

ARTICULO DE REVISION

Síndrome de Intestino Irritable: Diagnóstico y Tratamiento Revisión concisa

William Otero Regino, Martín Gómez Zuleta

RESUMEN.

El síndrome de intestino irritable (SII), usualmente es considerado un desorden gastrointestinal funcional, caracterizado por dolor, distensión abdominal y/o diarrea y/o estreñimiento, pero un pequeño subgrupo de pacientes, informan un comienzo súbito de los síntomas de SII después de un episodio de gastroenteritis, el cual se denomina SII postinfeccioso. El SII puede diagnosticarse confiablemente cuando el paciente cumple los criterios de ROMA II para SII y en la historia clínica o al examen físico no se encuentran síntomas o signos de alarma. En el pasado numerosos exámenes se consideraban necesarios de rutina, sin embargo los datos disponibles, no apoyan este acercamiento. La etiología del SII sigue siendo desconocida y por lo tanto, el tratamiento es focalizado a aliviar los síntomas y no a curar la enfermedad. Las quejas predominantes del paciente, tales como diarrea, estreñimiento o dolor-gas-distensión, determinan la elección del tratamiento según la severidad de los mismos.

PALABRAS CLAVES: SII, SII-posinfeccioso, tegaserod, agentes antiespasmódicos, alosetron.

SUMMARY

Irritable bowel syndrome (IBS) usually is considered a functional gastrointestinal disorder characterized by pain, bloating and either diarrhea or constipation, but a small subgroup of patients report a sudden onset of their IBS symptoms after gastroenteritis, that is named postinfectious IBS. IBS can be diagnosed with confidence when a patient fulfills the Rome II criteria for IBS and displays no warning signs, as determined by a careful history and physical examination. In the past numerous test were considered routine for patients with suspected IBS, however, available data do not support this approach. The etiology of IBS remains unknown and therefore the treatment is focused on relieving symptoms rather than curing the disease. The patient main complaints such as constipation, diarrhea or bloating-pain-gas, determine the therapies of choice, according the severity of them.

KEY WORDS: IBS, postinfectious IBS, diagnosis, treatment, tegaserod, antispasmodic agents, alosetron

* Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo, Profesor y coordinador de Gastroenterología Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Bogotá, Colombia, Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología

** Internista, Gastroenterólogo, Docente Especial de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo, Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia, Secretario Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal recurrente, con varios síntomas, de etiología desconocida, caracterizado por dolor o malestar abdominal asociados con alteraciones de la defecación y frecuentemente distensión abdominal.^(1,2) Fue descrito por primera vez en 1812 por el médico inglés William Powell.⁽³⁾ En países industrializados afecta uno de cada 6 individuos y es tres veces más frecuente en mujeres, aunque solo el 15% de los afectados solicita atención médica.^(2,4,5) En los pacientes que buscan atención médica, 40 a 60% tienen síntomas psicológicos de depresión, ansiedad o ambos.⁽⁶⁾ Constituye la consulta más frecuente para el gastroenterólogo con el 38% y el 12% de las consultas del médico general,⁽²⁾ siendo en esta última más común que la hipertensión arterial (10%), el asma (4%) y que la enfermedad coronaria (2%).⁽⁷⁾ Produce altos costos directos (utilización de los recursos de salud, consumo de medicamentos) e indirectos (ausentismo laboral, baja productividad).⁽⁸⁾ Se le considera la segunda causa de ausentismo laboral después de la gripa.⁽⁹⁾ En Estados Unidos genera 2.4 a 3.5 millones de consultas médicas al año, 2.2 millones de prescripción de medicamentos⁽⁹⁾ y un costo anual de 33 billones de dólares, de los cuales 8 billones son costos directos.⁽¹⁰⁾ Otra fuente de gastos generados por los pacientes con SII, lo constituye el mayor número de cirugías abdomino-pélvicas en ellos. Al respecto se ha encontrado que estos pacientes son operados tres veces más de colecistectomías, dos veces más de histerectomías y apendicectomías y 50% más cirugías de columna que los pacientes sin SII.⁽¹¹⁾ Este exceso de cirugías, probablemente se debe a un diagnóstico equivocado. Las intervenciones innecesarias, en una población tan grande con SII, puede ocasionar importante morbi-mortalidad.⁽¹²⁾

El SII, además reduce notablemente la calidad de vida de los pacientes que consultan y solo mínimamente en los que no lo hacen. La calidad de vida de los pacientes con SII, es inferior a la de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico o de los que tienen asma⁽¹³⁾ y similar (o más baja en algunos dominios) a la de los pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal terminal.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

DIAGNÓSTICO.

Los síntomas predominantes en el SII, son el dolor o malestar abdominal que se alivian con la defecación acompañados por cambios en la frecuencia o consistencia de la heces.^(1,2) El dolor abdominal puede ser generalizado o localizado y usualmente se produce en el abdomen inferior.⁽¹⁷⁾ Estos pacientes alteraciones crónicas del hábito intestinal, que alternan entre diarrea y estreñimiento y frecuentemente síntomas se asocian o se exacerban con el estrés, alcohol o algunos alimentos.⁽¹⁷⁾ Es común que tengan molestias durante la defecación tales como urgencia, esfuerzo o sensación

de evacuación incompleta. Otros síntomas característicos son la sensación de distensión abdominal y la expulsión de moco en la heces.^(1,17) Algunos pacientes pueden tener síntomas extracolónicos tales como dispepsia, pirosis, regurgitación e incluso extraintestinales como urgencia urinaria, disfunción sexual, fibromialgia, dispareunia, alteraciones del sueño, dificultades menstruales, dolor lumbar, cefalea y fatiga crónica.^(17,18) Las manifestaciones extraintestinales son más frecuentes en pacientes con enfermedad severa.⁽¹⁷⁾ A pesar de la alta frecuencia de las alteraciones psicológicas (depresión, ansiedad, somatización); especialmente en los pacientes atendidos por el gastroenterólogo y en los centros de referencia, no son importantes para distinguir el SII de los pacientes con enfermedades orgánicas intestinales.^(3,17) El examen físico es normal en la mayoría de los casos y en algunos pacientes puede encontrarse dolor abdominal inferior, usualmente del lado izquierdo.⁽¹⁷⁾

El diagnóstico se basa en los "criterios diagnósticos" en ausencia de signos y síntomas de alarma o "banderas rojas" tales como: edad mayor de 50 años, síntomas nocturnos que despierten al paciente, diarrea refractaria, sangrado rectal, anemia, pérdida de peso, fiebre, masa abdominal palpable, síntomas severos no fluctuantes, historia familiar de cáncer de colon o de enfermedad inflamatoria intestinal.^(8,17) Como el SII, no tiene marcadores biológicos específicos o pruebas que sean "estándares de oro"; en el pasado el diagnóstico era de exclusión, después de múltiples exámenes que descartaban una enfermedad orgánica; pero en la actualidad, es un "diagnóstico positivo", cuya existencia se puede hacer teniendo en cuenta los "criterios" o síntomas primarios conjuntamente con una excelente historia clínica y examen físico negativos,⁽¹⁻⁸⁾ siendo innecesario realizar pruebas diagnósticas, a menos que exista cualquiera de las manifestaciones de alarma mencionadas,⁽⁸⁾ en cuyo caso, serán discutidas y planeadas con el paciente en la primera consulta. Con este acercamiento "positivo", el diagnóstico de SII es relativamente estable y solamente del 2 a 5% de pacientes se les encontrará una enfermedad orgánica durante el seguimiento.⁽¹⁹⁾ En los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de Roma II para SII,⁽¹⁾ (tabla 1), (los criterios de ROMA III están en progreso), la probabilidad pre-test para identificar enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer de colon es menor del 1% (20), pero la probabilidad para enfermedad celíaca (EC), es 7 a 10 veces la de la población general sin SII y en un reciente estudio, esta entidad se diagnosticó en 4.8% de los pacientes con base en anticuerpos e histología confirmatoria⁽²¹⁾ y este sentido la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), recomienda pruebas serológicas para EC con anticuerpos Ig A anti transglutaminasa tisular o anti endomisio en los pacientes con SII con diarrea predominante, si esta es severa.⁽²²⁾ Sin embargo, la decisión de descartar enfermedad celíaca, dependerá realmente de la prevalencia de esta entidad en cada región o país. En un reciente estudio de costo-eficacia, se encontró que cuando la prevalencia de EC es del 1%, las pruebas serológicas tienen un costo aceptable y cuando es mayor del 8% es la mejor estrategia.⁽²³⁾ Si en la evaluación inicial no se encuentran alteraciones sugestivas de enfermedad orgánica, se debe iniciar el tratamiento sintomático y el paciente re-evaluarse en cuatro a seis semanas.⁽²⁴⁾ Si los síntomas progresan o aparecen manifestaciones de alarma, está indicado realizar exámenes o pruebas diagnósticas según las manifestaciones clínicas predominantes.^(24,25) Las principales entidades que deben diferenciarse del SII son la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en personas jóvenes y el cáncer colo-rectal en pacientes de mayor edad. En países subdesarrollados se deben tener en cuenta adicionalmente las infecciones bacterianas o parasitarias.^(8,26)

Tabla 1. Criterios de ROMA II

Los siguientes síntomas deben ser continuos o recurrentes por lo menos durante tres meses en los 12 meses precedentes Dolor o malestar abdominal con dos o tres de las siguientes características

1. Aliviado con la defecación y/o
2. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones y/o
3. Inicio asociado con un cambio en la forma de las heces (aparición)

Los siguientes síntomas apoyan el diagnóstico:

1. Menos de tres deposiciones por semana (Estreñimiento)
2. Más de tres deposiciones por día (diarrea)
3. Heces duras (como terrones)
4. Deposiciones blandas o acuosas
5. Esfuerzo durante la defecación
6. Urgencia para defecar
7. Sensación de evacuación incompleta
8. Deposiciones con moco
9. Distensión abdominal

Con base en los síntomas predominantes, los pacientes se clasifican en 4 subgrupos: 1. Constipación predominante, 2. Diarrea Predominante, 3. Dolor/Gas/distensión predominante, 4. Diarrea alternante con constipación.

FISIOPATOLOGÍA.

La patogénesis del SII es compleja, heterogénea y sólo parcialmente entendida. Múltiples factores probablemente contribuyen para el desarrollo y las manifestaciones clínicas de la entidad. Los mecanismos clásicamente considerados que participan y los niveles de evidencia se muestran en la tabla 2.⁽²⁷⁾

Tabla 2. Niveles de Evidencia de los mecanismos fisiopatológicos del SII.

Hipersensibilidad Visceral	+++
Alteración de motilidad GI superior	+
Alteración de motilidad GI inferior	+++
Procesamiento cerebral anormal	++
Genética	+
Comorbilidades psiquiátricas	++
Enfermedad posinfecciosa	++
Anormalidades en las señales de serotonina	+

+++ : fuerte evidencia, numerosos estudios clínicos con apreciable concordancia
 ++ : evidencia moderada, estudios clínicos en concordancia con datos preliminares

+ : evidencia débil, informes aislados, datos para ser confirmados

Modificado de ref 27

- Hipersensibilidad visceral: Aproximadamente el 70% de los pacientes pueden tener disminución del umbral de sensibilidad visceral, pero no somática (27,28). Se ha encontrado que el barostat rectal con una presión umbral de 40 mmHg, tiene sensibilidad de 95.5%, especificidad de 72% y valor predictivo positivo de 90% para el diagnóstico y discriminación de otras causas de dolor rectal.⁽²⁹⁾ Sus autores la han considerado como

una herramienta que eventualmente sería útil para el diagnóstico de SII, sin embargo, los pacientes sometidos a la misma deben cumplir los criterios diagnósticos que conjuntamente con una buena historia clínica constituyen hasta el momento la mejor estrategia diagnóstica. Teniendo en cuenta los estudios que demostraron la disminución del umbral de sensibilidad visceral en pacientes con SII^(30,31) se ha propuesto esta alteración como un marcador biológico de la entidad,^(32,33) aunque su impacto en la práctica está por definirse. En conclusión, la distensión rectal es una herramienta útil en la investigación de los mecanismos fisiopatológicos, así como para, así como para evaluar los efectos de diversos medicamentos utilizados en el SII.⁽³⁴⁾

- Alteración de la motilidad: las diferentes alteraciones encontradas tienen pobre correlación con los síntomas del paciente.^(27,28)

- Factores Sicosociales: Contribuyen pero no causan los síntomas⁽²⁸⁾.

- Agentes infecciosos: Las infecciones explican del 6-17% de todos los casos de SII, sin embargo, los del 7 al 33% de los pacientes con gastroenteritis infecciosas desarrollan SII en el futuro 35). Se estima que una infección bacteriana gastrointestinal previa, se asocia con un riesgo de 11 veces de desencadenar SII, comparado con los que la tienen.⁽³⁵⁾ En aquello se ha demostrado inflamación colónica persistente, así como activación del sistema inmune^(14,36,37) y también mayor número de células enterocromafin que contienen serotonina, la cual puede contribuir a la diarrea y dolor abdominal.⁽³⁵⁾

Los siguientes son factores de riesgo para el desarrollo de SII postinfeccioso: virulencia del patógeno, edad joven, sexo femenino, duración de la enfermedad infecciosa mayor de siete días, uso de antibióticos durante la fase aguda de la infección, y factores psicológicos como hipocondriasis, ansiedad y depresión (28,35). El 50% de los pacientes con SII postinfección se recuperan a los seis años comparados con el 31% del SII inespecífico.⁽³⁸⁾

- Factores genéticos: la evidencia para la participación de factores genéticos en el SII incluye la frecuencia dos veces mayor en gemelos homocigotos, comparados con heterocigotos,⁽³⁹⁾ pero la concordancia en los gemelos monocigotos no es 1:1, indicando que se necesitan otros factores, como los ambientales. Otros hallazgos a favor de la genética son la aparición de esta enfermedad en familias,⁽⁴⁰⁾ polimorfismo de genes de citoquinas que controlan la inflamación como la IL-10⁽⁴¹⁾ y polimorfismo funcional en el gene transportador de serotonina en mujeres con SII y diarrea predominante⁽⁴²⁾ entre otros.

- Serotonina: El 95% de la serotonina o 5 hidroxitriptamina (5HT) del cuerpo humano está en el tracto gastrointestinal,⁽⁴³⁾ principalmente en las células enterocromafines (90%) y en menor proporción (10%) en las neuronas entéricas.⁽⁴⁴⁾ Hay por lo menos 14 clases de receptores de 5HT con diversas funciones tanto en el sistema nervioso central y el periférico.⁽⁴³⁾ En el SII los principales receptores son los 5HT3 y 5HT4.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

La acción de la 5HT termina cuando es removida del espacio intersticial mediante recaptación por acción del transportador de serotonina.⁽⁴⁵⁾ La 5HT tiene un papel fundamental en la regulación de la motilidad, secreción y sensibilidad del tracto gastrointestinal a través de la activación de numerosos receptores distribuidos ampliamente en los nervios entéricos y aferentes sensoriales.^(44,45) Sus

acciones son muy complejas y puede producir contracción del músculo liso al estimular nervios colinérgicos o relajación por estimulación de neuronas inhibitorias que liberan óxido nítrico⁽⁴⁶⁾ La 5HT se libera en la mucosa tanto las neuronas sensoriales intrínsecas como las extrínsecas. En las primeras inicia reflejos peristálticos y secretorios a través de receptores 5HT4 y las últimas modula la sensibilidad vía receptores 5HT3. Los receptores 5HT4 están localizados sobre las células enterocromafines, musculares lisas, y sobre las neuronas.⁽⁴³⁾ La liberación de 5HT de las células enterocromafines, es uno de los iniciadores de la peristalsis a través de los 5HT4 sobre los eferentes primarios.^(43,45) Los receptores 5HT3 están distribuidos sobre las neuronas motoras entéricas, terminales periféricas de aferentes viscerales y en el sistema nervioso central (centro del vómito).^(43,45) El antagonismo de esos receptores reduce el dolor visceral, el tránsito colónico y las secreciones del Intestino delgado.⁽⁴⁷⁾

La 5HT también modula la sensibilidad por los aferentes vagales sensoriales.⁽⁴⁴⁾ A nivel central participa en la regulación del estado de ánimo, de la función sexual y del apetito.⁽⁴⁴⁾

En pacientes con SII diarrea predominante, se han encontrado niveles elevados de 5HT postprandial.^(48,49)

Tomadas globalmente las diferentes alteraciones, con la evidencia disponible se puede concluir que lo más probable es que las diferentes alteraciones mencionadas, así como elementos del medio ambiente, interactúen en forma variable y desencadenen la aparición del SII. Se ignora la contribución de cada factor en la génesis de la entidad.

TRATAMIENTO

La compleja fisiopatología del SII y el conocimiento parcial de la misma, tienen dos impactos en el manejo de estos pacientes: el desarrollo de medicamentos imperfectos o imprecisos y como consecuencia, la insatisfacción del paciente y la frustración del médico. Hasta el momento ningún medicamento de los actualmente disponible, alivia todas las diferentes manifestaciones del SII ni modifica el curso de la enfermedad; solamente alivian los síntomas. Sería improbable que cualquier medicamento dirigido a un receptor específico, logre rectificar las múltiples manifestaciones intestinales y extraintestinales que identifican al SII.

Aunque clásicamente el tratamiento farmacológico está dirigido al síntoma predominante, la clasificación en diferentes tipos o patrones de la enfermedad, sigue siendo controvertida, ya que hay fluctuaciones impredecibles de los diferentes patrones clínicos y los criterios actualmente utilizados para definir los patrones de hábito intestinal son arbitrarios.⁽⁵⁰⁾

Los diferentes subgrupos de los criterios de ROMA II, fueron determinados por opinión de expertos y no basados en la evidencia y hasta el momento no han sido validados^(51,52) y según algunos autores, deberían ser reconsiderados.⁽⁵²⁾

El subgrupo de síntomas alternantes al parecer representa entre el 19 y 63% de todos los pacientes con SII^(53,54) y los criterios de ROMA II no dan recomendaciones para su identificación y no hay acuerdo universal sobre los síntomas en los cuales se basa esta clasificación,^(53,54) como tampoco se ha definido con exactitud en que consiste la alternancia. Recientemente se investigó una metodología

para identificarlos y comparar la severidad, calidad de vida y síntomas psicológicos con respecto al SII sin alternancia⁽⁵⁵⁾ y se concluyó que tenían síntomas más severos y mayor compromiso de su calidad de vida y alteraciones psicológicas, que los no alternantes.⁽⁵⁵⁾ Teniendo en cuenta que representan el grupo más grande de pacientes con SII, es necesario contar con una definición de los mismos.

Pimentel y col⁽⁵⁶⁾ han propuesto un cuestionario con un puntaje para evaluar la severidad de la diarrea y del estreñimiento que permite identificarlos y excluir los que tienen diarrea o estreñimientos puros o dominantes.

La piedra angular del tratamiento en los pacientes con SII es una fuerte relación médico paciente, ya que se ha demostrado que cuando existe empatía se disminuye de manera notable, el número de consultas de estos pacientes⁽⁵⁷⁾ y si parte del arte de la medicina es la empatía, en esta entidad, el comportamiento del médico tiene un valor superlativo. Por lo anterior puede decirse que en estos pacientes, la consulta por sí misma, debe ser un evento terapéutico.⁽⁵⁷⁾ El éxito depende en buena parte de esta relación, la cual además de ser cordial y respetuosa, debe incluir una explicación clara y comprensible de la naturaleza funcional de la enfermedad, de su buen pronóstico a largo plazo y la necesidad de que el paciente identifique y maneje los factores desencadenantes.^(17-19,22) Muchos fracasos terapéuticos se deben a la falta de información adecuada y la poca importancia que el médico le da a las molestias del paciente, evidente cuando le dice que 'no tiene nada', cuando realmente si tiene múltiples molestias.

Las opciones de tratamiento farmacológico en los pacientes con SII se pueden dividir en dos categorías:

1. Tratamientos del órgano blanco, esto es, medicamentos dirigidos al intestino y seleccionados de acuerdo al síntoma predominante y;
2. Medicamentos que actúen a nivel del sistema nervioso central (SNC). Los placebos son excelentes tratamientos con eficacias del 30 al 80%⁽⁵⁰⁾ y respuestas sostenidas hasta por 12 meses.⁽⁵⁸⁾

El 70% de los pacientes tienen manifestaciones leves, el 20% moderadas y el 5% severas.⁽⁵⁹⁾ Estos últimos pacientes a menudo requieren un tratamiento interdisciplinario con gastroenterólogos y psicólogos expertos en la entidad.

Los pacientes con síntomas leves, usualmente no requieren tratamientos farmacológicos, siendo de gran ayuda las recomendaciones dietéticas fibra, etc. Cuando se decide utilizar medicamentos, se debe informar al paciente que debe ser usado durante la recurrencia de los síntomas y no de manera permanente (8). El tratamiento de los pacientes con SII según el síntoma predominante se muestran en la tabla 3.⁽¹⁷⁾

Tabla 3. Tratamiento de SII

Dolor predominante
Antiespasmódicos (Relajantes de músculo liso)
Antidepresivos tricíclicos
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Diarrea predominante
Agonistas opioides (Loperamida, difenoxilato)
Colestiramina
Alosetrón (cuando se reintroduzca al mercado)

Estreñimiento predominante

Fibra
Laxantes
Tegaserod

Dolor Predominante.

Para este síntoma se utilizan antiespasmódicos y antidepresivos tricíclicos.^(6-8,17,18,22,24) Los antiespasmódicos se clasifican en tres categorías:⁽⁸⁾ 1. anticolinérgicos (ej. Cimetropium, hiosciamina, dicitolomine), 2: Relajantes del músculo liso, que son medicamentos papaverina-like (Mebeverine), que inhiben directamente la contracción de la fibra muscular lisa aumentando los niveles de AMPc o interfiriendo con el pool de calcio intracelular, 3. Bloqueadores del canal de calcio, como la nifedipina y el pinaverio.

En un meta-análisis reciente, se concluyó que diversos mio-relajantes son superiores a un placebo.⁽⁶⁰⁾ Los diversos medicamentos incluidos en este estudio, con eficacia y sin efectos colaterales fueron el bromuro de otilonium, y el cimetropium. La trimebutina, mebeverina, hiosciamina y pinaverio no fueron mejor que un placebo. En un meta-análisis publicado este año, Quartero et al⁽⁶¹⁾ concluyeron que el pinaverio y la escopolamina, fueron eficaces en términos de mejoría del dolor abdominal y síntomas globales del SII. Estos medicamentos no están disponibles en Estados Unidos y en ese país la piedra angular del tratamiento son los anticolinérgicos como dicitolomine, belladona y hiosciamina^(17,18,50,59)

Los antiespasmódicos tomados 30 minutos antes de las comidas pueden ser efectivos en controlar el dolor abdominal posprandial. Las preparaciones sublinguales parecen ser útiles "a demanda", pero no hay estudios formales que los hayan evaluado⁽⁸⁾

Los antidepresivos tricíclicos en bajas dosis han demostrado eficacia superior a placebo para aliviar el dolor abdominal con un número necesario de tratamientos (NNT) para beneficiar a 1 paciente de cada 3.⁽⁶²⁾ Efectos colaterales de estas drogas incluyen sedación, sequedad de ojos y boca, aumento de peso.^(50,62) La disipramina también tuvo superioridad a placebo (60% vs 47%) en quienes no tenían depresión y en los que tenían diarrea.⁽⁶³⁾

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tienen menos efectos colaterales que los antidepresivos tricíclicos y teóricamente tendrían más beneficio en pacientes con estreñimiento ya que aceleran el tiempo de tránsito orocecal.^(6,27,28) Los ensayos controlados han dado resultados contradictorios.^(64,65)

Diarrea Predominante.

En estos pacientes se utilizan los medicamentos antidiarreicos clásicos como la loperamida y el difenoxilato. La loperamida, un derivado butiramida, es superior a placebo en los casos de diarrea^(66,67) y es preferible al difenoxilato porque carece de actividad opioide a dosis convencionales y no cruza la barrera hematoencefálica.⁽⁶⁷⁾ Los estudios clínicos han demostrado que la loperamida disminuye significativamente la diarrea, la urgencia y el escurrimiento rectal^(68,69) y puede aumentar el tono rectal.⁽⁵⁰⁾ Ambos son más útiles de manera profiláctica para prevenir episodios predecibles de diarrea desencadenados por el estrés etc.⁽⁵⁰⁾ Su eficacia se debe a la inhibición de la secreción intestinal y al aumento de la absorción de líquidos y electrolitos al aumentar el tiempo del tránsito intestinal⁽⁷⁰⁾.

Colestiramina y colestipol: medicamentos secuestradores de sales biliares que teóricamente podrían ser de utilidad en el grupo de pacientes con SII con diarrea y con alteración del metabolismo de las sales biliares, (mayor cantidad de los mismos transportados del ileum al colon). Si bien no han sido estudiados en SII en ensayos clínicos controlados,^(17,50) podrían adicionarse de manera empírica en pacientes con diarrea refractaria.

El alosetron, un antagonista 5HT₃, fue más eficaz que placebo en pacientes con SII diarrea predominante.⁽⁷¹⁻⁷³⁾ En noviembre 2000, el medicamento fue retirado voluntariamente del mercado por el fabricante, después que la FDA recibió 49 informes de colitis isquémica, 21 casos de estreñimiento severo, 44 hospitalizaciones, diez intervenciones quirúrgicas y tres muertes, todos relacionados con el medicamento.⁽⁷⁴⁾ Se estimó que la colitis isquémica podía ocurrir en uno por cada 350 pacientes y el estreñimiento severo en uno por cada 1000 pacientes tratados por seis meses.⁽⁷⁴⁾ En junio del 2002, la FDA permitió su reintroducción por la fuerte presión de consumidores y fue recomendado con indicaciones muy precisas, con la mitad de la dosis previa (1 mg una vez al día durante 4 semanas), intentarlo solamente después que otras medicaciones han fracasado y totalmente contraindicado en casos de estreñimiento.^(17,70)

El cilansetrón otro antagonista 5HT₃ se encuentra en avanzados estudios de fase III y se esperan sus resultados.⁽⁶⁾

Estreñimiento predominante.

En los pacientes con este síntoma predominante, los suplementos de fibra son la primera elección y aunque hay controversia, un reciente meta-análisis mostró benéfico para el estreñimiento pero no para los síntomas globales.⁽⁶⁹⁾ En otra revisión sistemática sobre la eficacia de los diferentes tipos de fibra, se concluyó que la fibra insoluble puede exacerbar los síntomas en SII y la fibra soluble alivia el estreñimiento, pero no el dolor.⁽⁷⁵⁾ La fibra soluble incluye el psyllium, isphagula, policarbofilo de calcio y la insoluble, salvado de trigo y fibra de maíz. La fibra soluble es disuelta en el agua, formando un gel que es fermentado por las bacterias colónicas produciendo gas y ácidos grasos de cadena corta, los cuales aceleran el tránsito de las heces y facilitan la defecación.^(75,76) La fibra insoluble sufre mínimos cambios en el tracto digestivo, produce aumento en la masa fecal y también acorta el tránsito del colon.⁽⁷⁵⁾

El abordaje para estos pacientes es aumentar la fibra de la dieta de manera gradual, aproximadamente 20-25 gr/día durante algunas semanas y si esta dieta fracasa, entonces adicionar psyllium inicián-

do con dosis de 4 a 6 gr/día y aumentado a 10-12 gr/día en dos a tres semanas.⁽¹⁷⁾ Es necesario advertir al paciente que puede presentar distensión abdominal, especialmente al inicio del tratamiento pero esta molestia usualmente desaparece después.⁽¹⁷⁾ Cuando no se logra mejoría con la fibra, el próximo paso es utilizar laxantes preferiblemente iniciando con los osmóticos (leche de magnesia, lactulosa, sorbitol)^(17,70) o con polietilenglicol que frecuentemente es mejor tolerado en pacientes con SII,⁽⁷⁰⁾ aunque no hay estudios clínicos controlados en estos pacientes. Los laxantes estimulantes (bisacodilo, sen, fenolftaleína, ácido ricinoleico, cascara sagrada y otros derivados del dantrum), aunque son comúnmente utilizados motu proprio por los pacientes con SII, no existen estudios controlados y utilizados crónicamente pueden producir colon catártico con distensión, atonía del colon y empeoramiento del estreñimiento.⁽⁷⁷⁾

El tegaserod, un agonista parcial de 5HT₄ es un proquinético que también puede modular las vías sensoriales, estimular el peristaltismo y aumentar la motilidad del intestino delgado y del colon.⁽⁴³⁾ Aunque es considerado agonista selectivo para 5HT₄, Beatti et al (78) encontraron que tegaserod es antagonista del receptor 5HT_{2B}. La estimulación del 5HT_{2B}, teóricamente puede aumentar la contractilidad del músculo liso intestinal y su inhibición, se disminuiría la actividad proquinética del tegaserod. Se ignora si esto realmente puede ocurrir ya que dicho receptor, se expresa fundamentalmente en la vida temprana.⁽⁷⁸⁾

En tres ensayos controlados se demostró mayor eficacia que un placebo en mujeres con SII y estreñimiento predominante.⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ No se demostró eficacia en hombres, aunque el número de estos fue relativamente pequeño y no se puede excluir un error tipo II. Este medicamento fue aprobado por la FDA para mujeres durante 12 semanas, con SII y estreñimiento predominante, pero la Unión Europea, aún no lo aprobado. El medicamento está contraindicado en alteración hepática moderada a severa, en insuficiencia renal severa y según la FDA también en pacientes con adherencias intestinales, enfermedad del tracto biliar y antecedentes de obstrucción intestinal.⁽⁵⁰⁾

La ganancia sobre placebo en términos de alivio global fue 13% en el primer mes y 5% al final del trabajo⁽⁸⁰⁾ con un NNT de 10, que aunque significativo, es relativamente modesto.⁽⁵⁰⁾ Un reciente meta-análisis⁽⁸²⁾ de siete estudios en mujeres con SII y estreñimiento predominante, tegaserod fue superior a placebo con dosis de 12 mg (RR de responder 1.19, IC 95% 1.09-1.29) con un NNT de 14. A pesar que se ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo sobre el placebo, algunos autores se preguntan si este pequeño efecto es clínicamente importante y si ganancias terapéuticas similares pueden ser obtenidas con fibra o laxantes (6). Un meta-análisis demostró que durante el tratamiento con este medicamento, no hay mayor número de cirugías abdominopélvicas como tampoco de colecistectomías.⁽⁸³⁾

La colchicina aumenta los movimientos intestinales, acelera el tránsito colónico y ha sido utilizada con éxito en pacientes con estreñimiento crónico funcional refractario con dosis de 0.6 mg tres veces al día,^(84,85) pero hasta el momento no se ha estudiado en pacientes con SII. Por su bajo precio y su buen perfil de seguridad en nuestro grupo actualmente la utilizamos frecuentemente en pacientes con SII (Observaciones no publicadas).

REFERENCIAS.

1. THOMPSON WG, LONGSTRETH GF, DROSSMAN DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl II):II43-II47
2. DROSSMAN DA, CAMILLERI M, MAYER EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131
3. OLDEN KW, DROSSMAN DA. Psychological and psychiatric aspects of gastrointestinal disease. *Med Clin North Am* 2000;84:1313-1327
4. EVERHART JE, RENAULT PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991 ;100 :998-1005
5. DROSSMAN DA, LI Z, ANDRUZZI E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580
6. FARTHING MJG. Treatment options in irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:773-786)
7. LACY BL. Irritable bowel syndrome: a primer on management. *Rev Gastroenterol Dis* 2003;3 (Suppl 3):S32-42
8. DE GIORGIO R, BRBARA G, STANGHELLINI V, et al. Diagnosis and Therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 2):10-22).
9. SAITO YA, SCHOENFELD P, LOCKE GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-1915
10. HAHN BA, YAN S, STRASSELS S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion* 1999;60:77-81
11. LONGSTRETH GF, YAO JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariate analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665-1673
12. TALLEY NJ. Unnecessary abdominal and back surgery in irritable bowel syndrome: time to stem the flood now ?. *Gastroenterology* 2004;126:1899-1902 (Ed)
13. FRANK K, KLEINMAN L, RENTZ A, et al. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002;24:675-689
14. TALLEY NJ, SPILLER R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease ?. *Lancet* 2002;360:555-564
15. GRALNEK IM, HAYS RD, KILBOURNE A. et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality

- of life. *Gastroenterology* 2000;119:654-660
16. EL-SERAG H, OLDEN K, BJORKMAN D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1171-1185).
 17. SOMMERS SC, LEMBO A. Irritable bowel syndrome: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:507-529
 18. CAMILLERI M. Management of the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2001;120 :652-68
 19. EL-SERAG HB, PILGRIM P, SCHOENFIELD P. Systematic review: natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:861-870).
 20. CASH BD, SCHOENFELD P, CHEY WD. The utility of diagnostic test in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2812-2819
 21. SANDERS DS, CARTER MJ, HURLSTONE DP, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-1508)
 22. DROSSMAN DA, CAMILLERI M, MAYER EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131
 23. SPIEGEL BMR, DE ROSA VP, GRALNEK IM, et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1721-1732).
 24. SOMERS S, LEMBO A. Irritable bowel syndrome: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:507-529)
 25. OLDEN KW. Irritable bowel syndrome: an overview of diagnosis and pharmacologic treatment. *Clev Clin J Med* 2003;70 (Suppl 2):S3-S7
 26. CAMILLERI M, HEADING RC, THOMPSON WG. Clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1407-1430)
 27. CREMONINI F, TALLEY NJ. Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a tale of one or two disorders ?. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 7):40-49
 28. BARBARA G, DE GIORGIOR, STANGHELLINI V, et al. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 2):1-9
 29. BOUIN M, PLOURDE V, BOIVIN M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002;122:1771-1777
 30. WHITEHEAD WE, ENGEL BT, SCHUSTER MM. Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980;25:404-13
 31. TRIMBLE KC, FAROUK R, PRYDE A, et al. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity 1995;40:1607-13
 32. MERTZ H, NALIBOFF B, MUNAKATA J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52
 33. WHITEHEAD WE, PALSSON OS. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* 1998;115:1263-1271
 34. DELVAUX M. *Gastroenterology* 2002;122:2075-2078 (Edit).
 35. SPILLER RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:1662-1671
 36. GWEE KA, COLLINS SM; READ NW, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired postinfectious IBS *Gut* 2003;52:523-526
 37. O'SULLIVAN MA. *Gastroenterology* 2000;118:A702
 38. NEAL KR, BARKER L, SPILLER RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002;51:410-413
 39. LEVY RL, JONES KR, WHITEHEAD WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: hereditary and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799-804
 40. LOCKE GR, ZINSMEISTER AR, TALLEY NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000;75:907-912
 41. GONSALKORALE WM, PERREY C, PRAVICA V, et al. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component ?. *Gut* 2003;52:91-93
 42. YEO A, BOYD P, LUMSDEN S, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004;53:1452-1458
 43. CAMILLERI M. Review article: Tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:277-289
 44. TALLEY NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001;358:2061-2068)
 45. DE PONTI F, TONINI M. Irritable bowel syndrome: new agents targeting serotonin receptor subtypes. *Drugs* 2001;61:317-332.
 46. KIM DY, CAMILLERI M. Serotonin: a mediator of the

- brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2698-2709
47. KOSLOWSKI CM, GREEN A, GRUNDY D, et al. The 5-HT₃ receptor antagonist alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetized rat. *Gut* 2000;46:474-480
 48. BEARCROFT CP, PERRETT D, FARTHING MJG. Postprandial plasma 5 hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* 1998;42:42-46
 49. HOUGHTON LA, ATKINSON W, WHITAKER RP, et al. Increased platelet depleted plasma 5 hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:663-670.
 50. TALLEY NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:750-758
 51. CHANG L. Functional gastrointestinal disorders: New answers to old questions. <http://www.Medscape.com/viewprogram/3163>. Accesado 12/11/2004,
 52. WALTER SA, SKAGERSTRÖM E, BODEMAR G. Subgroups of irritable bowel syndrome: a new approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:991-994
 53. MEARIN F, BALBOA A, BADIA X, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: Revisiting the alternative subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:165-172
 54. HUNGIN AP, WHORWELL PJ, TACK J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40.000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;15:643-50
 55. WHITEHEAD WE, PALSSON OS, LEVY RL, et al. Identification of irritable bowel syndrome patients with alternating bowel habits. *Gastroenterology* 2004;126 (Suppl.2):A368
 56. PIMENTEL M, PARK S, KONG Y. Testing a definition of predominantly alternating bowel habits in IBS using the previously validated Rome Composite Score (RCS) Questionary. *Gastroenterology* 2004;126 (Suppl.2):A373-A374
 57. ILNYCHYJ A, GRAFF LA, BLANCHARD JF, et al. Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:871-880
 58. NOTHCUTT AR, MANGEL AW, HAMM LR, et al. Persistent placebo response during a year-long controlled trial of IBS treatment. *Gastroenterology* 2001;120:A640
 59. DROSSMAN DA. Irritable Bowel Syndrome. Syllabus ACG, 2000 pp 261-73
 60. POYNARD T, REGIMBEAU C, BENHAMOU Y. Meta-analysis of muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ;15 :355-61
 61. QUARTERO AO, DE WIT NJ, MEINICHE-SCHMIDT V, et al. Spasmolytic agents for the treatment of irritable bowel syndrome; a meta-analysis. *Gastroenterology* 2004;126(suppl2):A644
 62. JACKSON JL, O, MALLEY PG, TOMPLANS G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72
 63. DROSSMAN DA, TONER BB, WHITEHEAD WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and disipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31
 64. CREED F, FERNÁNDEZ L, GUTHRIE E, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-317
 65. KUIKEN SD, TYTGAT GNJ, BOECKXSTAENS GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:219-228.
 66. EFSKIND PS, BERNKLEV T, VATN MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J gastroenterol* 1996;31:463-468
 67. CANN PA, READ NW, HOLDSWORTH CD, et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1984;29:239-247
 68. EFSKIND PS, BERNKLEV T, VATN MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J gastroenterol* 1996;31:463-468,
 69. JAILWALA JM, IMPERIALE TF, KROENKE K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome : a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136-47
 70. TALLEY NJ. Evaluation of drugs treatment in irritable bowel syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:362-369
 71. CAMILLERI M, BORNTCUTT AR, KONG S, et al. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-1040
 72. LEMBO T WRIGTH RA, BAGBY B, et al. Lotronex Investigator Team. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2662-2670

73. CAMILLERI M, CHEY WY, MAYER EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:1733-1740
74. LIEVRE M. Alosetron for irritable bowel syndrome. *Br Med J* 2002;325:555-556
75. BIJKERK CJ, MURIS JWM, KNOTTNERUS JA, et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-251
76. MERTZ HR. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2136-2146
77. APONTE L, LIZARAZO J, OTERO W, et al. Tratamiento médico del estreñimiento crónico. En Otero W, Padron J, Pineda L, Arbeláez V (eds). *Estreñimiento crónico : Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. 1era ed. Bogotá, Colombia, ServiOffset Ltda, 2000: 63-84
78. BEATTIE DT, ARMSTRONG SR, HUMPHREY PPA, et al. Tegaserod is a potent 5HT_{2B} antagonist in vitro and in vivo. *Gastroenterology* 2004;126 (Suppl 2):A276
79. MÜLLER-LISNER SA, FUMAGALLI I, BARDHAM KD, et al. Tegaserod 5HT₄ receptor parcial agonista, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-1666
80. NOVICK J, MINER P, KRAUSE R, et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1877-1888
81. KELLOW J, LEE OY, CHANG FY, et al. An Asia-pacific, double blind, placebo controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:671-676
82. EVANS B, CLARK W, MOORE D, et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2004;1:CD003960
83. SCHOENFIELD P. Systematic review: incidence of abdomino/pelvic surgery amongst patients using tegaserod in randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:263-269.
84. VERNE GN, EAKER EY, DAVIS RH, et al. Colchicine is an affective treatment for patients with chronic constipation: an open-label trial. *Dig Dis Sci* 1997;42:1059-1073,
85. VERNE GN, DAVIS RH, ROBINSON ME, et al. Treatment of chronic constipation with colchicine: randomized, double blind, placebo-controlled, crossover. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1112-1116