

SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE (S.I.I.): NUEVOS CONCEPTOS SOBRE UNA ANTIGUA ENFERMEDAD

DR. JORGE VALENZUELA E.
PROFESOR DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE CHILE.
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
valen_00@manquehue.net

RESUMEN

El síndrome de intestino irritable es un cuadro clínico frecuente caracterizado por malestar/dolor y distensión abdominal, diarrea, constipación o alternancia de estos síntomas. Tiene un carácter crónico recurrente. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y en la ausencia de síntomas y signos patológicos en los exámenes de rutina. La fisiopatología es compleja y no totalmente esclarecida, reconociéndose la importancia del estrés emocional, las alteraciones de la relación flora intestinal/sistema inmune de la mucosa intestinal y en algunos casos el antecedente de una infección entérica. Es de buen pronóstico y su tratamiento es sintomático. Es importante una óptima relación médico/paciente.

SUMMARY

The irritable bowel syndrome is a clinical entity characterized by abdominal distention and pain/discomfort associated with changes in the bowel habit, diarrhoea, constipation or alternating of these symptoms. It is a chronic and recurrent condition. Diagnosis is based in the clinical presentation and in the absence of symptoms and signs of severity. The pathophysiology is complex and not completely elucidated although the importance of psychological stress and changes in the relationship of the intestinal flora with the intestinal mucosal immune system are recognized. In some cases a history of intestinal infections is identified. The treatment is addressed to control the symptoms and

the prognosis is good. An optimal relationship between the doctor and the patient is of paramount importance.

Key words: Irritable bowel syndrome, abdominal pain / diagnosis / therapy.

DEFINICIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional del intestino delgado y grueso o colon, que se caracteriza por malestar abdominal, meteorismo con distensión abdominal y alteración en las evacuaciones intestinales con predominio de diarrea, constipación o alternancia de estos signos. Si bien no es letal, produce un variable grado de deterioro en la función social y calidad de vida. Fundamentalmente es un diagnóstico basado en síntomas, sin un test de laboratorio que lo confirme, lo que a menudo causa una incómoda situación al médico y cierta incertidumbre en los pacientes.

Por muchos años el S.I.I. se consideró un diagnóstico de exclusión, o sea, los caracteres de los síntomas y el examen físico sin hallazgos relevantes, podían sugerir el diagnóstico pero se consideraba necesario descartar otras patologías. La negatividad de los exámenes de rutina de laboratorio permitían finalmente aceptar el diagnóstico de S.I.I. por descarte de otras patologías. Este criterio de diagnóstico por exclusión es de mayor costo.

Nuestro conocimiento de esta condición ha evolucionado con el transcurso de los años a la vez que hemos aprendido que otros segmentos del tubo digestivo como son el esófago, el estómago, el duodeno y el

ano-recto, entre otros, pueden estar afectados por lo que en la actualidad se les denomina "*trastornos funcionales digestivos*". Estos trastornos se caracterizan por ocasionar síntomas, a veces muy alarmantes como es el dolor torácico no-cardíaco similar a la "angina pectoris" o al de un abdomen agudo. A pesar de ser alarmantes los síntomas en sí no conllevan morbilidad seria.

Los síntomas en general son crónicos, recurrentes y se agravan con el estrés y con los trastornos emocionales o psico-sociales.

Antecedentes Históricos: Chaudhary y Truelove sugirieron la existencia de una entidad que ellos llamaron "colon irritable" para englobar a enfermos que ellos habían visto que padecían de malestar y distensión abdominal y alteraciones en el tránsito intestinal y que no se acompañaban de alteraciones identificables en los exámenes de laboratorio (1). Este término se ha mantenido a través de los años a pesar de que hay evidencias que esta condición también envuelve al intestino delgado, por lo que es más propio llamarlo "*síndrome de intestino irritable*". Más aún, en algunos pacientes durante la evolución los síntomas pueden cambiar y sugerir dispepsia u otro trastorno funcional digestivo.

Otros grupos contribuyeron a perfeccionar el criterio diagnóstico de S.I.I. poniendo énfasis en los cambios en el carácter de las deposiciones y en la ausencia de cambios en el examen físico y de laboratorio de rutina (2, 3). Sucesivas reuniones de expertos internacionales han culminado en consensos que han homogenizado los criterios diagnósticos, permiten hacer el diagnóstico de S.I.I. en forma positiva, no por exclusión y permiten estudios comparativos y cooperativos. Uno de estos consensos, conocido como el de Roma II (4) ha sido utilizado por diversos grupos para precisar las características de los pacientes incluidos en sus protocolos. Aplicando el mismo criterio se puede hacer el diagnóstico de S.I.I. en forma positiva (Tabla 1).

Magnitud del problema: Se estima que entre un 10% a 20% de la población sufre de S.I.I. lo que acarrea consecuencias sociales y económicas lo que ha creado un creciente interés por desentrañar su etiopatogenia y tratamiento (5).

PATOGENIA

Los trastornos funcionales digestivos, y entre ellos el S.I.I. se han caracterizado por alteraciones de la motilidad digestiva y de la sensibilidad visceral, los que son determinados por factores genéticos y ambientales. Con respecto al factor genético, los antecedentes de cuadros funcionales digestivos son frecuentes en parientes de pacientes con S.I.I. y se han descrito niveles disminuidos de IL-10, una citoquina antiinflamatoria y polimorfismo del transportador en la recaptación de la serotonina en pacientes con S.I.I. Los factores genéticos pueden ser afectados desde temprano en la vida de estos pacientes por factores ambientales emocionales adversos tales como puede ser un entorno familiar con violencia o abuso verbal o físicos, o por el contrario una respuesta exagerada a síntomas o signos leves de enfermedad que puede crear una actitud de hipocondriasis. En otros casos existe el an-

TABLA 1. SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE (S.I.I.). CRITERIOS DE ROMA II

- Síntomas durante 12 semanas, no necesariamente consecutivas, en los últimos 12 meses, de malestar y/o dolor abdominal y dos de los siguientes síntomas:
- Dolor que mejora con la evacuación intestinal
- Inicio asociado a cambios en la frecuencia de la defecación
- Inicio con cambios en la consistencia de la heces

Los siguientes síntomas apoyan el diagnóstico en forma acumulativa:

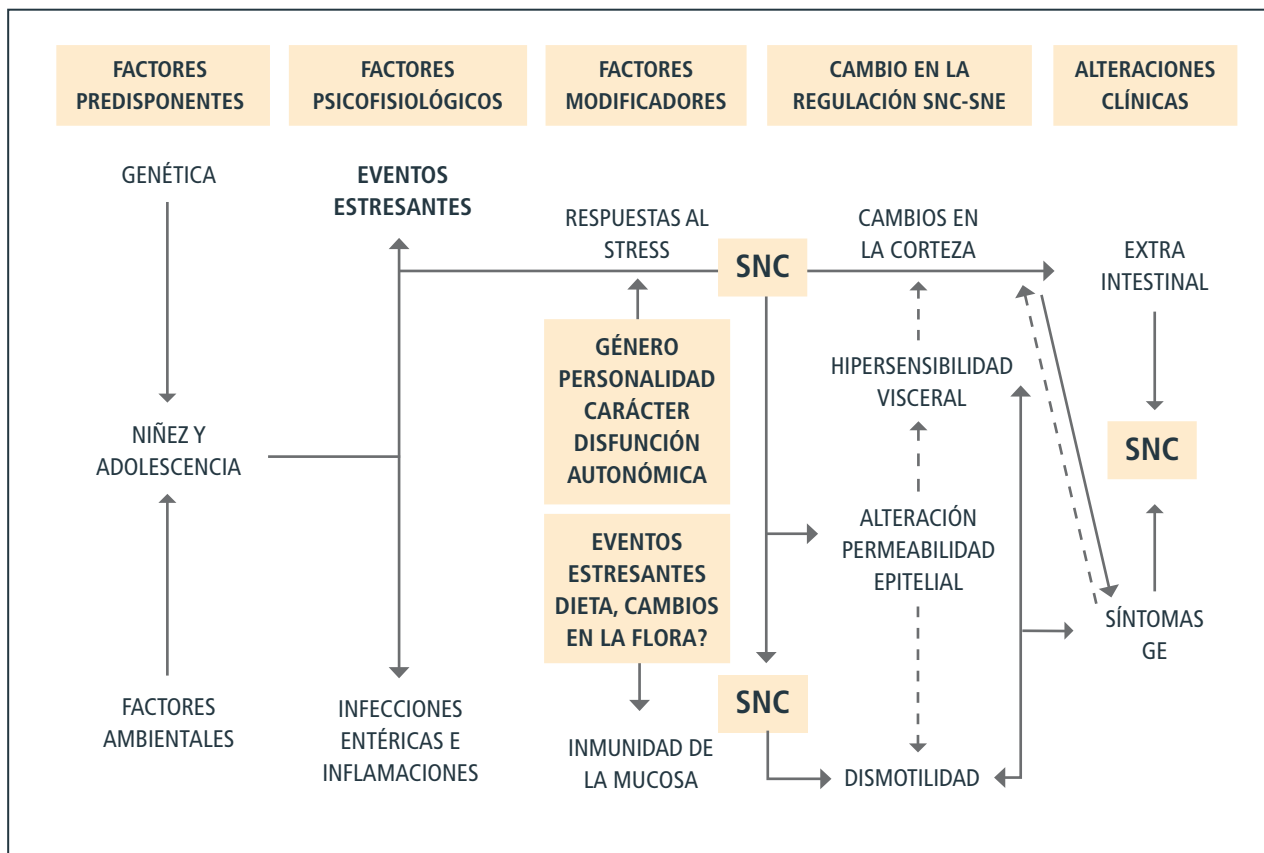
- Deposición anormal con una frecuencia superior a tres veces al día o menos de tres veces por semana
- Consistencia anormal (dura o blanda/líquida)
- Urgencia en la defecación, evacuación incompleta
- Deposiciones con mucus
- Sensación de plenitud o distensión abdominal

tecedente claro de una infección intestinal lo que se ha llamado S.I.I. post-infeccioso.

La patogenia del S.I.I. es compleja y no está totalmente esclarecida ya que algunos de los síntomas, por ejemplo, cambios de la evacuación intestinal puede expresarse como diarrea, constipación o alternancia de estos síntomas en el mismo paciente. No tenemos certeza de que estas diferencias en las manifestaciones representen expresión de la misma enfermedad. Por otra parte no es infrecuente que los pacientes pasen períodos prolongados sin síntomas y se ha reconocido desde el comienzo que las alteraciones psico-emocionales a menudo preceden o se asocian a crisis sintomáticas. La asociación con los conflictos emocionales y el estrés llevó en algún momento a plantear, equivocadamente, que el S.I.I. era una entidad neuro-psiquiátrica. El desarrollo de la neuro-gastro-fisiología ha contribuido a esclarecer la interrelación entre el sistema nervioso central (S.N.C.), el sistema nervioso entérico (S.N.E.) y el sistema inmune intestinal los mecanismos que pueden estar envueltos en la patogénesis de los síntomas. (Figura 1). Aún más, un considerable avance en las tecnologías ha permitido determinar que pacientes con S.I.I. tienen señales anormales de los transmisores serotoninérgicos, actividad anormal del sistema inmune intestinal y una alteración de la interacción bacteriana-huesped, esta última ejemplarizada por casos de sobrecrecimiento bacteriano intestinal y casos de S.I.I. post infeccioso. Estos avances si bien no tienen aún aplicación directa en el diagnóstico, abren interesantes perspectivas para un mejor entendimiento de la fisiopatología de este síndrome y otros trastornos funcionales digestivos.

Los factores psico-sociales: son fácilmente identificables en las enfermedades funcionales digestivas y en el S.I.I. muy claramente los

FIGURA 1.



eventos de estrés, especialmente cuando han ocurrido en las primeras décadas de la vida, como por ejemplo, muerte de familiares, abusos físicos o sexuales, falta de adaptación a situaciones ambientales, o en el lugar de trabajo, etc. lo que puede ser amplificado por una reacción familiar desfavorable o desmedida suelen identificarse en estos enfermos y asociarse con el comienzo o agravamiento de los síntomas (6). Por otra parte, pacientes con S.I.I. presentan con mayor frecuencia alteraciones conductuales tales como depresión, irritabilidad, ansiedad e inestabilidad emocional. Un porcentaje muy bajo, alrededor del 5% pueden incluso presentar síntomas psiquiátricos francos.

Alteraciones de la motilidad intestinal: Inicialmente se interpretó que los síntomas del S.I.I. se debían fundamentalmente a alteraciones de la motilidad intestinal. En verdad, objetivamente se ha demostrado que la respuesta motora colónica a la comida es exagerada en estos pacientes así como hay una hipoperistalsis que se traduce en disminución en la capacidad para eliminar los gases del contenido intestinal (7). Por otra parte se han objetivado alteraciones motoras que se correlacionan parcialmente con síntomas tales como diarrea y constipación. Sin embargo no se ha podido establecer en forma concluyente que los pacientes con S.I.I. tienen una alteración motora característica.

Hipersensibilidad visceral: Estudios clásicos demostraron que la distensión de un balón rectal demuestra que el umbral de dolor es menor en pacientes con S.I.I. cuando se les comparó con controles normales y que el dolor inducido se extiende cubriendo mayores áreas del abdomen (8). Si bien puede haber un aumento de la actividad motora durante la distensión del balón, estos pacientes tienen un umbral menor a la distensión, denominada *hiperalgesia visceral*. Además los pacientes con S.I.I. pueden experimentar dolor con fenómenos naturales como las contracciones intestinales normales, lo que se conoce como *alodinia*. Estudios más recientes han esclarecido que la sensibilidad visceral puede modificarse a nivel periférico o central y que existe un eje bi-direccional cerebro-tubo digestivo. Es así que estímulos centrales, como visión, olor, emociones, etc. pueden afectar sensaciones viscerales, la motilidad intestinal, las secreciones, la inmunidad y la inflamación intestinal. En la periferia a nivel de la pared del intestino de pacientes con S.I.I. se han observado cambios en los noci-receptores como son los de la serotonina (5-HT3, 5-HT4), gen relacionado con la calcitonina, corticotropina, opioides, norepinefrina, taquiquininas, entre otros que pueden participar en la hiperalgesia.

Por otra parte estudios con imágenes con tomografía por emisión de

positrones o por resonancia magnética funcional demuestran que distintas áreas del cerebro, como son el giro cingulado anterior, la corteza de la ínsula y la corteza pre-frontal muestran distinto grado de activación en respuesta a estímulos dolorosos en pacientes con S.I.I. (Figura 1).

Inflamación y activación inmunológica: Con técnicas más sofisticadas se ha observado evidencia cada vez más sólida de que hay una inflamación crónica de bajo grado de la pared intestinal y que hay activación del sistema inmune en la mucosa, el que va asociado a cambios estables en la expresión genética en la mucosa intestinal (9). En este sentido se ha descrito un aumento de la permeabilidad mucosa y en el número de células CD25+ que son una expresión de células reguladoras de la respuesta inmunológica e inflamatoria. También se ha observado un aumento de los linfocitos intra-epiteliales, macrófagos y mastocitos en la mucosa de ciertos pacientes con S.I.I. La activación de estas poblaciones celulares se pueden producir por estímulos locales periféricos (antígenos bacterianos) o centrales tales como el estrés o depresión.

Infecciones intestinales: Íntimamente relacionado con la inflamación mucosa hay observaciones que sugieren un papel a las infecciones entéricas, al sobrecrecimiento bacteriano en el intestino que contribuirían a favorecer una disfunción entero-neuro-muscular sugiriendo, a la vez, que hay una activa e íntima interrelación entre el contenido luminal y la mucosa del intestino.

Apuntando en el mismo sentido hay estudios recientes usando PCR de tiempo real que describen alteraciones cuantitativas significativas en la bacteriología de las heces de pacientes con S.I.I. Estas observaciones son apoyadas por otros estudios que demuestran el efecto beneficioso de la ingestión de prebióticos en síntomas de pacientes con S.I.I. (10).

S.I.I. post infeccioso: Varios grupos han observado que el S.I.I. se desarrolló en algunos pacientes después de una infección intestinal aguda. Esta asociación pareció ocurrir más a menudo cuando el paciente estaba en condiciones de estrés emocional. Con posterioridad al proceso agudo se han descrito evidencias de inflamación a nivel de la pared intestinal. Una detallada actualización de la patogenia del S.I.I. se ha publicado recientemente (11).

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas cardinales del S.I.I. son el malestar y la distensión abdominal con meteorismo y alteraciones en la evacuación intestinal, ya sea como diarrea, constipación o estreñimiento o alternancia de estos dos últimos síntomas. Característicamente el dolor abdominal puede ser difuso y ocurrir al comienzo de la evacuación intestinal y aliviarse al eliminar deposiciones. Dos síntomas también frecuentemente relatados son la eliminación de mucus rectal y sensación de evacuación incompleta. Estos síntomas tienen cronicidad de por lo menos doce semanas según fue definida en el consenso de Roma II. (Tabla 1).

La historia clínica debe ser detallada determinando la severidad, cro-

nidad y posible relación de los síntomas con eventos psico-sociales, emocionales o infecciones. La historia familiar ayudará a establecer posible relación con factores genéticos y ambientales. La severidad de los síntomas nos dará una buena orientación hacia la necesidad de exámenes adicionales, de terapia farmacológica y de apoyo psicológico o psiquiátrico.

Los síntomas y signos que nos deben hacer dudar del diagnóstico de S.I.I. y que aconsejan considerar alternativas diagnósticas se señalan en la Tabla 2.

En la historia de los pacientes con predominio de diarrea es importante considerar la posible intolerancia a ciertos alimentos, especialmente lactosa por la frecuencia de la deficiencia de lactasa en la población general. En otros casos es posible que el enfermo identifique algún tipo de alimento que merezca considerar una posible alergia alimentaria. El carácter de las deposiciones es útil en descartar malabsorción (esteatorrea) o infecciones intestinales o enfermedad inflamatoria intestinal (rectorragia, hematoquesia).

TABLA 2. SIGNOS DE ALARMA QUE CUESTIONAN EL DIAGNÓSTICO DE S.I.I.

--

Síntomas asociados: Es frecuente que estos enfermos además relacionen síntomas asociados (Tabla 3).

Laboratorio: Un hemograma, velocidad de sedimentación y perfil bioquímico parecen ser de utilidad para descartar cualquier condición orgánica, por ejemplo disfunción tiroidea. Las condiciones higiénicas ambientales determinarán si es necesaria la pesquisa de parásitos en las deposiciones.

Si existen dudas de peso en el diagnóstico se puede justificar la investigación más invasiva como puede ser una ecotomografía abdominal, colonoscopia e incluso un escáner abdominal o resonancia magnética. En pacientes que satisfacen las pautas enunciadas el diagnóstico de S.I.I. se puede hacer positivamente con un 95% de certeza. En ese momento el médico debe ser asertivo y explicar al paciente las razones que apoyan este diagnóstico, confirmar que no hay riesgo de cáncer, enfatizar el carácter crónico de las manifestaciones, la conveniencia de

TABLA 3. SÍNTOMAS EXTRADIGESTIVOS FRECUENTES EN EL S.I.I.

• Migraña	• Dispareunia
• Fibromialgia	• Hiperreactividad bronquial
• Dismenorrea	• Tenesmo vesical
• Disfunción sexual	• Poliaquiuria

seguimiento y armonizar las posibilidades de éxito de la terapia con las expectativas del paciente. Hay una relación directa entre la severidad de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida de los pacientes con S.I.I., por lo que es aconsejable establecer con el paciente metas razonables en la terapia.

TRATAMIENTO

El nivel de acercamiento y relación médico-paciente orientará a la necesidad de sugerir algunos cambios en el estilo de vida, hábitos de alimentación, por ejemplo evitando la aerofagia y alimentos que exacerban los síntomas. Algún tipo de actividad física o relajación mental y física complementaria puede ser útil. Es importante mencionar con cautela que no hay curación de este síndrome y que el paciente debe aceptar una mejoría apreciable de su calidad de vida como una meta razonable en la que el paciente tendrá un papel activo.

Dieta: Pacientes con S.I.I. con predominio de constipación pueden observar disminución de la constipación adicionando fibras a la dieta. Si bien puede haber mejoría en la evacuación intestinal y de la consistencia de las deposiciones, puede haber agravación del meteorismo, del dolor y de la distensión abdominal. Por lo tanto su recomendación debe ser selectiva para el manejo de la constipación.

La intolerancia a la lactosa u otros carbohidratos se puede identificar con una prueba terapéutica suprimiendo la ingesta de lactosa o algunos azúcares no absorbibles como la fructosa puede ser útil en algunos pacientes. Es común que los pacientes mencionen agravamiento de los síntomas con la ingestión de ciertos alimentos como cebolla, legumbres, coliflor, brócoli, etc lo que el médico puede reforzar, sugiriendo que la tolerancia tal vez puede ser mejor cuando haya menos situaciones de estrés emocional.

A pesar de lo anterior, no hay evidencias científicas concluyentes que la dieta sola mejora el S.I.I.

Psicoterapia e hipnoterapia: De la evaluación clínica puede surgir la conveniencia de realizar por el médico general una psico terapia de apoyo elemental. Sin embargo si el trastorno psicológico es de mayor envergadura, la terapia psicológica formal está indicada y está demostrado que en estos pacientes adicionar la terapia cognitiva es significativamente más efectiva que manejarlos con la terapia médica

convencional (6). En una minoría de pacientes un tratamiento psiquiátrico con farmacoterapia puede estar indicado.

En pacientes refractarios a la terapia convencional, menos del 5%, se ha usado hipnoterapia con cierto éxito. Se podría sugerir su uso en caso muy severos y refractarios. Los trastornos funcionales digestivos incluidos el dolor abdominal crónico y el S.I.I. son también motivo frecuente de consulta en la población pediátrica y un seguimiento a largo plazo demuestra que estas condiciones pueden extenderse hasta la vida adulta. Un estudio reciente evaluó (12) en un grupo de pacientes con edades entre 8 y 18 años con S.I.I. la combinación de hipnoterapia más tratamiento convencional y demostró una significativa mejoría cuando se la comparó con terapia convencional sola (85% vs 25%).

FÁRMACOS EN EL MANEJO DEL S.I.I.

No existe una terapia única que elimine todos los síntomas de S.I.I., por lo que el médico tiene con frecuencia que elegir la terapia que aminore el síntoma o los síntomas más frecuentes y severos (13).

Tratamiento del dolor abdominal: el malestar o dolor abdominal suele ser uno de los síntomas más inquietantes e invalidantes y para ello se usan los antiespasmódicos.

Estas drogas pueden ser anti-muscarínicos "no específicos" como son los antagonistas de la acetil colina tales como la atropina, hioscina, hiosciamina, dicitlomina homatropina y el propinoxato, que disminuyen el tono de la musculatura lisa y las secreciones digestivas. Atenúan el dolor pero puede asociarse a efectos adversos como son la taquicardia, sequedad de la boca, sedación, dificultad en la micción y agravamiento de la constipación. Los "antimuscarínicos específicos" tales como el bromido cimetropio, el bromido de pinaverio y el octiloinio, tienen menores efectos secundarios. Algunos de estos compuestos son además bloqueadores de los canales del calcio y se comercializan asociados a tranquilizantes suaves del S.N.C. (13).

Bloqueadores de los canales del calcio: Un bloqueador más específico de los canales del calcio, la trimebutina actuaría específicamente sobre los receptores opiáceos con efecto en el músculo liso con un efecto anti-espasmódico más selectivo. Otro bloqueador de los canales de calcio es la mebeverina que carece de los efectos secundarios anti-muscarínicos. Los anti-espasmódicos en general son usados ampliamente para aliviar el dolor aunque la evidencia científica que apoye su efecto en el manejo del S.I.I. no son concluyentes.

Medicina alternativa: El uso de hierbas data del año 2100 AC en China e India pero no hay evidencias científicas sólidas que demuestren que la terapia con hierbas mejora el S.I.I., aún cuando hay numerosas anécdotas al respecto.

Antidepresivos tricíclicos: Producen un efecto analgésico con dosis menores que las necesarias para el tratamiento de la depresión. La desipramina, nortriptilina, amitriptilina y trimipramina han sido usadas con éxito en el manejo del dolor abdominal en pacientes con S.I.I.

Una serie de drogas han sido analizadas en el manejo del dolor: la fedotozina, un antagonista de los receptores kappa periféricos; la octreotida, un análogo de la somatostatina; la clonidina, un agonista

alfa 2 adrenérgico; antagonistas de las taquiquininas , entre otras, han arrojado resultados insatisfactorios y no se han incorporado a la terapia habitual del S.I.I..

TRATAMIENTO DE LA CONSTIPACIÓN

En pacientes que presentan malestar o dolor moderado además de heces duras, evacuación infrecuente o incompleta y distensión abdominal hay diversas opciones terapéuticas:

1. Laxantes de volumen: Psillium, metilcelulosa y salvado de trigo. Estos agentes pueden aumentar la frecuencia de evacuación y ablandar la consistencia de las deposiciones pero puede que no alivien el malestar y en algunos pacientes pueden aumentar la distensión abdominal.
2. Laxantes osmóticos: Los más efectivos son el polietilenglicol y la lactulosa. Si bien aumentan la frecuencia de la evacuación, ocasionalmente algunos pacientes relatan aumento del dolor abdominal.
3. Ablandadores del material fecal: Docusato de sodio o de calcio: estas drogas tienen un efecto muy cuestionable y no son recomendables en general.
4. Laxantes estimulantes: Derivados de senna y bisacodil han sido usados con cierto éxito y pocos efectos colaterales.

5. Algunas hierbas como el aloe, lubricantes como el aceite mineral y combinaciones de laxantes son usados sin evidencia científica que mejoren significativamente los síntomas de S.I.I.

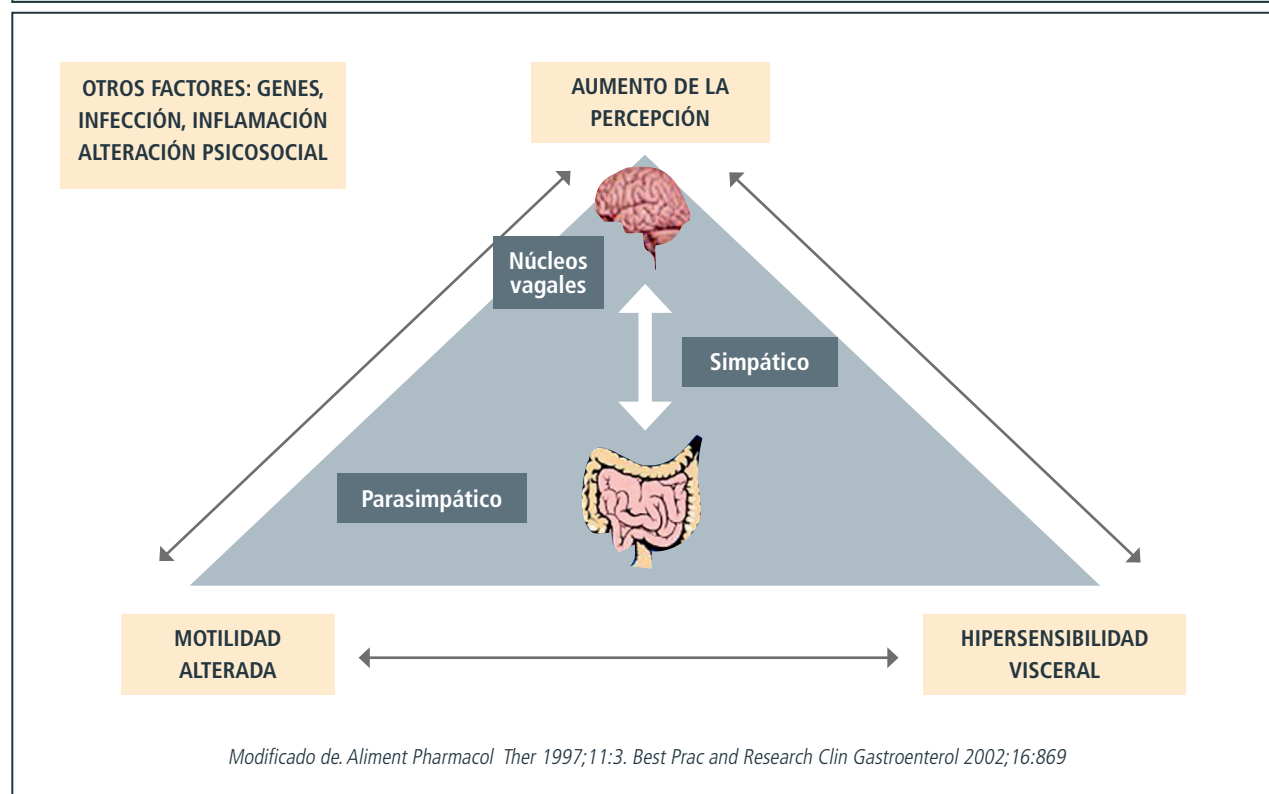
6. Tegaserod: este es un agonista de la serotonina que estimula la peristalsis , aumenta la motilidad colónica, disminuye la hiperalgesia visceral y facilita la secreción intestinal. Diversos ensayos clínicos mostraron su efectividad en el manejo de pacientes con S.I.I. con predominio de constipación. Sin embargo la observación de algunos efectos adversos llevó a la FDA y otras instituciones de salud a suspender su comercialización. Otra droga que se ha usado en el manejo de la constipación crónica es el lubiproston, que actúa estimulando los canales de cloro del epitelio intestinal y la secreción intestinal.

TRATAMIENTO DE LA DIARREA

Loperamida: es el fármaco de primera línea en el tratamiento del S.I.I. con predominio de diarrea. Este es un opiáceo sintético que disminuye el tránsito intestinal, aumenta la absorción de agua e iones, y eleva el tono del esfínter anal, lo que resulta en deposiciones más formadas y mejor continencia anal.

Colestiramina: Es una resina que secuestra las sales biliares y está indicada en casos de malabsorción de sales biliares y diarrea. Es un me-

FIGURA 2. RELACIÓN DEL CEREBRO CON EL INTESTINO EN EL SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE



dicamento de salvataje en el S.I.I. cuando la diarrea no cede al manejo dietético y a la loperamida.

El alosetron, un antagonista de la serotonina es efectivo en el manejo del S.I.I. con predominio de diarrea. Sin embargo, la observación de casos tratados con alosetron que desarrollaron colitis isquémica ha restringido su uso.

En resumen, con respecto a la terapia del S.I.I. debemos reconocer que si bien ha habido un notable progreso en el conocimiento de los posibles mecanismos patogénicos no se han producido grandes progresos en la farmacoterapia de este síndrome. Es de esperar que un enfoque en el control de la hipersensibilidad visceral y en los trastornos motores digestivos nos llevará a tener nuevas terapias a disposición de nuestros pacientes (15) (Figura 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. *Q J Med* 1962;31:307-322.
2. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;2:653-654.
3. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl 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.
4. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989;2:92-95.
5. Patel PP, Petita A, Fogel R et al. The economic impact of irritable bowel syndrome in a managed care setting. *J Clin Gastroenterol* 2000;35:14-20.
6. Levy LR, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447-1458.
7. Houghton L, Whorwell P. Towards a better understanding of abdominal bloating and distention in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:1-12.
8. Whitehead WE, Palsson OS. Is pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* 1998;115:1263-71.
9. Aerssens J, Camilleri M, Talloen W et al. Alterations in mucosal immunity identified in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:194-205.
10. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100:373-382.
11. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1538.
12. Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SCS, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007;133:1430-1436.
13. Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, Damiao A, Francisconi C et al. Un consenso latinoamericano sobre el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:325-343.
14. Mearin F. Tratamiento farmacológico del síndrome del intestino irritable: una necesidad no cubierta. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:130-137.
15. Mayer EA, Bradesi S, Chang L, Spiegel BMR, Bueller JA, Naliboff BD. Functional GI disorders: from animal models to drug development. *Gut* 2008;57:384-404.