede jugar un papel esencial en la patogénesis del IBS (5). La permeabilidad intestinal alterada permite el paso del contenido luminal al torrente sanguíneo, lo que resulta en la activación de la respuesta inmune y la inducción de inflamación intestinal (5). El aumento de la permeabilidad de la membrana parece estar asociado con los síntomas y la gravedad del trastorno, así como con el perfil de la microbiota intestinal. Dentro de los nutrientes, la vitamina D ejerce funciones protagónicas en la integridad de la mucosa intestinal (4). Abboud et al. (24) comentan que la vitamina D y el receptor de vitamina D (VDR) modulan la microbiota intestinal. El aumento de la expresión de VDR puede disminuir la disbiosis microbiana, mejorar la función de barrera, aumentar la expresión de péptidos antimicrobianos, disminuir las citocinas proinflamatorias y aumentar la producción comensal de ácidos grasos de cadena corta.

Entonces, entendiendo el rol fisiológico de la serotonina y la vitamina D en los FBD se hace necesario indagar su comportamiento en la población colombiana, contribuyendo al aporte científico sobre el eje intestino cerebro, ya que es casi nula la evidencia. Por otro lado, la mayoría de la evidencia científica sobre la fisiopatología de los FBD, vitamina D y serotonina está enfocada en Síndrome de Intestino Irritable y el estreñimiento funcional, que son dos de los trastornos intestinales más frecuentes de los FBD pero no los únicos, así, los resultados del presente estudio podrán brindar información acerca de los demás diagnósticos.

El contexto del proyecto cobra mayor relevancia al estudiar algunos de los factores asociados con los trastornos funcionales intestinales (FBD) como estilos de vida (43) y los factores psicológicos (7). Sobre los factores de estilos de vida relacionados con FBD, se conoce que la alimentación baja en fibra puede desencadenar mayor riesgo de disbiosis intestinal y retrasar el tiempo de tránsito colónico (43). En el patrón de consumo de los colombianos se puede extrapolar la existencia de un consumo inadecuado de fibra. Según relata la ENSIN (2015) “la prevalencia de consumo de verduras crudas en la población de 18 a 64 años fue de 80,3% con una frecuencia de 0,5 veces/día, la de verduras cocidas de 72,4% y la frecuencia de 0,4 veces/d. Con relación a frutas, las frutas enteras de 75,9% y la frecuencia de 0,5 veces/d, la de frutas en jugo 89,3% con frecuencia de consumo diario de 1 vez” (35). Al evaluar el consumo por sexo, los resultados evidencian diferencias significativas en el consumo de verduras cocidas donde las mujeres reportaron la mayor prevalencia y frecuencia/día con el 76,3% y 0,4 veces/día vs. 68,1% y 0,3 veces día de consumo en los hombres; igual se presentó en el caso de las verduras crudas con un 84,3% y 0,5 veces/día vs. 75,8% y 0,4 veces día. En el consumo de frutas enteras y frutas en jugo no se encontraron diferencias en la prevalencia, mientras que la frecuencia/día fue mayor en las mujeres. Por regiones no hubo diferencias en la prevalencia de consumo de verduras crudas, frutas enteras o en jugo (35).

A la par, no hay consumo adecuado de alimentos fermentados, generalmente fuente de prebióticos y/o probióticos, dentro de los más conocidos están los derivados lácteos. Sobre este grupo de alimentos, la ENSIN 2015 (35) detalló que la prevalencia del consumo de alimentos fermentados como quesos y otros productos lácteos es de 82,5% y la frecuencia de 0,4 veces por día. Estos se consumen en mayor proporción por las mujeres (84,1% vs. 80,7%), pero presentan una misma frecuencia/día de consumo (0,4 veces/día) (35).

Acerca de la ausencia de actividad física, la ENSIN 2015 asegura que puede llegar a ser de 72,7% en adultos (35). En cuanto a los factores psicológicos, el Ministerio de Salud y Protección Social, enunció en 2021 en su página web que según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud Mental (2015), “la depresión es frecuente tanto así que 5 de cada 100 colombianos puede tenerla; mientras que 3 de cada 100 pueden tener ansiedad diagnosticada, estas cifras pudieron aumentar demasiado por la pandemia de COVID-19”. Por lo cual, siguiendo dicha hipótesis, aumentaría la prevalencia de los FBD y en ese sentido, la necesidad de tener personal de salud capacitado en la prevención y manejo de dichos trastornos.

Adicionalmente, es importante analizar la relación de los FGID con las comorbilidades psicoemocionales, tales como ansiedad, depresión o ambas (55), en las cuales la hipovitaminosis de vitamina D (4) y las alteraciones en los niveles de serotonina podrían estar presentes (1) y determinar su comportamiento en los FBD, puesto que los resultados de la producción científica han indagado de forma mayoritaria el Síndrome de Intestino Irritable o el papel en el cáncer colorrectal.

Así pues, surge la necesidad de realizar la presente investigación entendiendo que no se reportan estudios de estas características en la población colombiana. De igual forma, el estudio pretende contribuir a conocer el estado de la vitamina D y de serotonina en un grupo de adultos de Bogotá, al igual que otros factores relacionados con estilos de vida y si estos se asocian con los padecimientos de interés.

### **3. Planteamiento del problema**

Los trastornos funcionales intestinales (FBD) afectan aproximadamente entre el 20 y el 40% de la población mundial, uno de los diagnósticos más comunes es el Síndrome de Intestino Irritable (IBS), su prevalencia mundial entre los años 2020 a 2022 es en promedio 11,2% (7,23,45,55–57), teniendo la mayor cifra en Suramérica con el 21,0% (55,57). A nivel mundial, los trastornos funcionales gastrointestinales (FGID) son la causa de consulta en el 30% de los pacientes en el servicio por gastroenterología y el 12% de los que son atendidos en consulta externa de cuidado primario (7). En personas con FGID se documentan comorbilidades psicoemocionales como ansiedad, depresión o ambas (55), lo cual caracteriza estos trastornos como de alto costo para la salud, y más grave aún, una causa de empeoramiento de calidad de vida (37,56). Se ha documentado la relación del eje intestino- cerebro y cómo las alteraciones psicológicas pueden agravar los síntomas, pero, se investigan aún los mecanismos fisiológicos para su comprensión (10,49). De igual forma, los FBD pueden estar asociados comúnmente con comorbilidades psicológicas, pero, no está claro si esto es anterior a los síntomas o si es impulsado por ellos (2), se describe que al menos 2/3 de las personas con FBD tendrán diagnóstico de psicopatologías como ansiedad o depresión (7).

Por otra parte, es probable que se presente insuficiencia o deficiencia de vitamina D en la población colombiana (33), aunado tras la pandemia por COVID-19 y los cambios en el estilo de vida, con el antecedente del confinamiento, menor tiempo de exposición al sol, disminución de realización de ejercicio físico, además del teletrabajo (30). Vásquez et al. (31) informaron que la ingesta adecuada de alimentos ricos en vitamina D como lácteos, proteínas animales, comida de mar y setas es infrecuente en muchas regiones del país, por ende, la suma de estas condiciones se relaciona con la afectación de la diversidad de la microbiota y la integridad de la mucosa intestinal, dos de los aspectos clave de la fisiopatología de los FBD (58).

Al igual que en el caso de la vitamina D, se ha estudiado la relación de la serotonina como el determinante principal del desarrollo del sistema nervioso entérico (SNE) y del sistema nervioso central (SNC) y modulador de los síntomas relacionados con el IBS (p. ej., motilidad, secreción e hipersensibilidad visceral), así como del estado de ánimo (1), pero, hay vacíos en el conocimiento de dicha relación, aunque desde 1950 se ha estudiado la relación de su liberación con la motilidad intestinal.

En Colombia se encuentra poca información sobre el consumo de fibra, alimentos fermentados e incluso el consumo de agua en adultos, que son algunos de los factores relevantes en el desarrollo de FBD (43). Por ejemplo, Huo et al. (44) expresan que se requieren más estudios a gran escala para obtener conclusiones más seguras sobre la asociación entre la ingesta de frutas y estreñimiento funcional (FC) en el futuro. Condición que favorecería las recomendaciones saludables, aún más considerando que en Colombia la producción de frutas y verduras participa en un 20% con respecto a la agricultura nacional, según cifras de Asohfrucol en 2021 (59).

Si bien no hay un dato exacto del consumo de fibra en fuentes bibliográficas nacionales recientes, se conoce a través de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) del año 2015 que en las respuestas brindadas por las personas sobre los cambios en las prácticas culinarias y de consumo, las frutas y las verduras (fuente de fibra, agua y nutrientes) son considerados de menor estatus al compararlos con productos industrializados alimentarios.

Por ende, la ejecución del presente estudio permite aportar información sobre la relación entre la serotonina, vitamina D, hábitos alimentarios y actividad física en trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de Bogotá para avanzar en el entendimiento de dichos trastornos y su prevención.

### 3.1 Pregunta de investigación

¿Las concentraciones séricas elevadas o reducidas de serotonina e hipovitaminosis de vitamina D, los hábitos alimentarios considerados inadecuados y el sedentarismo son factores de asociación para presentar trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de Bogotá?

Para la construcción de la pregunta de investigación se usó la metodología PICO con el fin de identificar y limitar cada componente que se desea indagar:

<b>P</b>	Población	Adultos entre 18 y 60 años
<b>I</b>	Caso	Trastornos funcionales intestinales diagnosticados por los criterios ROMA IV.
<b>C</b>	Control	Adultos entre 18 y 60 años sin diagnóstico de trastornos funcionales intestinales
<b>O</b>	Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecer la asociación entre valores alterados de serotonina y vitamina D con trastornos funcionales intestinales.</li> <li>• Relación entre ansiedad, estrés, depresión – serotonina y FBD.</li> <li>• Relación de vitamina D – falta de exposición al sol y fuentes dietéticas con FBD</li> <li>• Hábitos alimentarios, actividad física y disbiosis intestinal.</li> </ul>

### 3.2 Hipótesis

**Alternativa (H1):** las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo son factores que se asocian con la presencia de trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de Bogotá.

**Nula (H0):** las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo no son factores que se asocian con la presencia de trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de Bogotá.

# Objetivos

## 3.3 Objetivo general

Determinar si las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados relacionados con salud intestinal y el sedentarismo son factores que se asocian con la presencia de trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de 18 a 60 años que residen en Bogotá.

## 3.4 Objetivos específicos

- Establecer las concentraciones séricas de vitamina D y serotonina en casos y controles, y su relación con los trastornos funcionales intestinales.
- Evaluar los hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión de la población en estudio, y su relación con las concentraciones séricas de serotonina y la presencia de trastornos funcionales intestinales.
- Determinar la relación de las concentraciones séricas de vitamina D con la falta de exposición a la luz solar y fuentes dietéticas con los trastornos funcionales intestinales.
- Identificar la relación entre la actividad física con las concentraciones séricas de serotonina y vitamina D, así como su relación con los trastornos funcionales intestinales.

## 4. Métodos

### 4.1 Tipo de investigación

Estudio de casos y controles retrospectivo, observacional analítico.

### 4.2 Población y muestra

La población blanco de los casos fueron adultos con diagnóstico médico en historia clínica o autogestionado de trastornos funcionales intestinales, corroborando el diagnóstico por los criterios ROMA IV, a través de un cuestionario validado (ver apartado de variables y herramientas). La población objetivo correspondió a hombres y mujeres entre 18 y 60 años que residían en Bogotá, que cumplieran con los criterios preliminares de inclusión y exclusión, de acuerdo con la captación pragmática mediante el formulario de inscripción de la investigación. Finalmente, la muestra fueron aquellas personas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, y aceptaron participar en el estudio.

Los casos correspondieron a adultos entre 18 y 60 años con trastornos funcionales intestinales corroborados por auto diagnóstico mediante los criterios ROMA IV, mientras que los controles eran adultos en el mismo rango etario sin trastornos funcionales intestinales.

### 4.3 Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó con base en la frecuencia de exposición entre los controles del 20 al 40%, Odds ratio esperado de 2, nivel de confianza de 0,95, potencia de 0,80 y razón entre casos y controles 1:1. Además, se aplicó el modelo de eventos por variable en regresión logística, así al incluir 6 variables en el análisis de regresión, se requerían mínimo 10 participantes por cada una para realizar un análisis objetivo (60), pero con el fin de garantizar una relevancia estadística se designaron 12 participantes por variable, por lo tanto, se requirieron 72 personas como casos y 72 personas como controles, para un total de 144 a 150 participantes.



## **4.4 Selección de los casos y controles**

### **4.4.1 Criterios de inclusión de casos**

1. Hombres y mujeres con edades entre 18 y 60 años (9,11,18,26,61–63) que residieran en Bogotá.
2. Personas que por diagnóstico médico o autoinforme de síntomas mínimos tuvieran sospecha diagnóstica. En ambos casos, se corroboró la existencia del diagnóstico a través de un cuestionario autogestionado de criterios ROMA IV para trastornos funcionales intestinales (FBD) (9,11,18,26,56,64,65).
- 3.- Personas que firmaron el consentimiento informado.

### **4.4.2 Criterios de exclusión de casos**

- 1.-Personas que se encontraban en gestación o lactancia o presenten déficit cognitivo o dificultades de movilidad/funcionalidad (56,66–68).
- 2.Los voluntarios que referían síntomas/signos de "bandera roja": sangre abundante en heces, pérdida de peso, anemia, antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal. Inicio agudo y exacerbado en edad mayor de 50 años (12), ya que estos síntomas no se consideran síntomas normales de trastornos funcionales intestinales y requieren una evaluación adicional, al igual que una terapia de rescate (56,66,68).
- 3.-Tratamiento activo con medicamentos prescritos para trastornos funcionales intestinales dentro de las 6 semanas anteriores a la selección; esteroides sistémicos dentro del mes anterior a la selección; tratamiento activo con antibióticos (9,11).
- 4.-Tratamiento con probióticos dentro de las 6 semanas antes de la selección (9).
- 5.-Curso activo o antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal; diagnóstico de enfermedad sistémica significativa, como infección, diabetes mellitus no controlada, insuficiencia renal crónica, cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave; intolerancia a la lactosa o fructosa diagnosticada; síndrome de inmunodepresión o inmunodeficiencia de cualquier tipo; diagnóstico de gastroparesia, cáncer (9).

**6.-** Diagnóstico de gastroenteritis infecciosa dentro de 1 mes antes de la selección (9).

**7.-**Antecedentes de cualquier cirugía abdominal (excepto reparación de hernia o apendicectomía) (9).

**8.-**Adherencia activa a una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) (9).

**9.-** Consumo de fármacos o Alimentos con propósitos médicos especiales (APMES) que puedan inducir estreñimiento o diarrea.

**10-** Personas que estudiaran o trabajaran en el área de la salud, debido a que su conocimiento académico-profesional podía inducir sesgos en las respuestas asociadas a los hábitos y estilo de vida (alimentación y ejercicio físico).

#### **4.4.3 Criterios de inclusión de controles**

1. Hombres y mujeres con edades entre 18 y 60 años (9,11,18,26,61–63) que residían en Bogotá, sin diagnóstico de trastornos funcionales intestinales.

2.- Personas que firmaron el consentimiento informado.

#### **4.4.4 Criterios de exclusión de controles**

Se comparten los criterios de exclusión de los casos.

### **4.5 Fases del estudio**

#### **4.5.1 Fase de estudio piloto**

Se evaluaron los instrumentos y procesos metodológicos a utilizar en 5 personas con el propósito de asegurar el entendimiento de los cuestionarios, estandarización del tiempo por participante y ensayar las pruebas necesarias.

## 4.5.2 Fase de reclutamiento

- **Convocatoria**

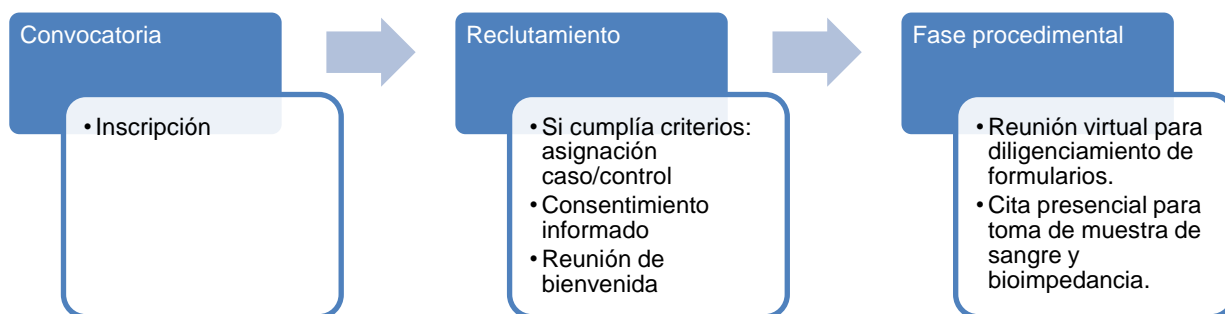
Se realizó la convocatoria masiva vía electrónica usando una pieza gráfica de invitación al proyecto con un enlace a un formulario electrónico con los criterios mínimos de participación. Estas piezas gráficas se difundieron a través del WhatsApp (tanto personal, como de otras personas de diferentes edades), correo electrónico y redes sociales (Facebook, Instagram, LinkedIn) desde el mes de diciembre del 2022 hasta mayo del 2023 (**Ver Anexo A**).

- **Reclutamiento y diagnóstico**

Las personas que respondieron el formulario correctamente y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión (como edad, profesión o campo de trabajo distinto a la salud) fueron reclutadas. En el grupo de casos, el diagnóstico se comprobó según los criterios ROMA IV, a través del cuestionario validado al español (Colombia) gestionado directamente a través de la Fundación Roma: *Cuestionario integrado de autoinforme para el diagnóstico de los trastornos gastrointestinales funcionales en adultos* (R4DQ), módulos de Síndrome de intestino irritable y el módulo de Trastornos intestinales (**Ver Anexo B**). Se realizó una reunión virtual para el grupo de los casos y otra distinta para el grupo de controles, con el fin de explicarles detalladamente la investigación, su propósito, los compromisos de cooperación (en la toma de muestras de sangre, acatar las recomendaciones generales, diligenciamiento de formularios), beneficios, conocer los riesgos de participar y la posibilidad de retirarse voluntariamente. Después firmaban el consentimiento informado (**Ver Anexo C**).

## 4.5.3 Fase procedimental

Figura 3. Fase procedimental.



Fuente: Elaboración propia.

- **Cuestionarios:** se realizaron reuniones virtuales con los casos y controles, respectivamente, para diligenciar los cuestionarios, que incluían: frecuencia de consumo de alimentos, tamaño de porciones, patrón de consumo (haciendo énfasis en aquellos que tengan impacto en la motilidad o distensibilidad intestinal como fibra, agua, prebióticos, probióticos y edulcorantes artificiales); cuestionario para evaluar riesgo de hipovitaminosis de vitamina D; actividad física realizada (IPAQ), y la escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21) **(Ver Anexo B)**. Al igual que otros hábitos generales, como por ejemplo el consumo de medicamentos. Nota: el reclutamiento y diagnóstico, y la aplicación de cuestionarios se mantuvieron activos desde febrero a mayo del 2023, a medida que ingresaban nuevos voluntarios.
- **Parámetros bioquímicos:** durante el mes de junio del 2023, un profesional de enfermería realizó las venopunciones para obtener las muestras sanguíneas de los participantes. Estas muestras se requerían para analizar las concentraciones séricas de serotonina, vitamina D, proteína C reactiva **(ver Tabla 6)**. La toma de muestra se ejecutó en una franja fija de la mañana (6 a 10 am). Los voluntarios asistieron en ayunas y evitaron el consumo 48 h antes de alimentos como: piña, berenjena, tomate, ciruela, nueces, banano, según el protocolo del kit de serotonina y confirmado por laboratorios clínicos.

Las muestras de sangre se obtuvieron de alguna de las siguientes venas: cubital mediana o cefálica y se recogieron en tubos sin anticoagulante, tapa roja, rotulados con los códigos de cada participante. Se almacenaron en una nevera de icopor con refrigerante en el transcurso de la jornada, luego se sometieron a una centrífuga refrigerada con condiciones: 3500 rpm, 12 ° C, durante 10 minutos para la separación del suero. Los sueros se pipetearon y fueron envasados en viales Eppendorf de 1,5 ml rotulados con los códigos de cada participante (muestra y contramuestra) congelados a -70 °C hasta su análisis.

Tabla 6. Kits de reactivos bioquímicos empleados.

Reactivo	Link del kit
Serotonina sérica con método Elisa a través de Serotonin Fastrack - 96 Test – DIASOURCE	<a href="https://www.diasource-diagnostics.com/var/ftp_diasource/IFO/KAPL10-0900.pdf">https://www.diasource-diagnostics.com/var/ftp_diasource/IFO/KAPL10-0900.pdf</a> .

Reactivo	Link del kit
<b>25-hidroxivitamina D</b> se procesó con técnica Elisa, Kit del laboratorio Calbiotech	<a href="https://calbiotech.com/products/25oh-vitamin-d-elisa">https://calbiotech.com/products/25oh-vitamin-d-elisa</a>
<b>Proteína C reactiva (CRP)</b> del laboratorio Randox, por método de aglutinación de las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-proteína C-reativa humana y cuantificadas por turbidimetría.	<a href="https://www.randox.com/crp/">https://www.randox.com/crp/</a>

Fuente: elaboración propia.

La proteína C se usó como marcador de fase aguda, diferencial del diagnóstico de trastornos funcionales intestinales vs enfermedad orgánica (20).

Finalmente, se realizó el procesamiento y la lectura de las muestras en un laboratorio de bacteriología, bajo la dirección de dos profesionales en bacteriología expertas en el tema. En primer lugar, se descongelaron las muestras gradualmente. La determinación de serotonina y la vitamina D se realizó con montajes manuales de microElisa siguiendo los pasos específicos de cada kit indicado en la **Tabla 6**, así como la lectura del resultado final por absorbancia en el equipo Analizador Automatizado para Micro-ELISA marca Awareness technology modelo Chemwell 2910. Mientras, la prueba de proteína C reactiva fue automatizada en el equipo espectrofotómetro, inmulo analizador automatizado.

**Antropometría:** se tomaron indicadores antropométricos usando los lineaminetos ISAK para la medición de peso y talla, además se realizó bioimpedancia con báscula OMRON HBF-516b para obtener peso, % de grasa y masa muscular e índice de masa corporal (IMC).

#### 4.5.4 Fase de socialización de resultados

Se realizó el envío de un informe a cada participante con los resultados obtenidos y las recomendaciones necesarias. Para los controles, se desarrollaron recomendaciones generales de alimentación y estilo de vida, mientras que para los casos se detallaron las recomendaciones

habituales basadas en Guías de práctica clínica, metaanálisis y revisiones sistemáticas según el trastorno funcional intestinal diagnosticado por los criterios ROMA IV.

## 4.6 Variables y herramientas

En la **Tabla 7** se detallan los cuestionarios que se habían mencionado en la fase procedimental del estudio, los cuales fueron aplicados a los voluntarios.

Tabla 7. Cuestionarios y herramientas empleados en el ensayo clínico.

Instrumento	Descripción
<p><b>Cuestionario integrado de autoinforme para el diagnóstico de los trastornos gastrointestinales funcionales en adultos (R4DQ)</b></p>	<p>El Cuestionario de Diagnóstico de Roma IV para Trastornos Gastrointestinales Funcionales en Adultos (R4DQ) traduce los criterios de diagnóstico de Roma IV en preguntas que pueden ser entendidas y reportadas por pacientes y sujetos de investigación. Según la Fundación Roma IV, los usos previstos del R4DQ son (1) proporcionar criterios de inclusión para estudios de investigación clínica, (2) servir como definiciones de casos para encuestas epidemiológicas y (3) ayudar a los médicos a llegar a un diagnóstico provisional. Está disponible en español-colombiano. El cuestionario contiene de 26 a 86 ítems, dependiendo de los patrones de omisión e incluye 6 módulos: Síndrome del Intestino Irritable (IBS), Trastornos intestinales (Incluye todos los trastornos intestinales y todos los trastornos de dolor central), ambos se emplearán en el presente estudio. Otros módulos son: trastornos gastroduodenales, trastornos esofágicos, trastornos de la vesícula biliar y el esfínter de Odi y trastornos anorrectales (69). El módulo IBS utiliza cinco elementos para el diagnóstico de la condición y un elemento complementario que diferencia entre los subtipos de la enfermedad. Para el diagnóstico del síndrome del intestino irritable, se deben cumplir los siguientes criterios: (1) Dolor abdominal recurrente, (2) El dolor está asociado con dos o más de los siguientes criterios: relacionado con la defecación, asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones, asociado con un cambio en la forma (aspecto) de las heces, (3) Inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico. El estudio de validación del cuestionario indicó una buena fiabilidad test-retest, excelente especificidad, sensibilidad adecuada (con una sensibilidad del 62,7% para IBS) y traducibilidad (69).</p>
<p><b>Cuestionario estimado de Vitamina D</b></p>	<p>Cuestionario adaptado de “Food frequency and lifestyle questionnaire (FFLQ) to assess vitamin D” para evaluar la frecuencia de consumo y estilo de vida estimado predictor de hipovitaminosis de vitamina D, incluye preguntas sobre frecuencia de consumo de alimentos fuente de vitamina D, exposición al sol, uso de bloqueador/protector solar, raza o etnia, prendas de vestir en el medio externo, ciudades o países que frecuenta (28).</p>

Continuación Tabla 7	
Instrumento	Descripción
<b>DASS 21: Cuestionario para estados psicoemocionales de estrés, ansiedad y depresión</b>	Versión abreviada de las Escalas de Depresión Ansiedad y Estrés (DASS-21) (Lovibond & Lovibond, 1995). Arroja un puntaje global y un resultado individual como producto de las tres escalas de autorreporte dimensional, que evalúan la presencia e intensidad de estados afectivos de depresión, ansiedad y estrés. Cada ítem se responde de acuerdo con la presencia e intensidad de cada síntoma en la última semana, en una escala de respuesta tipo Likert de 0 a 3 puntos. Cada escala tiene siete ítems y su puntaje total se calcula con la suma de los ítems pertenecientes a esa escala y varía entre 0 y 21 puntos (70).
<b>Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)</b>	<p>Cuestionario Internacional de Actividad Física IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) fue creado por la OMS y otras entidades. En su versión resumida consta de 7 preguntas acerca de la frecuencia, duración e intensidad de la actividad (moderada e intensa) realizada los últimos siete días, así como el caminar y el tiempo sentado en un día laboral. Se clasifica como (71):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Actividad física baja:</b> Se define cuando no realiza ninguna actividad física o el nivel de actividad física del sujeto no sea suficiente para alcanzar las categorías alta o moderada.</li> <li>• <b>Actividad Física Moderada:</b> (1) Reporte de 3 o más días de actividad vigorosa por al menos 20 minutos diarios; (2) o cuando se reporta 5 o más días de actividad moderada y/o caminata al menos 30 minutos diarios; (3) o cuando se describe 5 o más días de cualquier combinación de caminata y actividades moderadas o vigorosas logrando al menos 600 MET-min/semana.</li> <li>• <b>Actividad Física Alta/Vigorosa:</b> (1) Actividad Física Vigorosa por lo menos 3 días por semana logrando un total de al menos 1500 MET. (2) 7 o más días por semana de cualquier combinación de caminata, y/o actividades de moderada y/o alta intensidad logrando un mínimo de 3.000 MET-min/semana.</li> </ul> <p>Se puede aplicar mediante entrevista directa, vía telefónica o encuesta auto diligenciada, siendo diseñado para ser empleado en adultos de edades comprendidas entre los 18 y 65 años (71). Se ha usado en pruebas de estudios de estreñimiento y uso de probióticos (26).</p>
<b>Frecuencia y cantidad de consumo de alimentos y/o hábitos relacionados con salud intestinal</b>	<p>Se indagó por el consumo de frutas y verduras, además, de otros grupos de alimentos propuestos en el FiberScreen (72) que es un cuestionario de ingesta de fibra, mientras que las preguntas fueron adaptadas al contexto colombiano; también se utilizaron grupos adicionales evaluados en el estudio de Rollet et al. (73). e imágenes guía de los tamaños de porciones de los alimentos según el atlas de porciones de Santander (74). Las opciones de frecuencia de consumo se basaron en los cuestionarios de la ENSIN 2015 (35). Para probióticos y prebióticos se empleó el cuestionario traducido al español propuesto por Parhizgar et al. (75).</p>

Fuente: elaboración propia.

En la **tabla 8** se describe el manejo operativo de variables.

Tabla 8. Manejo operativo de variables.

Variable	Definición operativa	Dependiente o independiente	Cualitativa o cuantitativa	Tipo	Punto de corte	Instrumento, referente
Edad	Años cumplidos al momento del reclutamiento	Independiente	Cuantitativa	Continua	18 a 60 años	Auto reporte de voluntarios
Sexo	Sexo biológico	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Femenino/ masculino	Auto reporte de voluntarios
Caso/control	Presencia o ausencia de trastornos funcionales intestinales	Dependiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	-Caso (1): diagnóstico por criterios ROMA IV de algún FBD. -Control (0 o 2): ausencia de síntomas de FBD. *0 para procesos estadísticos, *2 en los códigos de participantes.	Pregunta sobre síntomas o antecedentes, si es caso, se confirmó con R4DQ (76)
Tipo de trastorno funcional intestinal	Diagnóstico autogestionado de trastornos funcionales intestinales según los criterios ROMA IV y confirmado con algoritmo de diagnóstico:	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Dependiendo del cumplimiento de criterios ROMA IV. IBS (Síndrome de intestino irritable) de subtipo estreñimiento o diarrea o mixto o sin clasificar; estreñimiento funcional, diarrea funcional, distensión "bloating" abdominal funcional, Trastorno intestinal funcional no especificado, estreñimiento inducido por opioides.	Cuestionario integrado de autoinforme para el diagnóstico de los trastornos gastrointestinales funcionales en adultos (R4DQ) (76)
IMC	Índice de masa corporal.	Independiente	Cuantitativa	Continua	<18,5 a >30	Resolución 2465 de 2016(77)
Categoría IMC	Índice de masa corporal.	Independiente	Cualitativa	Ordinal	<18.5 Delgadez (1) 18,5 a 24,9 Normal (2) 25-30 sobrepeso (3) >30 obesidad (4)	Resolución 2465 de 2016(77)
% de grasa corporal	Reserva de masa grasa subcutánea.	Independiente	Cuantitativa	Continua	Porcentaje que se clasifica en bajo, normal, alto y muy alto dependiendo el sexo y la edad de acuerdo con los parámetros para la báscula en mención.	Bioimpedancia, báscula Omron HBF-516.
% Masa muscular	Reserva de masa muscular.	Independiente	Cuantitativa	Continua	Porcentaje que se clasifica en bajo, normal, alto y muy alto dependiendo el sexo y la edad de acuerdo con los parámetros para la báscula en mención.	Bioimpedancia, báscula Omron HBF-516.
Actividad física	Frecuencia, duración e intensidad de la actividad física realizada los últimos siete días.	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Baja Moderada Alta	IPAQ (71)
Sedentario/n o sedentario	Dependiendo del nivel de actividad física	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sedentario: si tienes actividad baja o si no reporta tiempo de actividad física. No sedentario: categorías moderada y alta	Criterio clínico (51,71)



Continuación Tabla 8

Variable	Definición operativa	Dependiente o independiente	Cualitativa o cuantitativa	Tipo	Punto de corte	Instrumento, referente
Proteína c reactiva	Niveles séricos de proteína C reactiva	Independiente	Cuantitativa	Continua	0,3 - 160 mg/L	Suero, por Elisa, kit de referencia en metodología
Categoría Proteína c reactiva	Concentración sérica de Proteína C reactiva, diferencial de enfermedad orgánica	Independiente	Cuantitativa	Continua	Normal 0 – 5 mg/L	Suero, aglutinación, turbidimetría
Vitamina D	Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D	Independiente	Cuantitativa	Continua	5 a 100 ng/ml	Suero, procesamiento por Elisa. kit de referencia en metodología
Categorías vitamina D	Interpretación de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D	Independiente	Cualitativa	Nominal	Deficiencia < 20 ng/ml Insuficiencia 20- 29,9 ng/ml Suficiencia ≥30 ng/ml Intoxicación >150 ng/ml	Suero, método Elisa, referencia brindada por Vásquez -Awad et al y referencias de la Ensin (31,35)
Tiempo de exposición al sol categorizado	Tiempo al aire libre entre las 10 am y las 3 pm.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nunca o menos de 1 h al mes. 1 a 3 horas al mes 1 h a la semana 2 a 4 h por semana 5 a 6 h por semana 30 min a 1 h diariamente Más de 2 h al día	Cuestionario adaptado de frecuencia de consumo y estilo de vida estimado predictor de hipovitaminosis de vitamina D(28)
Tiempo de exposición al sol	Tiempo al aire libre entre las 10 am y las 3 pm.	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Insuficiente si el tiempo es: “Nunca o menos de 1 h al mes”, o “1 a 3 h al mes”. Suficiente: cuando al menos tiene exposición 6 min al día o 25 min 2 veces por semana.	Cuestionario adaptado de frecuencia de consumo y estilo de vida estimado predictor de hipovitaminosis de vitamina D (28)
Frecuencia de consumo de alimentos fuentes de vitamina D	Frecuencia del consumo de alimentos fuentes de vitamina D o fortificados, enriquecidos	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nunca o menos de 1 v/mes 1 a 3 veces al mes 1 vez por semana 2 a 4 veces por semana 5 a 6 v por semana 1 v al día 2 a 3 veces al día 4 a 5 veces al día Más de 6 veces al día	Cuestionario adaptado de frecuencia de consumo y estilo de vida estimado predictor de hipovitaminosis de vitamina D(28)

Continuación Tabla 8

Variable	Definición operativa	Dependiente o independiente	Cualitativa o cuantitativa	Tipo	Punto de corte	Instrumento, referente
Fuentes dietéticas de vitamina D	Adecuación del consumo de fuentes dietéticas de vitamina D	Independiente	Cualitativa	Dicotómica	Adecuado (1): consumo de huevo diario (según las Guías alimentarias basadas en alimentos para mayores de 2 años-GABA) (78), leche y/o derivados lácteos diariamente, pescado semanal y condiciones como: pescado de mar, setas, vísceras, aceite de hígado de bacalao o alimentos fortificados con vitamina D al menos 3 respuestas con consumo de 1 a 3 veces al mes. Inadecuado (0): Si no cumplen las condiciones anteriores.	Cuestionario adaptado de frecuencia de consumo y estilo de vida estimado predictor de hipovitaminosis de vitamina D (28). Criterio clínico con base en EAR de vitamina D, según Resolución 3803/2016 (79)
Consumo de suplementos de calcio o vitamina D	Consumo de suplementos de calcio o vitamina D	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sí /no	Criterio clínico, para correlacionar en caso de valores anormales de Vitamina D sérica.
Serotonina	Niveles séricos de serotonina	Independiente	Cuantitativa	Continua	8 - 2170 ng/ml	Suero, por Elisa, kit de referencia en metodología
Categorías serotonina	Categorías de los niveles séricos de serotonina	Independiente	Cualitativa	Nominal	Los valores de referencia en el rango adecuado son 20-206 ng/ml.	Suero, método Elisa, kit de referencia en metodología
Puntaje global DASS 21	Puntaje general de estados psicoemocionales como estrés, ansiedad y depresión.	Independiente	Cuantitativa	Continua	Puntaje entre 0 y 63, a mayor puntuación general, mayor grado de sintomatología.	DASS 21 (80)
Estrés	Subescala de DASS 21, comprende las preguntas 1, 6, 8, 11, 12, 14 y 18, para determinar la presencia de condiciones de estrés.	Independiente	Cuantitativa	Continua	Puntaje de las 7 preguntas de 0 a 21 puntos.	DASS-21 (80)
Nivel de estrés	Ausencia de estrés o estrés leve, moderado, severo y extremadamente severo.	Independiente	Cualitativa	Categoría	Estrés: 8-9 estrés leve 10-12 estrés moderado 13-16 estrés severo 17 o más, estrés extremadamente severo.	DASS-21 (80)
Ansiedad	Subescala de DASS 21, que comprende las preguntas 2, 4, 7, 9, 15, 19 y 20, para determinar la presencia de condiciones de ansiedad	Independiente	Cuantitativa	Continua	Puntaje de las 7 preguntas de 0 a 21 puntos	DASS-21 (80)

Continuación Tabla 8

Variable	Definición operativa	Dependiente o independiente	Cualitativa o cuantitativa	Tipo	Punto de corte	Instrumento, referente
Nivel de ansiedad	Ausencia de ansiedad o en caso de presentar la condición: leve, moderado, severo y extremadamente severo.	Independiente	Cualitativa	Categórica	Ansiedad: 4 ansiedad leve 5-7 ansiedad moderada 8-9 ansiedad severa 10 o más, ansiedad extremadamente severa.	DASS-21 (80)
Depresión	Subescala de DASS 21, que comprende las preguntas 3, 5, 10, 13, 16, 17 y 21, para determinar la presencia de condiciones de depresión	Independiente	Cuantitativa	Continua	Puntaje de las 7 preguntas de 0 a 21 puntos	DASS-21 (80)
Nivel de depresión	Ausencia de depresión o en caso de presentar la condición: leve, moderado, severo y extremadamente severo.	Independiente	Cualitativa	Categórica	Depresión: 5-6 depresión leve 7-10 depresión moderada 11-13 depresión severa 14 o más, depresión extremadamente severa.	DASS-21 (80)
Hábitos alimentarios inadecuados relacionados con salud intestinal	Evaluación del consumo de alimentos y nutrientes favorables para la salud intestinal: consumo de frutas, verduras, alimentos/productos fuente de fibra, probióticos y prebióticos, agua.	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Adecuado (1): consumo de frutas diario, verduras diario, puntaje de prebióticos y probióticos nivel moderado o deseable, mínimo 5 porciones por semana de alimentos/productos alimenticios integrales, y consumo diario de agua de 4 a 5 vasos como mínimo. Inadecuado (0): Si no cumplen las condiciones anteriores.	Según parámetros clínicos de acuerdo con frecuencia de consumo, cuestionario de probióticos y prebióticos (72,74,75,78,79).
Puntaje de prebióticos y probióticos	Puntaje de consumo de prebióticos y probióticos	Independiente	Cuantitativa	Continua	0 a 64 puntos	cuestionario de probióticos y prebióticos (75).
Puntaje de prebióticos y probióticos categorizado	Puntaje de consumo de prebióticos y probióticos	Independiente	Cualitativa	categórica	bajo (0 a 21 puntos), moderado (puntuación de 22 a 42) deseable (puntuación de 43 a 64).	cuestionario de probióticos y prebióticos (75).
Consumo de frutas	Frecuencia de consumo y tamaño de porción de frutas	Independiente	Cualitativa	Nominal	Adecuado (1): consumo diario de mínimo 1 porción grande o dos medianas o 3 pequeñas Inadecuado (0)	Frecuencia Guías alimentarias basadas en alimentos para mayores de 2 años-GABA (78).



Continuación Tabla 8

Variable	Definición operativa	Dependiente o independiente	Cualitativa o cuantitativa	Tipo	Punto de corte	Instrumento, referente
Consumo de verduras	Frecuencia de consumo y tamaño de porción de verduras	Independiente	Cualitativa	Nominal	Adecuado (1): consumo diario de mínimo 1 porción grande o dos medianas o 3 pequeñas Inadecuado (0)	Frecuencia Guías alimentarias basadas en alimentos para mayores de 2 años-GABA (78).
Porciones de fibra semanales	Número de porciones consumidas de fibra semanalmente	Independiente	Cuantitativa	Continua	0 a 28 porciones	Referentes: FiberScreen (72) y grupos adicionales evaluados en el estudio de Rollet et al. (73).
Porciones de fibra semanales	Número de porciones consumidas de fibra semanalmente	Independiente	Cuantitativa	Continua	Adecuado: mínimo 5 Porciones/semana	Criterio clínico
Consumo de agua	Número de vasos consumidos de agua pura al día	Independiente	Cualitativa	Nominal	Adecuado: consumo mínimo de 4 a 5 vasos de agua al día (210 ml) Inadecuado: consumo menor al expresado	Criterio clínico, según Resolución 3808/2016 (79)

## 4.7 Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico se ejecutó en el programa estadístico Stata versión 15.0. Se realizó un análisis descriptivo univariado de las características sociodemográficas y clínicas de los voluntarios, que aceptaron participar en el proyecto, en el periodo de tiempo comprendido entre el mes de enero a junio del 2023. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias relativas y absolutas. Se evaluó la normalidad de las variables continuas mediante el valor del sesgo de la variable (distribución normal= -0,2 a 0,2) y mediante métodos gráficos con diagramas de box plot e histogramas. Las variables continuas se describieron a través de la media y desviación estándar en caso de contar con una distribución normal, o con mediana y rango intercuartílico (IQR) en caso contrario.

Se llevó a cabo un análisis bivariado entre las variables de exposición y la variable de desenlace para identificar la presencia de asociación o independencia entre las variables, usando Chi<sup>2</sup> o Fisher en variables categóricas (3) y en variables continuas: prueba t de Student para las variables continuas normales, o comparación de medianas con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U-Mann Whitney) en los casos de distribuciones no normales. Se calculó OR con IC del 95% de cada una de las variables para el desenlace (FBD).

En el análisis multivariado, la selección de las variables que entraron al modelo de regresión logística se realizó por criterio clínico y por criterio estadístico. Se realizó un modelo de regresión logística de asociación entre las variables de interés y el desenlace y se realizó el diagnóstico del modelo mediante la valoración de valores influyentes (residuales estandarizados de Pearson, residuales de desvío, leverage y delta-beta), valoración de medidas de ajuste, evaluación de multicolinealidad y evaluación de la especificación del modelo, obteniendo el modelo de regresión logística definitivo. Con esto, se pretendió: disminuir el sobreajuste o error tipo I al disminuir las variables que sólo aportan «ruido» en el modelo final; el sub-ajuste o error tipo II dado que no han sido incluidas en el modelo final variables relevantes; y el ajuste paradójico o error tipo III que aparece cuando un factor concreto ha sido asociado en dirección opuesta al efecto real que tiene la variable predictora sobre la variable resultado (81).

## 5. Consideraciones éticas

El presente proyecto de investigación tuvo aprobación por parte del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, en la sesión 10 de noviembre de 2022 (Acta 018), con código **B.FM.1.002-CE-0185-22**. Las consideraciones éticas del presente estudio se basaron en la Declaración de Helsinki, la Resolución 2378 del 2008 y en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, determinando que el estudio en cuestión se clasificó en la categoría de **riesgo mínimo**.

Además, se desarrollaron diferentes estrategias para asegurar el cumplimiento de principios éticos en el estudio:

**Tratamiento de la información del paciente:** la información de los voluntarios fue manipulada únicamente por los investigadores del estudio quienes hicieron uso de esta con fines netamente académicos para el desarrollo de la presente investigación, de igual manera, se garantizó la confidencialidad de los datos de los participantes en todo momento. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado (**Ver Anexo C**) antes de su inclusión en el estudio.

**Tratamiento de los datos obtenidos:** se asignó un código alfanumérico a cada uno de los individuos del estudio (1-para casos, 2-para controles; primera inicial del nombre, una inicial de cada apellido y últimos tres dígitos de la cédula). Ejemplo: 1LAM123 o 2JRB456, así, una vez obtenidas las muestras y resultados de diferentes pruebas, estas fueron rotuladas con el código. Dentro del consentimiento informado, se expresó que la muestra de sangre correspondía a una muestra de sangre de 5 ml en un único momento de la investigación, de la cual se obtuvieron dos tubos Eppendorf de suero, la muestra y una segunda alícuota (contramuestra) que fue congelada para futuros fines investigativos dependiendo los recursos económicos disponibles. Al final del estudio, se entregó un informe de resultados a cada participante con las recomendaciones según sea el caso. También, se indagó a cada participante si deseaba ser parte del estudio de trabajo de grado denominado "Programa educativo "la tríada del bienestar: alimentación, emociones y movimiento como aliados en la prevención y manejo de los trastornos funcionales intestinales" que consistió en una estrategia educativa y de evaluación del cambio de

conocimiento, actitudes y prácticas relacionadas con trastornos funcionales intestinales en el grupo de los casos, o estilos de vida saludable en los controles .

## 5.1 Consideraciones ambientales

El estudio no presentó un impacto potencial sobre el medio ambiente durante las etapas de construcción ni operación del proyecto. Los residuos biológicos resultantes fueron desechados según la normatividad de la Universidad Nacional de Colombia. Además, se prevé un impacto favorable en la salud de los participantes al promover prácticas adecuadas de alimentación y nutrición.

## 6. Resultados

Se inscribieron 394 personas, de las cuales se excluyeron 73 debido al incumplimiento de criterios de inclusión. 226 personas diligenciaron el consentimiento informado, 183 voluntarios diligenciaron el formulario principal, pero sólo 166 culminaron los filtros y la recolección de los datos necesarios, incluyendo la toma de la venopunción.

Se detalla que el apartado de resultados fue organizado iniciando por las características de la población, seguido de la descripción de los hallazgos con base en los objetivos planteados. Dentro de las variables cuantitativas continuas, la mayoría tuvo una distribución no normal; la única con distribución normal fue la variable del puntaje de probióticos y prebióticos.

### 6.1 Características de la población

Tal como se detalla en la **Tabla 9**, participaron 166 personas, de las cuales, 87 (52,41%) conformaron el grupo de los controles y 79 personas (47,59%) el grupo de los casos. Hubo predominancia de participación femenina (63,25%, n= 105). La mediana de la edad fue de 26 años. De 166 participantes, 69, 28% (n=115) fueron clasificados con un índice de masa

corporal normal, lo cual se relaciona con el hecho que 75,9% (n=126) de los participantes fueron identificados como “No sedentarios” y el nivel de actividad física con mayor porcentaje fue el moderado. La mediana de la masa grasa fue 30,75% y la masa muscular 27,9%, teniendo en cuenta la participación femenina, el porcentaje de grasa resultó levemente por encima de lo esperado, mientras que la masa muscular fue normal.

Para el grupo de casos, los principales diagnósticos fueron: Síndrome de intestino irritable de subtipo mixto (IBS-M) 20,25% (n=16), Bloating/distensión abdominal 17,72% (n=14) y Síndrome de intestino irritable de subtipo constipación 17,72% (n=14).

Tabla 9. Características de la población del presente estudio.

Variables cuantitativas continuas					
Variable	Unidades	Mediana	IQR	mínimo	máximo
Edad	Años	26	10	18	59
Índice de masa corporal		22,7	4,1	14,2	32,7
Masa grasa	Porcentaje (%)	30,75	16,1	5,5	48,8
Masa muscular	Porcentaje (%)	27,9	13,7	21,2	48,8
Variables categóricas					
Variable	Categoría	Número de voluntarios	Frecuencia relativa		
<b>Total</b>		166	100		
<b>Sexo</b>	Femenino	105	63,25		
	Masculino	61	36,75		
<b>Tipo de voluntario</b>	Control	87	52,41		
	Caso	79	47,59		
<b>Tipo de trastorno funcional intestinal</b>	Bloating distensión abdominal	14	17,72		
	Diarrea funcional	5	6,33		
	Estreñimiento funcional	11	13,92		
	IBS C	14	17,72		
	IBS D	12	15,19		
	IBS M	16	20,25		
	IBS U	1	1,27		
	Trastorno funcional no especificado	6	7,59		
<b>Clasificación del índice de masa corporal (IMC)</b>	Delgadez	11	6,63		
	Normal	115	69,28		
	Sobrepeso	35	21,08		
	Obesidad	5	3,01		
<b>Actividad física</b>	Baja	40	24,1		
	Moderada	73	43,98		
	Alta	53	31,93		
<b>Sedentarismo</b>	No sedentario	126	75,90		
	Sedentario	40	24,10		

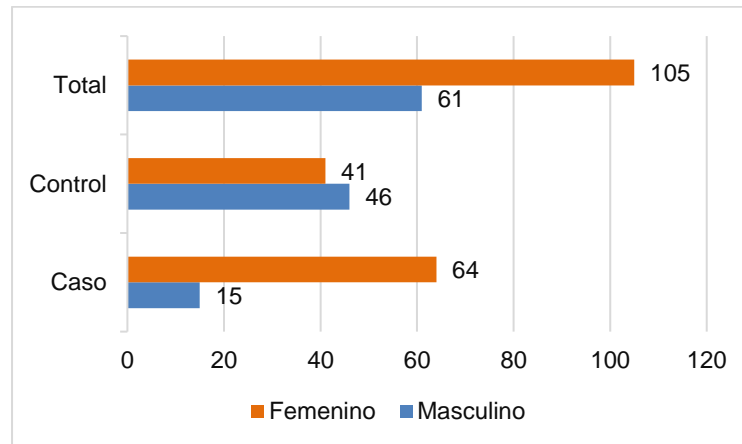
Fuente: elaboración propia.



## 6.2 Características de casos y controles

Participaron 105 mujeres (60,95% (n=64) casos y 39,05% (n=41) controles), 61 fueron hombres (24,59% (n=15) casos y 75,41% (n=46) controles) como se observa en la **Figura 4**. Además, se identificó una asociación entre el hecho de ser hombre o mujer y presentar algún trastorno funcional intestinal (FBD), Pearson Chi2  $p = 0,000^*$ . Al realizar el cálculo de Odds ratio (OR) de desarrollar algún trastorno funcional intestinal, se determinó que en los hombres hay un factor protector de 0,21 a 1 en las mujeres (OR 0,21; IC95%: 0,10-0,42,  $p=0,000^*$ ).

Figura 4. Distribución de voluntarios según el sexo biológico.



Fuente: elaboración propia.

Los 79 voluntarios del grupo de casos fueron diagnosticados con los siguientes FBD, siendo el síndrome de intestino irritable de subtipo mixto y estreñimiento los más frecuentes en las mujeres, mientras la distensión abdominal y la diarrea fueron más prevalentes en los hombres, como se detalla en la **tabla 10**.

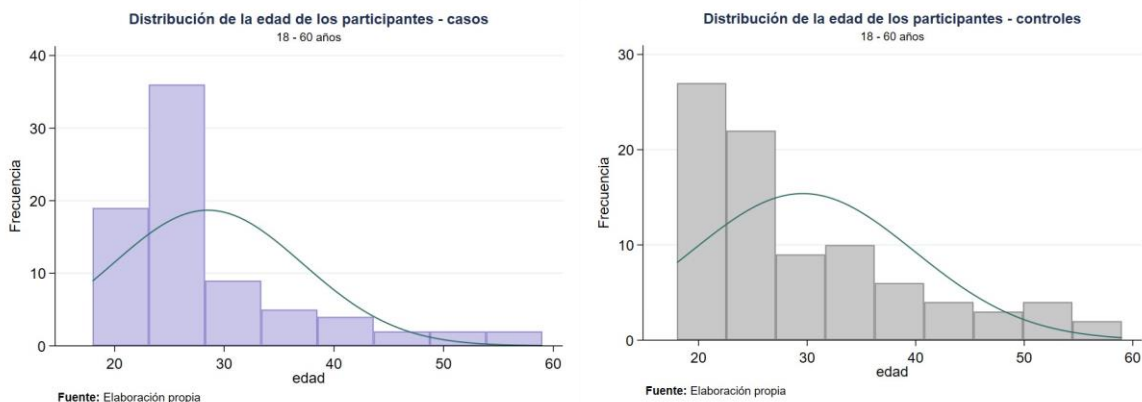
Tabla 10. Diagnósticos de trastornos funcionales intestinales (FBD) en el grupo de casos.

Diagnóstico FBD	Femenino n=105		Masculino n=61	
	Frecuencia.	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia	Frecuencia relativa (%)
Bloating o distension abdominal	9	8,57	5	8,20
Diarrea funcional	2	1,90	3	4,92
Estreñimiento funcional	10	9,52	1	1,64
IBS C	12	11,43	2	3,28
IBS D	10	9,52	2	3,28
IBS M	15	14,29	1	1,64
IBS U	1	0,95	0	0
Trastorno funcional no especificado	5	4,76	1	1,64

Fuente: elaboración propia.

Con respecto a la edad, los participantes oscilaron en mayor frecuencia entre los 20 a 30 años de edad. En el grupo de los controles participaron más personas entre 30 a 60 años con respecto al grupo de los casos (**Ver Figura 5**), sin embargo, la variable edad es independiente del hecho de ser caso o control, de acuerdo con la prueba de rangos de Wilcoxon ( $p=0,911$ ).

Figura 5. Histograma de la edad en casos y controles.



Fuente: programa estadístico STATA.

La descripción de la composición corporal y actividad física en casos y controles se resume en las **Tablas 11 y 12**. En las cuales se resalta que la mayoría de los voluntarios presentaron peso normal, categoría de “no sedentario” y nivel de actividad física moderada. No hubo asociación entre las variables y ser caso o control.

Tabla 11. Composición corporal y actividad física en casos y controles.

Variable		Control n=87		Caso n=79		Total n=166		Prueba de asociación
Condición	Categoría	n	%	n	%	n	%	
IMC	Bajo peso	4	2,41	7	4,22	11	6,63	Pearson Chi2, (p=0,3867)
	Peso normal	59	67,82	56	70,89	115	69,28	
	Sobrepeso	22	25,29	13	16,45	35	21,08	
	Obesidad	2	2,3	3	3,8	5	3,01	
Sedentarismo	No sedentario	69	41,57	57	34,43	126	75,90	Pearson Chi2, (p= 0,281)
	Sedentario	18	20,69	22	27,85	40	24,1	
Actividad física	Baja	18	20,69	22	27,85	40	24,1	Pearson Chi2, (p=0,3762)
	Moderada	38	43,68	35	44,30	73	43,97	
	Alta	31	35,63	22	27,85	53	31,93	

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Valores continuos de composición corporal en casos y controles.

VARIABLES CONTINUAS EN CASOS Y CONTROLES	p-valor, según Prueba de rangos de Wilcoxon
IMC	0,553
Masa grasa	0,0022*
Masa muscular	0,0002*

Fuente: elaboración propia.

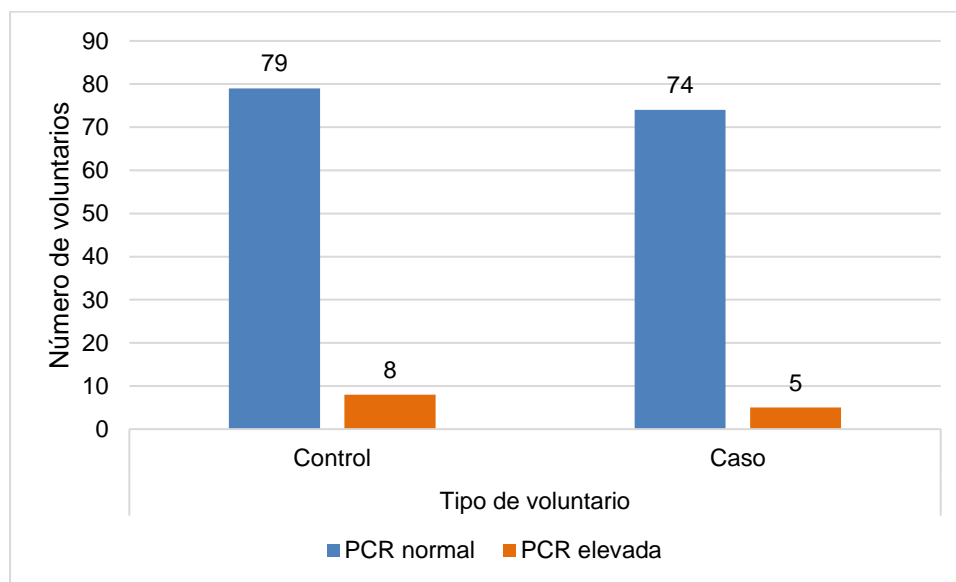
Sobre la composición corporal, se obtuvo que, entre mayor porcentaje de masa grasa, mayor posibilidad de desarrollar FBD (OR 1,05; IC95%: 1,016-1,082, p=0,004\*). En contraste, el porcentaje de masa muscular resultó un posible factor protector de FBD (OR 0,90; IC95%: 0,87-0,95, p=0,000\*).

### 6.3 Concentraciones séricas de PCR

La mediana de la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) fue de 1,01 mg/L, siendo el valor mínimo 0,3 mg/L (normal) y el máximo 16,96 mg/L (elevado). 153 personas tuvieron valores normales y 13 voluntarios valores elevados, es decir, por encima de 5 mg/L. Por consiguiente, la mayoría de los participantes se encontraron en valores normales como se aprecia en la **Figura 6**, sin embargo, en el grupo de controles se hallaron valores más altos, estos pueden relacionarse con exceso de peso, masa grasa, enfermedades preexistentes no excluidas, resfriados o consumo de medicamentos. No hubo asociación entre el hecho de presentar PCR normal o elevada y ser caso o control, Pearson Chi2 (p=

0,492). Al analizar el valor continuo de la concentración sérica de PCR se determinó que también era independiente del desenlace de presentar algún trastorno funcional intestinal, conforme a la prueba estadística Wilcoxon ( $p=0,554$ ).

Figura 6. Número de voluntarios según categorías de proteína C reactiva (PCR) sérica en casos y controles.



Fuente: elaboración propia.

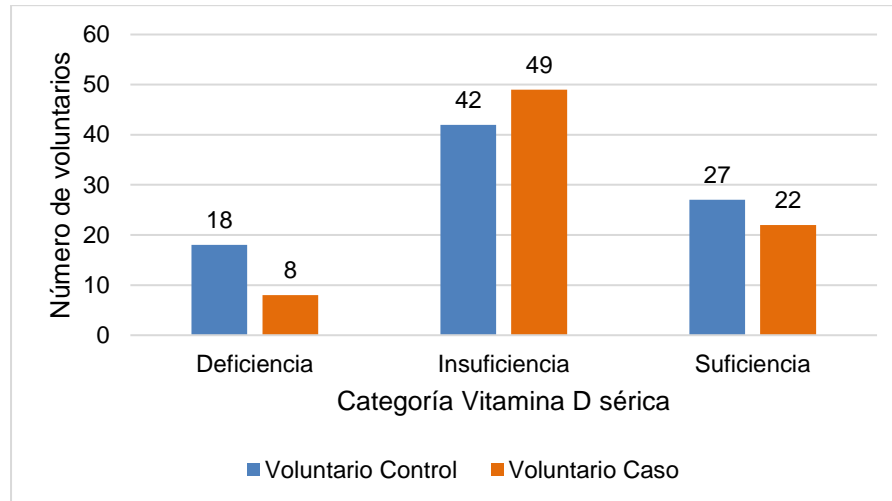
## 6.4 Concentraciones séricas de vitamina D

La mediana de 25(OH)D fue de 26,1 ng/ml, lo cual se interpreta como insuficiente según las referencias empleadas (31,35). El comportamiento de la concentración sérica de 25(OH)D tuvo un rango intercuartílico de 8,7 ng/ml, siendo el valor mínimo 8,5 ng/ml (deficiente) y el valor máximo 69,4 ng/ml (suficiente). Entre los hallazgos, 70,48% de los participantes resultaron con hipovitaminosis. 26 voluntarios tuvieron un nivel deficiente de vitamina D (VD); más de la mitad de los voluntarios, específicamente, 91 personas fueron clasificados con VD insuficiente (54,82%) y tan sólo 49 personas voluntarias del estudio fueron categorizadas con suficiencia de vitamina D. Al describir los datos en los casos y controles se tiene que: Deficiente: 8 casos (4,82%), 18 controles (10,84%); Insuficiente: 49 casos (29,52%), 42 controles (25,30%); Suficiente: 22 casos (13,25%), 27 controles (16,26%) **Ver Figura 7.**

El valor continuo de las medianas de la concentración sérica de vitamina D es independiente del hecho de presentar el desenlace de trastornos funcionales intestinales

(FBD), de acuerdo con la prueba de rangos de Wilcoxon  $p=0,324$ . Ahora bien, al analizar las categorías, no hubo una diferencia significativa entre las frecuencias de deficiencia, insuficiencia o suficiencia en el grupo de casos y en el grupo de controles, Pearson Chi2 ( $p=0,104$ ).

Figura 7. Número de voluntarios según categorías de vitamina D sérica, en casos y controles.



Fuente: elaboración propia.

Ahora bien, sobre las fuentes de vitamina D se estudió la exposición al sol y fuentes dietéticas.

#### 6.4.1 Exposición a la luz solar

No hubo diferencias entre la insuficiencia o suficiencia de encontrarse al aire libre para tomar la luz solar en casos y controles, resaltando que, en ambos grupos, el 85,54% de las personas presentaron exposición suficiente a la luz solar (Pearson Chi2,  $p = 0,798$ ), ya que sólo el 14,46% tuvo una exposición a la luz solar menor a 1 a 3 horas al mes entre las 10 am y las 3 pm.

La mayoría de las personas reportaron una duración al aire libre de “30 min a 1 h diariamente” (31,03% de los controles y en 25,32% de los casos); seguido por la categoría de tiempo “2 a 4 horas por semana” en 17% de los controles y 24,05% de los casos. Se debe mencionar que no hubo asociación entre las categorías de exposición al aire libre y ser parte del grupo de control o casos con FBD, según Pearson Chi2, ( $p= 0,494$ ).

### **6.4.2 Fuentes dietéticas de vitamina D**

82,53% de las personas no cumplieron la adecuación del consumo, pues 138 personas consumen “nunca o menos de 1 vez al mes”: huevo diariamente, leche y derivados diariamente, vísceras mensual, setas y otros alimentos que sean enriquecidos o fortificados con esta vitamina.

En cuanto a las fuentes dietéticas de vitamina D, el 75,86% de los controles y el 89,87% de los casos tuvieron un consumo inadecuado de alimentos o productos alimenticios fuente de vitamina D. Con esto, de acuerdo con la prueba Pearson Chi<sup>2</sup> ( $p=0,0176^*$ ), se establece que hay asociación de la variable en mención con el hecho de ser caso o control. Pero, al estudiar las categorías de respuesta, se encuentra que no hay relación con el hecho de ser parte del grupo de casos o controles (Pearson Chi<sup>2</sup> =  $p= 0,113$ ), identificando que 81,93% de los controles y 88,61% de los casos consume alimentos o productos alimenticios fuente de vitamina D “nunca o menos de 1 vez al mes”.

El consumo de los alimentos fuente de vitamina D también presenta una fuerza de asociación significativa con Odds ratio, entonces, al ser adecuado su consumo, disminuye el chance de desarrollar FBD en 65%, OR 0,354 (IC95%: 0,15-0,85,  $p=0,021^*$ ).

Cabe mencionar que, 47 personas de 166 (24 controles y 23 casos) refirieron haber consumido algún suplemento de vitamina D o calcio por un periodo de tiempo considerable. El hecho de ser caso o control fue independiente del consumo de estos suplementos (Pearson Chi<sup>2</sup>,  $p= 0,827$ ).

### **6.4.3 Relación de las concentraciones séricas de vitamina D con falta de exposición a la luz solar y fuentes dietéticas con FBD**

Al estudiar la relación de las concentraciones séricas de la vitamina D con la exposición solar (suficiente/insuficiente) y el desenlace de FBD, se establece que no hay relación ( $p=0,224$ ) según la prueba de rangos de Wilcoxon. Tampoco hay relación con las fuentes dietéticas ( $p=0,843$ ) según la prueba de rangos de Wilcoxon. Por ende, no hubo relación estadísticamente significativa entre la exposición solar, las fuentes dietéticas de vitamina D y la concentración sérica de vitamina D.

### 6.4.4 Actividad física

Ser sedentario o no serlo es independiente de las cifras de la concentración de 25-hidroxivitamina D, según la prueba de rangos de Wilcoxon ( $p=0,223$ ). En la **Tabla 13** se observa cómo se repite este comportamiento al analizar la actividad física por niveles, estableciendo que no hay asociación estadísticamente representativa entre las categorías de concentración sérica de vitamina D y el nivel de actividad física, conforme a la prueba de Pearson Chi<sup>2</sup> ( $p=0,937$ ).

Tabla 13. Asociación entre actividad física y 25(OH)D.

Nivel de actividad física	Frecuencia 25(OH)D sérica						Total		p-valor
	Vitamina D deficiente		Vitamina D insuficiente		Vitamina D suficiente		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
Baja	8	4,82	21	12,65	11	6,63	40	24,10	Pearson Chi <sup>2</sup> , $p=0,937$
Moderada	10	6,02	41	24,7	22	13,25	73	43,98	
Alta	8	4,82	29	17,47	16	9,64	53	31,93	

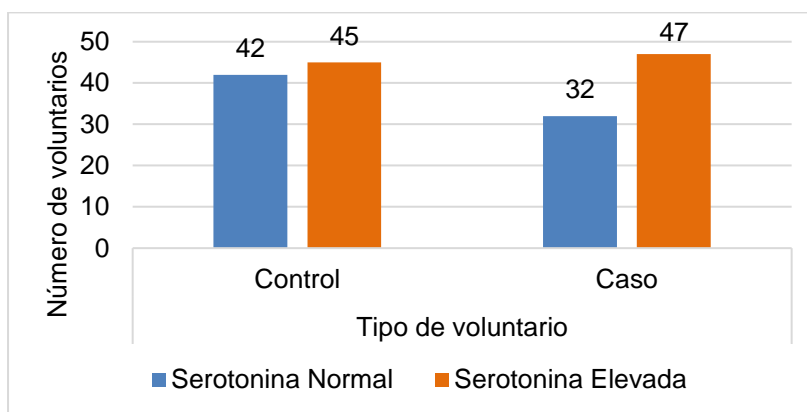
Fuente: elaboración propia.

## 6.5 Concentraciones séricas de serotonina

La mediana de la concentración sérica de serotonina fue de 220,9 ng/ml, la cual resultó por encima del valor normal límite. Más de la mitad de los voluntarios tuvieron el valor sérico elevado de la serotonina, siendo el dato máximo 441 ng/ml. En contraste, 74 personas obtuvieron valores normales del bioquímico en mención, que oscila entre 20 a 206 ng/ml.

Según la prueba Pearson Chi<sup>2</sup>, no hubo asociación entre valores normales o alterados de serotonina sérica frente a ser caso o control ( $p=0,314$ ), pero se evidenciaron valores más altos de serotonina en el grupo de casos, mientras que los voluntarios del grupo de controles tuvieron mayor frecuencia de valores esperados de serotonina, como se observa en la Figura 7. Adicionalmente, al analizar el valor continuo tampoco hubo asociación entre casos y controles, prueba de Wilcoxon  $p=0,280$ .

Figura 8. Número de voluntarios según categorías serotonina sérica, en casos y controles.



Fuente: elaboración propia.

### 6.5.1 Actividad física

El hecho de ser sedentario o no serlo es independiente de las cifras de serotonina sérica, según la prueba de rangos de Wilcoxon ( $p=0,943$ ). Pese a esto, dependiendo del nivel de actividad física por categorías sí puede existir una asociación con el nivel elevado de serotonina, prueba Pearson Chi2 ( $p=0,050^*$ ), como se detalla en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Asociación entre actividad física y serotonina.

Nivel de actividad física	Frecuencia serotonina sérica				Total N=166		p-valor
	Serotonina normal		Serotonina elevada		n	%	
	n	%	n	%			
Baja	18	10,84	22	13,25	40	24,1	Pearson Chi2, $p=0,050^*$
Moderada	25	15,06	48	28,91	73	43,98	
Alta	31	18,67	22	13,25	53	31,93	

Fuente: elaboración propia.

## 6.6 Hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión y su relación con las concentraciones séricas de serotonina y FBD

### 6.6.1 Hábitos alimentarios

Sobre los hábitos de alimentación, el panorama no es alentador, dado que el 92,77% de la muestra fue clasificada con hábitos inadecuados. Estos hábitos engloban el comportamiento de variables como consumo de frutas, verduras, fibra, consumo de agua y consumo de prebióticos y probióticos.



81 controles y 73 casos presentaron hábitos alimentarios inadecuados, en comparación de 6 personas en el grupo de casos y 6 personas en el grupo de controles que presentaron hábitos adecuados. No hubo asociación entre los hábitos y el hecho de ser caso o control (Pearson Chi2,  $p=0,8622$ ). **Ver Tabla 15.**

### *Frutas y verduras*

El consumo de frutas y verduras fue bajo en la mayoría de los voluntarios. 59,04% de los voluntarios tienen un consumo inadecuado de frutas según la frecuencia y tamaño de porción. 58,18% presentaron un consumo inadecuado de verduras.

Sobre el consumo de frutas, se identificó inadecuación en más de la mitad de los controles y casos, respectivamente, 59,77% y 58,22%, además, no hubo asociación entre el consumo de frutas y ser caso o control (Pearson Chi2,  $p=0,8401$ ). El consumo de verduras fue inadecuado en 55,17% de los controles y 60,76% de los casos, pero no hubo asociación entre el tamaño y frecuencia de consumo de verduras y la variable caso o control, por Pearson Chi2 ( $p=0,408$ ).

### *Fibra*

Acerca del consumo de porciones de fibra semanales, la mediana fue de 3 porciones, siendo el valor mínimo 0 y el máximo de 23 porciones. Se halló asociación entre el número de porciones y la variable caso o control, por medio de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon ( $p=0,0135^*$ ).

### *Probióticos y prebióticos*

La única variable con distribución normal fue el puntaje de probióticos y prebióticos, con una media de 29,47 puntos y desviación estándar de 8,733. Valor mínimo de 5 puntos y máximo de 53. Sobre las categorías del consumo de probióticos y prebióticos, la mayor frecuencia se estipuló en el puntaje de “consumo moderado” (74,70%), seguido de “consumo bajo” (16,87%) y “consumo deseable” (8,43%).

Sobre el puntaje continuo del consumo de probióticos y prebióticos se descubrió que existe asociación entre este y el hecho de ser caso o control, por la prueba de T o T de Student ( $p=0,005^*$ ). Ahora bien, la clasificación del puntaje del consumo fue adecuado en 77

controles (88,50%) vs 61 casos (77,21%). Mientras, se tuvo un puntaje bajo del consumo de estos en 10 controles (11,49%) y 18 casos (22,78%), de acuerdo con la prueba Pearson Chi2 ( $p= 0,030^*$ ).

Sobre la fuerza de asociación con el desenlace de presentar FBD, por cada punto adicional en el consumo de probióticos y prebióticos, el chance de tener algún trastorno funcional intestinal disminuye en 5% (OR 0,95, IC95%: 0,91-0,98,  $p=0,006^*$ ). La oportunidad de que los probióticos y prebióticos sean un posible factor protector se mantiene cuando su consumo es clasificado como “deseable” con la herramienta empleada, puesto que, disminuye la posibilidad de presentar FBD en 85% (OR 0,15; IC95%: 0,34-0,67,  $p=0,013^*$ ).

### Agua

El consumo de agua pura, definida como el consumo de mínimo 4 a 5 vasos al día (1 vaso= 210 ml) de acuerdo con las RIEN (79), se encontró que 82 personas (49,4%) no consumen suficiente agua al día. Tanto en casos como en controles hay cifras altas de inadecuación: 50,57% en controles y 48,10% en casos. Partiendo de este comportamiento, según la prueba Pearson Chi2  $p=0,7502$ , se determinó que el consumo de agua y el ser caso o control es independiente.

Tabla 15. Hábitos alimentarios en casos y controles.

Variable		Control n=87		Caso n=79		Total n=166		Prueba de asociación Pearson Chi2
Condición	Categoría	n	%	n	%	n	%	
Hábitos alimentarios	Inadecuado	81	93,10	73	92,40	154	92,77	$p= 0,862$
	Adecuado	6	6,90	6	7,59	12	7,23	
Consumo de frutas	Inadecuado	52	59,77	46	58,22	98	59,04	$p= 0,840$
	Adecuado	35	40,23	33	41,77	68	40,96	
Consumo de verduras	Inadecuado	48	55,17	48	60,76	96	57,83	$p= 0,408$
	Adecuado	39	44,83	30	37,97	69	41,57	
Consumo de agua	Inadecuado	44	50,57	38	48,10	82	49,40	$p= 0,750$
	Adecuado	43	49,42	41	51,90	84	50,60	
Puntaje prebióticos y probióticos	Bajo	10	11,49	18	22,78	28	16,87	$p= 0,030^*$
	Moderado	66	75,86	58	73,42	124	74,70	
	Deseable	11	12,64	3	3,80	14	8,43	

Fuente: elaboración propia.

## 6.6.2 Estado de estrés, ansiedad y depresión

### *Puntaje global DASS 21*

El puntaje global DASS 21, determina qué tanta sintomatología psicoemocional de estrés, ansiedad y depresión atraviesa la persona. Dicho puntaje arrojó una mediana de la muestra estudiada de 11, siendo el dato mínimo 0 y el máximo 48 puntos, recordando que, entre mayor puntaje, mayor grado de presencia de estados psicoemocionales.

Hubo asociación entre el puntaje global DASS 21 que reúne los estados psicoemocionales de estrés, ansiedad y depresión con el hecho de tener o no tener trastornos funcionales intestinales (ser caso o control), según la suma de rango de Wilcoxon ( $p=0,000^*$ ). Esto también se evidenció con el puntaje de cada subescala: estrés, ansiedad y depresión (**ver Tabla 16**).

### *Estrés*

La mediana de estrés fue de 5 puntos. 124 voluntarios no manifestaron estados de estrés, por eso, al realizar la interpretación, sólo 42 tuvieron algún grado de estrés: leve (10,24%), moderado (10,24%), severo (3,61%) y extremadamente severo (1,20%).

El puntaje continuo obtenido de estrés entre el grupo de casos y controles tiene asociación según la prueba de suma de rango de Wilcoxon ( $p=0,000^*$ ). A diferencia de las condiciones de ansiedad y depresión, la mayoría de los participantes no presentaron estrés, no obstante, se identificaron 9 controles y 33 casos con esta condición, así, se determina que hay una asociación entre presentar estrés y ser caso o control, a través de Pearson Chi2 ( $p = 0,000^*$ ). Con respecto al nivel de estrés, hubo 16 casos con estrés moderado (20,25 %), siendo esta la frecuencia más alta (Ver tabla 18), en general, se determinó asociación entre la severidad del estrés y la variable caso-control según la prueba de Fisher  $p=0,000^*$ .

### *Ansiedad*

La mediana de la ansiedad fue de 3 puntos. Al realizar las categorías, la ansiedad fue la más frecuente comparándola frente al estrés y la depresión, debido a que 82 personas resultaron positivas, en ansiedad leve (27/166), moderada (33/166), severa (6/166) y extremadamente severa (7,23/166).

El puntaje continuo obtenido de ansiedad entre el grupo de casos y controles tiene asociación según la suma de rango de Wilcoxon ( $p=0,000^*$ ). 31 controles y 51 casos fueron

identificados con ansiedad, lo cual confiere una asociación bivariada Pearson Chi<sup>2</sup>,  $p=0,0002^*$ . Sobre la severidad de la ansiedad, se clasificaron 26 casos con ansiedad moderada (32,91%), 6 con ansiedad severa (7,59%) y 10 con ansiedad extremadamente severa (12,66%), por el contrario, la mayoría de los controles que presentaba ansiedad fue en nivel leve (20,69%) (**ver Tabla 17**). A través de la prueba de Fisher se comprobó que existe asociación entre la severidad o nivel de ansiedad y el hecho de ser caso o control ( $p=0,000^*$ ).

### *Depresión*

La mediana de la depresión fue de 3 puntos. 100 personas resultaron sin la condición, pero 15,66% fueron identificados con depresión leve y el mismo porcentaje para depresión moderada, las demás categorías estuvieron presentes en menos de 10 personas.

El puntaje continuo obtenido entre el grupo de casos y controles tuvo asociación con la presencia de depresión según la suma de rango de Wilcoxon ( $p=0,000^*$ ). 24 controles y 42 casos fueron clasificados con depresión, por ende, al analizar la variable de tener o no depresión vs ser caso o control se identificó asociación con Pearson Chi<sup>2</sup>,  $p=0,0008^*$ . En cuanto a la severidad, la mayor frecuencia en controles fue en depresión moderada con 13 personas (14,94%), mientras que, en el grupo de los casos, también hubo 13 personas en depresión moderada (16,45%), 18 en depresión leve (22,78%), 7 en depresión severa (8,86%) y 4 en extremadamente severa (5,06%) como se aprecia en la **Tabla 17**.

Tabla 16. Asociación de puntajes continuos de estados psicoemocionales con ser caso o control.

<b>Variables continuas en casos y controles</b>	<b>p-valor, según Prueba de rangos de Wilcoxon</b>
Puntaje global DASS 21	0,000*
Estrés	0,000*
Ansiedad	0,000*
Depresión	0,000*

Fuente: elaboración propia.

Tabla 17. Nivel de condiciones psicoemocionales en casos y controles.

Variable		Control n=87		Caso n=79		Total n=166		Prueba de asociación de Fisher
Condición psicoemocional	Categoría	n	%	n	%	n	%	
Estrés	Sin estrés	78	89,65	46	58,23	124	74,70	p=0,000*
	Leve	8	9,19	9	11,39	17	10,24	
	Moderado	1	1,15	16	20,25	17	10,24	
	Severo	0	0	6	7,59	6	3,61	
	Extremadamente severo	0	0	2	2,53	2	1,20	
Ansiedad	Sin ansiedad	56	64,37	28	35,44	84	50,60	p=0,000*
	Leve	18	20,69	9	11,39	27	16,26	
	Moderada	7	8,04	26	32,91	33	19,88	
	Severa	4	4,60	6	7,59	10	6,02	
	Extremadamente severa	2	2,30	10	12,66	12	7,23	
Depresión	Sin depresión	63	72,41	37	46,83	100	60,24	p= 0,003*
	Leve	8	9,19	18	22,78	26	15,66	
	Moderada	13	14,94	13	16,45	26	15,66	
	Severa	1	1,15	7	8,86	8	4,82	
	Extremadamente severa	2	2,30	4	5,06	6	3,61	

Fuente: elaboración propia.

Se resalta que el componente psicoemocional es el posible factor de riesgo que presenta más fuerza de asociación con el desenlace establecido. Entonces, por cada punto del puntaje global DASS 21 hay mayor posibilidad de identificar FBD, OR 1,11 (IC95%: 1,06-1,15, p=0,000\*). A mayor puntaje de estrés hay más chance de presentar FBD, OR 1,29 (IC95%: 1,16-1,44, p=0,000\*). El hecho de tener estrés frente a no presentarlo eleva 6 veces el chance de FBD (OR 6,22; IC95%: 2,73-14,15, p=0,000\*). Si la severidad del estrés es “moderado” se eleva 27,13 veces la asociación de tener FBD (OR 27,13; IC95%: 3,48-211,35, p=0,002\*). Lo mismo sucede con la ansiedad, dado que, al analizar el puntaje de esta condición emocional, por cada punto aumenta el chance de FBD (OR 1,31; IC95%: 1,16-1,48, p=0,000\*). Una persona que presenta ansiedad vs una que no aumenta la posibilidad de presentar FBD (OR 3,29; IC95%: 1,74-6,2, p=0,000\*). Si la severidad de la ansiedad es moderada la oportunidad de desarrollar FBD aumenta 7,43 veces (OR 7,43; IC95%: 2,87-19,21, p=0,000\*), pero el chance aumenta aún más si el nivel de la ansiedad es extremadamente severo (OR 10; IC95%: 2,05-48,77, p=0,004\*).

En cuanto al estado de depresión, por cada punto que aumenta de depresión hay mayor riesgo de desarrollar FBD (OR 1,17; IC95%: 1,07-1,29, p=0,000\*). De igual forma, entre una persona con depresión vs sin depresión, la oportunidad de presentar FBD aumenta más de 3 veces (OR 3,29; IC95%: 1,74-6,21, p=0,001\*).

### 6.6.3 Relación de los hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión, con las concentraciones séricas de serotonina y el desarrollo de FBD

En la **tabla 18** se evidencia que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los hábitos alimentarios y tener concentraciones normales o elevadas de serotonina, ni el hecho de tener o no tener estrés, ansiedad o depresión ni cualquiera de sus categorías.

Tabla 18. Hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión, y serotonina.

Variable	Categoría	Concentración de serotonina				Total		p-valor
		Serotonina normal		Serotonina elevada		n	%	
		n	%	n	%			
Hábitos alimentarios	Inadecuados	70	42,17	84	50,60	154	92,77	Pearson Chi2 P=0,416
	Adecuados	4	2,41	8	4,82	12	7,23	
Estrés	Sin estrés	58	34,94	66	39,76	124	74,7	Pearson Chi2 p=0,328
	Con estrés	16	9,64	26	15,66	42	25,30	
Ansiedad	Sin ansiedad	42	25,30	42	25,30	84	50,60	Pearson Chi2 P=0,155
	Con ansiedad	32	19,28	50	30,12	82	49,40	
Depresión	Sin depresión	50	30,12	50	30,12	100	60,24	Pearson Chi2 P=0,084
	Con depresión	24	14,46	42	25,30	66	39,76	
Estrés categorizado	Sin estrés	58	34,94	66	39,76	124	74,7	Fisher p=0,060
	Estrés leve	3	1,81	14	8,43	17	10,24	
	Estrés moderado	9	5,42	8	4,82	17	10,24	
	Estrés severo	2	1,20	4	2,41	6	3,61	
	Estrés extremadamente severo	2	1,20	0	0	2	1,20	
Ansiedad categorizada	Sin ansiedad	42	25,30	42	25,30	84	50,60	Fisher p=0,136
	Ansiedad leve	13	7,83	14	8,43	27	16,26	
	Ansiedad moderada	9	5,42	24	14,46	33	19,88	
	Ansiedad severa	3	1,81	7	4,22	10	6,02	
	Ansiedad extremadamente severa	7	4,22	5	3,01	12	7,23	
Depresión categorizada	Sin depresión	50	30,12	50	30,12	100	60,24	Fisher p=0,350
	Depresión leve	10	6,02	16	9,64	26	15,66	
	Depresión moderada	9	5,42	17	10,24	26	15,66	
	Depresión severa	4	2,41	4	2,41	8	4,82	
	Extremadamente severa	1	0,60	5	3,01	6	3,61	

Fuente: elaboración propia.

Al realizar el análisis con los valores continuos del puntaje de estrés, de ansiedad y de depresión resultó que, solamente hay relación entre el valor continuo de la presencia de

ansiedad y presentar concentración sérica elevada de serotonina ( $p=0,04^*$ ) por prueba de Wilcoxon (**Ver Tabla 19**).

Tabla 19. Puntajes continuos de estrés, ansiedad, depresión y su asociación con serotonina.

Puntaje continuo	Diferencia de rangos entre serotonina normal y elevada por prueba de Wilcoxon
Estrés	0,357
Ansiedad	0,0398*
Depresión	0,1998

Fuente: elaboración propia.

## 6.7 Concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo con el desarrollo de trastornos funcionales intestinales

Para realizar este análisis se realizó una regresión logística con la variable de desenlace dicotómica: presentar un trastorno funcional intestinal (FBD) o no tenerlo. Para la ecuación de la regresión se emplearon 9 variables. Las primeras 5 por el interés clínico, de acuerdo con el objetivo general, y las últimas 4 por interés estadístico, porque su fuerza de asociación resultaba significativa en pruebas estadísticas descritas en apartados anteriores. **Ecuación en STATA: logistic cct sexo edad serotonina vitamina D hábitos alimentarios sedentarismo puntaje global DASS21 puntaje probióticos/prebióticos porciones semanales de fibra (Ver Tabla 20)**. Se resalta que las variables de naturaleza continuas no fueron categorizadas para evitar pérdida de la información.

Se obtuvo que el sexo, el puntaje global de DASS 21 y el puntaje de probióticos y prebióticos presentan asociación con la presencia de trastorno funcional intestinal en la población de estudio, habiendo ajustado por las demás variables:

- El ser hombre es un posible factor protector frente al desarrollo de trastornos funcionales intestinales (OR 0,17; IC95% 0,74-0,42,  $p=0,000^*$ ).
- Por cada punto adicional en el puntaje global de DASS 21 de estrés, ansiedad y depresión aumenta el chance de desarrollar FBD (OR 1,10; IC95% 1,05-1,15,  $p=0,000^*$ ).
- Por cada punto adicional en el puntaje de prebióticos y probióticos se disminuye el chance de presentar FBD (OR 0,94; IC95% 0,89-0,98,  $p=0,006^*$ ).

Cabe mencionar que estos resultados no son extrapolables a otra población con distintas características.

Tabla 20. Regresión logística.

Regresión logística		Número de obs	=	166
Log likelihood = -85,949627		LR chi(9)	=	57,84
		Prob > chi2	=	0
		Pseudo R2	=	0,2518

cct	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo						
Hombre	0,1752774	0,774603	-3,94	0,000	0,737148	0,4167707
Edad	1,020357	0,0219039	0,94	0,348	0,9783167	1,064204
Serotonina	1,000926	0,0022278	0,42	0,677	0,9965694	1,005302
Vitamina D	1,037367	0,0262819	1,45	0,148	0,9871136	1,090179
Hábitos alimentarios						
Adecuados	1,463531	1,222232	0,46	0,648	0,2848012	7,520762
sedentarismo						
sedentario	0,5156334	0,2496585	-1,37	0,171	0,1996216	1,331908
puntaje_gobal_dass21	1,102055	0,0267207	4,01	0,000	1,050909	1,155691
Puntaje probióticos y prebióticos	0,9375012	0,0221426	-2,73	0,006	0,8950917	0,9819201
Porciones semanales de fibra	0,9366582	0,529805	-1,16	0,247	0,8383672	1,046473
_cons	0,6965667	1,019529	-0,25	0,805	0,039546	12,26938

Fuente: software estadístico STATA.

### 6.7.1.1 Diagnóstico del modelo de regresión logística

Se evaluaron 4 criterios: los residuales estandarizados de Pearson, residuales de desvío, Leverage y Delta-beta, para evaluar los valores extremos e influyentes. No se identificaron valores extremos o influyentes.

### 6.7.1.2 Medidas de ajuste

El p valor del chi2 del modelo es menor a 0,05, se rechazó la hipótesis nula, es decir, el modelo ajusta a los datos.

H0= El modelo no ajusta a los datos.

**H1= El modelo ajusta a los datos.**



### 6.7.1.3 Evaluación multicolinealidad

No hay multicolinealidad entre las variables, puesto que el mean VIF del modelo fue de 1,21, lo cual coincide con el valor esperado que debe ser menor a 5. El número de condición resultó en 22,56 y el determinante de la matriz 0,43 (**Ver Anexo D**).

### 6.7.1.4 Especificación del modelo

Está bien especificado el modelo. No hay variables adicionales que se deban incluir en el modelo, ya que el p-valor de *hat* fue 0,000\*, siendo estadísticamente significativo, dado que debe ser <0,05 y el p-valor de *hatsq* fue 0,773, que es estadísticamente significativo, pues debe ser mayor a 0,05 (**Ver Anexo D**).

### 6.7.1.5 Prueba Hosmer-Lemeshow

No se rechaza la H0, el modelo ajusta bien a los datos. La bondad de ajuste del modelo es adecuada. (**Ver Anexo D**).

## 7. Discusión de los resultados

Se evidenció que el hecho de ser mujer, como sexo biológico, es un factor de riesgo en la población estudiada para la presencia de trastornos funcionales intestinales (FBD), esto coincide con lo planteado por diversos autores (23,82,83), por ejemplo, Narayanan et al. (84) comentan que entre los pacientes con IBS, las mujeres tienen más probabilidades de tener síntomas graves y por eso identifican estos trastornos, dado que tienden a informar percepción elevada del dolor y malestar durante la distensión colorrectal que los hombres. Esto se relaciona con el impacto de los síntomas intestinales sobre su apariencia y autoexpresión, entre tanto, las mujeres con IBS han mostrado una mayor activación en áreas relacionadas con el procesamiento de respuestas emocionales, incluida la amígdala y la corteza cerebral, en comparación con los hombres, por lo tanto, factores como sentirse limpias, oler bien, no mostrar hinchazón y “estar delgadas” se consideran muy relevantes. Entre otros factores, se investiga que pueda atribuirse a características hormonales, mayor

hipersensibilidad visceral, la respuesta conductual al estrés, los cambios en el microbioma intestinal, los factores psicológicos y las funciones sensoriales y motoras intestinales, que están estrechamente asociados con el eje-intestino-cerebro, pero se debe continuar investigando (83).

Además, se asocia a las mujeres con mayores cifras de estreñimiento y a los hombres con subtipos de diarrea (15,18), lo cual se corrobora con los resultados de este estudio, puesto que, en personas de sexo femenino, tuvo mayor prevalencia el síndrome de intestino irritable de subtipo mixto y de subtipo estreñimiento, mientras que en los voluntarios de sexo masculino predominó el bloating/distensión abdominal y la diarrea funcional. A pesar de que el mecanismo sigue siendo en gran medida desconocida, se relaciona con la disfunción del piso pélvico y la endometriosis (84), y en ese sentido, con factores hormonales (83). Ante esto, se describe que el estrógeno y la progesterona inhiben la contracción del músculo liso. La progesterona modula el sistema colónico de 5-hidroxitriptamina (5-HT), que controla la peristalsis. Las mujeres con IBS experimentan estreñimiento con más frecuencia que los hombres excepto durante los períodos menstruales, cuando los niveles de hormonas ováricas son bajos. Igualmente, se identifica que las mujeres tienen un tránsito gastrointestinal más lento que los hombres, el cual se retrasa aún más cuando las mujeres tienen niveles más altos de hormona ovárica. En contraste, los andrógenos protegen contra el desarrollo de los trastornos de dolor crónico en humanos, y la testosterona ha demostrado un efecto analgésico en modelos experimentales de dolor, no obstante, una alta concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales puede desempeñar un papel en el desarrollo del IBS en los hombres (83).

Ahora bien, el rango etario de los participantes osciló en mayor frecuencia entre los 20 a 30 años de edad. En el grupo de los controles se tuvo un número de participantes mayor entre las edades de 30 a 60 años, con respecto al grupo de los casos, esto se debe a que hay mayor prevalencia de FBD en menores de 50 años según los factores de riesgo documentados (20), dado que la aparición suele suceder desde la pubertad y a lo largo de la adultez temprana, generalmente tras algún episodio de infección gastrointestinal (83).

Sobre la composición corporal, la mayoría de los participantes presentaron IMC normal. También, se obtuvo que, entre mayor porcentaje de masa grasa, mayor posibilidad de desarrollar FBD (OR 1,05; IC95%: 1,016-1,082,  $p=0,004^*$ ). Esto cobra sentido, porque los

adipocitos generan un ambiente inflamatorio que puede empeorar la condición de funcionalidad intestinal, además del estado de ánimo, generando un círculo de peligro para el empeoramiento de síntomas intestinales y extraintestinales (85). En contraste, el porcentaje de masa muscular resultó un posible factor protector de FBD; estudios sobre colitis indican que una baja masa muscular y baja fuerza (sarcopenia) son indicadores predictores (86).

La proteína C reactiva (PCR) fue medida para descartar patologías orgánicas y confirmar una inflamación de bajo grado que no representara valores elevados de PCR en el grupo de los casos, como lo estipulan las guías de práctica clínica italiana (19) y el algoritmo de diagnóstico contenido en el artículo de Ford et al. (20). Se reportaron 5 casos y 8 controles con valores elevados que pueden ser por causas externas como exceso de masa grasa, inflamación por cuadro gripal o patologías no excluidas, consumo de medicamentos, entre otros. Aunque no hubo asociación entre el hecho de presentar PCR normal o elevada y ser caso o control. Este es un resultado que se debe continuar estudiando, puesto que se esperaba un comportamiento diferencial en casos con respecto a los controles, porque la pérdida persistente de microbiomas y de la homeostasis intestino-cerebro podría conducir a una inflamación de menor grado y disfunción inmune, que se asocian con anomalías en la secreción, cambios en la función visceral, reconocimiento del dolor y cambios en la motilidad (83).

La mediana de la concentración sérica de vitamina D (25(OH)D) fue de 26,1 ng/ml, lo cual se clasifica como insuficiente según los lineamientos de la ENSIN (35), y el consenso colombiano de expertos sobre vitamina D (VD) de Vásquez et al.(31); contrario para los criterios de Yomayusa et al. (33) y el muy reciente “Consenso colombiano para el diagnóstico, tratamiento y prevención del déficit de vitamina D en población general y patologías específica” (34) en los que clasificaría como suficiente al estar por encima de 20 ng/ml, sin embargo, estos valores no están socializados en salud pública ni en los parámetros nutricionales generales, dado que se evidencia una reciente transición entre los valores de punto de corte de la VD. Continuando con la discusión, el valor de la mediana fue similar al reportado en los estudios de: Linsalata et al. (5) quienes documentaron una concentración media de VD solo ligeramente superior al valor de corte de 20 ng/mL, en personas con IBD-D, y en el estudio de Barbalho et al. (4) encontraron valores inferiores a 20 ng/ml. El valor continuo de las medianas de la concentración sérica de vitamina D fue independiente del hecho de presentar el desenlace de FBD. Lo mismo sucede, al analizar

las categorías, no hubo una diferencia significativa entre las denominaciones categóricas de deficiencia, insuficiencia o suficiencia en el grupo de casos y en el grupo de controles.

A la par, se identificó hipovitaminosis en el 70,48% de los voluntarios, de los cuales, 54,82% presentó insuficiencia (para recordar: 25,30% de los controles y 29,52% de los casos). El dato de hipovitaminosis se consideró alto, ya que se reportaban cifras de prevalencia alrededor de 57,6% en población bogotana (34). Igualmente, el resultado de insuficiencia se consideró elevado, fue 22% más alto que lo reportado por Palacios-Ariza, et al (34) y fue 8% más alto que la cifra identificada en el estudio de Martínez et al. (87) en el cual desarrollaron un modelo transversal-analítico; como análisis secundario de la ENSIN, del año 2015, en el que evaluaron 7181 mujeres de entre 18 y 49 años, en edad fértil, que no estuvieran en embarazo, encontrando una prevalencia de la deficiencia de vitamina D del 23,8 % y la insuficiencia del 46,8 %, indicando que la región de Bogotá (OR: 3,98; IC 95 %: 2,48-6,38) presenta asociación con la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D. Otro estudio previo realizado en Colombia por Vargas et al. (88), documentó una prevalencia hipovitaminosis de 43%; de los cuales, 28,8% presentó valores < 30 ng/mL y 14,2% valores < 20 ng/mL.

Lo cierto es que para el grupo de los casos se esperaba encontrar un valor considerablemente más bajo de vitamina D sérica comparado con el grupo de los controles, puesto que Abboud et al. (24) comentaron en sus artículos que la vitamina D y el receptor de vitamina D (VDR) modulan la microbiota intestinal, la función de barrera, la expresión de péptidos antimicrobianos, las citocinas proinflamatorias, como también la producción comensal de ácidos grasos de cadena corta. En efecto, entendiendo la fisiopatología de los FBD se esperaba que los valores de vitamina D estuvieran más bajos. En el presente estudio, sólo 8 personas del grupo de los casos estuvieron por debajo de 20 ng/ml, esto no corresponde con la literatura, en la cual, autores como Williams et al. (27) reportaron en sus resultados una proporción considerable de personas con IBS y deficiencia de vitamina D. Así mismo, se esperaba una concentración menor de 25(OH)D por el consumo bajo de lácteos en FBD asociados a auto-restricciones alimentarias de las personas asociadas a creencias, además de una posible capacidad de absorción deteriorada (5). Otra razón por la cual se esperaba encontrar la concentración de 25(OH)D en los casos es que el estrógeno juega un papel importante en el mantenimiento de la función de la barrera epitelial gastrointestinal. Los estrógenos se han asociado con

alteraciones en el transporte de calcio y vitamina D en la línea celular del colon Caco-2 en modelos preclínicos de ratas (83).

Factores como la exposición solar, el consumo de fuentes de vitamina D fueron estudiados como posibles influyentes directos en la concentración sérica de vitamina D. Alrededor del 85% de las personas presentaron exposición suficiente a la luz solar, no hubo asociación entre las categorías de exposición al aire libre y ser parte del grupo de control o casos con FBD. Sobre las fuentes dietéticas de vitamina D, el 75,86% de los controles y el 89,87% de los casos tuvieron un consumo inadecuado de alimentos o productos alimenticios fuente de vitamina D y se pudo establecer que hay asociación de la variable en mención con el hecho de ser caso o control. Si bien los consensos colombianos de expertos sobre vitamina D relatan que hay un bajo consumo de alimentos fuentes de vitamina D en la población colombiana (31,34), en los casos hubo un consumo más bajo que en los controles, no obstante, no se encontró relación entre las categorías de frecuencia de consumo de fuentes de vitamina D (diaria, semanal, mensual, nunca) y desarrollar FBD. Se conoce que el aporte de fuentes dietéticas representa alrededor del 20% del valor de esta vitamina, ya que el 80% es procedente de la exposición a los rayos UV constituyendo la VD endógena, a través del desdoblamiento fotoquímico en la piel del 7-dehidrocolesterol (89), lo cual puede justificar el resultado.

A pesar de no encontrar asociación estadísticamente significativa entre la exposición al sol y las categorías de consumo de fuentes de vitamina D con las concentraciones séricas de 25(OH) D, se sabe que sí pueden influir, por ejemplo, Vargas et al. (88) encontraron que la prevalencia de niveles óptimos de 25(OH)D fue significativamente mayor entre las mujeres con una exposición solar de > 30 min por semana, que afirmaron usar protector solar < 3 veces por semana. Entonces, se considera adecuada la categorización realizada en esta tesis sobre exposición a luz solar y se analiza el uso de bloqueador como una variable para tener en cuenta en un futuro estudio, dado que se recolectaron los datos en uno de los formularios, pero no se analizaron los datos por considerarlos fuera del alcance de este trabajo.

Así pues, los presentes resultados pueden ser atribuidos a la naturaleza de los datos, a su vez, pone en evidencia la dificultad de diseñar y/o utilizar metodologías de estimación de ingesta de vitamina D, ya que su estado está influenciado por el tamaño corporal y las fuentes endógenas y exógenas (dietéticas), ejercicio físico, lugar de vivienda y uso de

bloqueador solar (31). Así, por más que se adaptó el cuestionario para indagar los factores asociados sobre vitamina D, tomado de “Food frequency and lifestyle questionnaire (FFLQ) to assess vitamin D” no se obtuvo una asociación con la concentración sérica de 25(OH)D, ni con la ingesta de vitamina D estimada según el registro de alimentos, como sucedió con el estudio original del cuestionario (28).

Para adicionar, el estudio de Martínez et al. (87) hizo una frecuencia de consumo de pescado, huevos y leche, sin encontrar asociación con el déficit de vitamina D, a su vez, contrastan los resultados con un estudio realizado en adultos estadounidenses el cual se encontró que el consumo poco frecuente de leche multiplicaba por 2,44 (IC 95 %: 2,05-2,91) veces la posibilidad de presentar deficiencia, y por 1,25 (IC 95 %: 1,08-1,46) veces la posibilidad de presentar insuficiencia de vitamina D, mientras que la frecuencia de consumo de leche «a veces» mostró un 83 más de posibilidades de presentar deficiencia y un 19 % más de posibilidades de presentar insuficiencia de vitamina D. En cuanto al consumo de huevos, Martínez et al. (87) coincidieron con el reporte del presente trabajo, puesto que no se halló asociación entre el déficit de vitamina D y la frecuencia del consumo de huevos, en comparación con un estudio en mujeres japonesas peri y posmenopáusicas donde se encontró que quienes no consumían huevos presentaban una concentración de vitamina D inferior con respecto a aquellas que tenían una frecuencia de consumo  $\geq 4$  veces/semana.

En cuanto a la influencia de la actividad física sobre las concentraciones séricas de vitamina D no se encontraron asociaciones ni con el hecho de ser sedentario o no serlo, ni dependiendo del nivel de actividad física, quizá porque el instrumento no discrimina entre tipos de actividad para arrojar el resultado o realización de ejercicio físico como tal, debido a que Zhang J. y Cao Z. (90) descubrieron que el ejercicio cardiovascular puede aumentar significativamente los niveles séricos de 25(OH)D en personas con valores bajos de vitamina D, pero no tiene un efecto significativo en las personas con suficiente vitamina D. Este beneficio no se ha observado con el entrenamiento de fuerza. La adaptación predominante de los ejercicios cardiovasculares se encuentra en el sistema musculoesquelético, lo que incluye aumentos en la masa muscular, la fuerza muscular y la densidad ósea. La masa muscular aumenta cuando el ejercicio cardiovascular desencadena eventos de señalización muscular que activan mTOR, lo que conduce a una mayor síntesis de proteínas. La proteína de unión a la vitamina D (VDBP) circulante puede internalizarse en las células del músculo esquelético para proporcionar sitios de unión

intracelular de alta afinidad para la 25(OH)D. Los autores postulan que esta VDBP intracelular permite que la 25(OH)D se difunda en las células musculares, donde se une y retiene hasta que la VDBP se somete a proteólisis. La 25(OH)D liberada luego se difunde desde las células del músculo esquelético hacia la circulación y se une inmediatamente a la VDBP en la circulación. Por lo tanto, el tejido muscular puede ser un tejido diana importante y una reserva de almacenamiento extravascular para la vitamina D. Esta liberación está regulada por el estado nutricional del receptor de VD (VDR), la paratohormona (PTH), la proteína de unión a VD (VDBP) y la vitamina D. Solo el entrenamiento cardiovascular crónico puede aumentar significativamente la 1,25(OH)<sub>2</sub>D sérica, y el efecto puede depender del sexo. El ejercicio puede influir en los niveles de 25(OH)D en la circulación al regular los metabolitos de vitamina D almacenados en los tejidos o la utilización por parte de los tejidos diana. Los efectos del ejercicio sobre los niveles de 25(OH)D en la circulación pueden depender de muchos factores, como: el estado nutricional de la vitamina D, el tipo y la intensidad del ejercicio y el sexo. Por lo tanto, se requiere más investigación sobre los efectos y mecanismos del ejercicio sobre los metabolitos de la vitamina D.

Pese a no encontrar diferencias entre los factores de la vitamina D, se hace énfasis en los pocos estudios actualizados sobre la prevalencia de hipovitaminosis de 25(OH)D en la población colombiana, más aún en el contexto post pandemia por COVID-19 y en ese sentido, este estudio es innovador y pertinente al proponer medidas de salud pública con el objetivo de aumentar los niveles séricos, además de plantear estudios futuros y discurrir la suplementación de esta vitamina.

Para continuar con los parámetros bioquímicos, la mediana de la serotonina fue de 220,9 ng/ml, siendo superior al valor esperado y es clasificada como una concentración elevada, de acuerdo con los parámetros del kit bioquímico empleado. No se tuvo ningún valor por debajo de 20 ng/ml que indicara bajos niveles de serotonina. Al analizar el valor continuo no se documentó asociación entre casos y controles. De igual forma, no hubo asociación entre tener un valor normal o valores alterados de serotonina sérica frente a ser caso o control, pero se evidenciaron valores más altos de serotonina en el grupo de casos, mientras que los voluntarios del grupo de controles tuvieron mayor frecuencia de valores esperados. De forma similar, en el estudio de Barandouzi et al. (91) demostraron que no hay asociación entre los niveles de serotonina entre personas con IBS-M con estrés emocional y controles sanos. Ellos encontraron niveles plasmáticos de serotonina por

método Elisa en IBS en promedio 35,47 ng/ml con  $\pm 27,54$  (DE) y en controles sanos en promedio 42,37 ng/ml con  $\pm 31,91$  (DE),  $p=0,304$ .

De forma contraria, en el estudio de Linsalata et al. (92) midieron los niveles séricos medios de 5-HT por ELISA, relacionando personas que tenían somatización + o -. Los valores fueron  $197,60 \pm 11,59$  ng/ml en IBSD(S+),  $154,80 \pm 15,36$  ng/ml en IBS-D(S-), y  $145,30 \pm 5,09$  ng/ml en controles sanos ( $p = 0,0011^*$ ). El IBS-D(S+) mostró niveles más altos de 5-HT en comparación tanto con el IBS-D(S-) ( $p = 0,0071^*$ ) como con el grupo de controles sanos ( $p = 0,0049^*$ ).

Sobre los valores elevados, se encontraron dos estudios en los cuales evaluaron serotonina sérica con método Elisa encontrando valores similares a los obtenidos en el presente estudio. Por ejemplo, en el estudio de Obermanns et al. (93) se evaluaron varios marcadores en personas sanas y en personas con depresión, reportando niveles séricos de serotonina (promedio  $\pm$  DE)  $773,56 \pm 668,10$  ng/ml en personas sanas y en personas con depresión  $237,86 \pm 324,44$ . El segundo ejemplo, es el estudio de Ogłodek E. (94) que perseguía el objetivo de evaluar los niveles de concentración sérica de serotonina, cortisol y triptófano en sujetos con estrés post traumático PTSD (susceptibles al estrés; PTSD-SS), post traumáticos (resilientes al estrés; PTSD-SR), y en individuos sanos, que habían experimentado un evento traumático pero completamente recuperado después del trauma. Los sujetos tenían entre 18 y 50 años. Entonces, reporta el promedio de los valores séricos de serotonina para el grupo control de 260,45 ng/ml, susceptibles al estrés 106,90 ng/ml, y resilientes al estrés 150,05 ng/ml. Lo que permite identificar que en personas sin enfermedad o del grupo de controles, la concentración sobrepasa el rango de normalidad establecido, a la vez, se puede analizar la sensibilidad de la serotonina en presencia de estados psicoemocionales.

Curiosamente, se debe mencionar que se esperaba encontrar niveles plasmáticos de 5-HT reducidos en el IBS tipo estreñimiento, mientras que, por el contrario, se esperaba hallar el nivel plasmático de 5-HT elevado en personas con síndrome del intestino irritable (IBS) tipo diarrea, lo cual se justifica al comprender que el aumento en la expresión de SERT (transportador de recaptación de serotonina) provoca una disminución de la serotonina, lo que conduce al IBS-C (síndrome del intestino irritable, con predominio del estreñimiento), mientras que una disminución en la transcripción de SERT provoca un aumento de la serotonina, lo que conduce al IBS-D (síndrome del intestino irritable, con



predominio de diarrea). Otra hipótesis se centra en que las personas con IBS presentan un menor número de células enterocromafines dentro del tracto GI (6,37,39,95). Aquí se resalta la dificultad para medir séricamente la serotonina. Teniendo en cuenta que, 90% de la serotonina se encuentra se encuentra en el intestino, sólo el 10% restante en plaquetas y en el cerebro. La fracción sérica representa la cantidad absorbida por las plaquetas y liberada a la sangre desde las células enterocromafines del intestino (38). La 5-HT plaquetaria tiene una vida media de al menos 3 días y las plaquetas son capaces de amortiguar la 5-HT plasmática, lo que complica su medición (36).

En cuanto la relación de la actividad física y las concentraciones séricas de serotonina, se estableció que ser sedentario o no serlo es independiente de las cifras de serotonina sérica, pero, dependiendo del nivel de actividad física sí puede existir una asociación con el nivel elevado de serotonina, detallando en los niveles de actividad física baja y moderada una tendencia al alza de la serotonina, mientras que en la actividad física alta una tendencia a valores normales. En el artículo de Illesca et al. (96) el ejercicio promueve un aumento en la expresión de 5-HT y triptófano hidrolasa (TPH) en el núcleo dorsal del rafe (DRN), mientras que se encuentra una disminución en la expresión del ARNm de 5-HT<sub>2</sub>CR en amígdala basolateral (BLA) y en el cuerpo estriado dorsal (DS). Esto indica que la expresión del ARNm de 5-HT<sub>2</sub>CR en áreas específicas del cerebro está influenciada por el nivel de actividad física del organismo. Estos cambios están relacionados con los efectos ansiolíticos del ejercicio, lo que indica que estas estructuras y receptores serotoninérgicos son sensibles al ejercicio y desempeñan un papel en la modulación de sus efectos sobre la ansiedad. No existen estudios preclínicos que evalúen el impacto del ejercicio anaeróbico y de fuerza sobre los efectos mediados por 5-HT sobre la memoria y/o la ansiedad. La investigación futura también debería abordar esta brecha de conocimiento para delinear aún más si mecanismos similares o diferentes subyacen al efecto mediador de este sistema de neurotransmisores en los beneficios de distintos tipos de ejercicio sobre la función cerebral.

Detallando los hábitos alimentarios, preocupa que el 92,77% de la muestra fue clasificada con hábitos inadecuados (81 controles y 73 casos), destacando que se evaluaron parámetros básicos relacionados con la salud intestinal sobre consumo de frutas, verduras, agua, consumo de fibra; el único grupo menos conocido (refiriéndose al consumo en la población colombiana) fue probióticos y prebióticos. No hubo asociación entre los hábitos y el hecho de ser caso o control. Sobre el consumo de frutas, se identificó inadecuación

en más de la mitad de los controles y casos, es decir, que consumen <math><400\text{g/d}</math> de frutas y verduras, considerando que incluyen en su alimentación menos de 3 porciones de frutas/d ( $\pm 250\text{-}300\text{g}$ ), y menos de 2 porciones de verduras/d ( $\pm 150\text{-}200\text{g}$ ) (78), pero no hubo asociación con el hecho de ser caso o control.

El mínimo consumo de agua pura se estimó en 4 a 5 vasos diarios, considerando un volumen de 210 ml/vaso o taza, según la Resolución 3808 de 2016-RIEN (79), por ende, el volumen esperado de agua al día era de 840 a 1.050 ml, considerando un consumo promedio de 3 a 4 vasos adicionales de otros líquidos como mínimo, para un total recomendado de 8 vasos de líquidos por día, especialmente agua u otras bebidas sin cafeína, por ejemplo, tés de hierbas (46). Sin embargo, en las RIEN se indican 10 vasos para mujeres y 14 para hombres al día (79).

Los componentes de los hábitos alimentarios que arrojaron asociación con el desarrollo de FBD fueron el número de porciones de fibra/semana y el puntaje continuo del consumo de probióticos y prebióticos. Se estableció que por cada punto adicional en el consumo de probióticos y prebióticos, el chance de tener algún trastorno funcional intestinal disminuye en 5% y cuando su consumo es clasificado como “deseable” disminuye la posibilidad de presentar FBD en 85%, esto es concordante con la evidencia, dado que la dieta juega un papel importante en el tratamiento y manejo de los FBD. En la literatura se recomienda un consumo diario promedio de 25-30 g de fibra, correspondiente a una dieta habitual (45–48), siendo necesario un aumento gradual para evitar la distensión abdominal; aunque esta medida puede mejorar la frecuencia defecatoria y la consistencia de las heces, puede empeorar otros síntomas como el dolor y la distensión abdominal (43). Cabe mencionar que la generalidad de las recomendaciones va enfocada hacia la fibra soluble (19).

Se ha estudiado el potencial rol de la fibra prebiótica y el aumento de bifidobacterias, además de la disminución de algunos síntomas dependiendo el tipo y la dosis de fibra (13), al tiempo son sustrato para los probióticos. Como tal, el uso de probióticos para el alivio de los síntomas relacionados con FBD es prometedor. Un metaanálisis demostró que los probióticos mejoran las puntuaciones globales de los síntomas del IBS, así como los síntomas individuales de dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia, demostrando ventajas tanto para subtipos de diarrea como estreñimiento (7), los probióticos pueden mejorar la consistencia y la frecuencia de las heces tanto en el IBS-D como en el IBS-E (7); pero esto no resulta tan claro como sí lo es su efecto sobre el dolor y la hinchazón. Es

más probable que los probióticos combinados sean beneficiosos, no hay datos consistentes que sugieran cuál debería ser esa combinación, ni cuál debería ser la dosis. De igual forma, han indicado beneficios en la prevención de infecciones, especialmente por patógenos de origen intestinal, y de la translocación bacteriana, además de restaurar la microbiota normal del intestino (18,43). En otro aspecto y recordando la relación entre el eje-intestino cerebro-microbiota, ciertas cepas de probióticos se han considerado como psicobióticos brindando beneficios principalmente a través del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), la respuesta inmune y la inflamación, y mediante la producción de neurohormonas y neurotransmisores, modulando ansiedad y depresión (49), lo cual está estrechamente ligado a los FBD, como se analizará más adelante.

Entonces, para puntualizar el apartado de hábitos alimentarios, es relevante proponer estrategias de educación alimentaria y nutricional para fomentar el consumo de frutas y verduras, fibra, agua y fuentes de probióticos y prebióticos.

El siguiente aspecto a analizar son los estados psicoemocionales, los cuales tuvieron la mayor fuerza estadística como factores de riesgo para presentar FBD, esto se comprobó al estudiar la relación del puntaje global DASS 21 y el desenlace de ser caso, lo mismo sucedió con los puntajes continuos de cada subescala de: estrés, ansiedad y depresión, pues se expresa que entre el 50 al 90 % de las personas con IBS o algún FBD tienen una condición psicológica coexistente, que recuerda a la ansiedad o la depresión (6). Es tanta la fuerza de asociación que por cada punto que aumenta el puntaje global DASS 21 se incrementa el chance de desarrollar FBD, lo mismo sucede con el estrés (cuando es moderado puede aumentar el chance de FBD hasta en 27 veces), la depresión y la ansiedad. Destacando a la ansiedad como el trastorno que más se presentó, incrementando el chance de presentar FBD entre 3 a 10 veces, dependiendo de la severidad. Estos resultados coinciden con la literatura. Se espera que coexistan la ansiedad, depresión y estrés (55) en al menos 2/3 de los diagnósticos (7), destacando que los trastornos de ansiedad son la comorbilidad psiquiátrica más común y ocurren en el 30% al 50% de los pacientes con FGID (54); autores como Narayanan et al. (84) han establecido que el desarrollo de FBD se asocia con ansiedad (OR, 2,56; IC 95 %, 1,06–6,19) y depresión (OR, 2,28; IC 95 %, 2,02–3,81). En comparación con el grupo de control sano, los pacientes con IBS tenían aproximadamente el triple de ser más propensos a tener ansiedad, que fue más común en mujeres (47,8 % [IC 95 %, 36–59,6]) que en hombres (31,5 % [IC 95 %, 15,3–47,7]). En menor medida, los síntomas depresivos también fueron

más frecuentes en mujeres (35,1 % [IC 95 %: 23–47,3]) que en hombres (25,9 % [IC 95 %: 11,9–39,9]), tal como se comportó en el presente estudio.

Los autores proponen que, mayor ansiedad y depresión de las mujeres altera el procesamiento del dolor central y predispone a síntomas más severos del tracto GI en las mujeres, asociando con síntomas somáticos gastrointestinales y no gastrointestinales más graves y una calidad de vida más baja. Los conceptos actuales sugieren que las alteraciones biológicas (p. ej., inflamación persistente de la mucosa después de una gastroenteritis aguda) interactúan con otros factores ambientales (p. ej., abuso) y estresores psicológicos, que influyen en eje intestino-cerebro para alterar la motilidad o la sensibilidad del tracto GI, lo que provoca síntomas (84). Se ha descrito que el estrés psicológico afecta la permeabilidad transcelular en el colon, así como en el yeyuno a través de la activación de los mastocitos y eosinófilos, también, afecta los niveles de proteína de unión estrecha epitelial en el colon. Un estudio demostró que la corticosterona medió el aumento de la permeabilidad intestinal inducido por el estrés psicológico crónico en ratas a través de la disminución de los niveles de expresión de claudina-1, ocludina y zona ocludens-1. Desafortunadamente, el papel de las hormonas sexuales en la regulación de la permeabilidad intestinal y la función de barrera intestinal aún no se han entendido claramente (83).

Sobre el interrogante de la relación entre la relación de los hábitos alimentarios, el estado de estrés, ansiedad y depresión, con las concentraciones séricas de serotonina y el desarrollo de FBD no se encontró asociación estadísticamente significativa, pero se pueden plantear estudios posteriores que debatan esto, dado que puede existir un cambio en el comportamiento alimentario y las variaciones del consumo de triptófano podrían incidir en la concentración sérica de serotonina (97). Incluso, se ha documentado el posible riesgo de desarrollar síntomas ortoréxicos en los trastornos gastrointestinales funcionales, lo que podría conducir a otros tipos de patrones alimentarios desordenados, como el hambre emocional (98).

Asimismo, se ha estudiado la somatización, definida como la notificación de quejas corporales físicas sin una causa médica conocida, como una condición psicológica que puede coexistir con el IBS y está asociada con una calidad de vida (QoL) deteriorada. Todavía existe poca información sobre el mecanismo fisiopatológico que subyace a esta relación. Recientemente, autores indicaron que los pacientes con IBS-D con puntajes altos

de somatización sufrieron síntomas gastrointestinales significativamente más graves que los pacientes sin somatización. Este hallazgo se asoció con inflamación leve, disbiosis y alteración de la permeabilidad del intestino delgado (s-IP) (92).

Para finalizar, se quiso estudiar la asociación multivariada de: las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo con el desarrollo de trastornos funcionales intestinales, encontrando a través de una regresión logística, una relación significativa sólo en el sexo masculino como posible factor protector en 83% del chance de presentar FBD; también, el puntaje de prebióticos y probióticos como potencial factor protector y el puntaje Global DASS 21 como factor de posible riesgo. De estos hallazgos, se resalta notoriamente cómo el componente psicoemocional es más influyente que los hábitos de alimentación e incluso la actividad física. Se debe continuar investigando en el tema, dado que, se encontraron dos estudios a nivel mundial de menos de 1 año de publicación que están intentando buscar asociaciones entre las alteraciones de la vitamina D y la serotonina en IBS, siendo el trastorno FBD más prevalente. En el estudio de Grozic et al. (99), publicado en octubre de 2022 se identificaron siete biomarcadores putativos del IBS, incluidos genes implicados en el metabolismo de la serotonina. Este trabajo respalda aún más la hipótesis de que la fisiopatología del IBS es evidente en el transcriptoma humano y que la vitamina D modula la expresión diferencial de genes en pacientes con IBS. Esto sugiere que la fisiopatología del IBS también puede implicar una deficiencia de vitamina D y/o una irregularidad en el metabolismo de la serotonina. Ellos avalan la producción de serotonina en respuesta a la vitamina D en RN46A-B14, una línea celular serotoninérgica. De igual forma, los autores informaron la inducción del ARNm de TPH1 y el aumento de la síntesis de serotonina por la vitamina D, lo que sugiere que la producción de 5-HT se produce en respuesta a la vitamina D en el intestino grueso. Los niveles reducidos de TPH1 en pacientes con IBS-D son el resultado de una retroalimentación negativa por la señalización de 5-HT entérica, mientras que los niveles reducidos de TPH1 en otros subtipos de IBS pueden deberse a una insuficiencia de vitamina D. En ese estudio encontraron un hallazgo de mayores niveles de expresión de SERT y TPH1 en células colorrectales HCT-116 cuando se tratan con 1,25D. Anteriormente, habían informado una tendencia de disminución de los niveles séricos de vitamina D en pacientes con IBS en relación con la cohorte de control. Por lo tanto, la producción irregular de serotonina que generalmente describe el estado patológico del IBS puede ser el resultado de una deficiencia de vitamina D.

Y, en el estudio de Linsalata et al. (92) el objetivo principal fue evaluar la relación entre el perfil de síntomas gastrointestinales y los niveles circulantes de VD, 5-HT y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en pacientes con IBS-D, clasificados según la somatización. También, se evaluó la salud de la barrera intestinal, la aparición de inflamación mínima y la disbiosis intestinal. Encontraron que treinta pacientes mostraron puntuaciones altas de somatización, IBS-D(S+), y 23 puntuaciones bajas de somatización, IBS-D(S-). Los pacientes con IBS-D(S+) informaron puntajes más altos de "Dolor abdominal" y "Duración del dolor abdominal en días", niveles más bajos de VD en suero y mayores concentraciones de 5-HT y BDNF que con IBS-D(S-). Además, en pacientes con IBS-D(S+), los síntomas GI se correlacionaron con las concentraciones de 5HT, BDNF y VD. Estos parámetros se asociaron con una alteración de la permeabilidad del intestino delgado y un aumento de los marcadores de inflamación. Entonces, se ha descrito cómo el déficit de VD en pacientes con IBS puede agravar el estado inflamatorio de la mucosa intestinal, conduciendo a una hiperplasia de las células enterocromafines. Estas células son responsables del 90% del 5-HT circulante; así, una condición hiperplásica puede determinar un aumento en la producción y secreción de esta hormona en subtipos de diarrea.

## **7.1 Fortalezas**

Es el primer estudio que se realiza en Colombia sobre la relación de serotonina, vitamina D y factores de asociación en FBD, lo que cobra gran utilidad considerando la alta prevalencia de FBD en Suramérica. En particular, la relación de ellos FBD con los estados psicoemocionales denotan el impacto en la Calidad de vida de quienes presentan FBD.

Es un estudio novedoso y pertinente sobre el eje intestino cerebro, que describe factores de asociación importantes en salud pública y en la atención individualizada en salud. Tiene un nivel de evidencia considerable al ser un estudio observacional y tuvo un tamaño muestral congruente. Se logró una primera descripción de las concentraciones séricas de serotonina en una muestra de la población colombiana. Entre otras cosas, los resultados arrojaron tres acciones para la salud pública: el llamado para la priorización de la atención de salud mental para la prevención y el manejo de los FBD, entendiendo su comportamiento coexistente y no separado; la segunda acción con la identificación de la insuficiencia de vitamina D en un grupo considerable de adultos del estudio, y la tercera es la necesidad de educación alimentaria y nutricional promoviendo el consumo de

prebióticos y probióticos, frutas, verduras, cereales integrales y agua como elementos para la salud intestinal.

## 7.2 Limitaciones

- Dentro de las limitaciones se tiene la ausencia del emparejamiento de la muestra, debido a la dificultad de alcanzar el tamaño muestral.
- Se reconoce que pueden existir variables no medidas como: nivel de escolaridad, estrato socioeconómico, presupuesto para alimentación que pueden determinar el comportamiento alimentario y de autocuidado.
- Se identifica que pudo existir **sesgo de selección**, debido a la captura pragmática de los voluntarios, pero se controló por medio de la creación de bases de datos y adecuada aplicación de los criterios de participación en los procedimientos utilizados para seleccionar a los individuos que participaron en el estudio como el algoritmo diagnóstico validado por ROMA IV para la definición de los casos (100). Pudo existir **sesgo de información** en las respuestas de los voluntarios dependiendo de su habilidad de memoria e identificación de patrones de estilo de vida, este se evitó por medio de filtros de selección y una adecuada base de datos, además de estrategias para el recordatorio de información indagada (100) delimitando la periodicidad del tiempo a la que se refiere cada pregunta. Finalmente, debido a la gran cantidad de variables pudo existir **sesgo de confusión**, pero este se controló con el modelo multivariado de regresión logística.
- La mayor producción académica está en IBS, existe poca literatura sobre los demás trastornos funcionales, por ende, los artículos mayormente consultados, y fundamentos de discusión e inferencias se realizaron a partir de este diagnóstico y sus subtipos.
- No se disponen de valores de referencia de serotonina sérica para la población colombiana ni estudios de referencia nacionales.

## 8. Impacto y productos obtenidos

Dentro de los productos de la presente tesis, se derivan: el acompañamiento en 6 codirecciones de trabajo de grado, un artículo completo publicado en una revista Nacional. Se tuvo la participación en 4 Congresos: dos nacionales y dos internacionales, de los cuales se obtuvo 2 publicaciones de abstract. También, la formación a estudiantes de pregrado a través del Semillero de Investigación de compuestos bioactivos: impacto en la salud humana, con registro en Hermes No. 2907. Los productos se detallan a continuación:

- **Codirección de trabajos de grado de Nutrición y Dietética de la Universidad Nacional:**

Semestre	Trabajo de grado e integrantes
2023-I	"Programa educativo "La tríada del bienestar: alimentación, emociones y movimiento como aliados en la prevención y manejo de los trastornos funcionales intestinales". Estudiante: Nicolás Yaya Díaz. Dirección: Dra. Elpidia Poveda Espinosa.
2022-II	Hábitos alimentarios, consumo de tabaco, alcohol, e higiene del sueño en un grupo de adultos con estreñimiento funcional de Bogotá. Estudiante: Erika Giulay Luna Rodríguez. Dirección: Dra. Elpidia Poveda Espinosa
2022-II	Actividad física, composición corporal y calidad de vida en un grupo de adultos con estreñimiento de la ciudad de Bogotá. Estudiante: Mairon Steven Delgado García. Dirección: Dra. Elpidia Poveda Espinosa.
2022-I	Evaluación del efecto de una bebida láctea con adición de un medio de cultivo vegetal fuente de probióticos, antioxidantes y fibra, sobre concentraciones de Proteína C Reactiva como marcador inflamatorio y relación con estrés oxidativo en personas adultas después de ejercicio intenso. Estudiante: Carlos Mario Medina Medina. Dirección: Dra. Elpidia Poveda Espinosa.
2022-I	Evaluación del efecto de una bebida láctea fortificada con medio de cultivo vegetal fuente de probióticos, antioxidantes y fibra, sobre el hábito intestinal en personas adultas después de ejercicio intenso. Estudiantes: Paula Andrea Solaque Gamba y Daniela Tobón Parra. Dirección: Dra. Elpidia Poveda Espinosa.
2021-II	Estrés, trastornos mentales y su relación con el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable. Estudiante: Mayra Sofía Vergara Alvira. Dirección: Dra. Elpidia Poveda Espinosa. <b>Publicación de artículo de revisión.</b>



- **Participación en Congresos:**

<b>Congreso, fecha, lugar, modalidad</b>	<b>Título, coautores, productos</b>
Congreso internacional de la Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo, FELANPE. 12 al 14 de octubre de 2023 Asunción, Paraguay Presencial	Póster en la categoría de trabajo libre, titulado: Asociación entre trastornos funcionales intestinales y el consumo de alimentos fuente de fibra y probióticos en un grupo de adultos. Estudio de casos y controles. Bogotá, 2023. Autores: Laura Marcela Ahumada Ossa, Samantha Agudelo Cañas, Elpidia Poveda Espinosa. Asesora metodológica: Paula Alejandra Ruiz Aldana. <b>Publicación del abstract.</b>
XIX Congreso Colombiano de Nutrición y Dietética y III Internacional en Alimentación y Nutrición 16 al 19 de agosto de 2023 Medellín, Colombia Presencial	Presentación oral para la sustentación ante tres jurados del trabajo escrito denominado: Asociación entre trastornos funcionales intestinales (FBD) y el patrón de consumo de frutas, verduras y agua en un grupo de Bogotá. Autores: Laura Marcela Ahumada Ossa, Samantha Agudelo Cañas, Elpidia Poveda Espinosa. Asesora metodológica: Paula Alejandra Ruiz Aldana.
34° convocatoria de investigación-Premio José Félix Patiño, en el marco del 37° Congreso de Metabolismo y Nutrición Clínica de la Asociación colombiana de Nutrición clínica 24 al 29 de mayo del 2023, Cartagena, Colombia Presencial	Póster del trabajo de investigación libre, titulado: El estado psicosocial y el estilo de vida como posibles factores de riesgo para trastornos funcionales intestinales, en un grupo de adultos (Bogotá-2022-2023). Autores: Laura Marcela Ahumada Ossa, Samantha Agudelo Cañas, Elpidia Poveda Espinosa. Asesores metodológicos: Paula Alejandra Ruiz Aldana y Juan David Bello Rodríguez. <b>Publicación del abstract.</b>
5° Congreso Internacional de Investigación en Ciencias de la Salud, la Educación y la Música – Cinvest 2022, XVII Jornada Corpista de Investigación y el 1er Simposio de Epidemiología y Salud pública. 8 al 10 de noviembre de 2022, Bogotá, Colombia Presencial	Ponente de Póster del protocolo de investigación titulado: Serotonina, Vitamina-D, hábitos alimentarios y actividad física en trastornos funcionales intestinales en adultos: Casos-contrroles (Bogotá-2022). Autores: Laura Marcela Ahumada Ossa, Samantha Agudelo Cañas, Elpidia Poveda Espinosa.

- **Publicaciones**

- Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo, Sociedad Española de Nutrición, Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral, Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética. PO. 106: Asociación entre trastornos funcionales intestinales y el consumo de alimentos fuente de fibra y probióticos en un grupo de adultos. Estudio de casos y controles. Bogotá. Ahumada Ossa L. M., Poveda Espinosa E., Agudelo Cañas S., Ruiz Aldana P. A. Nutr Hosp 2023;40(Supl. 2):77-97]. XVIII Congreso de la Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE). Sesión e-póster 2,

viernes, 13 de octubre de 2023. 91-93. ISSN (versión electrónica): 1699-5198.

- Cortés L, et al. ID 297. ESTADO PSICOEMOCIONAL Y ESTILO DE VIDA COMO POSIBLES FACTORES DE RIESGO DE TRASTORNOS FUNCIONALES INTESTINALES, EN UN GRUPO DE ADULTOS (BOGOTÁ 2022-2023). Laura Marcela Ahumada-Ossa, Samantha Agudelo-Cañas, Elpidia Poveda-Espinosa, Paula Alejandra Ruiz-Aldana, Juan David Bello-Rodríguez. Rev. Nutr. Clin. Metab. 2023;6(3):82-101. Resúmenes Premio de investigación José Félix Patiño Restrepo 2023. e-ISSN 2619-3906 <https://doi.org/10.35454/rncm>
- Vergara-Alvira, Mayra Sofía, Ahumada-Ossa, Laura Marcela, & Poveda-Espinosa, Elpidia. (2022). Stress, depression, anxiety, and eating habits in people with irritable bowel syndrome. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 37(4), 369-381. Epub July 06, 2023. <https://doi.org/10.22516/25007440.899>
- **Formación a estudiantes del semillero de investigación:** formación académica-investigativa en la línea gastrointestinal del Semillero de Investigación de Compuestos bioactivos y su impacto en la salud humana (registro en Hermes 2907) de cinco estudiantes del pregrado del programa de Nutrición y Dietética y un estudiante del pregrado de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Se trabajó un componente general con sesiones concernientes a los fundamentos de investigación y las claves para realizar un artículo científico, un ensayo clínico, entre otros; además, un componente específico sobre trastornos funcionales intestinales. En este momento, nos encontramos realizando la escritura de dos artículos de tipo scoping review o revisión sistemática de alcance.

## 9. Conclusiones y recomendaciones

### 9.1 Conclusiones

- Las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados relacionados con salud intestinal y el sedentarismo no son factores de asociación para la presencia de trastornos funcionales intestinales, en un grupo de adultos de 18 a 60 años residentes de Bogotá.
- Existe una asociación con el sexo masculino, el puntaje de consumo de prebióticos y probióticos como factores protectores para FBD, y con el puntaje global DASS 21 (puntaje que agrupa condiciones de estrés, ansiedad y depresión) como factor de riesgo para la presencia de FBD.
- Las concentraciones séricas de vitamina D y serotonina no presentaron relación con los trastornos funcionales intestinales. No obstante, se identificó hipovitaminosis D en el 70,48% de los voluntarios.
- La presencia de ansiedad arrojó relación con valores elevados de serotonina sérica, siendo esta la condición psicoemocional más frecuente en la población de estudio. Entre tanto, los hábitos alimentarios y el estado de estrés y depresión de la población en estudio no mostraron relación con los valores de serotonina ni con la presencia de trastornos funcionales intestinales.
- No hubo relación de las concentraciones séricas de vitamina D con la falta de exposición a la luz solar ni con las fuentes dietéticas, tampoco con los trastornos funcionales intestinales.
- Las concentraciones de vitamina D no tuvieron asociación con el sedentarismo o realizar actividad física. Pero, dependiendo del nivel de actividad física por categorías (baja, moderada o alta) sí se estableció una asociación con el nivel de serotonina, encontrando concentraciones más altas cuando el nivel de actividad física es menor, sugiriendo que el ejercicio físico podría mantener las concentraciones séricas en niveles normales.
- Entre mayor sea el porcentaje de masa grasa corporal, mayor es la posibilidad de desarrollar FBD, mientras un mayor porcentaje de masa muscular es un posible factor protector de FBD.

- Se presentaron hábitos alimentarios inadecuados en el 92,77% de la muestra, el consumo de prebióticos y probióticos resultó como un posible factor protector frente a FBD, al igual que el consumo de fibra.
- Se resalta notoriamente cómo el componente psicoemocional es más influyente que los hábitos de alimentación e incluso la actividad física como factor de asociación para la presencia de trastornos funcionales intestinales (FBD).

## 9.2 Recomendaciones

- Se deben establecer estrategias de educación alimentaria y nutricional tanto en casos como en controles, considerando el porcentaje de la población estudiada con hábitos alimentarios inadecuados. Adicionalmente, se debe realizar énfasis en aumentar el consumo de fibra y de fuentes de probióticos y prebióticos con el fin de prevenir o manejar los FBD.
- Se debe dar prioridad a la relación de la coexistencia de estados psicoemocionales como ansiedad y en menor medida estrés y depresión, ya que su asociación es estadísticamente significativa con el desarrollo de FBD, incluso se podría proyectar su evaluación en niñez o adolescencia.
- Los resultados del presente estudio se podrán emplear como aporte para la formulación de estudios de intervención que permitan contribuir a establecer acciones preventivas y de manejo, frente a salud mental, insuficiencia de vitamina D y valores elevados de serotonina, al igual que hábitos alimentarios saludables (promoviendo el consumo de frutas, verduras, fibra, agua, prebióticos y probióticos). También, realizar estudios de casos y controles estrictos con emparejamiento de la muestra.
- Se requieren estudios representativos de este grupo poblacional que establezcan la prevalencia de la hipovitaminosis D, para establecer si se deben realizar acciones de prevención o manejo, considerando la edad de los participantes y las consecuencias de esta condición, especialmente en mujeres.
- Los resultados podrían contribuir para desarrollar medidas que promuevan la fortificación de alimentos con vitamina D, al igual que estrategias que promuevan las prácticas de consumo de fibra y probióticos enfocados en FBD, ya que varios autores comentan que por el efecto generalizado de los FBD en la población mundial, existe una necesidad urgente de desarrollar enfoques de manejo

novedosos coadyuvantes que brinden un alivio rápido y constante, con efectos secundarios mínimos a un costo asequible (25), los alimentos funcionales pueden ser una alternativa futura a estudiar (9).

- Se considera importante incluir el análisis de la microbiota fecal para buscar perfiles del número y composición de especies bacterianas que se asocien a disbiosis intestinal entre FBD y controles sanos; además del estudio de otros subproductos de la microbiota intestinal que puedan dar hallazgos sobre la relación eje intestino cerebro y la salud mental.
- Es relevante realizar la evaluación de cortisol sérico para tener un mejor análisis de la relación con el estrés y la ansiedad, junto con los valores de serotonina sérica. Además, se podría emplear la medición del metabolito inactivo de serotonina en orina para corroborar los valores.

# Anexos

## Anexo A. Pieza gráfica de difusión del estudio.

**Participa en un estudio sobre trastornos intestinales**

**Si cumples con los siguientes criterios:**

1. Vives en **Bogotá o municipios cercanos**.
2. Tienes entre **18 y 60 años de edad**.
3. **No** trabajas ni estudias en el área de la salud.

**Y también cumples con ALGUNO de los dos criterios ("4a" ó "4b"):**

**4a. Tienes o crees tener** estreñimiento y/o diarrea; síndrome de intestino irritable y/o distensión (hinchazón) abdominal.

**ó**

**4b. No presentas** dolor abdominal ni problemas con la defecación.

**\*Pueden participar personas externas a la Universidad.**  
**\*Tendrás beneficios por tu participación.**

Escanea el código QR si te interesa participar:



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**Comunícate al:**

Correo: [lmahumadao@unal.edu.co](mailto:lmahumadao@unal.edu.co)  
Número de celular: 3053355196  
Departamento de Nutrición Humana  
Maestría en Fisiología, Facultad de Medicina

### **Anexo B. Cuestionarios utilizados.**

Se encuentran como material suplementario los cuestionarios empleados en el presente trabajo:

- Criterios de participación: primer cuestionario con los filtros de criterios de inclusión y exclusión.
- Autodiagnóstico ROMA IV: cuestionario exclusivo para aquellas personas que por historia clínica o autodiagnóstico sabían o creían tener trastornos funcionales intestinales, pues al responder estas preguntas y posteriormente analizarlas con un algoritmo se determinaba realmente la presencia de diagnóstico de FBD (candidato para ser caso) o no.
- Formulario de variables principales: incluye frecuencia de consumo de alimentos como frutas, verduras, fibra, prebióticos, probióticos\* y agua, además de IPAQ, cuestionario de vitamina D y DASS21.
- \*Cuestionario para indagar el consumo de fármacos, además de prebióticos, probióticos con descriptores validados.

*La sección de material suplementario se encuentra en el siguiente enlace:*

<https://acrobat.adobe.com/id/urn:aaid:sc:VA6C2:5ae30df8-ab18-4a2d-8b95-44eca1cdcdf>

### **Anexo C. Consentimiento informado.**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

##### **I. INVITACIÓN PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:**

Estoy invitado/a a participar como voluntario en el estudio titulado “Serotonina, vitamina D, hábitos alimentarios y actividad física en trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos: estudio de casos - controles (Bogotá 2022-2023)”, liderado por Laura Marcela Ahumada, Nutricionista Dietista y estudiante de la Maestría en Fisiología con énfasis en investigación de la Universidad Nacional de Colombia. El propósito del estudio es establecer si algunas situaciones o hábitos considerados de riesgo generan trastornos funcionales intestinales.

Este documento me proporcionará la información necesaria para que pueda decidir si participo o no en la investigación. Por favor, lo leeré con detenimiento y realizaré todas las preguntas necesarias para mi entendimiento al investigador del estudio. Recordaré que no estoy obligado a participar y puedo retirarme en el momento en que así lo desee.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo en adultos de 18 a 60 años de la ciudad de Bogotá. Podré ser asignado al grupo de casos si presento diagnóstico positivo de trastornos funcionales intestinales (FBD) por criterios ROMA IV, o control si no cuento con dicho diagnóstico. Serán evaluadas serotonina y vitamina D, y proteína c reactiva a través de una muestra de sangre. Además de cuestionarios de consumo de fibra, hidratación, alimentos fermentados, actividad física (IPAQ) y estrés, ansiedad y depresión (DASS-21). El objetivo del estudio es determinar si las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados relacionados con salud intestinal y el sedentarismo son factores de riesgo asociados al desarrollo de trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de 18 a 60 años en Bogotá.

## PROCEDIMIENTOS

Si consiento en participar en el estudio, mis compromisos serán:

- Responderé las preguntas que me realicen los nutricionistas dietistas y/o estudiantes de Nutrición y Dietética.
- Diligenciaré los cuestionarios escala de Bristol, frecuencia de la deposición, estrés, ansiedad y depresión (DASS 21), además de un cuestionario estimado de vitamina D, frecuencia de consumo de alimentos y ejercicio físico (IPAQ).
- Asistiré presencialmente para la toma y registro de medidas corporales como el peso, la talla y la circunferencia de cintura, con las cuales se calculará el Índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa y masa muscular, grasa visceral y se dará un concepto sobre mi estado nutricional. Además, autorizo la extracción de muestras de sangre por venopunción. Sólo deberé asistir presencialmente en un único momento de la investigación y atenderé las citas programadas virtualmente, además de aceptar el contacto vía chat o telefónico.
- Si es mi deseo, podré participar de actividades educativas.

## CONFIDENCIALIDAD

La persona responsable de la investigación **Laura Marcela Ahumada Ossa**, me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones de resultados de este estudio y que mis datos personales serán manejados en forma confidencial, bajo la responsabilidad de la institución que realiza el estudio: **Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá**. Los datos serán tratados conforme lo sugiere la Ley de Protección de Datos Personales, **Ley 1581 de 2012 (Ley de Habeas Data)**, protegidos en una base de datos a la que solo tendrán acceso los investigadores principales del proyecto mediante una contraseña para acceder al archivo que solo se podrá usar con propósitos relacionados al análisis de los datos del proyecto en mención.



## **RIESGOS Y MOLESTIAS**

Los procedimientos de toma de peso, medición de la talla, bioimpedancia y la circunferencia de la cintura no tienen ningún riesgo para mi salud.

### **Riesgos por venopunción**

En el caso de la toma de muestra sanguínea, se puede desencadenar un leve dolor y ardor en el sitio de inserción de la aguja, que ceden en cuanto esta se retira. También existe el riesgo de un mínimo hematoma en la zona del pinchazo, por lo que será conveniente que después se realice presión sobre la zona puncionada para producir una mejora espontánea y/o con medidas locales como hielo inicialmente y paños de agua tibia en los días siguientes. Adicionalmente, náuseas, vómitos o desvanecimiento antes o durante el procedimiento.

## **BENEFICIOS**

El posible beneficio será conocer el estado nutricional. Además, recibiré de forma gratuita las recomendaciones generales para los trastornos funcionales intestinales los presento (casos) o de estilo de vida general en caso de ser participar como control.

Entiendo que mi participación en el estudio es **VOLUNTARIA** y no recibiré por mi colaboración ningún tipo de retribución económica de beneficio de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

## **RETIRO DEL ESTUDIO**

Entiendo que conservo mi derecho de retirarme del estudio en cualquier momento cuando así lo considere, sin que mi decisión afecte mi atención en salud o cualquier otra relación que tenga o pueda tener con la Universidad Nacional de Colombia.

## **PERSONAS PARA CONTACTAR**

El investigador responsable **Laura Marcela Ahumada Ossa** se ha comprometido a responder cualquier pregunta o a aclarar cualquier duda que pueda tener sobre mi participación en la investigación, sobre los procedimientos y actividades que se llevarán a cabo, los riesgos o beneficios, o cualquier otra situación relacionada con la investigación y mi participación en ella. El número telefónico del investigador responsable al cual me puedo comunicar en cualquier momento en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio es: No de celular: +57 3184276484 / +57 3053355196.

También puedo comunicarme con el profesional de apoyo, quien podrán ayudarme con cualquier inquietud que pueda tener, en el horario de lunes a viernes de 8:00 a.m. - 5:00 p.m.

## II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_ identificado con la CC/CE \_\_\_\_\_ reconozco y acepto que estoy participando de manera voluntaria en el estudio **“Serotonina, vitamina D, hábitos alimentarios y actividad física en trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos: estudio de casos - controles (Bogotá 2022-2023)”**, que pretende determinar si las concentraciones séricas alteradas de serotonina, vitamina D, los hábitos alimentarios inadecuados relacionados con salud intestinal y el sedentarismo son factores de riesgo asociados al desarrollo de trastornos funcionales intestinales en un grupo de adultos de 18 a 60 años que residan en Bogotá.

Acepto la toma de muestras de sangre, bioimpedancia (peso, talla, masa muscular, masa grasa, grasa visceral) y el diligenciamiento de la escala de Bristol, frecuencia de la deposición, estrés, ansiedad y depresión (DASS 21), además de un cuestionario estimado de vitamina D, frecuencia de consumo de alimentos y ejercicio físico (IPAQ). No omitiré información.

Además de utilizar la muestra de sangre para determinar las concentraciones de vitamina D, serotonina, proteína C reactiva, autorizo que las muestras de sangre puedan ser utilizadas para el análisis de otros indicadores bioquímicos: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Lugar \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Autorizo de manera voluntaria, previa, explícita, informada e inequívoca a la **Universidad Nacional de Colombia** para tratar mis datos personales de acuerdo con la Política de Tratamiento de Datos Personales.

La validez de este consentimiento es de un período de un año y medio contado a partir de la firma de este para participar en el proyecto de investigación \_\_\_\_\_ (día/mes/año).

_____ Nombre del participante	_____ Cédula de ciudadanía	_____ Firma	____/____/____ Fecha
----------------------------------	-------------------------------	----------------	-------------------------

_____ Nombre del investigador	_____ Cédula de ciudadanía	_____ Firma	____/____/____ Fecha
----------------------------------	-------------------------------	----------------	-------------------------

_____ Nombre del testigo 1	_____ Cédula de ciudadanía	_____ Firma	____/____/____ Fecha
-------------------------------	-------------------------------	----------------	-------------------------

**Anexo D. Complemento de pruebas estadísticas de la regresión múltiple.**

## 7.7.71.3 Evaluación de la multicolinealidad de la regresión logística.

Variable	VIF	SQRT VIF	Tolerancia	R-Squared
sex	1,17	1,08	0,8527	0,1473
edad	1,24	1,11	0,8069	0,1931
serotoina	1,09	1,04	0,921	0,079
vitamina_d	1,07	1,03	0,9361	0,0639
h_a	1,28	1,13	0,7797	0,2203
sed	1,19	1,09	0,8413	0,1587
puntaje_gobal_dass21	1,27	1,13	0,7877	0,212
puntaje_prob_preb	1,19	1,09	0,8429	0,1571
porcsem_fibra	1,37	1,17	0,7308	0,2692
<b>Mean VIF</b>	<b>1,21</b>			
		<b>Eigenval</b>	<b>Cond Index</b>	
1		6,6197	1	
2		1,1187	2,4326	
3		0,8521	2,7873	
4		0,503	3,6279	
5		0,3517	4,3383	
6		0,2688	4,9623	
7		0,1203	7,4169	
8		0,0904	8,5555	
9		0,0622	10,3164	
10		0,013	22,5621	
		<b>Número de condición</b>	<b>22,5621</b>	
Eigenvalues & Cond Index computed from scaled raw sscp (w/intercept)				
		<b>Determinante de la matriz</b>	<b>0,4276</b>	

Fuente: software estadístico STATA.

## 7.7.1.4 Especificación del modelo de regresión logística.

Iteration 0: log likelihood = -114,86959

Iteration 1: log likelihood = -85,933155

Iteration 2: log likelihood = -85,907929

Iteration 3: log likelihood = -85,907913

Iteration 4: log likelihood = -85,907913

Logistic regression

Number of obs = 166

LR chi2(2) = 57,92

Prob &gt; chi2 = 0

Log likelihood = -85,907913

Pseudo R2 = 0,2521

cct	Coef.	Std.Err.	z	P>z	[95%Conf	Interval]
_hat	1,005	0,164	6,140	0,000	0,684	1,327
_hatsq	0,032	0,109	0,290	0,773	-0,182	0,245
_cons	-0,042	0,237	-0,180	0,860	-0,507	0,423

Fuente: software estadístico STATA.

## 7.7.1.5 Prueba Hosmer-Lemeshow

**Logistic model for cct, goodness-of-fit test**

number of observations = 166

number of covariate patterns = 166

Pearson chi2(156) = 158,33

Prob &gt; chi2 = 0,4328

**Logistic model for cct, goodness-of-fit test****(Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)**

number of observations = 166

number of groups = 10

Hosmer-Lemeshow chi2(8) = 3,92

Prob &gt; chi2 = 0,8645

Fuente: software estadístico STATA.

## Bibliografía

1. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood [Internet]. 2021. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508521002687>
2. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet* [Internet]. 2020;396(10263):1664–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32115-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32115-2)
3. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*. 2017;29(4):1–9.
4. Barbalho SM, Goulart R de A, Araújo AC, Guiguer ÉL, Bechara MD. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 3;13(4):345–59.
5. Linsalata M, Riezzo G, Orlando A, D'attoma B, Prospero L, Tutino V, et al. The relationship between low serum vitamin d levels and altered intestinal barrier function in patients with ibs diarrhoea undergoing a long-term low-fodmap diet: Novel observations from a clinical trial. *Nutrients*. 2021 Mar 1;13(3):1–18.
6. Bruta K, Vanshika, Bhasin K, Bhawana. The role of serotonin and diet in the prevalence of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Transl Med Commun*. 2021 Dec;6(1).
7. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2021 Jan 1;21(1):44–52.
8. Dale HF, Jensen C, Hausken T, Hatlebakk JG, Brønstad I, Valeur J, et al. Effects of a Cod Protein Hydrolysate Supplement on Symptoms, Gut Integrity Markers and Fecal Fermentation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2019;11:1–13.

9. Harris LA, Cash BD, Moftah K, Franklin H. An Open-label, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of a Novel Probiotic Blend in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2022 May 1;56(5):444–51.
10. Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 552–66.
11. Wang R, Sun J, Li G, Zhang M, Niu T, Kang X, et al. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* MN-Gup on constipation and the composition of gut microbiota. *Benef Microbes*. 2021;12(1):31–42.
12. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Clinical practice guidelines: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Concept, diagnosis, and healthcare continuity. (Part 1 of 2). *Aten Primaria*. 2017 Jan 1;49(1):42–55.
13. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019 Apr 1;109(4):1098–111.
14. Ibrahim F, Stribling P. A 5ad dietary protocol for functional bowel disorders. *Nutrients*. 2019 Aug 1;11(8).
15. Li XR, Liu CJ, Tang XD, Zhang HM, Luo YY, Zhang L, et al. Gut Microbiota Alterations from Three-Strain Yogurt Formulation Treatments in Slow-Transit Constipation. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2020;2020.
16. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes*. 2018 May 4;9(3):236–51.
17. Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. Vol. 14, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 39–46.
18. Airaksinen K, Yeung N, Lyra A, Lahtinen SJ, Huttunen T, Shanahan F, et al. The effect of a probiotic blend on gastrointestinal symptoms in constipated patients: A double blind, randomised, placebo controlled 2-week trial. *Benef Microbes*. 2019;10(6):617–27.

19. Barbara G, Cremon C, Bellini M, Corsetti M, Di Nardo G, Falangone F, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome: Joint Consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), General Medicine (SIMG), Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP) and Pediatrics (SIP). *Digestive and Liver Disease*. 2023 Feb 1;55(2):187–207.
20. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Functional Gastrointestinal Disorders 2: Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1675–88.
21. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 865–77.
22. Mitselou A, Grammeniatis V, Varouktsi A, Papadatos SS, Katsanos K, Galani V. Proinflammatory cytokines in irritable bowel syndrome: A comparison with inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2020;18(1):115–20.
23. Paduano D, Cingolani A, Tanda E, Usai P. Effect of Three Diets (Low-FODMAP, Gluten-free and Balanced) on Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Health-Related Quality of Life. *Nutrients*. 2019;11(1566).
24. Abboud M, Rizk R, AlAnouti F, Papandreou D, Haidar S, Mahboub N. The Health Effects of Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Dec 30;13(1).
25. Zhang C, Zhang Y, Ma K, Wang G, Tang M, Wang R, et al. *Lactobacillus plantarum* Lp3a improves functional constipation: evidence from a human randomized clinical trial and animal model. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):316–316.
26. Martoni CJ, Evans M, Chow CET, Chan LS, Leyer G. Impact of a probiotic product on bowel habits and microbial profile in participants with functional constipation: A randomized controlled trial. *J Dig Dis*. 2019 Sep 1;20(9):435–46.
27. Williams CE, Williams EA, Corfe BM. Vitamin D status in irritable bowel syndrome and the impact of supplementation on symptoms: what do we know and what do we need to know? Vol. 72, *European Journal of Clinical Nutrition*. Nature Publishing Group; 2018. p. 1358–63.
28. Larson-Meyer DE, Douglas CS, Thomas JJ, Johnson EC, Barcal JN, Heller JE, et al. Validation of a vitamin D specific questionnaire to determine vitamin D status in athletes. *Nutrients*. 2019 Nov 1;11(11).

29. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 466–79.
30. Niño DA, Mora-Plazas M, Poveda E. Vitamina D, sus posibles efectos en la función inmune y la respuesta ante la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2021 Jul 15;4(3):73–97.
31. Vásquez-Awad D, Alberto Cano-Gutiérrez C, Gómez-Ortiz A, Ángel González M, Guzmán-Moreno R, Ignacio Martínez-Reyes J, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Med*. 2017;39(2):140–57.
32. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
33. Yomayusa González N, Herrera Méndez EM, Low Padilla E, Oliveros Velásquez JD, Mendivelso Duarte F, Gómez Gómez OV, et al. Recomendaciones para el uso racional de la prueba 25-hidroxivitamina D Resumen de política. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2019 Nov 22;6(2):179–92.
34. Palacios Ariza MA, Pinto Pinzón DA, Albarracín Acosta OJ, Alvis Botello JH, Céspedes Gaitán SX, Dorado Fuentes OD, et al. Consenso colombiano para el diagnóstico, tratamiento y prevención del déficit de vitamina D en población general y patologías específicas: Guía de práctica clínica [Internet]. *Revista Médica Sanitas*; 2023. Available from: <https://doi.org/10.26852/01234250.638>
35. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto colombiano de Bienestar familiar, Universidad Nacional de Colombia, Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de la situación Nutricional- ENSIN- 2015. 2015.
36. Welford RWD, Vercauteren M, Trébaul A, Cattaneo C, Eckert D, Garzotti M, et al. Serotonin biosynthesis as a predictive marker of serotonin pharmacodynamics and disease-induced dysregulation. *Sci Rep*. 2016 Jul 21;6.
37. Cao H, Liu X, An Y, Zhou G, Liu Y, Xu M, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
38. S Athar. Serotonin and Tryptophan. In: *Encyclopedia of Movement Disorders*. Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA: Elsevier; 2010.
39. Hanel V, Schalla MA, Stengel A. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in patients with eating disorders - a systematic review. Vol. 29, *European Eating Disorders Review*. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 692–719.



40. Israelyan N, Margolis KG. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. Vol. 132, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2018. p. 1–6.
41. Moroianu LA, Cecilia C, Ardeleanu V, Pantea Stoian A, Cristescu V, Barbu RE, et al. Clinical Study of Serum Serotonin as a Screening Marker for Anxiety and Depression in Patients with Type 2 Diabetes. *Medicina (B Aires)*. 2022 May 11;58(5):652.
42. Janus T, Korbali U, Żukowski M, Lewosiuk A, Koper K, Żukowska A, et al. Histamine and Serotonin Levels in Bone Marrow Stem Cells Niche as Potential Biomarkers of Systemic Mastocytosis and Myeloproliferative Disorders. *Stem Cell Rev Rep*. 2023 Apr 1;19(3):807–16.
43. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Treatment (Part 2 of 2). *Aten Primaria*. 2017 Mar 1;49(3):177–94.
44. Huo J, Wu L, Lv J, Cao H, Gao Q. Effect of fruit intake on functional constipation: A systematic review and meta-analysis of randomized and crossover studies. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Oct 6;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.1018502/full>
45. Cozma-Petrut A, Loghin F, Miere D, Dumitrascu DL. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3771–83.
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG61]. 2018;1–22. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/irritable-bowel-syndrome-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-975562917829%0Ahttps://www.nice.org.uk/guidance/cg61>
47. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O’Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(5).
48. Rincón RA, Grillo CF, Rodríguez A, Concha A, Costa V, Gómez AA, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del estreñimiento crónico funcional en población adulta. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;30:57–66.
49. Del Toro-Barbosa M, Hurtado-Romero A, Garcia-Amezquita LE, García-Cayuela T. Psychobiotics: Mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–31.

50. Aslam H, Mohebbi M, Ruusunen A, Dawson SL, Williams LJ, Berk M, et al. Associations between dairy consumption and constipation in adults: A cross-sectional study. *Nutr Health*. 2022 Mar 1;28(1):31–9.
51. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios. 2020. 1–24 p.
52. (WHO) World Health Organization. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010. 1–58 p.
53. Guzel T, Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
54. van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: How central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016 May 1;150(6):1355-1367.e2.
55. Alvarado J, R WO, Andrés M, Santos J, B PAR, L GAP, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable en población adulta. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. 2015;Guías de p.
56. Alammar N, Stein E. Irritable Bowel Syndrome: What Treatments Really Work. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2019;103(1):137–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.006>
57. Adriani A, Ribaldone DG, Astegiano M, Durazzo M, Saracco GM, Pellicano R. Irritable bowel syndrome : the clinical approach. *Panminerva Med*. 2018;60(4):213–22.
58. Fakhoury HMA, Kvietys PR, AlKattan W, Anouti F Al, Elahi MA, Karras SN, et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. Vol. 200, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Elsevier Ltd; 2020.
59. Sociedad de Agricultores de Colombia (SAC). Así es la hortofruticultura nacional. *Revista Nacional de Agricultura* [Internet]. 2021;Edición 1018(Septiembre):1–8. Available from: <https://sac.org.co/asi-es-la-hortofruticultura-nacional/>
60. Austin PC, Steyerberg EW. Events per variable (EPV) and the relative performance of different strategies for estimating the out-of-sample validity of logistic regression models. *Stat Methods Med Res*. 2017 Apr 1;26(2):796–808.
61. Radovanovic-dinic B, Tesic-rajkovic S, Grgov S, Petrovic G, Zivkovic V. Irritable bowel syndrome – from etiopathogenesis to therapy. 2018;162(1):1–9.

62. Farmer AD. Irritable bowel syndrome Key points. *Medicine* [Internet]. 2019;(Figure 1):3–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.03.009>
63. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Primary Care Clinics in Office Practice* [Internet]. 2017;44(4):655–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.009>
64. Sebastián Domingo JJ. Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(10):464–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.020>
65. Capili B, Anastasi JK, Chang M. Addressing the Role of Food in Irritable Bowel Syndrome Symptom Management. *TJNP: The Journal for Nurse Practitioners* [Internet]. 2016;12(5):324–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2015.12.007>
66. Bonfrate L, Portincasa P, Ballou S, de Bari O, Lembo A. Irritable bowel syndrome and diet. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(1):11–9.
67. Sara Lucía Pareja Sierra, Elena Roura Carvajal RMV y AAC. *Nutrición Hospitalaria*. Nutr Hosp. 2018;35:121–9.
68. Escobar JS, Klotz B, Valdes BE, Agudelo GM. The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiol*. 2015;14(1):1–14.
69. Gajdos P, Román N, Tóth-Király I, Rigó A. Functional gastrointestinal symptoms and increased risk for orthorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders*. 2022 Apr 1;27(3):1113–21.
70. Roman Francisca, Santibañez Patricia. Uso de las Escalas de Depresión Ansiedad Estrés (DASS-21) como Instrumento de Tamizaje en Jóvenes con Problemas Clínicos. *ACTA DE INVESTIGACIÓN PSICOLÓGICA* . 2016;6(1):2325–36.
71. Carrera Y. Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). *Revista Enfermería del Trabajo*. 2017;7(11):49–54.
72. Rijnaarts I, de Roos N, Zoetendal EG, de Wit N, Witteman BJM. Development and validation of the FiberScreen: A short questionnaire to screen fibre intake in adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2021 Dec 1;34(6):969–80.
73. Rollet M, Bohn T, Vahid F. Association between Dietary Factors and Constipation in Adults Living in Luxembourg and Taking Part in the ORISCAV-LUX 2 Survey. *Nutrients*. 2022 Jan 1;14(1).

74. Prada Gómez GE, Herrán Falla ÓF, Oróstegui Prada SA. Atlas fotográfico de porciones para cuantificar el consumo de alimentos y nutrientes en Santander, Colombia. Primera edición 2011. Universidad Industrial de Santander (UIS), editor. Vol. I. Bucaramanga, Colombia: Universidad Industrial de Santander; 2011. 1–143 p.
75. Parhizgar N, Azadyekta M, Parhizgar P. Validity and Reliability Assessments of a 16-item Food Frequency Questionnaire as a Probiotic and Prebiotic Consumption Scale in People Aged 20 to 40 Years in Tehran. *Nutrition and Food Sciences Research* [Internet]. 2021 Mar 1;8(2):35–42. Available from: <http://nfsr.sbmu.ac.ir/article-1-446-en.html>
76. Palsson OS, Whitehead WE, Van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology*. 2016 May 1;150(6):1481–91.
77. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2465 de 2016. República de Colombia Colombia; Jun 14, 2016 p. 1–47.
78. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar ICBF, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura F. Guías Alimentarias Basadas en Alimentos para la población Colombiana mayor de 2 años [Internet]. Vol. 49, Documento técnico. 2015. 314 p. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SNA/guia-s-alimentarias-basadas-en-alimentos.pdf>
79. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3803 de 2016. República de Colombia 2016 p. 1–26.
80. Ruiz F, Garcia M. DASS-21. ClinikLab Laboratorio de psicología clínica. (2):1–2.
81. Puga JL, García García J. Eventos por Variable en Regresión Logística y Redes Bayesianas para Predecir Actitudes Emprendedoras. Vol. 16, Revista Electrónica de Metodología Aplicada. 2011.
82. Sabbagh LC, William Otero Regino. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable en población adulta. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;1–32.
83. Kim YS, Kim N. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct 1;24(4):544–58.
84. Narayanan SP, Anderson B, Bharucha AE. Sex- and Gender-Related Differences in Common Functional Gastroenterologic Disorders. Vol. 96, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2021. p. 1071–89.

85. Emerenziani S, Guarino MPL, Asensio LMT, Altomare A, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
86. Mc Gettigan N, Hanley M, Skelly F, Dowling J, Dunne R, Morrin MM, et al. Impact of a physician-led exercise programme on quality of life, muscle mass and clinical response in inflammatory bowel disease patients during induction with disease-modifying therapy: a study protocol. *BMJ Open Gastro* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 12];9:959. Available from: <http://bmjopengastro.bmj.com/>
87. Martínez-Torres J, Lizarazo MAB, Malpica PAC, Escobar-Velásquez KD, Suárez LSC, Moreno-Bayona JA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and associated factors in Colombian women in 2015. *Nutr Hosp*. 2022 Jul 1;39(4):843–51.
88. Vargas H, Mera A, Pinzón Fernández M, Agredo V. Vitamin D nutritional status in the adult population in Colombia – An analytical cross-sectional study. *Heliyon*. 2020 Feb 1;6(2).
89. Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Benefits and Risks of Sun Exposure to Maintain Adequate Vitamin D Levels. *Cureus* [Internet]. 2023 May 5 [cited 2023 Nov 28];15(5). Available from: </pmc/articles/PMC10239563/>
90. Zhang J, Cao ZB. Exercise: A Possibly Effective Way to Improve Vitamin D Nutritional Status. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
91. Barandouzi ZA, Lee J, del Carmen Rosas M, Chen J, Henderson WA, Starkweather AR, et al. Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
92. Linsalata M, Prospero L, Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Ignazzi A, et al. Somatization is associated with altered serum levels of vitamin D, serotonin, and brain-derived neurotrophic factor in patients with predominant diarrhea irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*. 2023 Mar 1;35(3).
93. Obermanns J, Krawczyk E, Juckel G, Emons B. Analysis of cytokine levels, T regulatory cells and serotonin content in patients with depression. *European Journal of Neuroscience*. 2021 May 1;53(10):3476–89.
94. Ogłodek EA. Changes in the Serum Concentration Levels of Serotonin, Tryptophan and Cortisol among Stress-Resilient and Stress-Susceptible Individuals after Experiencing Traumatic Stress. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 1;19(24).

95. Vahora IS, Tsouklidis N, Kumar R, Soni R, Khan S. How Serotonin Level Fluctuation Affects the Effectiveness of Treatment in Irritable Bowel Syndrome. *Cureus*. 2020 Aug 19;
96. Illesca-Matus R, Ardiles NM, Munoz F, Moya PR. Implications of Physical Exercise on Episodic Memory and Anxiety: The Role of the Serotonergic System. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jul 12;24(14):11372. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/14/11372>
97. Kaur H, Bose C, Mande SS. Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Front Neurosci*. 2019 Dec 18;13.
98. Gajdos P, Román N, Tóth-Király I, Rigó A. Functional gastrointestinal symptoms and increased risk for orthorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders*. 2022 Apr 1;27(3):1113–21.
99. Grozić A, Coker K, Dussik CM, Sabir MS, Sabir Z, Bradley A, et al. Identification of putative transcriptomic biomarkers in irritable bowel syndrome (IBS): Differential gene expression and regulation of TPH1 and SERT by vitamin D. *PLoS One*. 2022 Oct 1;17(10 October).
100. Manterola C, Otzen T. Bias in Clinical Research. *International Journal of Morphology*. 2015;33(3):1156–64.