

Posibilidades farmacológicas de modulación de la percepción visceral

A. Perelló y F. Mearin

Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos. Servicio de Aparato Digestivo. Centro Médico Teknon. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 60% de los pacientes afectados de trastornos funcionales digestivos (TFD), como el síndrome del intestino irritable (SII) o la dispepsia funcional (DF), presentan una alteración de la percepción visceral. Los TFD constituyen un motivo muy frecuente de consulta, circunstancia que contrasta con el escaso conocimiento que poseen los gastroenterólogos acerca de las anomalías de la percepción visceral.

MODULACIÓN DE LA PERCEPCIÓN VISCERAL: UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

Los TFD (tabla I) constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por molestias digestivas persistentes en ausencia de alteraciones anatómicas detectables (a diferencia de lo que ocurre en los trastornos orgánicos) y en presencia de una motilidad normal (a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades motoras como la acalasia, la pseudoobstrucción intestinal o la gastroparesia).

Aunque aún no se ha podido establecer con exactitud la génesis de estos procesos, en la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos. Actualmente se considera que no puede aceptarse un modelo simplista, en el que una alteración de la función explicaría el trastorno, y que debe preconizarse un modelo integrador que explique cómo los síntomas son el resultado final de la interacción entre la función sensitivo-motora-refleja visceral y su procesamiento a un nivel superior (factores cognitivos y afectivos). A este modelo etiopatogénico se le denomina biopsico-

TABLA I. Principales trastornos funcionales digestivos (clasificación Roma II)

Trastornos esofágicos
Pirosis funcional
Dolor torácico funcional de origen esofágico
Trastornos gastroduodenales
Dispepsia funcional
Vómitos funcionales
Trastornos intestinales
Síndrome del intestino irritable
Estreñimiento funcional
Diarrea funcional
Dolor abdominal funcional
Trastornos biliares
Trastornos anorrectales

Modificada de Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut 1999;45(Suppl 2):1-5.

social¹, y propugna que el origen de los síntomas radica en una disfunción del eje cerebro-intestino, con implicaciones de índole biológica, psicológica y social (fig. 1).

En los TFD subyace un mecanismo fisiopatológico común, que consiste en una alteración de la percepción de los estímulos originados en el tracto gastrointestinal durante procesos normales o escasamente patológicos; a este fenómeno se le ha denominado disfunción sensorial o hipersensibilidad visceral. En la actualidad se considera que la hipersensibilidad visceral está en el origen del desarrollo de los TFD, incluidos el SII², la DF² y el dolor abdominal funcional³.

La idea de que el dolor en el SII podría deberse a un aumento de la sensibilidad, que haría percibir con mayor intensidad, o de forma afectivamente más negativa, los estímulos normales (o escasamente patológicos), nace de la observación de Ritchie⁴ en el año 1973, reproducida por Whitehead et al⁵ en 1990; estos autores demostraron que en pacientes con SII las distensiones fisiológicas del recto producen dolor, mientras que en las personas sanas no se detectan o se perciben como sensaciones normales de ocupación del recto.

El interés suscitado se incrementó cuando se demostró que la percepción alterada de la distensión es un fenómeno que se observa en otras regiones gastrointestinales

Correspondencia: Dra. A. Perelló.
Centro Médico Teknon.
Vilana, 12. 08022 Barcelona. España.
Correo electrónico: perello dr.teknon.es

Recibido el 30-11-2003; aceptado para su publicación el 2-12-2003.

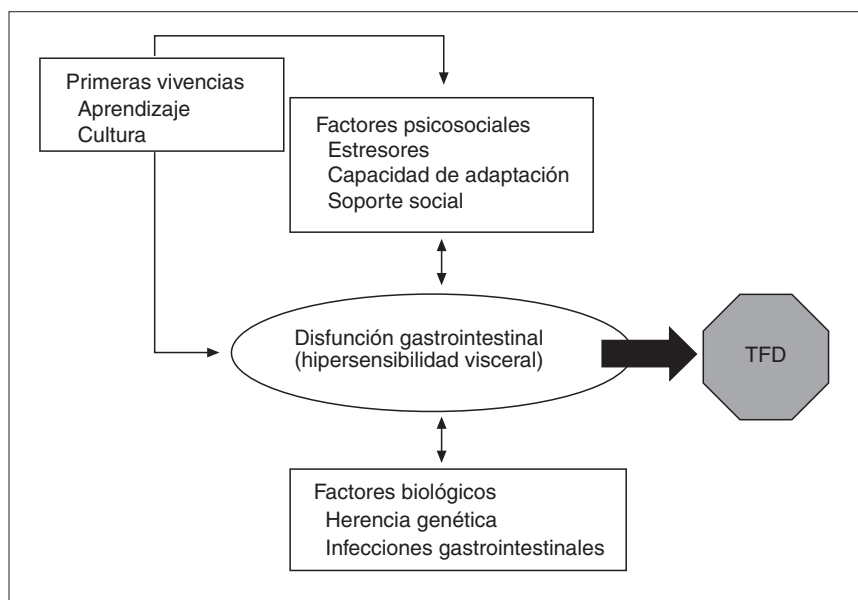


Fig. 1. Modelo biopsicosocial en la etiopatogenia de los trastornos funcionales digestivos (TFD).

como el colon⁶, el intestino delgado⁷ y el tracto digestivo superior⁸.

Por otra parte, la constatación de que la alteración de la sensibilidad afecta exclusivamente al territorio visceral ha resultado también un hallazgo muy interesante; la tolerancia al dolor somático es normal o incluso está aumentada^{9,10}. Sin embargo, la disfunción sensorial es específica para el estímulo mecánico. Se ha puesto de manifiesto¹⁰ que los pacientes con SII presentan una percepción aumentada a la distensión mecánica y, en cambio, una percepción normal a la estimulación eléctrica transmucosa.

Por todo ello no es de extrañar que la modificación de la percepción visceral se haya convertido en una nueva diana terapéutica en el campo de los TFD y que la búsqueda de un analgésico visceral sea uno de los objetivos prioritarios de la investigación en el ámbito de la farmacología gastroenterológica.

BASES DE LA PERCEPCIÓN VISCERAL DEL TRACTO DIGESTIVO

La función sensitiva del tracto digestivo es un fenómeno complejo en el que interviene una red interconectada de receptores y de neuronas periféricas y centrales, que sólo se convierte en consciente cuando es procesado por el córtex cerebral. La expresión final de la percepción depende de la experiencia subjetiva de esta sensación consciente; de ahí su difícil medición.

En el tracto digestivo existen receptores específicos de tipo mecánico, térmico y químico que de forma continua reciben estímulos y activan las vías aferentes. Éstas alcanzan estaciones intermedias dentro del sistema nervioso entérico y del sistema nervioso autónomo, y mediante una compleja red de mecanismos reguladores, que en general operan a través de arcos reflejos, contribuyen al proceso digestivo, adaptándose a las variaciones de la dieta sin que en su mayor parte este proceso llegue a ser

percibido. Cuando los estímulos entéricos activan vías aferentes con proyección cortical, se produce la percepción consciente de las sensaciones viscerales abdominales (fig. 2).

En esta percepción están implicadas varias regiones cerebrales que incluyen áreas sensitivas, cognitivas y afectivas. Actualmente se conoce, gracias a la información obtenida a partir de las nuevas técnicas de imagen que evalúan la dinámica cerebral (tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética funcional), que la vía final de la percepción visceral se superpone con el sistema límbico (áreas emocionales); esto puede explicar por qué los factores psicosociales (el estado de ansiedad o depresión y el estrés) ejercen una gran influencia en los síntomas de los TFD¹¹. En concreto, se ha observado que el córtex cingulado anterior (centro límbico que procesa el sufrimiento del dolor) presenta una actividad aumentada bajo los efectos de los estímulos viscerales dolorosos¹².

TÉCNICAS DE MEDIDA DE LA PERCEPCIÓN VISCERAL

La percepción visceral se puede reproducir en el laboratorio, en estudios protocolizados, aplicando estímulos de tipo mecánico (distensión visceral), químico (infusión de lípidos) y eléctrico (descarga eléctrica controlada), o bien registrando simultáneamente los estímulos fisiológicos y su percepción (pH-metría de 24 h o manometría prolongada).

La disfunción sensorial de los TFD se produce principalmente con los estímulos mecánicos. Por ello el mejor método para reproducir la hipersensibilidad visceral consiste en la distensión de la víscera en estudio. Por el momento, la técnica más utilizada para la génesis de estímulos mecánicos reproducibles, ya sea en el estómago, esófago, colon o recto, consiste en introducir en la víscera objeto de estudio un balón, que se distiende con aire a un volumen esta-

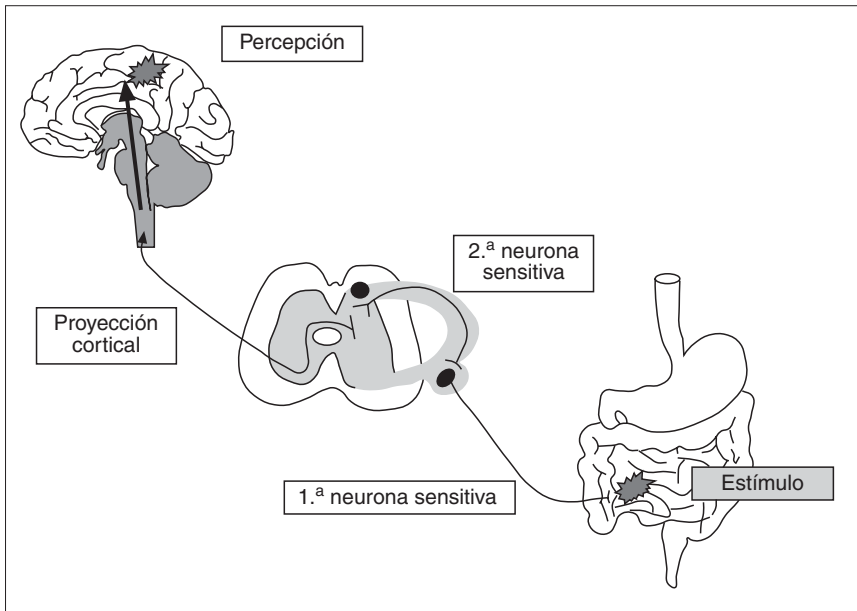


Fig. 2. La percepción de estímulos viscerales comienza con la estimulación de receptores en las capas mucosa, muscular o serosa de la pared intestinal. La señal se transmite a la neurona periférica o primera neurona sensitiva, cuyo cuerpo celular se encuentra en los ganglios posteriores de las raíces espinales; aquí se produce la sinapsis con la segunda neurona de la vía sensitiva, que tiene su cuerpo en el asta posterior de la médula espinal. Cuando esta vía se continúa con aferencias con proyección supraespinal hasta la corteza cerebral, se produce la percepción consciente.

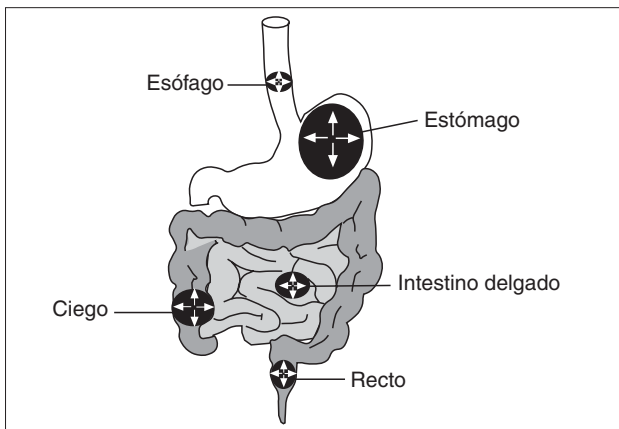


Fig. 3. Posición del balón para el estudio de la percepción visceral en diferentes tramos del tracto digestivo.

blecido o a una presión determinada (fig. 3). El protocolo de estudio más aceptado se practica con la ayuda de un barostato que permite la distensión del órgano a una presión constante, prefijada, de 1 min de duración, en forma de distensiones fásicas de intensidad creciente^{13,14} (fig. 4); de esta forma se puede medir el umbral de presión que provoca dolor. Se considera que un paciente presenta hipersensibilidad visceral cuando su umbral de percepción dolorosa o molesta es significativamente menor que el de las personas sanas. Al mismo tiempo, este protocolo permite obtener la compliancia dinámica o valor de la pendiente en la curva presión-volumen; es decir, permite obtener información acerca de la distensibilidad del órgano.

Otra forma de generar estímulos mecánicos consiste en producir aumentos de la tensión de la pared visceral mediante el tensostato¹⁵. Sin embargo, debido a sus limita-

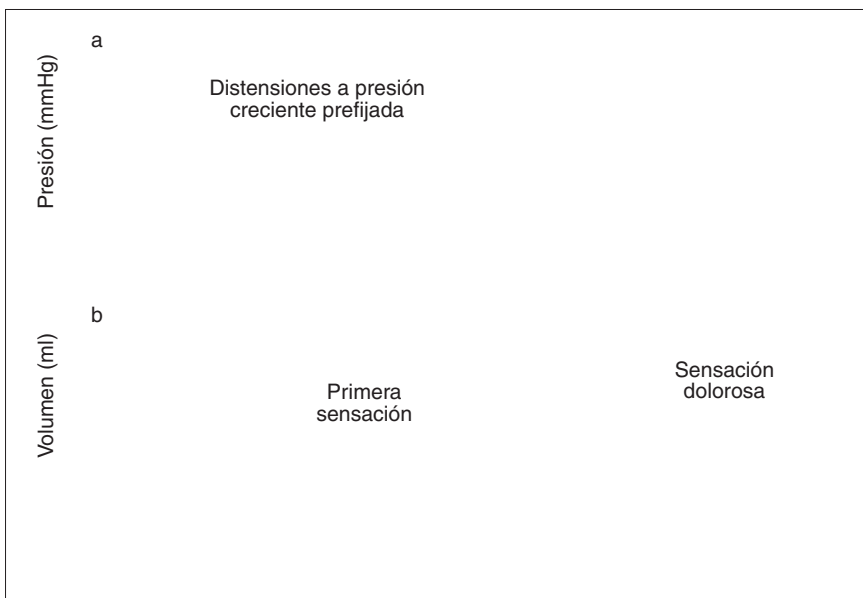


Fig. 4. Trazado de barostato rectal: se registran simultáneamente la presión de cada distensión fásica en escalera ascendente y la curva de volumen intrarrectal inducida por cada distensión, hasta alcanzar el umbral de percepción dolorosa o hasta un máximo de 48 mmHg.

ciones de interpretación, discutidas ampliamente por Gregersen¹⁶, no se ha extendido su utilización. Con independencia del método de estimulación visceral que se emplee, se debe tener en cuenta que el procesamiento central de las aferencias periféricas tiene un peso muy importante en el resultado final de la percepción, circunstancia que puede hacer variar sobremanera los umbrales sensitivos, especialmente en pacientes con TFD¹⁷. Así, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos sanos, en los pacientes con SII la percepción molesta de distensión rectal se ve incrementada por un estrés auditivo y disminuida por un estímulo relajante¹⁸. Por otra parte, se ha comprobado que el conocimiento anticipatorio (que genera una mayor atención a los estímulos), en comparación con la distracción mental, aumenta la percepción a la distensión¹⁹. En este sentido se ha podido comprobar que la disfunción sensitiva que prevalece en algunos pacientes es una respuesta anticipatoria aversiva frente a los estímulos («están más pendientes de lo que notan»), es decir, una hipervigilancia²⁰.

ALTERACIONES DE LA PERCEPCIÓN VISCERAL EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

En los pacientes con TFD se pueden observar distintos tipos de alteración de la percepción visceral. Así, perciben con más intensidad que las personas sanas los estímulos que habitualmente generan sensación consciente (hiperalgesia), presentan sensación consciente ante estímulos que no llegan a ser percibidos por los sujetos sanos (alodinia) y perciben el dolor referido en un área somática de mayor extensión que las personas sanas.

En estudios realizados recientemente parece ponerse de manifiesto que los pacientes con TFD presentan un patrón de activación del córtex cerebral cuantitativa²¹ o cualitativamente^{22,23} diferente de las personas sanas y de los enfermos con un trastorno orgánico durante la distensión intestinal; estas observaciones todavía tienen que interpretarse con cautela. Los resultados de los estudios de actividad cortical durante el estímulo visceral doloroso parecen apuntar a que existe un patrón diferente de activación cerebral de las áreas cognitiva, autonómica y antinociceptiva en pacientes con SII según éstos sean varones o mujeres²⁴; este hallazgo podría contribuir a explicar las acentuadas diferencias de sexo que se observan en los TFD.

Alteración de la percepción visceral en el síndrome del intestino irritable

La observación de que los pacientes con SII presentan una disminución del umbral perceptivo ante la distensión rectal o colónica ha sido reproducida de forma consistente por numerosos investigadores^{5,6,25,26}. Además, está suficientemente probado que el área de referencia del dolor en los pacientes es más extensa que en los controles sanos²⁶.

Recientemente se ha propuesto la utilización del valor umbral de distensión rectal dolorosa de 40 mmHg como dato diagnóstico de SII, ya que este valor umbral presen-

ta, en un protocolo de distensiones fásicas, una sensibilidad del 95% y una especificidad del 72% para detectar a los pacientes con SII, diferenciándolos de los sujetos sanos y de enfermos afectados de otros trastornos intestinales (estreñimiento sin dolor, otros trastornos funcionales u orgánicos)²⁷.

Alteración de la percepción visceral en la dispepsia funcional

Se ha demostrado que la distensión progresiva del estómago induce molestias en los sujetos dispépticos a presiones que apenas perciben los voluntarios sanos⁸. Resultados semejantes se han obtenido cuando las distensiones del estómago se efectúan incrementando el volumen en vez de la presión^{28,29}.

La percepción gástrica de los pacientes con una enfermedad orgánica también se ha comparado con la de pacientes con DF. Los pacientes con úlcera duodenal, esofagitis, hepatoma o porfiria presentan una percepción de la distensión gástrica similar a los sujetos sanos, mientras que los pacientes funcionales presentan una disminución del umbral de dolor y un área de dolor referido más extensa que el resto de los grupos³⁰.

La ingesta de lípidos puede tener un papel importante en la percepción de la distensión gástrica. Así, se ha observado que la infusión intraduodenal de lípidos, en cantidades bien toleradas por los voluntarios sanos, provoca náuseas y vómitos en pacientes con DF³¹; además, los lípidos intraduodenales aumentan la sensibilidad gástrica a la distensión³². Esta sensibilización parece ser específica para los lípidos, ya que no se produce con cantidades equicalóricas de hidratos de carbono³³.

No todos los pacientes con DF presentan hipersensibilidad visceral; se estima que está presente en una tercera parte de ellos³⁴. Esta alteración fisiopatológica se puede encontrar aislada o en asociación con otras 2 anomalías de la función gástrica: una relajación fúndica o acomodación deficiente y una hipomotilidad antral.

Se han ensayado alternativas que permitan estudiar la percepción a la distensión gástrica con métodos menos invasivos, como la ingesta rápida de un gran volumen de agua³⁵. Recientemente se está extendiendo el uso de la prueba de saciedad calórica (*nutrient drink test*), en la que se administra un alimento líquido hipercalórico por vía oral a una velocidad constante predeterminada. Esta exploración complementaria aporta una buena medida de la saciedad precoz y de otros síntomas relacionados con la ingesta; sin embargo, la posibilidad de que esta prueba refleje una función gástrica aislada (acomodación, vaciamiento o sensibilidad) es más cuestionable³⁶.

Alteración de la percepción visceral en otros trastornos funcionales digestivos

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico existe un grupo de pacientes en los que no se evidencian lesiones

TABLA II. **Mediadores involucrados en la sensibilidad visceral: agentes agonistas y antagonistas**

Mediador	Agonista	Antagonista
Serotonina	Tegaserod (acción 5-HT ₄), prucaloprida (acción 5-HT ₄)	Alosetrón (acción 5-HT ₃)
Opiáceos endógenos	Fedotocina, asimadolina	
Colecistocinina		Loxiglumida, desloxioglumida
Noradrenalina	Clonidina (acción α_2)	
Bradicinina		Antagonista del receptor 2 de las neurocininas
Somatostatina	Somatostatina o sus análogos	
Hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolida	

Modificada de Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut 1999;45(Suppl 2):1-5.

endoscópicas ni aumento del reflujo ácido gastroesofágico cuantificado por pH-metría, pero sí una buena correlación entre los episodios de reflujo ácido normales y la aparición de síntomas (pirosis o dolor torácico). Estos datos parecen indicar la existencia de una hipersensibilidad visceral del esófago. Esta hipersensibilidad también se puede demostrar mediante la prueba de Bernstein, cuando los síntomas se reproducen durante la instilación de ácido clorhídrico a 0,1 N en el esófago distal³⁷. Por otra parte, en estos enfermos se ha demostrado que el aumento de la sensibilidad no es sólo para estímulos químicos —el ácido—, sino también para estímulos mecánicos; así, perciben una sensación molesta con unos volúmenes de distensión esofágica inferiores a los de los sujetos controles³⁸.

CAUSAS DE LA ALTERACIÓN DE LA PERCEPCIÓN EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

Inicialmente se consideró que la mayor respuesta sensitiva a los estímulos mecánicos era consecuencia de una disminución de la distensibilidad visceral; esta posibilidad se ha descartado ya que en la mayoría de los estudios la distensibilidad visceral de los pacientes con TFD ha sido normal. Actualmente se acepta que la hipersensibilidad está relacionada con una disfunción del proceso de percepción *per se*.

La alteración del proceso de percepción visceral podría originarse en cualquiera de los puntos de la vía aferente (desde los receptores hasta el córtex cerebral); no se conoce con certeza dónde se situaría la alteración primaria o principal que da lugar a la hipersensibilidad visceral en los TFD, ya que se han descrito alteraciones en cada uno de los distintos puntos. Probablemente, siguiendo el modelo etiopatogénico biopsicosocial, pueda afirmarse que están implicados e interrelacionados factores biológicos y psicosociales que darían lugar a alteraciones en varios puntos del eje cerebro-intestino.

Se ha demostrado que un proceso inflamatorio agudo en la mucosa puede desencadenar una hipersensibilización de los receptores viscerales, al reclutar receptores nociceptivos que estaban silentes y provocar una amplificación de la señal sensitiva en su origen. Esta hiperalgia visceral postinflamatoria puede persistir una vez que haya desaparecido la alteración tisular. Este mecanismo fisiopatológico podría explicar la aparición de TFD tras un episodio de gastroenteritis³⁹ y pone el acento de la causa de la hipersensibilidad visceral en la fase periférica del proceso sensitivo. Este fenómeno de la sensibiliza-

ción de los receptores de la pared gastrointestinal también se ha observado tras las distensiones repetidas del colon⁴⁰.

La hipersensibilidad visceral también se puede originar por una amplificación de la señal en la región espinal, como consecuencia de la disfunción de los complejos mecanismos inhibitorios y activadores extrínsecos que modulan las vías nerviosas viscerosensoriales. Ello explicaría cómo la actividad simpática aumentada puede relacionarse con la intensidad de los síntomas de los TFD⁴¹. Finalmente, cabe reseñar que el origen de la hipersensibilidad visceral podría residir en los errores en el procesamiento central de la información aferente, que atribuiría características dolorosas o aversivas a señales viscerosensitivas normales. Este fenómeno es característico de los trastornos de somatización^{1,42} y explica el papel decisivo que tienen los factores psicosociales en la aparición y las manifestaciones de los TFD.

MODULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA PERCEPCIÓN VISCERAL

Actualmente existen 2 líneas de investigación en el ámbito de la farmacología de la modulación de la percepción visceral: *a*) el estudio de los mecanismos antinociceptivos de compuestos utilizados desde hace años en el TFD, en los que se ha observado empíricamente un efecto beneficioso en el dolor abdominal, y *b*) el desarrollo de nuevos fármacos con acción agonista o antagonista de los mediadores de la función sensitiva en el tracto digestivo (tabla II).

Fármacos que se utilizan actualmente en la práctica clínica y que podrían ejercer un efecto en la percepción visceral

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos se han utilizado de forma empírica durante años en el tratamiento del dolor en los TFD moderados o graves. Su efecto analgésico aparece antes y a dosis menores que las acciones psicotrópicas. La amitriptilina fue el primer principio activo utilizado, aunque en EE.UU. se ha sustituido por la desipramina (no comercializada en nuestro país) al tratarse de un agente más específico para inhibir la recaptación de noradrenalina. Se han realizado numerosos ensayos clínicos para

evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con antidepresivos tricíclicos en el SII; no obstante, su calidad se resiente porque no se han utilizado unos criterios diagnósticos estrictos de SII, por la falta de control del cumplimiento del tratamiento o por el bajo número de enfermos incluidos⁴³. En conjunto, se estima que existe cierta evidencia de que los antidepresivos tricíclicos disminuyen el dolor abdominal; su mayor limitación radica en sus efectos secundarios, ya que inducen estreñimiento y, por tanto, se deben usar con precaución en pacientes con SII con tendencia al estreñimiento⁴⁴. En el último ensayo clínico publicado, realizado por Drossman et al⁴⁵ con un método adecuado, se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con desipramina (con un buen cumplimiento) tiene un efecto beneficioso global sobre los síntomas al compararlo con placebo; destaca su acción fundamentalmente en pacientes con síntomas moderados, sin depresión y con predominio de diarrea.

Se ha investigado, mediante técnicas de medición de la percepción visceral, el mecanismo del efecto beneficioso sobre el dolor en los TFD. Sorprendentemente se ha demostrado que no ejercen una acción hipoestésica; se ha observado que la amitriptilina, a dosis en que disminuye el dolor somático, no modifica los umbrales de percepción de la distensión rectal ni esofágica en voluntarios sanos⁴⁶, y tampoco modifica la percepción de la distensión gástrica en pacientes con DF⁴⁷. Por ello se considera que, a diferencia de otras patologías dolorosas en que se utilizan antidepresivos tricíclicos (polineuropatía diabética), la acción beneficiosa de estos fármacos en los TFD no se sustenta en su acción analgésica. Su efecto positivo reside en el control de la percepción a niveles superiores, aumentando la tolerancia a la percepción de sensaciones aversivas o negativas y atenuando el sufrimiento derivado de los síntomas. Tal como expone Clouse⁴² en su excelente discusión del ensayo clínico de Drossman et al⁴⁵, el efecto beneficioso de la desipramina no se demostró por una disminución en la puntuación del dolor, sino por la mejoría en un índice global compuesto por las puntuaciones de los siguientes aspectos: calidad de vida relacionada con la salud, satisfacción con el tratamiento, bienestar global y dolor abdominal.

Loperamida

La loperamida es un agonista opiáceo que actúa sobre los receptores de tipo μ ralentizando el tránsito intestinal y aliviando los síntomas de urgencia. En el escaso número de ensayos clínicos practicados, la administración de loperamida se asocia a un efecto beneficioso en el control de la diarrea. Sin embargo, su efecto sobre el dolor en pacientes con SII es similar al del placebo⁴³.

Fármacos con efecto en la percepción visceral en fase de investigación

A medida que se ha podido definir y diagnosticar la disfunción sensorial de los pacientes con TFD y conocer los

mediadores implicados en la función sensitiva del tracto gastrointestinal (tabla II), la búsqueda de agentes con acción analgésica visceral ha cobrado un nuevo impulso. La utilización de modelos animales de experimentación facilita la investigación de un gran número de agentes que potencialmente podrían actuar en los distintos niveles de la percepción visceral en el ser humano. Sin embargo, todavía se está lejos de disponer de un analgésico visceral específico, efectivo y aplicable en la práctica clínica.

Agonistas opiáceos periféricos

Los agonistas opiáceos, como la morfina, producen un efecto analgésico al bloquear la activación de las neuronas sensitivas periféricas, si bien no se utilizan por sus efectos centrales. Los principales receptores analgésicos opiáceos (κ , ν , y δ) se encuentran en el sistema nervioso entérico y, por tanto, el desarrollo de un agente con acción exclusivamente periférica sobre estos receptores podría representar una diana importantísima en los trastornos dolorosos del tracto digestivo. La fedotocina presenta este perfil farmacológico, ya que es un agonista de los receptores κ periférico. En el modelo de colitis química aguda en la rata, este agente reduce la hipersensibilidad a la distensión colorrectal⁴⁸. En voluntarios sanos se ha observado que la fedotocina aumenta el dintel de percepción y de molestias a la distensión intragástrica⁴⁹. A su vez, también se ha demostrado un efecto hipoestésico de este fármaco durante la distensión rectal en pacientes con SII⁵⁰. La eficacia del tratamiento con fedotocina (30 mg cada 8 h por vía oral) en la DF se ha puesto a prueba en 2 ensayos clínicos en los que se la ha comparado con placebo^{51,52}. En el estudio realizado por Read et al⁵² se observó que, tras 6 semanas de tratamiento, el grupo con fedotocina presentaba una reducción significativa, aunque de escasa cuantía, de los síntomas dispépticos globales, de la puntuación del dolor epigástrico y de la sensación nauseosa. En pacientes con SII la fedotocina también ha demostrado un efecto superior a placebo en el control del dolor⁵³. No obstante, parece ser que la respuesta terapéutica no es lo suficientemente buena para que reemplace a los fármacos más utilizados en estas enfermedades, por lo que se ha paralizado su desarrollo y la fedotocina no se incluirá en el arsenal terapéutico.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo realizado con otro agonista κ -opiáceo de administración oral, la asimadolina. En voluntarios sanos este fármaco no ejerce una acción significativa en la percepción visceral del colon⁵⁴; sin embargo, sí puede incrementar la máxima carga calórica tolerada por el tracto digestivo superior en el test de saciedad. Los efectos de la asimadolina en pacientes con TFD sólo se han estudiado en el SII y se han publicado en forma de resumen⁵⁵; se seleccionó a mujeres con SII que se había comprobado previamente que presentaban hipersensibilidad a la distensión colónica, y se observó que una dosis única de asimadolina aumentaba el umbral de percepción de dolor en comparación con placebo.

Somatostatina y sus análogos

El efecto analgésico somático y visceral de la somatostatina y sus análogos, como el octreótido, se conoce desde hace años. Parece deberse a un bloqueo en la transmisión de la información aferente nociceptiva medular. Se ha demostrado que el octreótido reduce la percepción a la distensión rectal por la inhibición de las vías aferentes viscerales⁵⁶⁻⁵⁸. En el estómago el octreótido también disminuye la percepción a la distensión de mediano volumen; sin embargo, con volúmenes mayores de 300 cm³ aumenta el estímulo nociceptivo, probablemente por un efecto inhibitorio sobre el reflejo de la acomodación gástrica⁵⁹. Mediante las nuevas técnicas de estudio no invasivas se ha objetivado la disminución de la percepción de saciedad⁶⁰. En un estudio realizado en pacientes afectados de SII con predominio de diarrea, el octreótido redujo el umbral de primera sensación y de la percepción de evacuación, y aumentó la máxima distensión tolerable⁶¹.

A pesar de estos prometedores efectos, su vía de administración (exclusivamente subcutánea) y el hecho de que presenten una importante acción motora determinan que los análogos de la somatostatina no sean unos fármacos idóneos para el tratamiento del SII o de la DF⁶².

Fármacos con acción sobre los receptores de la serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) se considera el principal mediador en la regulación de la función sensitivomotora del tracto gastrointestinal. Este neuropéptido se distribuye principalmente en el aparato digestivo, de forma que el 95% de toda la 5-HT se encuentra en él, y el 5% restante está en el sistema nervioso central, donde actúa como neurotransmisor. En el tracto gastrointestinal se libera desde las células enterocromafines y las neuronas entéricas, y tras la unión a su receptor actúa como transductor de señales que inician el estímulo de vías aferentes. Se conocen 7 tipos de receptores; sus agonistas o antagonistas farmacológicos se están utilizando, o están en fase de investigación, para el tratamiento de diversos trastornos gastrointestinales.

Los antagonistas de los receptores 5-HT₃, como el ondansetrón y el granisetron, se utilizan actualmente en práctica clínica por su capacidad de inhibir el reflejo del vómito a nivel central, lo que resulta muy útil para el tratamiento de los vómitos que aparecen tras la quimioterapia y en el postoperatorio. En el tracto gastrointestinal, los antagonistas de los receptores 5-HT₃ son capaces de inhibir aferencias sensoriales y respuestas motoras que serían el resultado de la actuación de la serotonina sobre estos receptores. Globalmente, el antagonismo 5-HT₃ de ondansetrón, granisetron y alosetron reduce el dolor visceral, retrasa el tránsito colónico y aumenta la absorción en el intestino delgado⁶³.

La acción de estos compuestos sobre la sensibilidad visceral es controvertida. En estudios experimentales algunos autores han puesto de manifiesto una acción analgésica visceral, al objetivar que es posible aumentar el umbral

sensitivo a la distensión mecánica del esófago en pacientes con dolor torácico no cardiogénico⁶⁴ y a la distensión rectal en pacientes con SII⁶⁵. También se ha demostrado una acción analgésica al disminuir la sensibilidad a la estimulación eléctrica rectal en pacientes con SII⁶⁶. Otros autores no han podido corroborar esta acción analgésica visceral en el intestino⁶⁷, y tampoco el efecto en la percepción a la distensión gástrica^{68,69}.

En práctica clínica, la mayor utilidad del antagonismo 5-HT₃ se ha demostrado para el alosetron en el tratamiento de mujeres afectadas de SII con predominio de diarrea. En estas pacientes el alosetron mejora el dolor abdominal, la urgencia defecatoria y el hábito deposicional⁷⁰⁻⁷². Nuevamente, los efectos beneficiosos de un fármaco en el dolor abdominal en los TFD pueden no explicarse por su acción analgésica periférica sino por su acción central. En este sentido, se ha observado que el alosetron disminuye la actividad del córtex emocional durante la estimulación aversiva rectal en pacientes con SII con predominio de diarrea⁷³. Sólo en un estudio se ha evaluado el efecto del alosetron en el tratamiento de la DF; este fármaco alivia los síntomas en comparación con placebo⁷⁴.

La aparición de casos de colitis isquémica relacionados con la administración de alosetron provocó su retirada temporal del mercado en EE.UU., donde se había iniciado su comercialización y donde actualmente se puede obtener de forma restringida. Hoy día están en marcha ensayos clínicos con otro principio activo del grupo, el cilansetrón.

Los agonistas de los receptores 5-HT₄, representados por tegaserod, tienen efectos motores y sensitivos. Los efectos motores de la acción de los agonistas 5-HT₄ consisten en el aumento del reflejo peristáltico y de la secreción intestinal. Se ha comprobado que el tegaserod acelera el vaciamiento gástrico, disminuye el tiempo de tránsito oro-cecal y tiende a incrementar el vaciamiento del colon proximal⁷⁵. En cuanto a la sensibilidad visceral, el tegaserod ha demostrado capacidad de reducir el estímulo aferente durante la distensión dolorosa del recto en estudios experimentales en gatos⁷⁶ y de aumentar el umbral de sensibilidad a la distensión rectal en voluntarios sanos⁷⁷. Sus efectos en la percepción de la distensión gástrica pueden ser diferentes, ya que en una publicación reciente se ha observado que en voluntarios sanos el tegaserod aumenta la distensibilidad del *fundus* gástrico y, en cambio, no varía los umbrales perceptivos⁷⁸. Los datos obtenidos a partir de ensayos clínicos ponen de manifiesto que el tegaserod presenta un efecto superior a placebo en el tratamiento de los síntomas de los pacientes con SII con predominio de estreñimiento⁷⁹. Basándose en este efecto positivo, aunque limitado (8-12% de superioridad sobre placebo), el tegaserod se ha comercializado en muchos países, entre ellos Canadá, EE.UU. y países latinoamericanos, pero no en la Comunidad Económica Europea.

Antagonistas de la colecistocinina

La presencia de lípidos en el tracto digestivo estimula la secreción de colecistocinina, una hormona gastrointestinal con efectos en la motilidad y la sensibilidad visce-

rales⁸⁰. La loxiglumida y la desloxioglumida son compuestos farmacológicos con actividad antagonista de los receptores de colecistocinina que se han utilizado en el tratamiento del SII por su posible efecto antinociceptivo y en un intento de disminuir la exagerada respuesta motora intestinal inducida por la ingesta mediada por colecistocinina⁸¹. Por el momento su posible utilidad en los pacientes con DF sólo se ha explorado en el laboratorio^{82,83}, donde se ha observado que la dexloxioglumida puede reducir la intensidad de los síntomas dispépticos durante la infusión de lípidos⁸². Por tanto, este fármaco podría tener un papel en el tratamiento de la DF.

Agonistas α_2 -adrenérgicos

La activación de los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos inhibe la neurotransmisión. La clonidina es un agonista de estos receptores cuyo efecto consiste en inhibir la respuesta de las neuronas del asta posterior a la distensión colorrectal dolorosa⁸⁴. La clonidina reduce la sensibilidad gástrica en voluntarios sanos y aumenta la distensibilidad del estómago. En un trabajo en el que se estudiaron los efectos adrenérgicos y nitrérgicos en voluntarios sanos, la nitroglicerina y la clonidina indujeron la relajación del estómago proximal y aumentaron su distensibilidad, pero sólo la clonidina disminuyó la percepción a la distensión⁸⁵.

La utilización de la clonidina en la práctica asistencial se ve absolutamente limitada por sus efectos secundarios (sedación y efectos cardiovasculares).

Antagonistas de las neurocininas

Las taucicinas (sustancia P, neurocinina A y neurocinina B) son mediadores fundamentales tanto para el control de la motilidad digestiva como para la transmisión de la información nociceptiva. Se ha observado que la activación de los receptores 1 y 2 de las neurocininas interviene en la hipersensibilidad intestinal inducida por la inflamación y el estrés^{86,87}. Se ha demostrado que los antagonistas del receptor 2 de las neurocininas aumentan el umbral de distensión dolorosa colorrectal en animales⁸⁸. En la actualidad se están desarrollando estudios con antagonistas de los receptores 2 de las neurocininas en pacientes con SII.

MODULACIÓN NO FARMACOLÓGICA DE LA SENSIBILIDAD VISCERAL

Aunque la diana ideal para los TFD se esté buscando en el ámbito de la neurofarmacología, resulta interesante recordar una circunstancia relevante aunque de difícil objetivación: la significativa mejoría de los síntomas que se observa con acciones no farmacológicas como la educación sanitaria, la empatía en la relación médico-paciente, el efecto placebo y las técnicas de relajación. En el caso del tratamiento con placebo, se ha podido demostrar que la mejoría de los síntomas de la DF no se relaciona con variaciones ni en la distensibilidad gástrica ni en la percepción a la distensión⁸⁹.

Unos resultados que merecen un comentario especial, por lo sorprendentes y desconocidos en la medicina «convencional», son los obtenidos por Whorwell et al^{90,91} en el tratamiento de los TFD utilizando la hipnoterapia. Este grupo aplica la hipnoterapia dirigida a los síntomas gastrointestinales desde la década de 1980 en el SII⁹¹ y ha demostrado que alivia el dolor en el SII^{91,92} y en la DF⁹³. También han comprobado que el efecto beneficioso se mantiene a largo plazo⁹³ y que se trata de una técnica terapéutica que aumenta la calidad de vida y es coste-eficaz. Recientemente, estos mismos autores han aplicado las técnicas de estudio de la sensibilidad visceral en el laboratorio para observar si al finalizar el tratamiento mediante hipnosis se han producido cambios en ella, y han comprobado de forma objetiva que consiguen aumentar el umbral de la percepción rectal en los pacientes afectados de SII con hipersensibilidad visceral⁹⁴.

CONCLUSIÓN

En la última década se ha evidenciado que la alteración de la función sensorial visceral está involucrada en la fisiopatología de los TFD y que los errores en la percepción consciente, en combinación con una actividad refleja alterada, podrían explicar la aparición de los síntomas. Estos nuevos conocimientos aportan la base racional para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas dirigidas a corregir estos trastornos fisiopatológicos.

No obstante, debe mantenerse una cierta cautela. La relación entre los trastornos sensoriales detectados en el laboratorio y las molestias clínicas de los pacientes con TFD no está completamente aclarada. Por otra parte, las pruebas que se utilizan para evaluar la sensibilidad visceral no permiten aún discriminar claramente entre los enfermos y los sujetos sanos. Además, tal como se ha expuesto, algunos fármacos o incluso el placebo pueden mejorar los síntomas sin modificar los umbrales sensitivos evaluados en el laboratorio. Los fármacos disponibles en la actualidad presentan un efecto positivo marginal sobre la hipersensibilidad visceral que probablemente pueda explicarse, al menos en parte, por la complejidad del proceso de percepción, en el que factores heterogéneos actúan de forma simultánea.

En definitiva, parece que estamos en el comienzo de una nueva época en el tratamiento de los TFD. Sin embargo, todavía se precisa de un gran esfuerzo investigador para alcanzar el objetivo deseado, modular y corregir los trastornos de la percepción visceral que presentan los pacientes con TFD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drossman DA. A biopsychosocial understanding of gastrointestinal illness and disease. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002; p. 2373-85.
2. Camilleri M. Testing the sensitivity hypothesis in practice: tools and methods, assumptions and pitfalls. Gut 2002;51(Suppl 1):34-40.

3. Drossman DA. Chronic abdominal pain (with emphasis in functional pain syndrome). En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002; p. 84-92.
4. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973;14:125-32.
5. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, et al. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1187-92.
6. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat. Definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1994;39:449-57.
7. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995;40:1607-13.
8. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada J-R. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991;101:999-1006.
9. Cook IJ, Van Eeden A, Collins SM. Patients with irritable bowel syndrome have a greater pain tolerance than normal subjects. *Gastroenterology* 1987;93:727-33.
10. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;108:636-43.
11. Mertz H. Role of brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002;51(Suppl 1):29-33.
12. Read NW. Rectal distention: from sensation to feeling. *Gastroenterology* 2000;118:972-3.
13. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The working team of Glaxo-Wellcome, UK. *Dig Dis Sci* 1997;42:223-41.
14. Rey E, Álvarez Sánchez A, Díaz-Rubio M. ¿Cuál es el mejor protocolo de distensión para estudiar la sensibilidad rectal en el síndrome de intestino irritable? *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94:211-5.
15. Distrutti E, Azpiroz F, Soldevilla A, Malagelada JR. Gastric wall tension determines perception of gastric distention. *Gastroenterology* 1999;116: 1035-42.
16. Gregersen H. Development of a tensostat for gastric perception studies. *Gastroenterology* 2000;118:641-3.
17. Whitehead WE, Palsson OS. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* 1998;115:1263-71.
18. Dickhaus B, Mayer EA, Firooz N, Stains J, Conde F, Olivás TI, et al. Irritable bowel syndrome patients show entranced modulation of visceral perception by auditory stress. *Am J Gastroenterology* 2003;98:135-43.
19. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Attention and distraction: effects on gut perception. *Gastroenterology* 1997;113:415-22.
20. Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S, Gracely RH. Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* 1997;41:505.
21. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterol* 2000;118:842-8.
22. Bonaz B, Baciú M, Papillon E, Bost R, Gueddah N, Le Bas JF, et al. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:654-61.
23. Berstein CN, Frankenstein UN, Rawsthorne P, et al. Cortical mapping of visceral pain in patients with gastrointestinal disorders using functional magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2002;97:319-27.
24. Naliboff BD, Berman S, Chang L, Derbyshire SWG, Suyenobu B, Vogt BA, et al. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003; 124:1738-47.
25. Prior A, Sorial E, Sun WM, Read NW. Irritable bowel syndrome: differences between patients who show rectal sensitivity and those who do not. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:343-9.
26. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52.
27. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganie-re M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002;122:1771-7.
28. Bradette M, Pare P, Douville P, Morin A. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone. *Dig Dis Sci* 1991;36: 52-8.
29. Lemann M, Dederding JP, Flourie B, Franchisseur C, Rambaud JC, Jian R. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. *Dig Dis Sci* 1991;36:1249-54.
30. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814-22.
31. Castro A, Mearin F, Romero I, Torné M, Varas MJ, Malagelada J-R. Symptomatic hypersensitivity to intragastric lipid infusion and i.v. CCK in functional dyspepsia: role of gastric accommodation and gallbladder emptying. *Gastroenterology* 1997;112: A709.
32. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;11:1051-7.
33. Barbera R, Feinle C, Read NW. Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995;8:1636-41.
34. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-35.
35. Marzio L, Falucci M, Grossi L, Ciccaglione FA, Malatesta MG, Castellano A, et al. Proximal and distal gastric distension in normal subjects and *H. pylori*-positive and -negative dyspeptic patients and correlation with symptoms. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2757-63.
36. Boeckstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD, Heisterkamp SH, Tytgat GN. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:40-8.
37. Bernstein LM, Baker LA. A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958;34:760-81.
38. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GERD. *Gut* 1995;37:7-12.
39. Holtmann G. (Post) inflammatory visceral hyperalgesia: don't we believe what we don't see? *Gastroenterology* 2002;122:823-5.
40. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, Kodner A. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:55-63.
41. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Familoni B, Bremer J, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994;106:945-50.
42. Clouse RE. Managing functional bowel disorders from the top down: lessons from a well-designed treatment trial. *Gastroenterology* 2003;125:249-59.
43. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002;97(11 Suppl):7-26.
44. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
45. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
46. Gorelick AB, Koshy SS, Hooper FG, Bennett TC, Chey WD, Hasler WL. Differential effects of amitriptyline on perception of somatic and visceral stimulation in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;275:G460-G6.
47. Mertz H, Fass R, Kodner A, Van-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-5.

48. Langlois A, Diop L, Friese N, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, et al. Fedotozine blocks hypersensitive visceral pain in conscious rats: actino at peripheral kappa-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1997;324:211-7.
49. Coffin B, Bouhassira D, Chollet R, Fraitag B, De Meynard C, Geneve J, et al. Effect of the kappa agonist fedotozine on perception of gastric distension in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:919-25.
50. Delvaux M, Louvel D, Lagier E, Scherrer B, Abitbol JL, Frexinos J. The kappa agonist fedotozine relieves hypersensitivity to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;116:38-45.
51. Fraitag B, Homerin M, Hecketsweiler P. Double-blind dose-response multicenter comparison of fedotozine and placebo in treatment of nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1994;39:1072-7.
52. Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Fraitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut* 1997;41:664-8.
53. Dapoigny M, Abitbol JL, Fraitag B. Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Dig Dis Sci* 1995;40:2244-9.
54. Delgado-Aros S, Chial HJ, Camilleri M, Szarka LA, Weber FT, Jacob J, et al. Effects of a kappa-opioid agonist, asimadoline, on satiation and GI motor and sensory functions in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G558-G66.
55. Delvaux M, Jacob J, Beck A, Bouzamondo H, Weber F, Frexinos J. Effect of asimadoline, a new agonist of peripheral kappa opiate receptor on pain induced by rectal distension in IBS patients. *Gastroenterology* 2003; 14 (suppl 1): A-221.
56. Hasler WL, Soudah HC, Owyang C. A somatostatin analogue inhibits afferent pathways mediating perception of rectal distension. *Gastroenterology* 1993;104:1390-7.
57. Plourde V, Lembo T, Shui Z, Parker J, Mertz H, Tache Y, et al. Effects of the somatostatin analogue octreotide on rectal afferent nerves in humans. *Am J Physiol* 1993;265: G742-G51.
58. Chey WD, Beydoun A, Roberts DJ, Hasler WL, Owyang C. Octreotide reduces perception of rectal electrical stimulation by spinal afferent pathway inhibition. *Am J Physiol* 1995;269:G821-G6.
59. Mertz H, Walsh JH, Sytnik B, Mayer EA. The effect of octreotide on human gastric compliance and sensory perception. *Neurogastroenterol Motil* 1995;7:175-85.
60. Foxx-Orestein A, Camilleri M, Stephens D, Burton D. Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans. *Gut* 2003;52:1555-61.
61. Hasler WL, Soudah HC, Owyang C. Somatostatin analog inhibits afferent response to rectal distension in diarrhea-predominant irritable bowel patients. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1206-11.
62. Farthing MJG. New drugs in the management of the irritable bowel syndrome. *Drugs* 1998;56:11-21.
63. Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:775-82.
64. Stark MJR, Maher K, Gupta P. Visceral afferent blockade with ondansetron increases nociceptive thresholds in patients with non-cardiac chest pain. *Am J Gastroenterol* 1991;18:A129.
65. Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, Campos-Oriola R, Frexinos J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12: 849-55.
66. 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.
67. Thumshirn M, Coulie B, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton DD, Van Dyke C. Effects of alosetron on gastrointestinal transit time and rectal sensation in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:869-78.
68. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Oriola RC, McDonald J, Isal JP, Galmiche JP. Alosetron does not affect the visceral perception of gastric distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:403-7.
69. Tack J, Wilmer A, Couli B. Influence of ondansetron on gastric tone and on the perception of gastric distention. *Gut* 2000;46:468-73.
70. Jones RH, Holtmann G, Rodrigo L, Ehsanullah RS, Crompton PM, Jacques LA, et al. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1419-27.
71. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, Heath A, Dukes GE, McSorley D, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149-59.
72. Lembo T, Wright RA, Bagby B, Decker C, Gordon S, Jhingran P, 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;96:2662-70.
73. Mayer EA, Berman S, Derbyshire SW, Suyenobu B, Chang L, Fitzgerald L, et al. The effect of the 5-HT₃ receptor antagonist, alosetron, on brain responses to visceral stimulation in irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1357-66.
74. Talley NJ, Van Zanten SV, Sáez LR, Dukes G, Perschy T, Heath M, et al. A dose-ranging, placebo-controlled, randomized trial of alosetron in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:525-37.
75. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Tegaserod accelerates transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:463-8.
76. Schikowski A, Mathis C, Thewissen M, et al. Dose dependent modulation of rectal afferent sensitivity by a 5-HT₄ receptor agonist. *Gastroenterology* 1999;117:A643.
77. Coffin B, Farmachidi JP, Rueegg P, Bastie A, Bouhassira D. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, decreases sensitivity to rectal distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:577-85.
78. Tack J, Vos R, Janssens J, Salter J, Jauffret S, Vandeplassche G. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1031-8.
79. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-6.
80. Feinle C, Rades T, Otto B, Fried M. Fat digestion modulates gastrointestinal sensations induced by gastric distention and duodenal lipid in humans. *Gastroenterology* 2001;120:1100-7.
81. Barrow L, Blackshaw PE, Clive G, et al. Selective slowing of proximal colon transit in irritable bowel syndrome by the cholecystokinin-receptor antagonist, loxiglumide. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:381-7.
82. Feinle C, Meier O, Otto B, D'Amato M, Fried M. Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2001;48:347-55.
83. Chua A, Bekkering M, Rovati LC, Keeling PWN. Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCK-A antagonist loxiglumide in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1993;104:A491.
84. Bharucha AE, Camilleri M, Zinsmeister AR, Hanson RB. Adrenergic modulation of human colonic motor and sensory function. *Am J Physiol* 1997;273:997-1006.
85. Thumshirn M, Camilleri M, Choi MG, Zinsmeister AR. Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrenergic and alpha2-adrenergic agents in humans. *Gastroenterology* 1999;116:573-85.
86. Bradesi S, Eutamene H, García-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Stress-induced visceral hypersensitivity in female rats is estrogen-dependent and involves tachykinin NK1 receptors. *Pain* 2003;102:227-34.
87. Coelho AM, Vergnolle N, Guiard B, Fioramonti J, Bueno L. Proteinases and proteinase-activated receptor 2: a possible role to promote visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 2002;122:1035-47.

88. Toulouse M, Coelho AM, Fioramonti J Fioramonti J, Lecci A, Maggi C, et al. Role of tachykinin NK₂ in normal and altered rectal sensitivity in rats. *Br J Pharmacol* 2000;129:193-9.
89. Mearin F, Balboa A, Zarate N, Cucala M, Malagelada J-R. Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:116-25.
90. Houghton LA, Calvert EL, Jackson NA, Cooper P, Whorwell PJ. Visceral sensation and emotion: a study using hypnosis. *Gut* 2002;51:701-4.
91. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome. *Lancet* 1984;2:1232-4.
92. Whorwell PJ, Prior A, Colgan SM. Hypnotherapy in severe irritable bowel syndrome: further experience. *Gut* 1987;28: 423-5.
93. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002;123:1778-85.
94. Lea R, Houghton LA, Calvert EL, Larder S, Gonsalkorale WM, Whelan V, et al. Gut-focused hypnotherapy normalizes disordered rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:635-42.