

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Raúl Komazona Sugajara*

RESUMEN

El Síndrome de Intestino Irritable (SII), es el más común de los trastornos funcionales del tubo digestivo. Puede ocasionar dolor o malestar abdominal, alteraciones de la frecuencia o consistencia de las defecaciones.

La frecuencia con la que se busca atención médica por síntomas funcionales del tubo digestivo disminuye con la edad y aumenta en grupos socioeconómicos más bajos.

Los antecedentes personales patológicos proporcionan la información más importante para el diagnóstico y la clasificación de los trastornos funcionales del tubo digestivo; los antecedentes por sí solos revelan la información esencial para el diagnóstico porque los datos físicos son normales, así como los estudios de laboratorio y de imágenes.

Los trastornos funcionales tienen su fundamento en la fisiopatología (es decir, alteración de la función). La anatomía (es decir, las estructuras) es normal al menos que la anormalidad funcional crónica haya causado cambios anatómicos secundarios. Por consiguiente, el diagnóstico de los trastornos funcionales depende principalmente de datos clínicos (subjetivos) más que de laboratorio (objetivos).

Por último, los trastornos funcionales son crónicos y se exacerbaban o remiten con el tiempo. El objetivo del tratamiento es controlar síntomas más que curar.

Al final de la presente revisión, el lector estará en condiciones de haber cumplido los siguientes objetivos:

1. Reconocer los cambios en la fisiopatología del SII.
2. Identificar el rol de la motilidad, sensibilidad visceral e inflamación en los síntomas producidos en el SII.
3. Aplicar el enfoque bio-psico-social en el diagnóstico y manejo del SII.

DEFINICIÓN

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un complejo sintomático crónico y recurrente, con exacerbaciones y remisiones, que se caracteriza por la presencia del dolor abdominal y alteración del tránsito intestinal, consistente en diarrea, constipación o la alternancia de ambas (1).

Es, sin duda, el síndrome más frecuentemente observado en la consulta ambulatoria, con mayor preponderancia en mujeres y en mayores de 30 años (2). Aproximadamente el 50% de las consultas gastroenterológicas son debidas al SII. Sin embargo, en la población general hay muchos sujetos con síntomas similares que no consultan al médico. La razón para esta diferencia, entre los que consultan y no consultan, puede ser un umbral más bajo de tolerancia a los síntomas, especialmente al dolor, entre los primeros. Un acceso más fácil a la atención médica puede ser una razón adicional. (Fig 1)

FIGURA 1: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON SII (3)

Pacientes que consultan	10 a 25 %	Gastroenterología y Atención Primaria.
Consulta	1 hombres/ 4 mujeres	
Pacientes que no consultan	75 a 90 %	
Población	1 hombres/ 2 mujeres	
RELACION	M/H = 2.4 / 1	

FISIOPATOLOGÍA

El SII, junto a la dispepsia no ulcerosa, el dolor re-troesternal no cardíaco, la disquinesia biliar y otros, forman parte de un grupo de trastornos considerados "funcionales" porque en ellos no se ha podido documentar una lesión morfológica, anatómica o bioquímica.

Más aún, no se ha precisado si en estas condiciones existe:

- a) una función normal con una percepción exagerada.
- b) la función motora es la que está alterada y la percepción es normal.
- c) coexisten ambas anormalidades.

Se acepta que es una condición "bio-psico-social", lo que implica un trastorno psicológico subyacente. Nuevos datos han comenzado a aclarar algo esta situación y han desafiado el apelativo de funcional, por cuanto el papel de la serotonina en la fisiopatología de este desorden provee evidencias de un trastorno bioquímico a nivel de los neurotransmisores.

El tubo digestivo tiene una rica inervación motora y sensorial. El control sensorial aferente reside a cinco niveles(4): el nivel 1 en el sistema nervioso entérico (SNE), el nivel 2 en los ganglios simpáticos, los niveles 3 y 4 en los centros simpáticos y parasimpáticos dentro de la médula oblonga, que representan vías para la transferencia de información desde el sistema nervioso central (SNC) hacia el intestino y, el nivel 5, que incluye centros cerebrales altos. Estos últimos proveen información descendente en relación a la percepción de sensaciones gastro-intestinales que es modificada por factores psicogénicos, tales como el estrés físico y emocional.

GANGLIO SIMPÁTICO

ACTIVIDAD ANORMAL DEL MUSCULO LISO

En pacientes con SII se han observado anormalidades del SNE que pueden relacionarse con hiperactividad motora intestinal. La importancia y complejidad de este SNE, que se ha dado en llamar "el pequeño cerebro", ha sido estudiada y definida en la última década, comenzando a entenderse mejor su relación con el SNC o "gran cerebro". La motilidad intestinal es influida por el SNC y estas interacciones se ven amplificadas en situaciones de estrés emocional.

Las terminaciones nerviosas en el SNE son ricas en

* Médico Asistente. Departamento de Gastroenterología. Hospital Militar Central, Lima.

peptidos como la serotonina (5 HT), la sustancia P, los opiodes y el ácido gamma amino butírico entre otros. Estos actúan como neurotransmisores modificando la actividad interneuronal, estimulando contracciones y relajaciones de la musculatura digestiva.

SEROTONINA (5-HT)

En la década del 90, la investigación clínica estuvo particularmente enfocada hacia el papel de la 5-HT en la fisiopatología del SII. La 5-HT media la transferencia química de información dentro del circuito neural de la mayoría de los niveles integrativos de esta interrelación. De hecho, el 95% de la 5-HT está localizada en el intestino. Las dos fuentes paracrinas de 5-HT en el tubo digestivo son los mastocitos entéricos y las células enterocromafines (5). Estas últimas células actuarían como verdaderos transductores de estímulos luminales.

La cantidad de 5-HT liberada por el intestino aumenta después de una comida. La 5-HT activa las aferentes espláncicas, las cuales transmiten las señales al SNC, en forma inconciente. Sin embargo, en casos de inflamación las vías aferentes se sensibilizan y la 5-HT liberada lleva a una cascada sensorial exagerada que también involucra circuitos integrados a nivel espinal. Este tipo de información en estas condiciones alcanza niveles de conciencia, lo que se percibe como molestia o dolor.

Existe evidencia de que, en al menos en un subgrupo de pacientes, la infección enteral e inflamación pueden desempeñar papeles claves en el desarrollo de intestino irritable. Se ha observado que tras un episodio de gastroenteritis severa, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes desarrolla síntomas de SII en seguimientos de 6 meses (6 y 7).

Los receptores 5-HT₁ y 5-HT₄ modulan las reacciones de hipersensibilidad del intestino, tales como la hipersecreción y eventos motores propulsivos. La inhibición presináptica (posiblemente mediada a través de los receptores 5-HT₄) en la sinapsis nicotínica es un importante mecanismo por el cual la 5-HT afecta las funciones entéricas. Así se ha acumulado evidencia de que los receptores de la 5-HT que afectan tanto los procesos sensoriales y motores digestivos pueden ser blancos promisorios para nuevos agentes farmacológicos. En efecto, numerosos fármacos están en desarrollo para los desórdenes de la función gastrointestinal.

En propiedad, el término intestino irritable corresponde mejor a alteraciones en el intestino delgado y colon, en contraposición con la denominación más tradicional de "colon irritable" que sugiere que la condición es exclusiva del colon. Aún más, las alteraciones motoras no se circunscriben sólo al intestino, sino que pueden detectarse en otros segmentos del tubo digestivo (esófago, estómago, vías biliares) y en otros órganos extradigestivos como la vejiga y útero. Se asocia además con otras condiciones como las cefaleas tipo migraña, la fibromialgia o variaciones transitorias de la presión arterial. La evidencia sugiere que estos individuos tienen una anomalía más generalizada en la sensibilidad y en la contractibilidad de las fibras musculares lisas.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Los trastornos de la función digestiva pueden comprometer áreas de todo el aparato gastrointestinal (Tabla 1).

Tabla 1: Desórdenes de la función gastrointestinal (8)

ESOFAGO

- Globus
- Síndrome de rumiación
- Dolor de tórax funcional
- Pirosis funcional
- Disfagia funcional
- No clasificado

GASTRODUODENAL

- Dispepsia funcional
 1. Tipo úlcera
 2. Tipo dismotilidad
 3. No especificado
- Aerofagia
- Vómito funcional

INTESTINAL

- Síndrome de intestino irritable
- Meteorismo abdominal funcional
- Constipación Crónica
- Diarrea funcional
- No clasificado

DOLOR ABDOMINAL

- Síndrome de dolor abdominal funcional

FUNCIONAL

- No clasificado

VÍA BILIAR

- Disfunción de la vesícula biliar
- Disfunción del esfínter de Oddi

ANORECTAL

- Incontinencia fecal funcional
- Dolor anorectal funcional
 1. Síndrome elevador del ano
 2. Proctalgia fugax
- Disinergia del piso pélvico.

Puesto que no hay marcadores biológicos para esta enfermedad, se han desarrollado criterios basados en síntomas para el diagnóstico positivo, a través de la anamnesis y como patrón para la inclusión de pacientes en estudios clínicos. El objetivo es que el diagnóstico debiera estar basado sobre hallazgos positivos más que luego de extensa y costosa investigación para excluir otros desórdenes (9).

En 1978 Manning y colaboradores identificaron 6 síntomas que eran significativamente más comunes en los pacientes con SII que en aquellos con enfermedad digestiva orgánica (10). Posteriores reuniones de consenso desarrollaron los criterios diagnósticos de aplicación clínica para los desórdenes funcionales intestinales (11) (Tabla II). Si bien estos criterios restringidos tienen como principal objetivo identificar cohortes para ensayos clínicos y terapéuticos, también son útiles para la práctica clínica habitual.

Tabla II: Criterios de Roma II para el Diagnóstico de SII (4)

Según estos criterios, el diagnóstico de SII se establece en:

Malestar abdominal o dolor

Al menos por 12 meses

Más dos o tres de los siguientes

1. Aliviado con la defecación ya sea continuo o no
2. Cambio en la frecuencia de deposiciones
3. Cambio en las formas de las deposiciones.

Como se ve en la tabla anterior, la asociación de dolor o malestar abdominal y defecación "desordenada" son los elementos clínicos anamnésticos básicos para el diagnóstico. Existen otros síntomas que están frecuentemente presentes y, aunque no son esenciales para el diagnóstico, pueden apoyarlo. Permiten además identificar subgrupos de SII y adicionalmente localizar el cuadro como de origen digestivo (TABLA III) (12)

TABLA III: CRITERIOS DE ROMA II: SÍNTOMAS ADICIONALES QUE APOYAN EL DIAGNOSTICO DE SII

SII diarrea predominante	SII constipación predominante	Además
1. Más de tres movimientos defecatorios al día	1. Menos de 3 defecaciones por semana	1. Eliminación mucus
2. Deposiciones disgregados o acuosas	2. Deposiciones duras o voluminosas	2. Plenitud abdominal, Meteorismo, distensión abdominal
3. Urgencia defecatoria	3. Esfuerzo durante la defecación	
	4. Sensación de evacuación incompleta	

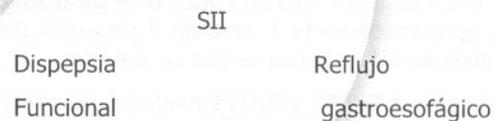
En realidad, más que subgrupos nítidamente definidos, los síntomas constituyen un espectro, de carácter e intensidad, dentro del cual un paciente puede experimentar variaciones.

A partir de los Criterios de Roma II pueden identificarse clínicamente cinco desórdenes, de los cuales el más representativo es el SII (Tabla III). Muy importante en el proceso diagnóstico es diferenciar confiablemente aquellos pacientes con SII de con enfermedades gastrointestinales orgánicas.

La aplicación de los criterios de Roma permite realizar un diagnóstico positivo de SII con confianza. Sin embargo, este diagnóstico no tiene porqué ser exclusivo. La superposición y la transición en el tiempo con síntomas de otros desórdenes funcionales es frecuente (13,14) (Fig.1). También puede coexistir con enfermedades digestivas orgánicas. Por ejemplo, una fracción significativa de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tiene un grado de SII coexistente si se aplican los criterios mencionados. No obstante, en la práctica clínica, el hecho de que el SII coexista con patología orgánica, y en la similitud de algunos síntomas con aquellos de enfermedad orgánica, debe ser tomada en cuenta.

Cuando el índice de sospecha de la presencia de un cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal es alto, se requiere la investigación adecuada para excluir estas enfermedades.

Figura 1: Superposición y transición de trastornos de la función digestiva



Los síntomas de SII son de carácter crónico o recurrente (15). El dolor abdominal es variable en localización, aparición e intensidad, pudiendo llegar incluso a sugerir la presencia de un abdomen agudo. Tiende a aliviarse tras la defecación. La diarrea y constipación pueden alternar(16). Los síntomas pueden estar relacionados al

TABLA IV: CRITERIOS DE ROMA II: TRANSTORNOS INTESTINALES QUE NO SATISFACEN LOS CRITERIOS DEL SII.

Meteorismo Funcional 12 o más semanas ya sea continuas o no	Sensación de plenitud abdominal Meteorismo o distensión visible.	No relacionado a mala digestión obvia u otra enfermedad gastrointestinal
Constipación funcional 12 o más semanas ya sea continuas o no	Esfuerzo en las defecaciones Heces duras o voluminosas Sensación de evacuación incompleta Sensación de obstrucción o Bloqueo	Menos de 3 defecaciones por semana Maniobra manual para facilitar la defecación.
Diarrea funcional 12 o más semanas ya sea continuas o no	Deposiciones no formadas, acuosas o disgregadas Sin dolor abdominal	Otras causas de diarrea deben ser excluidas Peso aumentado de las heces
Dolor abdominal Funcional Al menos 6 meses	Dolor continuo o casi continuo Relación ninguna o incompleta A eventos fisiológicos Deterioro al funcionamiento diario Dolor que no es fingido	Ausencia de explicación por cualquier enfermedad orgánica

estrés(17) y el comienzo del cuadro sigue algunas veces a una gastroenteritis infecciosa (18-20). Los hallazgos del examen físico habitualmente son normales. Puede estar presente una sensibilidad abdominal inespecífica o un colon sigmoideas tenso y palpable (21). La distensión abdominal es menos frecuente en los hombres (22,23).

Ciertos hallazgos pueden constituir signos de alarma que aconsejan un estudio adicional (TABLA V). Así, el comienzo de los síntomas en ancianos, la pérdida de peso, el antecedente familiar de cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal, la anemia, leucocitosis, leucocitos fecales o sangre oculta positivos son algunos ejemplos de esta situación. Cuando hay sospecha de patología orgánica, puede ser necesario o realizar un hemograma, VHS, proteína C reactiva, estudio de función tiroidea, de función hepática, examen de deposiciones para sangre oculta y leucocitos fecales, parásitos y eventualmente cultivo.

TABLA V: SÍNTOMAS DE ALARMA QUE SUGIEREN ESTUDIO ADICIONAL

Historia clínica	Pérdida de peso, comienzo en mayores, síntomas que despiertan, Antecedente familiar de cáncer o enfermedad inflamatoria Intestinal.
Examen Físico	Anormal, fiebre, sangre oculta en deposiciones (+).
Laboratorio	Anemia, leucocitosis, VHS aumentada, bioquímica anormal.

Entre los exámenes adicionales, la ecotomografía abdominal no ha demostrado ser útil (24). La indicación de una colonoscopia depende del riesgo individual del paciente. Este riesgo está influenciado por la edad (los pacientes jóvenes improbablemente tendrán patología maligna), la historia familiar, la duración de los síntomas (los síntomas del SII son de larga duración), el lugar geográfico y por la presencia de cualquier síntoma de alarma (fiebre, sangrado rectal, pérdida de peso y anorexia). Así, el estudio estructural del colon estará indicado por el riesgo individual del paciente y/o por la presencia de signos de alarma y no porque el cáncer de colon produzca síntomas parecidos a los del SII. Algunos pacientes temen ser portadores de un cáncer y sólo el hallazgo de un colon normal disipará esa idea.

En dos estudios, la realización de sigmoidoscopia o enema baritado no fue de rendimiento cuando los pacientes cuando los pacientes cumplían con los criterios de Roma (25-26). En una encuesta reciente a médicos latinoamericanos, entre el 74 y 95% admitió estar preocupado por la presencia de cáncer de colon cuando enfrentaba a un paciente con SII. La implicancia económica de este concepto es relevante.

Es importante reevaluar a estos pacientes luego de un corto lapso de tiempo si los síntomas no mejoran. El diagnóstico diferencial incluye una amplia gama de trastornos y enfermedades cuyos síntomas pueden confundirse con el SII. Incluye factores dietéticos, síndromes de mala absorción, infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal y condiciones psicológicas (TABLA VI).

TABLA VI. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SII

Factores Dietéticos	Lactosa, cafeína, alcohol, grasas, alimentos productores de gas.
Síndrome de Mala Absorción	Postgastrectomía, intestinal (enfermedad Celíaca), pancreático
Infecciones	Parasitosis, bacterias, virus, hongos, protozoos
Enfermedad inflamatoria intestinal	Colitis Ulcerosa, enfermedad de Chron, colitis microscópica
Psicológica	Ansiedad/pánico, depresión, somatización
Misceláneas	Tumores, endometriosis

La evaluación psicológica en una primera etapa la puede hacer el médico general, quién debe determinar la necesidad de interconsultas psicológicas o psiquiátricas, lo que es importante para el manejo posterior.

En suma, el diagnóstico del SII debe ser positivo, basado en la clínica, con consideración de la sintomatología en su perfil temporal y en ausencia de síntomas y signos de alarma que orienten en otra dirección.

MANEJO

Hasta la fecha no es posible entregar pautas de tratamiento farmacológico para el SII conforme a los principios de la medicina basada en la evidencia (MBE). (TABLA I). Reconocida la relevancia que tienen los aspectos psicosociales, el enfoque no farmacológico es primordial y aún más beneficioso que el enfoque farmacológico existente.

Lamentablemente el aspecto psicosocial del manejo, que es el de mejor relación costo/beneficio, sigue siendo deficitario. (27)

- a) Establecer una óptima relación médico paciente, explicar las características benignas del desorden y educar, son principios fundamentales en el manejo de esta condición crónica.
- b) No existe una dieta específica que indicar. Estudios prospectivos de exclusión y desafío alimentario diseñados para identificar alimentos culpables de provocar o exacerbar síntomas han fallado de demostrar consistentemente alguno involucrado. Tampoco está claro el papel de ajuste alimentario en el manejo de estos pacientes (28) Parece razonable recomendar excluir aquellos alimentos conocidos de provocar síntomas y evaluar la respuesta. Un grupo significativo de pacientes con intolerancia a la lactosa son a menudo confundidos con pacientes con SII. (29) Lo mismo es válido para otros alimentos como los ricos en grasas, bebidas gaseosas, cafeína, edulcorantes artificiales y excesos de fibra.
- c) La terapia psicológica puede ayudar. Tanto la hipnoterapia como la psicoterapia individual o de grupo han sido reportadas útiles. Sin embargo, defectos metodológicos, particularmente carencia de grupos controles, no permiten conclusiones definitivas. La acti-

tud atenta y afectuosa del médico puede promover una reducción del flujo simpático y consecuentemente mejoría de los síntomas. (30-33)

- d) Los medicamentos a usar dependerán del síntoma predominante. (TABLA II) En aquellos que se presentan con predominio de diarrea la loperamida puede ser útil, en particular cuando se administra antes de situaciones reconocidas de precipitar el síntoma (34y35). La colestiramina tiene su principal indicación en la diarrea asociada a mala absorción de ácidos biliares. Su lugar en el manejo de pacientes con SII es discutible y probablemente sólo identificará a los portadores de está rara condición. (36) Ha sido reportada ocasionalmente útil en la colitis microscópica y en la diarrea postcolecistectomía.

TRATAMIENTO DEL SII

- a) Enfoque global
 - Optima relación médico/paciente
 - Educar-Explicar
 - Identificar factores agravantes
 - Identificar eventos psicosociales
- b) Ajuste alimentario
 - Identificar síntomas relacionados con las comidas.
 - Dietas de exclusión
 - Dietas de alto contenido en fibra
- c) Tratamiento psicológico
 - Hipnoterapia
 - Psicoterapia conductiva
 - Técnicas de relajación
- d) Tratamiento farmacológico
 - Sintomático
 - Antidepresivos
 - Agonistas y antagonistas de los receptores 5-HT.

La diarrea predominantemente postprandial puede eventualmente responder a uso de inhibidores de la bomba de protones. La razón para tal efectividad no es conocida (37).

La cisaprida, que es antagonista 5-HT₃ y agonista 5-HT₄ es ampliamente utilizada en el tratamiento de desórdenes de la motilidad gastrointestinal, particularmente RGE. Es efectiva en el tratamiento de la dispepsia funcional pero menos efectiva en el tratamiento del SII predominio constipación. Su utilidad ha sido recientemente dado que puede producir graves arritmias en pacientes con QT prolongado en el Electrocardiograma (38).

Reportes anecdóticos y de ensayos controlados y randomizados, criticables en su calidad, parecen indicar que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían tener efectos benéficos en los síntomas de estos pacientes, reduciendo la hipersensibilidad visceral y por sus propiedades relajantes del tubo digestivo. El mecanismo de acción no ha sido aclarado y su exacto lugar en el manejo de pacientes con SII requiere de futuros estudios. En general, se reservan para los casos difíciles, donde el síntoma dolor es predominante (39-44).

Ningún fármaco disponible en la actualidad produce una respuesta consistente en la mayoría de los pacientes con SII. Los fármacos habitualmente utilizados carecen de fundamento conforme a los principios de la MBE y, adicionalmente, la alta proporción de respuesta al placebo, que se eleva hasta el 40%-70% (45), dificulta la evaluación objetiva de las terapias. El desarrollo e introducción de nuevos fármacos son esperados con interés.

NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS

Los avances en la fisiopatología del SII indican que es improbable que se encuentre un agente único que trate efectivamente todos los síntomas. Revisaremos aquí los nuevos agentes que están siendo investigados para el tratamiento del SII, algunos de los cuales ya han completado su desarrollo y están siendo introducidos en el mercado.

Se ha observado un efecto placebo que va entre un 40% y un 70% en los ensayos clínicos con fármacos para tratar el SII. De esta forma, la eficacia de un determinado tratamiento debe ser probada en estudios de doble ciego controlados con criterios de inclusión claramente definidos.

En el pasado, la farmacoterapia del dolor y del malestar del SII se enfocaron a restaurar los patrones normales de motilidad utilizando los antiespasmódicos, agentes estimuladores del peristaltismo o agentes procinéticos. Más recientemente, el papel de una vía neural aferente que surge desde el intestino ha dado un enfoque alternativo de tratamiento. Para muchos pacientes, probablemente se requiera una aproximación multifacética. Sin embargo, cualquiera sea el enfoque utilizado, el objetivo principal debe ser la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida.

5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA) Y LA VÍA NEURAL AFERENTE

En los últimos años se han desarrollado algunos fármacos potenciales que son selectivos para ciertos tipos de receptores específicos para la serotonina (5-HT). El objetivo en el desarrollo de estos fármacos es lograr efectos moduladores sobre la función gastrointestinal. (TABLA VIII).

Las neuronas intrínsecas que contienen los receptores 5-HT tienen un papel en el control de la motilidad gastrointestinal y probablemente en la modulación de la función sensorial visceral. El aumento de las concentraciones de 5-HT que puede ser detectado en la circulación sistémica después de una comida, puede ser fisiológicamente relevante en el control de los movimientos gastrointestinales. Las anomalías en el patrón de liberación de 5-HT luego de una comida, pueden explicar algunos de los síntomas post-prandiales asociados con el SII (46).

Los efectos de la 5-HT son mediados por uno o más subtipos de receptor 5-HT. Al menos 20 subtipos principales de receptores 5-HT han sido identificados, aunque en el tracto gastrointestinal los subtipos 3(5-HT₃) Y 4 (5-HT₄) parecen ser los más importantes. Estos subtipos de receptores están particularmente asociados con los efectos de la 5-HT sobre la motilidad y el tránsito gastrointestinal y la sensibilidad visceral.

TABLA VIII: NUEVOS FARMACOS QUE MODULAN LA ACCION DE LA 5-HT

FÁRMACO	ACCIÓN	EFEECTO CLÍNICO	RAM	COMENTARIO
ONDASETRON	Antagonista 5-HT3	Heces más firmes, menos dolor	Constipación	Uso como antiemético
ALOSETRON	Antagonista 5-HT3	Alivio del dolor y I malestar abdomina	Constipación (20-30%)	Indicado para mujeres con SII predominio diarrea
CILANSETRON	Antagonista 5-HT3			En estudios fase II
PIBOSEROD	Antagonista 5-HT4	Alivio SII diarrea predominante		En estudios fase II
TEGASEROD	Agonista parcial 5-HT4	Alivio del dolor abdominal, meteorismo y constipación	Diarrea transitoria y flatulencia	Estudios fase III para SII completados
PRUCALOPRIDE	Agonista 5-HT4	Procinético		En estudios fase III para constipación
E 3620	Antagonista 5-HT3			En estudios fase II para SII en Japón
MOSAPRIDE	Agonista 5-HT4			En estudios fase II para motilidad y RGE.
Antagonista 5-HT3				
Antagonista DA				

El papel funcional de los receptores 5-HT3 no está bien definido, pero pueden estar involucrados en la modulación de la motilidad del colon y en la sensación dolorosa visceral. Se ha sugerido que los antagonistas 5-HT3 podrían reducir algunos síntomas del SII, tales como el dolor, mediante la disminución de la reactividad de los nervios sensoriales entéricos. En pacientes con SII, las señales enviadas al cerebro son percibidas como malestar o dolor abdominal.

La activación de los receptores 5-HT4 tiene un efecto pronunciado sobre el tono muscular liso, la secreción

de electrólitos en las mucosas y el reflejo peristáltico. La 5-HT liberada en respuesta a la estimulación de la mucosa y que actúa vía receptores 5-HT4 causa hiperexcitación del SNE y de las neuronas motoras entéricas. Esto facilita las funciones propulsora y contráctil del intestino (47), promoviendo una urgencia anormal por evacuar, un aumento en la frecuencia y el volumen de evacuación y diarrea (48). Los receptores 5-HT4 parecen mediar los efectos sensibilizadores de la 5-HT sobre funciones secretora y motora gastrointestinales y se ha demostrado que varios agonistas del receptor 5-HT4 aumentan la motilidad intestinal (49).

FÁRMACOS EN DESARROLLO

FÁRMACO	ACCIÓN	EFEECTO CLÍNICO	RAM	COMENTARIO
LOXIGLUMIDA	Antagonista del receptor CCK	Estudio piloto indica eficacia en SII	Inhibición de la contracción vesicular	Estudio en tratamiento de Pancreatitis y Ca de Páncreas
FEDOTOZINA	Agonista receptor k opiáceo	Mejoría del dolor y meteorismo en SII		Desarrollo abandonado
OCTREOTIDA	Análogo de la Somatostatina	Analgesia del dolor visceral		Disponible sólo en Inyectable
ZAMIFENACIN	Antagonista Muscarínico 3	Reduce la motilidad colónica		
DARIFENACIN	Antagonista	Muscarínico 3		Desarrollo abandonado
LEUPRORELIN	Agonista GnRH	Mejoría del dolor y meteorismo en SII		Análogo potente de GnRH

LOS ANTAGONISTAS 5-HT3

Los antagonistas 5-HT3 producen constipación (50) y tránsito lento (51) en el colon, además de inhibir la respuesta gastrocolónica (52).

- El Ondasentron, Granisetron y Tropisetron, que son actualmente comercializadas para el tratamiento de

los vómitos y las náuseas inducidas por la quimioterapia, también afectan la función normal del intestino grueso y promueven la constipación. Pueden también promover la absorción del sodio y agua desde el intestino delgado, lo cual mejora la consistencia de las heces.

- El Ondasentron es un antagonista selectivo 5-HT3 que ha demostrado mejorar los síntomas del SII. En

un estudio clínico, el uso de ondasetron se asoció con importantes acciones sobre el intestino y disminución del dolor (53).

- El Alosetron es un antagonista selectivo 5-HT₃ recientemente aprobado por la FDA para mujeres con SII predominio diarrea (SII-D). El Alosetron ha demostrado beneficio sobre placebo sólo en pacientes mujeres con SII-D (54). El 70% de los pacientes que recibieron 1 mg de alosetron dos veces al día reportaron un alivio adecuado del malestar y dolor abdominal, en al menos 6 de las 12 semanas del estudio, en comparación con sólo el 30% de los pacientes que recibieron placebo.
- El Cilansetron es una antagonista selectivo 5-HT₃ que se encuentra actualmente en investigación clínica para SII. En estudios preclínicos disminuyó la respuesta contráctil del colon a la distensión.

AGONISTAS 5-HT₄

Un significativo grupo de pacientes con SII tienen síntomas de predominio constipación (SII-C). Los agentes que aumentan el volumen, los laxantes y la cisaprida son comúnmente utilizados pero tienen resultados subóptimos (55,56).

- El Tegaserod es un compuesto representante de una clase química, los indoles aminoguanidina, agonista parcial con alta especificidad y potencia por el receptor 5-HT₄. Estudios clínicos han demostrado que el Tegaserod acelera el tránsito colónico y mejora los síntomas de la constipación, dolor abdominal y el meteorismo en pacientes con SII, sin tener, aparentemente, la toxicidad cardíaca asociada a la cisaprida (57,58). Los efectos colaterales más comunes fueron diarrea (transitoria) y flatulencia. El inicio de la acción de Tegaserod ocurrió dentro de la primera semana y fue generalmente bien tolerado. (59)
- El Prucalopride es el primer agente de una clase de compuestos, los benzofuranos. Es un agonista 5-HT₄ con propiedades procinéticas. A dosis de 2 mg y 4 mg una vez al día, ha demostrado inducir un aumento en el número de movimientos espontáneos del intestino y mejorar otros síntomas de la constipación crónica (60). Además, se ha visto que una dosis diaria de 2 mg de prucalopride aumenta la motilidad gastrointestinal y produce una mejoría subjetiva en pacientes con esclerodermia y compromiso gastrointestinal evidente (61).

FÁRMACOS EN DESARROLLO

La hipersensibilidad visceral juega un papel importante en la fisiopatología del SII y los receptores kappa opiáceos de los nervios aferentes pueden modular está respuesta. La Fedotozina (Tabla IX) es un agonista selectivo y potente, que ha demostrado aumentar el umbral de percepción de la distensión colónica en pacientes con SII, sin modificar la capacidad de distensión del colon (62). En un estudio clínico, la fedotozina demostró ser significativamente mejor que placebo en el tratamiento del dolor abdominal y el meteorismo. Por alguna razón, el producto fue rechazado por las autoridades de salud de Francia y el desarrollo posterior del mismo fue abandonado por la compañía que lo desarrolló.

La somatostatina y sus análogos tienen efectos anal-

gésicos sobre el dolor visceral y somático. El análogo de la somatostatina, Octreotida, también tiene efectos sobre la función gastrointestinal, incluyendo la reducción de la secreción y el retardo del tránsito gastrointestinal.

Los antagonistas muscarínicos M3 selectivos corresponden a un nuevo enfoque en el tratamiento del SII, ya que su uso no está asociado a los efectos colaterales de los anticolinérgicos, de modo que ofrece mayor flexibilidad de dosis. El Zamifenacin es un potente antagonista muscarínico M3 selectivo a nivel intestinal, que está siendo actualmente estudiado para el tratamiento del SII. En un estudio clínico multicéntrico, controlado y randomizado, una dosis única de 40 mg de zamifenacin redujo la motilidad del colon sin producir efectos antimuscarínicos significativos (63).

El Leuprorelin es una agonista análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), conocido también como leuprolide. Si se administra continuamente, se produce un cambio de efecto desde agonista a antagonista y consecuentemente los niveles de hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante son suprimidos; esto lleva finalmente a una reducción en los niveles circulantes de hormonas sexuales. Es 15 veces más potente que GnRH y su potencial utilización en el manejo del SII fue propuesto sobre la base de que este síndrome ocurre más comúnmente en mujeres, donde los síntomas tienden a asociarse con la fase postovulatoria del ciclo menstrual. Un estudio clínico controlado probó esta hipótesis como válida; las náuseas, vómitos, meteorismo, dolor abdominal, saciedad temprana y síntomas generales, mejoraron más con leuprorelin que con placebo (64).

Sin embargo, pese a estos hallazgos preliminares favorables, podrían los médicos ser renuentes a prescribir un fármaco tan potente como el leuprorelin, aún para SII moderadamente severo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Irritable Bowel Syndrome in a Community Subgroups, Risk factors, and Health Care utilization. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (1): 76-83
2. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; 304: 87-90.
3. Evenhart JE, Renault PF. Irritable Bowel Syndrome in a office-based practiced in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 998-1005.
4. Wood JD, Alpers DH, Andrews PRL. Fundamentals of gastroenterology. *Gut* 1999, 45: 1-44 (2)
5. Gherson MD. Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 2): 15-30. (10)
6. Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999, 44: 400-406
7. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996; 347: 150-153.
8. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 (Suppl II): 111-115.
9. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978 (2): 653-654
10. Paterson WG, Thompson WG, Vanner SJ, Faloon TR, Rosser WW, Birtwhistle EW, Morse JL, Touzel TA. Recommendations for the Management of Irritable Bowel in Family Practice. IBS Consensus Conference Participants. *CMAJ* 1999; 161(2): 154-160
11. Thompson WG, Creed F, Drossman DA, Heaton KW, Mazzacca G. Functional bowel disease and functional abdominal pain. *Gastroenterology International* 1992; %: 75-91
12. Thompson WG. Gastrointestinal symptoms in the Irritable bowel

- compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *Gut* 1984; 25: 1089-92.
13. Shuster M. Gastrointestinal Disorders OF Function: The Therapeutic Potential of Serotonin (Gastroenterology Treatment Updates-©2000 Medscape, Inc.)
 14. Agrés L, Svardssud K, Nyérén O, et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995; 109: 671-680
 15. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165-77.
 16. Kruis W, Thieme CH, Weinzerl M, Schussler P, Hall J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 1-7
 17. Drossman DA. Irritable bowel syndrome: the role of psychosocial factors. *Stress Med* 1994;10: 49-55
 18. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. *Q J Med* 1962;31:307-22
 19. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for the development of the irritable bowel syndrome: a postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314; 779-82.
 20. Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *BMJ* 1995;1:405-9
 21. Fielding JF. The diagnostic sensitivity of physical signs in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J* 1981;74:143-4.
 22. Thompson WG. Gender differences in irritable bowel symptoms. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1997;9:299-302
 23. Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB, Henry RC, Reinhart MA, Greenbaum RB, et al. Gender differences in Manning criteria in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:591-5
 24. Francis CY, Duffy JN, Whorwell PJ, et al. Does routine ultrasound enhance diagnostic accuracy in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1996;91: 1348-50
 25. Treacher DF, Chapman JR, Nolan DJ, et al. Irritable bowel syndrome: Is a barium enema necessary? *Clin Radiol* 1986;37: 87-8
 26. MacIntosh DG, Thompson WG, Patel DG, Barr R, Guindi M. Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1407-09
 27. Thompson WG, Heaton KW, Smythe GT, et al. Irritable bowel in general practice: prevalence, characteristics and referral. *Gut* 2000;46:78-82
 28. Niec AM, Frankum B, Talley NJ. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? *A J Gastroenterol*. 1998;93(11):2184-90
 29. Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: Problems in diagnosis and treatment. (Review) *J Clin Gastroenterol*. 1999; 28(3): 208-216.
 30. Houghton LA, Heyman DJ, Whorwell PJ. Symptomatology, quality of life and economic features of irritable bowel syndrome: the effect of hypnotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:91-95.
 31. Guthrie E, Creed F, Dawson, et al. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Br J Psych*. 1993;163:315-321.
 32. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology*. 1994; 106: 945-950.
 33. Palsson O, Turner M, Jhonson D. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: symptom improvement and autonomic nervous system effects. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2000; May 21-24, 2000; San Diego, CA. Abstracts 997.
 34. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-47
 35. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind, placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scan J Gastroenterol* 1996; 463-68.
 36. Galatola G, the Italian SeHCAT Multicentre Study Group. The prevalence of the bile acid malabsorption in irritable bowel syndrome and the effect of cholestyramine: an uncontrolled open multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 533-37
 37. Dave B, Rubin W. Inhibition of Gastric Secretion Relieves Diarrhea and Postprandial Urgency associated with Irritable Bowel Syndrome or Functional Diarrhea. (Miscellaneous) *Digestive Diseases & Sciences*. 1999; 44(9): 1893-1898.
 38. Tack J, Broekaert D, Coulie B, et al. The influence of cisapride on gastric tone and the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12: 761-766.
 39. O'Malley PB, Jackson JL, Santoro J, et al. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract*. 1999; 48: 980-990.
 40. Camilleri M. Clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther*. 1999; 13: 48-53.
 41. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45: 1143-1147.
 42. American Gastroenterological Association. Medical position statement: Irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: 2118-9.
 43. Tack J, Vos R, Broekaert D, et al. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitors, on colonic tone and sensitivity in man. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2000; May 21-24, 2000; San Diego, CA, Abstract 998.
 44. Mertz H, Naliboff B, Muakkat J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52.
 45. Klein KB. Controlled treatments trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology* 1988; 95: 232-41.
 46. Bearcroft CP, Perret D, Farthing MJ. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* 1998; 42: 42-6.
 47. Sanger GJ. 5-Hydroxytryptamine and functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* 1996; 8: 319-31.
 48. Banner SE, Smith MI, Bywater D, Gaster LM, Sanger GJ. Increased defecation caused by 5-HT₄ receptor activation in the mouse. *Eur J Pharmacol* 1996; 308: 181-6.
 49. Grider JR, Foxx-Orestein AE, Jin J-G. 5-Hydroxytryptamine 4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998; 115: 370-80.
 50. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1568-73.
 51. Talley NJ, Phillips SF, Haddad A, et al. GR 38032F (ondansetron), a selective 5 HT₃ receptor antagonist, slows colonic transit in healthy. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 477-80.
 52. Von der Othe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994; 35: 536-41.
 53. Goldberg PA, Kamm MA, Setti-Carraro P, van der Sijp JR, Roth C. Modification of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5-HT₃ antagonism (ondansetron). *Digestion* 1996; 57: 478-83.
 54. Northcutt AR, Camilleri M, Mayer EA, et al. Treatment of female irritable bowel syndrome patients with alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. Abstract presented at Digestive Disease Week, 15-19 May 1999 Orlando, Florida; USA.
 55. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and the irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344: 39-40.
 56. Camilleri M. Clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 48-53.
 57. Scott L, Perry CM. Tegaserod. *Drugs*. 1999; 58: 491-496.
 58. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463-468.
 59. Meuller-Lissner S, Fumagalli I, Bardhan K, et al. Tegaserod, a 5HT₄ receptor partial agonist, relieves key symptoms of irritable bowel syndrome. Digestive Disease Week 2000; May 21-24, 2000; San Diego CA. A-1000.
 60. Miner PB Jr, Nichols T, Silvers DR, Joslyn A, Woods M. The efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic constipation. Abstract 22190 presented at Digestive Disease Week, 15-19 May 1999, Orlando, Florida, USA.
 61. Broeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, Tytgat GN. Effect of prucalopride on GI motility in scleroderma. Abstract G41179 presented at Digestive Disease Week, 15-19 May 1999, Orlando, Florida, USA.
 62. Delvaux M, Louvel D, Lagier E, Scherrer B, Abitbol JL, Frexinos J. The kappa agonist fedotozine relieves hypersensitivity to colonic distention in patient with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 16: 38-45.
 63. Houghton LA, Rogers J, Whorwell PJ, Campbell FC, Williams NS, Goka J. Zamilfenacin (UK-76,654) a potent gut M3 selective muscarinic antagonist reduces colonic motor activity in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 561-68.
 64. Mathias JR, Clench MH, Reeves-Darby VG, et al. Effect of leuprolide acetate in patients with moderate to severe functional bowel disease. Double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1155-62.