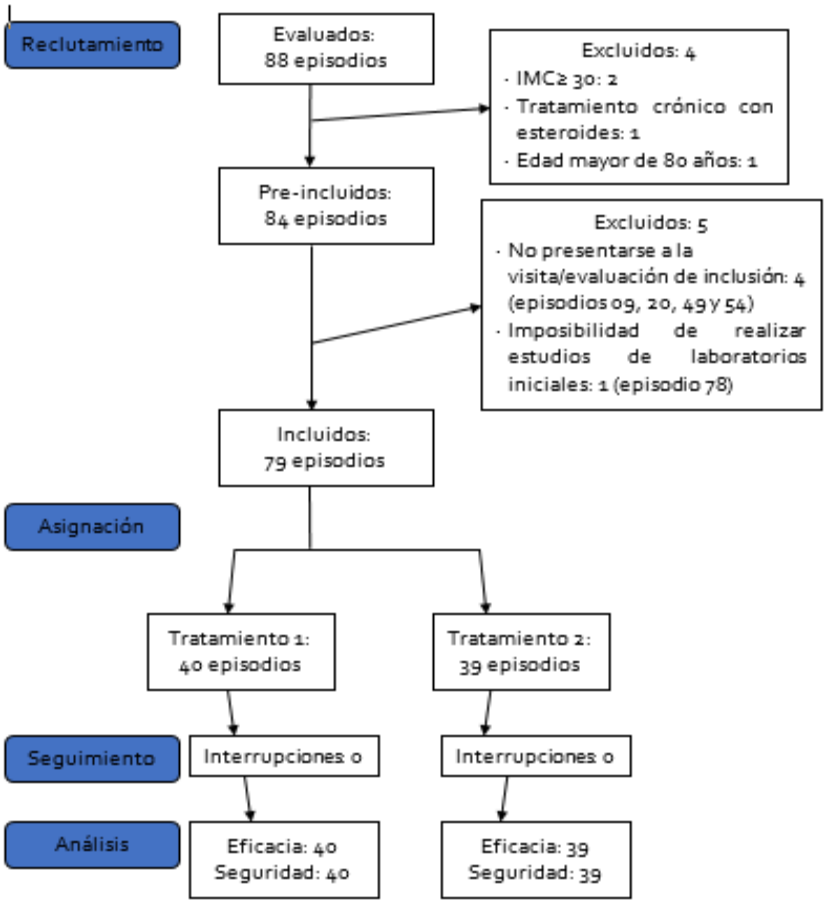
Reporte Resumido de los Resultados del Ensayo Clínico

DATOS GENERALES DEL ESTUDIO

Código del RPCEC	RPCEC00000294
Título abreviado del estudio	Colilen IBS- Síndrome del Intestino Irritable-adultos-Fase III
Título completo del estudio	Ensayo clínico fase III, prospectivo, aleatorizado, de superioridad, para evaluar la eficacia y seguridad del Colilen IBS vs placebo en el Síndrome del Intestino Irritable
Descripción de las intervenciones	Grupo I (Experimental) - Colilen IBS (lote A): 2 cápsulas de 587 mg por vía oral tres veces al día, entre 30 minutos y 2 horas antes de las comidas, por 12 semanas. Grupo II (Control)- Placebo: 2 cápsulas por vía oral tres veces al día, entre 30 minutos y 2 horas antes de las comidas, por 12 semanas.

FLUJO DE PARTICIPANTES



DATOS BASALES

Las características basales están reportadas para los 79 episodios incluidos en el estudio, con una similar distribución entre los tratamientos. En ambos grupos predominó la inclusión de mujeres, el SII tipo diarreas y la gravedad inicial del SII grave.

El promedio de edad de los pacientes, al momento de evaluarse el episodio que se incluía, fue de 53 años en el grupo aleatorizado a Colilen IBS y 52.7 años en los del grupo placebo. La media de tiempo de diagnóstico fue de 5,1 años y 4,2 años, respectivamente.

Asimismo, prevaleció el no cumplimiento de las recomendaciones dietéticas, el antecedente de padecer enfermedades crónicas y el no uso crónico de antidepresivos y/o esteroides, y terapia de rescate al momento de la inclusión.

De acuerdo al examen físico inicial realizado a los pacientes a los que afectaban los episodios incluidos, estos, en general, eran normopeso.

Características de los episodios de SII evaluados por grupo de tratamiento.

		Colilen IBS N=40		Placebo N=39	
		n	%	n	%
Sexo	Masculino	3	7,5	5	12,8
	Femenino	37	92,5	34	87,2
Edad	Media (DE)	53 (15.4)		52.7 (11.9)	
	Mediana(P25; 75)	57 (43 -66)		54 (45 -63)	
	min; máx.	(23 -71)		(27 -71)	
Tiempo al diagnóstico (años)	Media (DE)	5.1 (7)		4.2 (5.5)	
	Mediana(P25; 75)	3 (1 -5)		3 (1 -4)	
	min; máx.	(0; 34)		(0; 32)	
Tipo SII	SII_E	6	15,0	7	17,9
	SII_D	23	57,5	22	56,4

		Colilen IBS N=40		Placebo N=39	
		n	%	n	%
	SII_M	6	15,0	6	15,4
	SII_NC	5	12,5	4	10,3
Gravedad inicial	Moderada	7	17,5	8	20,5
	Grave	33	82,5	31	79,5
Puntaje total IBS-SSS al inicio	Media (DE)	395 (83)		385 (82)	
	Mediana (P25; 75)	408 (325 -463)		385 (310 -450)	
	min; máx.	(210; 499)		(190; 500)	
Uso de antidepresivo	Sí	3	7,5	2	5,1
	No	37	92,5	37	94,9
Cumple recomendaciones dietéticas al inicio	Si	6	15,0	6	15,4
	No	34	85,0	33	84,6
Consumo de yogurt a la inclusión	Si	15	37,5	14	35,9
	No	25	62,5	25	64,1
Tratamiento esteroideo crónico a la inclusión	Si	2	5,0	0	0,0
	No	38	95,0	39	100,0
Uso de terapia de rescate	Si	0	0, 0	2	5, 1
	No	40	100, 0	37	94, 9
Antecedentes de enfermedad crónica	Si	38	95,0	33	84,6
	No	2	5,0	6	15,4

RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

a) Variables primarias

- **Porcentaje de reducción de la puntuación del cuestionario IBS-SS (Francis)**: Se evaluó el porcentaje de reducción de la puntuación del cuestionario Irritable Bowel Syndrome Severity Score-IBSSS (Francis) al final del tratamiento respecto al valor basal. Tiempo de medición: basal, semanas 2, 4, 12 y semana 14 (seguimiento).

Atendiendo al valor del puntaje total del cuestionario, luego de 12 semanas de tratamiento (V3), se consideró paciente respondedor aquel que mostró una reducción de 30 % o más del puntaje global del cuestionario, respecto al valor basal (V0). No respondedor, aquel, que luego de 12 semanas de tratamiento (V3), mostró una reducción menor de 30 % en el puntaje global del cuestionario IBS-SSS (Francis), respecto al valor basal (V0).

El análisis realizado en los 79 episodios aleatorizados mostró, después de 12 semanas de tratamiento, que los porcentajes de respuesta son más altos en el grupo Colilen IBS, con una tasa de respuesta del 75 % (30/40 episodios), frente al 48,7 % (19/39 episodios) en el grupo placebo.

Resumen descriptivo y analítico de la frecuencia de episodios según criterio de respuesta: Reducción ≥ 30% del IBS-SSS respecto al valor basal, por grupos y en las semanas del estudio.

Semana del estudio/Criterios de respuesta		Colilen IBS N =40		Placebo N=39		Diferencia $\hat{\pi}_1 - \hat{\pi}_2$ (IC95%) [&] P*
		n	%	n	%	
Semana 0-2	Si	24	60,0%	17	43,6%	16.4% (-5.6; 37.8)
	No	16	40,0%	22	56,4%	
Semana 0-4	Si	33	82,5%	21	53,8%	28.7% (8.3; 47,7)
	No	7	17,5%	18	46,2%	
Semana 0-12	Si	30	75,0%	19	48,7%	26.3% (2.4; 43.9) p=0.016
	No	10	25,0%	20	51,3%	
Semana 0-14	Si	30	75,0%	19	48,7%	26.3% 2.4; 43.9
	No	10	25,0%	20	51,3%	

b) Variables secundarias

- **Reducción de la puntuación del cuestionario IBS-SSS (Francis)**: Se evaluó la diferencia del valor total del cuestionario IBS-SSS (Francis) obtenido en la evaluación al finalizar las 12 semanas de tratamiento, respecto al valor basal. Tiempo de medición: basal, semanas 2, 4, 12 y semana 14 (seguimiento).

Una reducción de al menos 50 puntos en la puntuación total se consideró para la evaluación de este criterio secundario de valoración de eficacia.

En el grupo de tratamiento con Colilen IBS, la frecuencia de episodios con esa respuesta fue alta. En la semana 2, se evidenció en el 85% de los episodios aleatorizados a ese tratamiento (34/40), y se mantuvo en valores superiores al 80% en todas les evaluaciones posteriores. En particular, después de 12 semanas de tratamiento, el 82,5 % de los episodios tratados con Colilen IBS presentó una reducción de al menos 50 puntos en la puntuación total del IBS-SSS con respecto al valor basal. Mientras que, en el grupo que recibió el placebo, la frecuencia de respuestas en la semana 2 fue 64.1% (25/39), en la semana 4 tuvo un máximo de 79,5%, y posteriormente, disminuyó a 71,8% a las 12 semanas. La diferencia entre los grupos a las 12 semanas fue de 10.7%, (IC 95%: -8.1; 29.0; p=0,257).

Resumen descriptivo y analítico de la frecuencia de episodios según criterio de respuesta Diferencia absoluta ≥ 50 puntos del IBS-SSS respecto al valor basal, por grupos y en las semanas del estudio.

Semana del estudio/Criterios de respuesta		Tratamiento1 N =40		Tratamiento 2 N=39		Diferencia $\hat{\pi}_1 - \hat{\pi}_2$ (IC95%) [&] P*
		n	%	n	%	
Semana 0-2	Si	34	85,0%	25	64,1%	20.9%
	No	6	15,0%	14	35,9%	1.5; 39.3
Semana 0-4	Si	33	82,5%	31	79,5%	3.0%
	No	7	17,5%	8	20,5%	-14.6; 20.5
Semana 0-12	Si	33	82,5%	28	71,8%	10.7% (-8.1; 29.0) p=0.257
	No	7	17,5%	11	28,2%	
Semana 0-14	Si	32	80,0%	25	64,1%	15.9%
	No	8	20,0%	14	35,9%	-4.1; 35.2

➢ **Mejoría de la gravedad del síndrome de intestino irritable:** La gravedad del SII se evaluó utilizando la clasificación de la gravedad del SII que se define según el puntaje total de la escala en:

- normal: entre 0 - < 75
- leve: entre ≥ 75 - < 175
- moderado: entre ≥ 175 - ≤ 300
- grave: > 300

Se consideró mejoría de la Gravedad, si en la semana 12 disminuyó en al menos un nivel la clasificación de gravedad inicial.

Al inicio del estudio, en ambos grupos se observó una prevalencia de episodios clasificados como graves. A partir de la segunda semana de tratamiento, se observó en ambos grupos una mejoría de la gravedad, con la aparición de episodios clasificados en las categorías «normal» y «leve». En el grupo tratado con Colilen IBS, el porcentaje de episodios incluidos en estas categorías fue superior al observado en el grupo tratado con placebo.

En la semana 12, en el grupo tratado con Colilen IBS, los porcentajes de episodios clasificados en las categorías normal, leve, moderada y grave (> 300 puntos) fueron

del 45 %, 20 %, 20 % y 15 %, respectivamente, mientras que, en el grupo tratado con placebo, los porcentajes correspondientes fueron del 25,6 %, 12,8 %, 25,6 % y 35,9 %.

En el grupo Colilen IBS, se observaron porcentajes más elevados de episodios en las categorías de menor gravedad (normal y leve). En cambio, en el grupo placebo se observaron porcentajes más elevados en las categorías de mayor gravedad (moderada y grave). El análisis estadístico de esta variable indicó un efecto superior de Colilen IBS con respecto al placebo en la mejora de la gravedad.

En ambos grupos de tratamiento se observó una mejoría progresiva a lo largo del tiempo.

Frecuencia de episodios según categorías de gravedad del SII por grupos y momentos evaluados.

Gravedad del SII (categorías IBS-SSS)		Colilen IBS N=40		Placebo N=39		*p valor
		n	%	n	%	
Inicio	Moderado	7	17,5%	8	20,5%	0,733
	Grave	33	82,5%	31	79,5%	
Semana 2	Normal	4	10,0%	4	10,3%	0.249
	Leve	14	35,0%	9	23,1%	
	Moderado	10	25,0%	6	15,4%	
	Grave	12	30,0%	20	51,3%	
Semana 4	Normal	12	30,0%	10	25,6%	0.162
	Leve	12	30,0%	6	15,4%	
	Moderado	9	22,5%	8	20,5%	
	Grave	7	17,5%	15	38,5%	
Semana 12	Normal	18	45,0%	10	25,6%	0.094
	Leve	8	20,0%	5	12,8%	
	Moderado	8	20,0%	10	25,6%	
	Grave	6	15,0%	14	35,9%	
Semana 14	Normal	12	30,0%	9	23,1%	0.153
	Leve	11	27,5%	8	20,5%	
	Moderado	9	22,5%	5	12,8%	
	Grave	8	20,0%	17	43,6%	

En relación a la distribución de los episodios según la variación individual con respecto al valor basal, clasificada como mejoría, estabilidad o empeoramiento en función del cambio de al menos una categoría de gravedad en cada momento de

evaluación, se observó durante todo el estudio una mayor mejoría en el grupo Colilen IBS que en el grupo placebo. La mejoría se definió como una reducción de al menos una categoría con respecto a la clasificación basal de la gravedad del SII. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas en los tres momentos de evaluación: semanas 2, 4 y 12 (valores de p = 0,037; 0,025 y 0,044, respectivamente). Durante el período de seguimiento posterior a la finalización del tratamiento, en la semana 14, el porcentaje de episodios que mostraron una mejoría fue superior entre los tratados con Colilen IBS que, entre los tratados con placebo, aunque la diferencia entre los grupos no alcanzó significación estadística.

Frecuencia de respuesta dado por el cambio de categorías de gravedad respecto al momento basal, por grupos y evaluación de la diferencia de esa respuesta entre grupos, en los momentos del estudio.

Mejoría de la Gravedad		Colilen IBS N=40		Placebo N=39		Comparación entre grupos p*
		n	%	n	%	
Semana 2 vs basal	Mejora	26	65,0%	16	41,0%	p=0.037
	Igual	13	32,5%	23	59,0%	
	Empeora	1	2,5%	0	0,0%	
Semana 4 vs basal	Mejora	33	82,5%	23	59,0%	p=0.025
	Igual	5	12,5%	15	38,5%	
	Empeora	2	5,0%	1	2,6%	
Semana 12 vs basal	Mejora	32	82,1%	24	61,5%	p=0.044
	Igual	7	17,9%	15	38,5%	
Semana 14 vs basal	Mejora	30	75,0%	22	56,4%	p=0.082
	Igual	10	25,0%	17	43,6%	

El porcentaje de episodios con mejoría del SII a las 12 semanas de tratamiento, considerando la comparación mejoría frente a ausencia de mejoría (estabilidad o empeoramiento), fue del 82,1 % en el grupo Colilen IBS (32 de 40 episodios) y del 61,5 % en el grupo placebo (24 de 39 episodios).

- **Intensidad del dolor:** Se determinó la diferencia entre los valores otorgados a esta variable en cada evaluación del cuestionario IBS-SSS con respecto al valor basal. Tiempo de medición: basal, semanas 2, 4, 12 y semana 14 (seguimiento).

Al inicio del estudio, los valores medios de la puntuación relativa a la intensidad del dolor eran similares en ambos grupos. La variación intragrupo con respecto al valor basal, evidenció una reducción del dolor mayor en el grupo Colilen IBS que en el grupo placebo en todos los momentos de evaluación, con una diferencia entre los grupos estadísticamente significativa a partir de la semana 4 (p = 0,021).

En la semana 12, la reducción media fue de −51,1 puntos (IC del 95 %: −64,4; −37,8) en el grupo Colilen IBS y de −27,4 puntos (IC del 95 %: −41,7; −13,2) en el grupo placebo. La diferencia media entre los grupos fue de −23,7 puntos, estadísticamente significativa (IC del 95 %: −42,9; −4,5; p = 0,016).

Descripción y evaluación del cambio del puntaje de Intensidad del dolor por grupos y momentos.

Variable intensidad del dolor en los momentos evaluados		Colilen IBS N=40	Placebo N=39	Dif μ1-μ2 (IC 95%), p*
Basal	n	40	39	
	Media (DE)	75 (20.1)	73.5 (24.3)	
	Mediana (p25;	80 (57.5 -90)	80 (50 -98)	
	(Min; Max)	(30; 100)	(10; 100)	
2 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	40.3 (35.1)	50.5 (35.9)	
	Mediana (p25;	40 (0 -70)	60 (10 -80)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$ *Dif* μ2-μ0 (IC 95%)		-34.7 (-46.7; -22.7)	-23 (-35.2; -10.8)	-11.7 (-28.5; 5.1)
4 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	23.1 (32.8)	42.6 (36.8)	
	Mediana (p25;	0 (0 -45)	50 (0 -70)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$ *Dif* μ4-μ0 (IC 95%)		-51.8 (-64.8; -38.9)	-30.9 (-43.3; -	-20.9 (-38.6; -3.3)
12 semanas	n	39	39	
	Media (DE)	24 (33.5)	46.1 (41.1)	
	Mediana (p25;	0 (0 -50)	50 (0 -90)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$ *Dif* μ12-μ0 (IC 95%)		-51.1 (-64.4; -37.8)	-27.4 (-41.7; -13.2)	-23.7 (-42.9; -4.5)
14 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	30.4 (36.1)	45 (41.8)	
	Mediana (p25;p75)	20 (0 -55)	40 (0 -90)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$ *Dif* μ14-μ0 (IC 95%)		-44.6 (-57.9; -31.3)	-28.5 (-41.7; -15.3)	-16 (-34.5;2.4)

➢ **Intensidad de la distensión abdominal:** Se determinó la diferencia entre los valores otorgados a esta variable en cada evaluación del cuestionario IBS-SSS con respecto al valor basal. Tiempo de medición: basal, semanas 2, 4, 12 y semana 14 (seguimiento)

Al inicio del estudio, las puntuaciones medias diferían entre los grupos de tratamiento. El grupo tratado con Colilen IBS presentaba valores medios más elevados que el grupo tratado con placebo: media (DE) de 77,0 (29,2) y 56,3 (33,9),

respectivamente. En cuanto a la variación intragrupo con respecto al valor basal, la reducción de la distensión abdominal fue mayor en el grupo Colilen IBS que en el grupo placebo en todos los momentos de evaluación, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos desde la semana 2. En la semana 12, la reducción media fue de −54,8 puntos (IC del 95 %: −67,1; −42,5) en el grupo Colilen IBS y de −12,3 puntos (IC del 95 %: −24,0; −0,6) en el grupo placebo. La diferencia media entre los grupos fue de −42,5 puntos y resultó estadísticamente significativa (IC del 95 %: −59,2; −25,8; $p < 0,001$).

Descripción y evaluación del cambio del puntaje de Distensión abdominal, por grupos y momentos.

Variable distensión abdominal en los momentos evaluados		Colilen IBS N=40	Placebo N=39	Dif μ1-μ2 (IC 95%), p*
Basal	n	40	39	
	*Media (DE)	77.0 (29.2)	56.3 (33.9)	
	Mediana (p25; p75)	90 (65 -100)	50 (30 -80)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
2 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	44 (34.9)	44.2 (38.8)	
	Mediana (p25; p75)	45 (5 -75)	50 (0 -80)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ2-μ0 (IC 95%)		-33 (-42.9; -23.1)	-12.1 (-24.5; 0.4)	-20.9 (-36.6; -5.3) 0.009
4 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	36.6 (34.7)	41 (36.3)	
	Mediana (p25; p75)	30 (0 -65)	50 (0 -70)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ4-μ0 (IC 95%)		-40.3 (-52.6; -28.0)	-15.3 (-27.7; -2.9)	-25 (-42.2; -7.8) 0.005
Variable distensión abdominal en los momentos evaluados		Colilen IBS N=40	Placebo N=39	Dif μ1-μ2 (IC 95%), p*
12 semanas	n	39	39	
	Media (DE)	24.1 (34.3)	44 (43)	
	Mediana (p25; p75)	10 (0 -40)	40 (0 -90)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ12-μ0 (IC 95%)		-54.8 (-67.1; -42.5)	-12.3 (-24; -0.6)	-42.5 (-59.2; -25.8) 0.000
14 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	28 (37)	43.5 (44)	
	Mediana (p25;p75)	10 (0 -60)	50 (0 -100)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ14-μ0 (IC 95%)		-49.0 (-61.2; -36.7)	-12.8 (-25.2; -0.4)	-36.1 (-53.2; -19) 0.000

Cambios en el hábito intestinal: Se determinó el grado de insatisfacción que el paciente tuvo en relación a su hábito intestinal a través de la diferencia entre los valores otorgados a esta variable en cada evaluación del cuestionario IBS-SSS con respecto al valor basal. Se recogió, adicionalmente, en la última semana del tratamiento en estudio, la información relacionada al número de deposiciones y consistencia de las mismas y se comparó dicho valor con el recogido durante la

última semana del periodo de preinclusión. La consistencia de las deposiciones se registró mediante la Escala de deposiciones de Bristol.

En la evaluación basal, las puntuaciones medias fueron similares en ambos grupos de tratamiento. En cuanto a la variación intragrupo con respecto al valor basal, la reducción de la insatisfacción con el hábito intestinal fue mayor en el grupo Colilen IBS que en el grupo placebo en todos los momentos de evaluación. En la semana 12, la reducción media fue de −54,4 puntos (IC del 95 %: −66,2; −42,5) en el grupo Colilen IBS y de −28,7 puntos (IC del 95 %: −40,1; −17,2) en el grupo placebo. La diferencia media entre los grupos fue de −25,7 puntos y resultó estadísticamente significativa (IC del 95 %: −42,0; −9,5; p = 0,002).

Descripción y evaluación del cambio del puntaje de Insatisfacción con el funcionamiento intestinal, por grupos y momentos.

Variable Insatisfacción en los		Colilen IBS	Placebo	Dif μ1-μ2
Basal	n	40	39	
	Media (DE)	90.25 (16.1)	89.7 (18.1)	
	Mediana (p25;	100 (80 -100)	100 (80 -100)	
	(Min; Max)	(50; 100)	(30; 100)	
2 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	55.6 (31.1)	66.8 (31.6)	
	Mediana (p25;	55 (30 -80)	80 (50 -90)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ2-μ0 (IC 95%)		-34.6 (-44.5; -	-22.9 (-33.2; -	-11.7 (-25.7; 2.3)
4 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	49.5 (34.5)	55.8 (37.9)	
	Mediana (p25;	50 (15 -80)	65 (10 -90)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ4-μ0 (IC 95%)		-40.8 (-51.4; -	-33.9 (-45.6; -	-6.8 (-22.3; 8.8)
12 semanas	n	39	39	
	Media (DE)	35.6 (35.3)	61.1 (36.5)	
	Mediana (p25;	30 (0 -50)	60 (40 -100)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ12-μ0 (IC 95%)		-54.4 (-66.2; -	-28.7 (-40.1; -	-25.7 (-42; -9.5)
14 semanas	n	40	39	
	Media (DE)	43.0 (36.7)	59.9 (38.7)	
	Mediana (p25;p75)	50 (2.5 -80)	60 (30 -100)	
	(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	
$^{\$}$*Dif* μ14-μ0 (IC 95%)		-47.3 (-58.9; -35.6)	-29.8 (-41.2; -18.3)	-17.5 (-33.5; -1.4)

La mejoría del hábito intestinal se definió como el cambio hacia los tipos de consistencia 3, 4 o 5 de la escala de deposiciones de Bristol, partiendo de un hábito intestinal diarreico (tipos 6 o 7) o estreñido (tipos 1 o 2).

Después de 12 semanas de tratamiento, el 37,5 % de los episodios del grupo Colilen IBS mostró una mejoría de la consistencia de las heces con respecto al valor basal, frente al 12,8 % de los episodios del grupo placebo. La diferencia entre los

grupos fue del 24,7 % y resultó estadísticamente significativa (IC del 95 %: 5,5; 42,6; p = 0,012)

Frecuencia de episodios según tipo de Hábito intestinal, por grupos y evaluaciones. Análisis del cambio a las 12 semanas del estudio según habito intestinal a la inclusión.

Hábito intestinal (Consistencia de deposiciones)		Colilen IBS		Placebo		Comparación entre grupos
		n	%	n	%	
Clasificación Bristol por evaluación (general)						
Basal	**Bristol_Tipo 1-2 (E)**	15	37,5%	15	38,5%	
	Bristol_Tipo 3-4-5 (N)	18	45,0%	31	79,5%	
	Bristol_Tipo 6-7 (D)	30	75,0%	29	74,4%	
Semana 12	**Bristol_Tipo 1-2 (E)**	7	17,5%	13	33,3%	
	Bristol_Tipo 3-4-5 (N)	33	82,5%	28	71,8%	
	Bristol_Tipo 6-7 (D)	22	55,0%	22	56,4%	
• **Mejoría del hábito intestinal (consistencia de las deposiciones)**						
Mejoría *Bristol Tipo (E) o Tipo (D) cambio a Tipo (Normal)*		15	37,5%	5	12,8%	Dif 24.7% IC 95%*** (5.5; 42.6) p*=0.012
Otro cambio		25	62,5%	34	87,2%	
• **Tipo de cambio para hábito intestinal E y para hábito intestinal D**						
Bristol inicial Tipo 1-2 (E)		6	40.0%	3	20.0%	
Bristol inicial Tipo 6-7 (D)		11	36.7%	3	10.3%	

El análisis de la consistencia de las deposiciones, considerando el tipo de hábito predominante, evidenció un efecto superior, aunque no estadísticamente significativo, del tratamiento con Colilen IBS (19.3%; IC 95%: -2.2; 39.8; p=0.077). En la evaluación final, luego de las 12 semanas de tratamiento, el valor de respuesta en los episodios tratados con Colilen IBS fue de 47.5%, mientras que, en los episodios de tratados con placebo, fue de 28.2%.

Frecuencia de episodios según consistencia de las deposiciones o tipo de hábito intestinal predominante al inicio del estudio, por grupos y evaluación de la mejoría de la consistencia de las deposiciones.

Hábito intestinal según escala Bristol (Consistencia de deposiciones)		Colilen IBS		Placebo		Comparación entre grupos
		n	%	n	%	
Clasificación Bristol por evaluación						
Basal	**Bristol_Tipo 1-2 (E)**	8	20,0%	7	17,9%	0,263
	Bristol_Tipo 3-4-5 (N)	7	17,5%	13	33,3%	
	Bristol_Tipo 6-7 (D)	25	62,5%	19	48,7%	
Semana 12	**Bristol_Tipo 1-2 (E)**	1	2,5%	7	17,9%	0.056**
	Bristol_Tipo 3-4-5 (N)	25	62,5%	21	53,8%	
	Bristol_Tipo 6-7 (D)	14	35,0%	11	28,2%	
• **Mejoría del hábito intestinal (Cambio en la Clasificación Bristol, a las 12 semana)**						
Mejoría Cambia de Tipo (E) o (D) a Tipo Normal (N)		19	47.5%	11	28.2%	Dif=19.3% IC 95%*** (-2.2; 39.8) *p=0.077*
Otro caso		21	52,5%	28	71.8%	
• **Tipo de Cambio en la escala Bristol, a las 12 semanas de tratamiento**						
Cambia de Tipo (E) o (D) a Tipo Normal (N)		19	47.5	11	28.2	
Se mantiene Normal		6	15.0	10	25.6	
Se mantienen en el Tipo (E) o Tipo (D)		12	30.0	13	33.3	
Cambia de Tipo (N) a Tipo (E) o (D)		1	2.5	3	7.7	
Cambia de Tipo (D) a (E) o Cambia de Tipo (E) a (D)		2	5.0	2	5.1	

En los episodios caracterizados por un predominio de estreñimiento al inicio del estudio, después de 12 semanas de tratamiento se observó un aumento medio de 2 deposiciones en el grupo Colilen IBS, mientras que, en el grupo placebo, el número de deposiciones se mantuvo sin cambios con respecto al valor basal. En los episodios caracterizados por un predominio de diarrea, el número medio de

deposiciones al final del tratamiento fue similar al registrado al inicio del estudio. Este comportamiento se observó en ambos grupos de tratamiento.

Número de deposiciones según consistencia de las deposiciones o tipo de hábito intestinal predominante al inicio del estudio, por grupos.

Hábito intestinal predominante inicial		Colilen IBS N=40	Placebo N=39	***Diferencia μ_1- μ_2 (IC95%)*
Hábito tipo (Estreñimiento) Bristol Tipo 1-2				
Basal	**n**	8	7	0.1 (-3.8;4.0)
	Media (DE)	6.4 (4.3)	6.3 (2.2)	
	Mediana (p25; p75)	5 (3.5 -15)	7 (5 -8)	
	(Min; Máx.)	(2; 15)	(2; 8)	
12 semanas	**n**	8	7	1.7 (-0.8;4.1)
	Media (DE)	8.3 (2.9)	6.6 (0.8)	
	Mediana (p25; p75)	7.5 (6.5 -13)	7 (6 -7)	
	(Min; Máx.)	(4; 13)	(5; 7)	
Diferencia semana 12 vs basal				
Media (DE)		1.9 (4.9)	0.3 (2.6)	1.6 (-2.9;6.01) *p=0.179
mediana (p25-75) min; máx		2 (0 -7) -8; 7	-1 (-1 -5) -3; 5	
**p		*0.343*	*0.931*	
Hábito tipo (Diarrea), Bristol Tipo 6-7				
Basal	**n**	25	19	-0.8 (-4.8;3.3)
	Media (DE)	11.7 (6)	12.5 (7.3)	
	Mediana (p25; p75)	11 (7 -21)	10 (7 -30)	
	(Min; Máx.)	(3; 29)	(4; 30)	
12 semanas	**n**	25	19	1.2 (-4;6.4)
	Media (DE)	12.6 (8.4)	11.4 (8.5)	
	Mediana (p25; p75)	9 (7 -31)	9 (7 -41)	
	(Min; Máx.)	(4; 33)	(4; 41)	

Hábito intestinal		Colilen IBS	Placebo	**Diferencia
Diferencia semana 12 vs basal				
Media (DE)		0.9 (8.2)	-1.1 (11)	1.9 (-3.9;7.8)
mediana (p25-75)		0 (-4 -14)	0 (-4 -34)	*p=0.585
**p		0.920	0.433	
Hábito tipo Bristol (Normal); Tipo 3-4- 5				
Basal	**n**	7	13	-4.6 (-13.5;4.2)
	Media (DE)	9.1 (7.8)	13.8 (9.5)	
	Mediana (p25; p75)	7 (4 -25)	13 (8 -38)	
	(Min; Máx.)	(3; 25)	(2; 38)	
12 semanas	**n**	7	13	-2.3 (-7.1;2.4)
	Media (DE)	8.3 (4.3)	10.6 (5)	
	Mediana (p25; p75)	7 (5 -15)	9 (8 -22)	
	(Min; Máx.)	(5; 15)	(5; 22)	
Diferencia semana 12 vs basal				
Media (DE)		-0.9 (8.1)	-3.2 (9.0)	2.3 (-6.3;10.9)
mediana (p25-75)		1 (-1 -8)	0 (-6 -6)	*p=0.661
**p		0.439	0.373	

- **Calidad de Vida:** Se evaluó a través del cuestionario IBS-QOL que completó el paciente en las consultas/evaluaciones correspondientes al inicio (valor basal; Vo) y fin del periodo de tratamiento (V3).

El aumento de la puntuación del cuestionario IBS-QOL es indicativo de una mejoría. La puntuación total del IBS-QOL aumentó de forma similar en ambos grupos. El incremento medio de la puntuación total fue de 12,9 puntos en el grupo Colilen IBS (IC del 95 %: 7,8; 18,0) y de 11,9 puntos en el grupo placebo (IC del 95 %: 5,9; 17,9). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni en la puntuación total del IBS-QOL ni en las subescalas del cuestionario IBS-QOL.

En particular, aunque las subescalas relativas a las relaciones sociales (IBS-RL) y a las relaciones sexuales (IBS-SX) mostró una mejoría estadísticamente significativa dentro del grupo tratado con Colilen IBS, frente a una variación media más reducida y no estadísticamente significativa en el grupo placebo, la

comparación entre los grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas (IBS-RL: diferencia μ1−μ2 = 4,2; IC del 95 %: −5,4; 13,9; p = 0,470; IBS-SX: diferencia μ1−μ2 = 5,9; IC del 95 %: −4,7; 16,5; p = 0,486).

Descripción y evaluación del puntaje total y de las 8 subescalas del Cuestionario IBS-QOL, por grupos y en los momentos, inicial y 12 semana.

IBS-QOL	Colilen IBS (N =40)		Placebo (N=39)		Colilen IBS $^{\&}\mu_{12s}-\mu_0$ (IC95%)	Placebo $^{\&}\mu_{12s}-\mu_0$ (IC95%)	**Dif μ1-μ2 (IC 95%) p*
	Inicio	Fin	Inicio	Fin			
Puntuación total							
Media (SD)	56.9 (22.6)	69.7 (17.0)	48.7 (20.4)	60.6 (22.5)	12.9 (7.8; 18.0)	11.9 (5.9; 17.9)	0.9 (-6.8;8.7) 0.829*
Mediana Pct 25-75	54.4 39.7 -73.9	71.3 60.7 -84.2	47.8 31.6 -66.2	58.1 44.9 -77.2			
Min, Max	4.4; 96.3	25; 94.9	13.2; 86.8	11.8; 96.3			
Subescalas							
Estado emocional (IBS-DY)							
Media (SD	57.5 (28.3)	74.8 (19.6)	46.1 (25.1)	65.5 (24.6)	17.3 (10.4;24.3)	19.4 (12.6;26.2)	-2 (-11.6;7.5) 0.569*
Mediana Pct 25-75	57.8 34.4 -79.7	78.1 70.3 -87.5	43.8 25 -68.8	65.6 50 -84.4			
Min, Max	3.1; 100	15.6; 100	0; 93.8	9.4; 100			
Actividades habituales (IBS-IN)							
Media SD	48.8 (27.3)	61.1 (21.6)	39.4 (21.8)	51.6 (27.1)	12.3 (5.3;19.3)	12.3 (4.5;20)	0.1 (-10.2;10.3) 0.810*
Mediana Pct 25-75	48.2 28.6 -71.4	64.3 50 -75	35.7 21.4 -57.1	57.1 28.6 -75			
Min, Max	0; 96.4	0; 92.9	3.6; 82.1	7.1; 96.4			
Imagen corporal (IBS- BI)							
Media SD	65.5 (25.2)	81.3 (18.8)	63.9 (25.6)	75.3 (23.6)	15.8 (10.3;21.3)	11.4 (4.4;18.4)	4.4 (-4.3;13.1) 0.393*
Mediana Pct 25-75	71.9 43.8 -87.5	87.5 68.8 -96.9	62.5 43.8 -87.5	81.3 68.8 -93.8			
Min, Max	6.3; 100	37.5; 100	6.3; 100	6.3; 100			
Preocupación por la salud (IBS –HW)							
Media SD	46.9 (24.9)	63.3 (21.0)	38.2 (25.5)	51.9 (27.7)	16.5 (10.6;22.3)	13.7 (6.3;21.1)	2.8 (-6.5;12.1) 0.260*
Mediana Pct 25-75	50 33.3 -66.7	66.7 45.8 -83.3	33.3 16.7 -58.3	41.7 33.3 -83.3			
Min, Max	0; 91.7	16.7; 100	0; 91.7	0; 91.7			
Limitaciones dietéticas (IBS –FA)							
Media SD	30.6 (27.1)	35.4 (23.6)	27.4 (25.6)	33.5 (29.8)	4.8 (-3.0;12.6)	6.2 (-3.2;15.6)	-1.4 (-13.4;10.6) 0.820*
Mediana Pct 25-75	25 8.3 -50	29.2 16.7 -50	25 0 -41.7	33.3 8.3 -58.3			
Min, Max	0; 91.7	0; 83.3	0; 83.3	0; 91.7			
Reacciones sociales (IBS –SR)							

IBS-QOL	Colilen IBS (N =40)		Placebo (N=39)		Colilen IBS $^{\&}\mu_{12s}$- μ_0 (IC95%)	Placebo $^{\&}\mu_{12s}$- μ_0 (IC95%)	**Dif µ1-µ2 (IC 95%) p*
	Inicio	Fin	Inicio	Fin			
Media SD	70.2 (23.4)	80.5 (18.3)	58.8 (26.7)	68.8 (23.2)	10.3 (3.8;16.9)	9.9 (2.9;17.0)	0.4 (-9.1;9.8) 0.937 0.992*
Mediana Pct 25-75	75 56.3 -87.5	87.5 75 -93.8	62.5 43.8 -81.3	68.8 56.3 -87.5			
Min, Max	0; 100	37.5; 100	0; 100	12.5; 100			
Relaciones sexuales (IBS- SX)							
Media SD	75 (31.0)	82.5 (25.4)	70.2 (30.7)	71.8 (32.5)	7.5 (1.2;13.8)	1.6 (-7.3;10.5)	5.9 (-4.7;16.5) 0.486*
Mediana Pct 25-75	87.5 62.5 -100	93.8 75 -100	75 62.5 -100	75 50 -100			
Min, Max	0; 100	0; 100	0; 100	0; 100			
Relaciones sociales (IBS- RL)							
Media SD	69 (25.7)	78.8 (19.1)	60.9 (23.9)	66.5 (29.8)	9.8 (3.6;16.0)	5.6 (-2.1;13.2)	4.2 (-5.4;13.9) 0.470*
Mediana Pct 25-75	70.8 45.8 -91.7	83.3 66.7 -91.7	66.7 41.7 -75	75.0 50 -91.7			
Min, Max	8.3; 100	33.3; 100	8.3; 100	0; 100			

El análisis de la correlación entre las variables calidad de vida (CV) y gravedad del SII (IBS-SSS) puso de manifiesto una relación positiva o directa. La correlación entre las puntuaciones de los cuestionarios IBS-QOL e IBS-SSS en el momento de la inclusión en el estudio mostró, en ambos grupos de tratamiento (Colilen IBS y placebo), una mayor concentración de los episodios, en las categorías de una mayor gravedad del SII y una peor calidad de vida.

Después de 12 semanas, se observó, en general, un desplazamiento de la distribución, correspondientes a los episodios, hacia las categorías de una menor gravedad del SII y una mejor calidad de vida. En el grupo placebo, fue más dispersa esta observación respecto al grupo Colilen IBS, en el que se evidenció una mayor concentración de los episodios en las categorías correspondientes a las mejores respuestas.

EVENTOS ADVERSOS

En 21 episodios (11 del grupo Colilen IBS y 10 del grupo placebo) se notificó al menos un evento adverso; no se registraron eventos adversos graves. Solo 5 eventos adversos fueron considerados relacionados con el tratamiento en estudio: 1 en el grupo Colilen IBS y 4 en el grupo placebo. Estos 5 eventos adversos fueron reportados por 1 episodio del grupo Colilen IBS y 3 episodios del grupo placebo.

Características generales de los eventos adversos.

Características generales		Colilen IBS		Placebo	
		n	%	n	%
… de los EA por Episodios					
Episodios con algún EA		11	25%	10	25.6%
Episodios con algún EA relacionado		1	2.5%	3	7.7%
Episodios con algún EA grave		0	0	0	0
Episodios con algún EA de intensidad severa		5	12.5%	6	15.4%
… de los EA registrados en el estudio					
Total de EA reportados		42	100,0%	28	100,0%
Gravedad	No Grave/No Serio	42	100,0%	28	100,0%
Intensidad	Leve	11	26,2%	5	17,9%
	Moderado	16	38,1%	14	50,0%
	Severo	15	35,7%	9	32,1%
Causalidad	Muy Probable/ seguro	1	2,4%	1	3,6%
	Posible	0	0,0%	3	10,7%
	No relacionado	40	95,2%	24	85,7%
	No evaluable	1	2,4%	0	0,0%
Actitud Ante el tratamiento	Sin cambios	38	90,5%	27	96,4%
	Modificación de la dosis	0	0,0%	1	3,6%
	Interrupción temporal	4	9,5%	0	0,0%
Resultado	Recuperado	30	71,4%	20	71,4%
	Mejorado	3	7,1%	2	7,1%
	Persiste	9	21,4%	6	21,4%
Requirió tratamiento	No	14	33,3%	18	64,3%
	Si	28	66,7%	10	35,7%
Síntoma del SII	Si	0	0,0%	3	10,7%
	No	42	100,0%	25	89,3%
Duración de EAs (Días)		N válidos= 31		N válidos= 20	
	Media (DE)	2.9 (4)		4.7 (11.1)	
	Mediana	2 (0 -6)		0 (0 -4.5)	
	Min; máx.	(0; 20)		(0; 49)	