

Controversias en síndrome de intestino irritable

Ana María Madrid S., Glauben Landskron R.

*Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas,
Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCh.*

SUMMARY Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a chronic and recurrent functional digestive disorder, characterized by abdominal pain or discomfort associated to stool change in frequency and/or consistency, usually relieved with defecation and sometimes accompanied by abdominal distension. This syndrome is one of the most prevalent worldwide and is the most frequent cause of ambulatory consults. In Santiago, has a prevalence of 26%. The prevalence of other countries is not documented. IBS is 1.5-fold more likely in women. It has been reported that 9 – 22% of people says having symptoms of IBS, but only 9 – 33% of them actually consults for this cause. It is 12% of general practice; therefore, the acknowledgement of diagnostic criteria and therapeutic options is significant. These patients have clearly a lower quality of life. Currently diagnosis is made with Rome III Criteria, which have a high sensibility and specificity. It gives importance to alarm symptoms when complementary studies are needed. The current treatment is in discussion, there is no one single drug that improves all symptoms and therapies are associated between diet, antispasmodics, antidepressives, psychotherapy, etc. In this review we will analyze each subject literature has mentioned as controversial in IBS management.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) forma parte de los trastornos funcionales digestivos, patología estudiada con profundidad en los últimos años y que a raíz de la necesidad de aunar criterios diagnósticos, se realiza una reunión de expertos en el año 1989 en el Congreso Mundial de Gastroenterología en la ciudad de Roma, logrando entregar en el año 1994 los llamados criterios de Roma I, con buena aceptación. Gracias a esto, en un trabajo continuo en el año 1999 se emitieron los criterios de Roma II, estableciendo un grupo formal

para el estudio de la patología funcional. En el año 2003 se creó la Fundación Roma, la que en 2006 entregó como resultado los criterios Roma III que agrega la importancia de la cronicidad e intensidad de los síntomas. Actualmente catalogado según los criterios de Roma III, el paciente con SII presenta dolor abdominal crónico recurrente que debe estar presente al menos 3 días del mes en los últimos 3 meses, crónico ya que estos síntomas deben estar presentes al menos durante 6 meses, asociado a un cambio en el hábito defecatorio⁽¹⁾ (Figura 1). Es la causa más común de consulta a nivel primario y de gastroenterólogos. Esto ha motivado a socieda-

des como la Americana de Gastroenterología y a la industria farmacéutica a invertir muchos recursos en desarrollar revisiones sistemáticas con criterios estándares y estudio de nuevos fármacos para su tratamiento.

Su alta prevalencia en el mundo lo coloca en la actualidad como una de las patologías más frecuentes. En USA se ha reportado hasta en un 20% de la población⁽²⁾; en Latinoamérica no hay estudios oficiales, sin embargo, según el Consenso Latinoamericano de Intestino Irritable, ésta sería entre 10 y 25%⁽³⁾. En Chile, un estudio en la población del Área Metropolitana revela una prevalencia del 26,2%⁽⁴⁾. Los datos norteamericanos sugieren que el subtipo más frecuente es el mixto y con diarrea⁽⁵⁾. Según nuestra experiencia, en Chile el subtipo más frecuente es de predominio constipación, siendo más frecuente en mujeres que en hombres⁽⁴⁾.

Por otra parte, estos pacientes tienen una menor calidad de vida que la población general, presentan mayor ausentismo laboral y una baja productividad debido a sus síntomas. Un informe preliminar de calidad de vida en Chile concluyó que estos pacientes presentan una menor calidad de vida tanto en el ámbito psicosocial como laboral⁽⁶⁾. Consumen muchos recursos médicos, tratando de encontrar alivio a sus molestias, consultando múltiples lugares y en busca de organicidad se realizan múltiples exámenes tanto de sangre, como estudios radiológicos y/o endoscópicos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el SII tiene un origen multifactorial, donde se involucran factores ambientales, psicológicos, genéticos, infecciosos, inflamatorios, alteraciones en la sensibilidad, motilidad y secreción de distintos neurotransmisores en su etiopatogenia⁽³⁾.

El objetivo de esta revisión es analizar algunos puntos controversiales en el diagnóstico y tratamiento del SII.

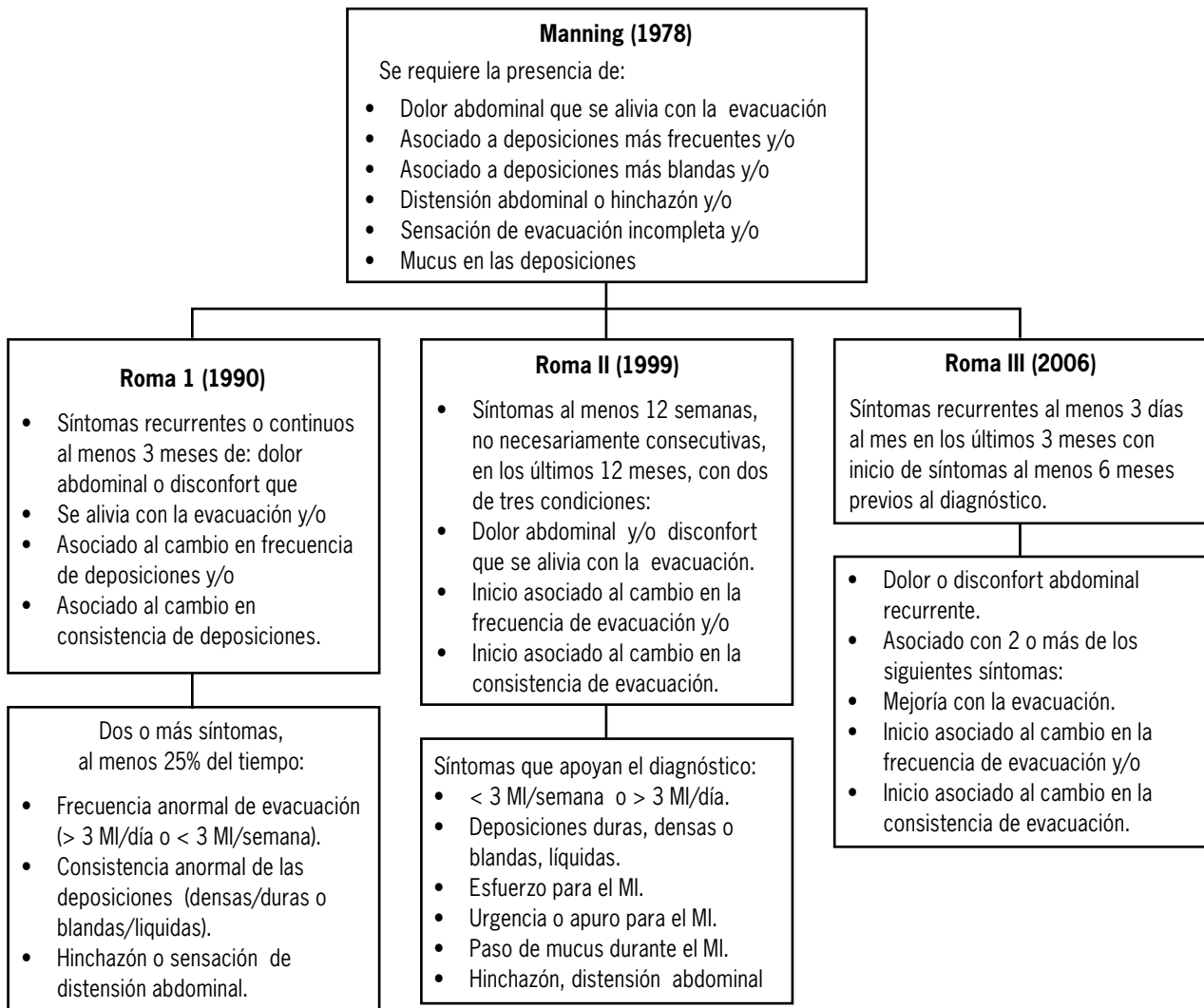
¿CUÁN ÚTILES SON LOS CRITERIOS DE ROMA III PARA HACER EL DIAGNÓSTICO DE SII?

En la actualidad para hacer diagnósticos de SII se utilizan los criterios Roma III los cuales aparecen como una necesidad a la imposibilidad de realizar estudios de prevalencia y de investigación. Al no existir criterios comunes y por lo tanto, no tener datos comparables a la hora de analizar las características de la enfermedad, Manning y col. resolvieron realizar los primeros criterios diagnósticos⁽⁷⁾, pero siendo éstos no claramente sacados de un consenso, algunos expertos interesados en el tema deciden reunirse. Es así como nacen los primeros criterios de Roma I. Existe un estudio con 602 pacientes que evaluó los criterios de Roma I y determinó que estos criterios tenían una sensibilidad de un 71% y 85% de especificidad⁽⁸⁾. Luego surgieron los criterios de Roma II y III, los cuales aún no han sido evaluados (Figura 1). Según los criterios de Roma III uno de los requisitos para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable corresponde al dolor abdominal. En base a esto, una revisión reciente del American College of Gastroenterology⁽⁵⁾ ha indicado que la presencia de dolor abdominal bajo tiene una alta sensibilidad (90%), pero una mala especificidad (32%); en cambio, la presencia de distensión abdominal visible, tiene alta especificidad (77%), pero baja sensibilidad (39%). De lo extraído de esta revisión se desprende que aparentemente ninguno de los síntomas por separado tienen una certeza diagnóstica y por lo tanto, para el diagnóstico se deben usar todos los síntomas en conjunto y por el tiempo adecuado, como indican los criterios de Roma III.

¿CUÁL ES EL ROL DE LAS ALARMAS EN EL DIAGNÓSTICO DE SII?

Tradicionalmente se ha planteado que para hacer diagnóstico de SII se requiere que los pacientes no tengan síntomas de alarma. Esto se enfatiza con claridad en los criterios de Roma (Tabla 1).

Figura 1. Criterios diagnósticos para síndrome de intestino irritable.



Se decide delimitar un período mínimo para la presencia de los síntomas con el fin de establecer el SII como un cuadro crónico. Los síntomas que complementan el diagnóstico están presentes en la mayoría de los pacientes; sin embargo, en la actualidad ya no son considerados como requisito.

MI: movimiento intestinal.

Tabla 1. "Alarmas rojas" pueden sugerir un diagnóstico alternativo o una patología coexistente.

Screening adicional necesario en presentaciones atípicas como:	
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Fiebre • Diarrea persistente • Sangramiento rectal • Constipación severa • Pérdida de peso 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas nocturnos de dolor y función intestinal anormal • Historia familiar de cáncer GI, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca • Aparición de nuevos síntomas en pacientes mayores de 50 años

Paterson et al. Can Med Assoc J. 1999;161:154-60.

Basado en un estudio de revisión, la exactitud de los síntomas de alarma es decepcionante⁽⁹⁾. Síntomas como sangramiento rectal y dolor nocturno son poco discriminativos en separar pacientes con SII de sujetos con patología orgánica⁽¹⁰⁾. La baja de peso y la anemia son poco sensibles, pero altamente específicos para hacer diagnóstico de enfermedad orgánica. Está claro que se puede hacer el diagnóstico presuntivo de SII en sujetos menores de 50 años que cumplen los criterios de SII y en ausencia de alarmas seleccionadas que incluyan anemia, baja de peso, antecedente familiar de cáncer colorectal, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celiaca.

ROL DE LOS TEST DIAGNÓSTICOS EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE SII

En todos los casos debe realizarse un estudio de rutina que incluya estudio en sangre: perfil bioquímico, hemograma, pruebas tiroideas. Hacer estudios más completos de sangre y bioquímica no parece ser más útiles, ya que la probabilidad de descubrir una enfermedad orgánica importante por este estudio es baja al estudiar pacientes con SII versus controles sanos⁽¹¹⁾. Hacer un estudio de parásitos en deposiciones tampoco está recomendado por este mismo motivo. En la literatura no se considera de primer orden el estudio con imágenes; sin embargo, en Chile por la alta prevalencia de coledoclitiasis, se recomienda realizar una ecotomografía abdominal en la evaluación de rutina de estos pacientes, aún cuando los síntomas no correspondan. En el estudio de prevalencia de SII realizado en el Área Metropolitana⁽⁴⁾ había una mayor frecuencia de colecistectomía y exámenes de imágenes en los pacientes con SII versus el grupo sin SII. Probablemente al consultar por síntomas como distensión y dolor abdominal, se realizó mayor estudio que llevó al diagnóstico con la consecuente cirugía.

En pacientes con malabsorción de lactosa (ML) los síntomas pueden exacerbarse o confundirse

por la presencia de síntomas comunes, por lo que parece prudente investigar la presencia de síntomas frente a la ingesta de lácteos y si se plantea alguna duda diagnóstica, está indicado realizar un test de hidrogeno (H₂) en aire espirado con lactosa. Existe un estudio que observó un 38% de ML en pacientes con SII versus un 26% en la población general⁽¹²⁾.

En pacientes con anemia y síntomas de SII con diarrea o mixto es recomendable usar de rutina un estudio serológico para enfermedad celiaca (Ac. antitransglutaminasa). Un metaanálisis relaciona la enfermedad celiaca en 3,6% de sujetos con SII y sólo 0,7% en la población general⁽⁵⁾. En Chile el diagnóstico de enfermedad celiaca en la población adulta no era tan relevante; sin embargo, en los últimos años se ha recobrado el interés por esta patología⁽¹³⁾.

Se ha propuesto que la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) en pacientes con SII sería parte de su fisiopatología; sin embargo, los resultados de diferentes estudios son controversiales: hay grupos que plantean una alta prevalencia de SBI en pacientes con SII versus grupos que no hallaron asociaciones⁽¹⁴⁾. Actualmente no existe consenso de cuál sería el mejor test para su diagnóstico, por lo que no se describe como un estudio obligatorio. A nivel nacional nuestro grupo ha encontrado una alta prevalencia de SBI en pacientes con SII⁽¹⁵⁾. Un estudio con test de H₂ en aire espirado con lactulosa bajo un protocolo muy estricto, planteó considerar este estudio cuando los pacientes persisten con síntomas de hinchazón o meteorismo que perturban su calidad de vida. Además la literatura señala que el tratamiento con antibióticos mejora los síntomas en estos pacientes⁽¹⁶⁾, hecho que también es nuestra experiencia (no publicada).

Es poco probable que la colonoscopia revele una enfermedad orgánica en pacientes sin signos de alarma que puedan explicar sus síntomas, por lo

tanto, el estudio basado en la evidencia no recomienda la colonoscopia en sujetos menores de 50 años sin signos de alarma⁽⁵⁾. Sujetos mayores de 50 años o sujetos con signos de alerta, deben tener una colonoscopia para excluir enfermedad orgánica⁽¹⁷⁾. En los pacientes con SII tipo diarrea en los que se sospecha una colitis microscópica es recomendable realizar colonoscopia y biopsias⁽¹⁸⁾.

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO EN SII

Dieta

Alrededor del 60% de los pacientes con SII refieren que la ingesta de algunos alimentos exacerba sus síntomas. Hay estudios que sugieren que la presencia de alergia alimentaria pudiera desencadenar los síntomas de SII, no habiendo suficiente evidencia en la literatura actual de que esto sea realmente un factor importante⁽¹⁹⁾. Un trabajo en conjunto con el grupo de Inmunología de nuestro Hospital mostró que los pacientes con SII presentan un alto porcentaje de alergia alimentaria, que hace posible que ésta tenga un rol patogénico en el SII⁽²⁰⁾.

Fibra

Los suplementos de fibra en la dieta en pacientes con SII con predominio constipación, que incluyen los cereales y agentes aumentadores del volumen como el *psyllium hydrophilic mucilloid* y policarbonato de calcio, pueden ser beneficiosos frente al síntoma constipación, pero a su vez aumentan el meteorismo y no mejoran el dolor⁽²¹⁾. El uso de laxativos como la solución PEG (polietilenglicol) aumenta el número de movimientos intestinales por semana; sin embargo, no mejora el dolor⁽²²⁾.

Antiespasmódicos

Según observaciones clínicas y en evidencias experimentales se ha postulado que el dolor abdominal proviene de espasmos en la musculatura lisa del colon, debido a que múltiples antiespasmódicos

han demostrado algún efecto en el dolor. Las revisiones sistemáticas sugieren que hay evidencia en la eficacia de los antiespasmódicos, dando alivio al dolor administrados por cortos períodos⁽²³⁾. No hay evidencia disponible de su eficacia a largo plazo. Muchos de éstos no han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y existen significativas variaciones en la disponibilidad de estos fármacos en los diferentes países. Por otra parte, no se ha definido adecuadamente el perfil de seguridad de eventos adversos de éstos.

Antidiarreicos

La loperamida como agente antidiarreico no es mejor que el placebo en reducir el dolor, la hinchazón y síntomas generales, pero es más efectiva en reducir el número de evacuaciones y mejorar la consistencia de las deposiciones⁽²⁴⁾. Actualmente no hay suficientes datos de tolerancia y seguridad.

Antibióticos

La rifaximina es un antibiótico no absorbible que ha demostrado eficacia en disminuir los síntomas globales e hinchazón al comparar pacientes con SII versus placebo. Estudios bien diseñados muestran una mejoría de un 8-23% más que placebo⁽²⁵⁾. Los pacientes que más se benefician son aquéllos con predominio de diarrea y con distensión abdominal. La dosis propuesta es de 1200mg/día por 10-14 días. Actualmente en Chile su autorización por el Instituto de Salud Pública (ISP) ha sido aprobada.

La neomicina se ha evaluado, mostrando eficacia en un estudio controlado randomizado⁽²⁶⁾.

Probióticos

El estudio con organismos únicos revelan que el *Lactobacillus* no es tan efectivo, mientras que el *Bifidobacterium* con ciertas combinaciones ha demostrado ser eficaz. Es posible que las combinaciones de cepas pudieran ejercer un efecto sinergista

mejorando los síntomas de SII. Datos de seguridad indican que estos productos son bien tolerados y se encuentran libres de efectos adversos serios en la población⁽²⁷⁾.

Efectividad de antagonistas de receptores de 5HT₃ (serotonina)

El alosetrón, un antagonista del receptor de 5HT₃, es más efectivo que el placebo tanto en hombres como en mujeres con SII predominio diarrea. La evidencia de su efectividad es muy alta. Potenciales efectos colaterales que incluyen constipación severa e isquemia de colon ocurren más comúnmente en pacientes con alosetrón comparados con placebo⁽²⁸⁾. Su uso ha quedado restringido a la regulación según el programa de la FDA a mujeres con SII predominio diarrea en las que falla la terapia convencional. La dosis indicada es 0.5 mg 2 veces al día.

El cilansetrón ha mostrado efectividad a dosis de 3 mg dos veces al día⁽²⁹⁾; sin embargo, no está disponible a la venta debido a los efectos adversos observados con alosetrón.

Efectividad de agonistas de receptores 5HT₄ (serotonina)

Según metaanálisis previos, tegaserod ha sido más efectivo que el placebo en aliviar los síntomas globales en mujeres con SII-C y en pacientes con IBS-M. El efecto secundario más común es la diarrea, pero se ha reportado una baja tasa de eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento (0,11% aprox)⁽³⁰⁾, por lo que desde el año 2007 la FDA lo retiró del mercado. La dosis indicada es de 6 mg. dos veces al día. Desafortunadamente en Chile, el ISP retiró su patente, por lo tanto, no contamos con este producto ni siquiera para su uso en pacientes con constipación severa. La cisaprida es otro medicamento que se ha utilizado en pacientes con síntomas de constipación, pero los resultados no muestran una mejoría significativa

con respecto al placebo⁽³¹⁾ y se encuentra disponible bajo la aprobación por la FDA y el cumplimiento de un estricto protocolo.

Efectividad de activadores selectivos de canal de cloro C-2

La lubiprostona actúa a nivel luminal promoviendo la secreción de cloro hacia el intestino. Es poco absorbido por lo que se presume que trabaja tópicamente. Ha demostrado eficacia en pacientes con constipación crónica idiopática a una dosis de 8 ug dos veces al día⁽³²⁾. Hay estudios que demuestran eficacia con dosis mayores de 24 ug dos veces al día, pero con mayor frecuencia de efectos secundarios como náusea (31%), diarrea (13%) y cefalea (13%)⁽³³⁾.

Efectividad de antidepresivos

Son considerados en pacientes que fallan en responder a agentes que actúan a nivel periférico, especialmente cuando el dolor es el síntoma predominante por su acción antinocioceptiva.

Los tricíclicos prolongan el tiempo de tránsito orocecal, por lo que serían útiles en SII-D.

En metaanálisis se ha visto que los tricíclicos son mejores que placebo: en 575 pacientes con SII, obteniendo un número necesario para tratar de 4 y un riesgo relativo que los síntomas no mejoren de 0.68⁽³⁴⁾.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) son eficaces, lo que fue demostrado en un metaanálisis con 230 pacientes con SII⁽³⁴⁾. Los SSRI disminuyen el tiempo de tránsito orocecal, reducen la distensión colónica y relajan el colon, por lo que serían especialmente útiles en SII-C. Sin embargo, aún existen datos limitados acerca de su seguridad y tolerabilidad en este grupo de pacientes.

TERAPIAS EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

- **Crofelemer:** es un extracto de un árbol (*Croton lechleri*). Inhibe canales de cloro (CFTR) y además tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas, por lo que podría ser un agente atractivo para el tratamiento de SII-D, como fue demostrado en un estudio de fase 2 con 246 pacientes con SII-D, observando mejoría del dolor, la urgencia defecatoria, consistencia de las deposiciones y alivio de los síntomas⁽³⁵⁾. Actualmente algunos estudios de fase 2b están en desarrollo.
- **Linaclotide:** es un agonista de la guanilatoclasa-C, receptor transmembrana responsable de la secreción de cloro, bicarbonato y fluidos, con consecuente activación del CFTR. Se ha desarrollado para el tratamiento de la constipación crónica y SII-C. Se ha reportado en un estudio doble ciego, control-placebo de 36 mujeres con SII-C que linaclotide aumenta el tránsito colónico, mejora la consistencia y la frecuencia de las deposiciones⁽³⁶⁾. Se espera que se inicien pronto estudios de fase III.
- **Arverapamilo:** o r-isómero de verapamilo es un inhibidor de canales de calcio intestinales. Ha demostrado eficacia comparada con placebo en un estudio de 129 adultos con SII-D⁽³⁷⁾.
- **Asimadolino:** es un agonista k-opioide, que logra disminuir la percepción de la distensión colónica en mujeres con SII⁽³⁸⁾. Un estudio fase 2b con 596 pacientes mostró que asimadolino mejora el dolor, urgencia defecatoria, frecuencia de las deposiciones y la hinchazón en pacientes con SII-D y en menor medida en SII-M. No se observaron beneficios en pacientes con SII-C.
- **Metilnaltrexona:** es un antagonista u-opioide periférico que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de constipación inducida por opioides. Está indicado en pacientes terminales con terapia de opioides, ejerciendo un efecto laxante⁽³⁹⁾. No se ha establecido aún su rol en el tratamiento del SII-C.
- **Mitemcinal:** es un agonista del receptor de motilina, ha demostrado efectos prokinéticos en el tracto gastrointestinal bajo en modelos animales⁽⁴⁰⁾. Se espera el inicio de estudios fase 2 que aporte información sobre la eficacia y seguridad en el tratamiento del SII.
- **Prucalopride:** como agente agonista de receptor 5HT₄ ha mostrado ser más efectivo que placebo en aumentar la frecuencia de las deposiciones en pacientes con constipación crónica⁽⁴¹⁾.
- **Ramosetrón:** es un antagonista del receptor 5-HT₃, que se encuentra en evaluación para SII-D. Ha mostrado mejoría en estudios randomizados para aliviar los síntomas de SII⁽⁴²⁾. No se han reportado efectos adversos serios. Actualmente se están realizando estudios en fase III.

CONCLUSIÓN

El SII es un cuadro complejo, multifactorial y muy prevalente. Conocer la evidencia publicada en las herramientas de diagnóstico y de tratamiento, nos permite optimizar el manejo de nuestros enfermos. El desarrollo de nuevos fármacos nos permitirá en un futuro suplir las falencias de tratamiento que tenemos en estos instantes.

REFERENCIAS

1. Longstreth G, Thompson W, Chey W, Houghton L, Mearin F, Spiller R. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
2. Saito Y, Schoenfeld P, Locke G. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-5.
3. Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, Damiao O, Francisconi C, Frugone L. Latin-american consensus document on irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:325-43.
4. Madrid AM, Olguín F, Larraín S, Martínez N, Cortés J, Quera R *et al.* Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: Estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005;16:392.
5. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence – based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterology* 2009;104:S1-S35.
6. Landskron G, Catalán L, Madrid AM. ¿Cómo afecta el síndrome de intestino irritable en la calidad de vida de estos pacientes? Informe preliminar (abstract). *Gastroenterol Latinoam* 2009;20:235-40.
7. Manning A, Thompson W, Heaton K, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;227:653-4.
8. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of Surrogate Markers of Inflammation and Rome Criteria to Distinguish Organic From Nonorganic Intestinal Disease. *Gastroenterology* 2002;123:450-60.
9. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1545-52.
10. Whitehead W, Palsson O, Feld A, Levy RL, Von Korff M, Turner MJ *et al.* Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:137-46.
11. Cash B, Schoenfeld P, Chey W. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2812-9.
12. Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, Tana P, Moroni F, Corazza GR. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:887-95.
13. Mancilla C, Madrid AM, Valenzuela J, Morales A, Hurtado C, Smok G *et al.* Enfermedad celíaca del adulto: Experiencia clínica. *Rev Méd Chile* 2005;133:1317-21.
14. McCallum R, Schultz C, Sostarich S. Evaluating the role of small intestinal bacterial overgrowth in diarrhea predominant irritable bowel syndrome patients utilizing the glucose breath test. *Gastroenterology* 2005;128 (suppl 2): A460.
15. Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C, Slimming J, Quera R. Sobrecrecimiento bacteriano en trastornos funcionales del intestino. *Rev Méd Chile* 2007;135:1245-52.
16. Pimentel M, Chow EJ, Lin H. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterology* 2000;95:3503-6.
17. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenson JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome (IBS): results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:859-65.

18. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, Loftus EV Jr, Kammer PP, Tremaine WJ, *et al.* Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:175-81.
19. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U *et al.* Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108-5.
20. Salinas J, Toche P, Madrid AM, Vergara P, Fluxá F, Quera R. Rol de la alergia alimentaria en el síndrome de intestino irritable (abstract). *Gastroenterol Latinoam* 2009;20:211-6.
21. Longstreth GF, Fox DD, Youkeles L, Forsythe AB, Wolochow DA. Psyllium therapy in the irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 1981;95:53-6.
22. Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:191-6.
23. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM *et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.
24. Lavo B, Stenstam M, Nielsen A. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome - a double blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1987;130:77-80.
25. Ringel Y, Palsson OS, Zakko SF, Bortey E, Wu T, Courtney K *et al.* Predictors of clinical response from a phase 2 multi-center efficacy trial using rifaximin, a gut-selective, nonabsorbed antibiotic for the treatment of diarrhea associated irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2008;134: A-550.
26. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, Park S, Kong Y. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 2006;51:1297-301.
27. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-orenstein A, Brandt L *et al.* The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review (abstract). *Am J Gastroenterol* 2008;103:S481.
28. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, Northcutt AR, Heath A, Dukes GE *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;161:1733-40.
29. Bradette M, Moennikes H, Carter F *et al.* Cilansetron in irritable bowel syndrome with diarrhea predominance (IBS-D): efficacy and safety in a 6-month global study. *Gastroenterology* 2004;126:A-42.
30. Nyhlin H, Bang C, Elsborg L, Silvennoinen J, Holme I, Rüegg P *et al.* A double blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:19-26.
31. Ziegenhagen DJ, Kruis W. Cisapride treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome is not superior to placebo. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:744-9.
32. Ueno R, Wahle A, Rivera E. Pooled analysis of the most frequent adverse events associated with the use of lubiprostone. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S489.
33. Drossman DA, Chey W, Panas R, Wahle A, Scott C, Ueno R. Lubiprostone significantly improves symptom relief rates in adults with irritable bowel syndrome and constipation (IBS-C): data from two twelve-week,

- randomized, placebo-controlled, double blind trials. *Gastroenterology* 2007;132:2586-7.
34. Ford AC, Talley N, Schoenfeld P, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:S-476.
 35. Lembo AJ, Rosenbaum DP, Chey WD, Drossman DA. Safety and efficacy of Crofelemer in patients with diarrhea predominant Irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology* 2007;132:A-141.
 36. Andersen V, Busciglio I, Grudell A, Burton D, McKinsie S, Foxx-orenstein A *et al.* Effects of a novel, first-in-class guanylate cyclase-c activator, Linaclotide acetate (Md-1100), on gastrointestinal and colonic transit and bowel habits in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (c-IBS). *Gastroenterology* 2007;132:A-82.
 37. Quigley E, Devane J, Young D, Butlere J. A randomized, double blind, placebo-controlled study of r-Verapamil in non-constipated irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S502.
 38. Delvaux M, Beck A, Jacob J Bouzamondo H, Weber FT, Frexinos J. Effect of Asimadoline, a kappa opioide agonist, on pain induced by colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:237-46.
 39. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE *et al.* Methylnaltrexone for opioide-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
 40. Sudo H, Ozaki K, Muramatsu H, Kamei K, Yogo K, Cynshi O *et al.* Mitemcinal (GM-611), an orally active motilin agonist, facilitates defecation in rabbits and dogs without causing loose stools. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:318-26.
 41. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of Prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358:2344-54.
 42. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A phase II trial of the novel serotonin type 3-receptor antagonist Ramosetron in Japanese male and female patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion* 2008;77:225-35.

CORRESPONDENCIA

Dra. Ana María Madrid Silva

Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas
Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile

Santos Dumont 999, Independencia, Santiago

Fono: 978 8351

E-Mail: amadrid@redclinicauchile.cl / anamariamadrid@gmail.com

