

Artículo de revisión

Síndrome de intestino irritable (SII)

Dr. Jaime Ramírez Mayans,* Dr. Norberto Mata Rivera,* Dr. Roberto Cervantes Bustamante,* Dra. Flora Zárate Mondragón,* LN Margarita García Campos*

Resumen

La transición epidemiológica en nuestro país es una realidad. Las enfermedades infecciosas tienden a disminuir, especialmente las que afectan el tubo gastrointestinal. Al mismo tiempo han aparecido enfermedades "emergentes" tales como la colitis ulcerativa crónica inespecífica, la enfermedad de Crohn y el gran grupo de trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI). Estos últimos se definen como síntomas gastrointestinales crónicos y recurrentes que no se explican por anomalías estructurales o por una alteración bioquímica. El criterio de Roma II señala que el síndrome de intestino irritable, consiste en dolor abdominal por doce semanas de duración en los últimos doce meses, y que el dolor mejora cuando el paciente tiene una evacuación. Inicialmente hay cambios en la frecuencia y en la forma de las evacuaciones. No se conoce en México la epidemiología de este síndrome. Los informes de otros países señalan que hasta el 15% de los escolares tiene dolor abdominal recurrente funcional, cuya fisiopatología consiste en alteraciones de la motilidad gastrointestinal, incremento de la sensibilidad visceral, factores infecciosos, así como alergia e intolerancia a los alimentos. Su tratamiento se basa en una dieta adecuada y en la mayoría de los casos, en el uso de medicamentos antidepressivos, prokinéticos gastrointestinales o ambos. El objetivo del presente trabajo fue revisar la literatura sobre los TFGI en niños.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable, diarrea, dolor abdominal, trastornos funcionales gastrointestinales, motilidad.

Introducción

La transición epidemiológica en nuestro país es una realidad^{1,2}. Las enfermedades infecciosas especialmente las que afectan el tubo gastrointestinal tienden a disminuir, como las gastroenteritis por agentes bacterianos, Salmonella,

Abstract

An epidemiologic transition is taking place in Mexico. Infectious diseases such as E. coli, salmonella gastroenteritis and amoebic colitis are decreasing. By contrast, diseases such as Crohn's ulcerative colitis and functional gastrointestinal disorders are seen more frequently. The irritable bowel syndrome is one example of functional gastrointestinal disorders. The concept of children's irritable bowel syndrome has been defined based on the Rome II criteria. The etiology of this problem is not clear. Motility abnormalities, increased visceral sensitivity, infectious processes and food allergy or intolerance have been mentioned as possible causes. Treatment includes dietary management, prokinetics and/or antidepressive drugs (imipramine). The object of this paper was to review the literature of irritable bowel syndrome in children.

Key words: Irritable bowel disease, diarrhea, chronic abdominal pain, functional gastrointestinal disorders, motility.

Shigella, etc. Debido a esto en la actualidad se ven con mayor frecuencia enfermedades "emergentes" como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa y otras más, como el síndrome de intestino irritable (SII). Lo anterior probablemente se explica por mejores condiciones de vida o las políticas de salud que han logrado cierto éxito. Por lo tanto, el médico mexicano debe familiarizarse con estas enfermedades emergentes.

El síndrome de intestino irritable ha sido conocido como colon irritable, colon espástico o como diarrea nerviosa o funcional, colon inestable, neurosis colónica, etc.³. En el Congreso Mundial de Gastroenterología de Roma en 1988 se estableció por primera vez, por consenso de varios subcomités de expertos, la clasificación de los trastornos funcionales del adulto, designada como "Criterios

* Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Jaime Ramírez Mayans. Subdirector de Medicina. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 10 24 09 00 Fax: 10 2 409 00 (pedir tono) e-mail: jramay1@yahoo.com
Recibido: mayo, 2003. Aceptado: julio, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de Roma I". En 1999, se llevó a cabo el mismo consenso para niños, que es "Criterios de Roma II". En este último se consideran cuatro grupos de problemas: vómito, dolor abdominal, diarrea y trastornos de la defecación³⁻⁵. El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión actualizada del SII.

Concepto

En niños y en adultos, los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) se definen como una combinación de síntomas gastrointestinales crónicos y recurrentes que no se explican por anomalías estructurales o por alteraciones bioquímicas^{3,6-9}. Estos síntomas pueden presentarse en las etapas de crecimiento y desarrollo de los niños, como regurgitación "fisiológica"; en otras ocasiones como respuesta a una mala adaptación del comportamiento, como la encopresis. El criterio de Roma II requiere que el niño o sus padres sean capaces de proporcionar información confiable y adecuada.

A continuación se presenta dicho criterio.

Molestias o dolor abdominal por doce semanas o más (no necesariamente consecutivas) en los últimos doce meses con dos o tres de los siguientes síntomas:

- a) Dolor abdominal mejora con la evacuación.
- b) Dolor abdominal que se acompaña inicialmente de cambios en la frecuencia de las evacuaciones.
- c) Dolor abdominal acompañado de cambios en la forma o aspecto de las evacuaciones.

No debe haber patología orgánica o metabólica que explique los síntomas.

Otros síntomas, aunque no necesarios para el diagnóstico, son de gran ayuda para la clasificación de SII en subgrupos, a saber:

- I. Frecuencia anormal de evacuaciones: más de tres al día o menos de tres por semana.
- II. Forma, consistencia o las dos, anormales de las heces fecales (fragmentadas, duras, blandas o líquidas).
- III. Dificultad para la evacuación, sensación de urgencia o de evacuación incompleta.
- III. Presencia de moco en las heces fecales.
- IV. Distensión abdominal o sensación de plenitud postprandial.

Aun cuando el criterio de Roma II es suficientemente amplio, quedan aun algunos casos difíciles de englobar en el mismo y que no tienen explicación, por lo que aunque es útil, no tiene valor absoluto^{3,4}.

Epidemiología

En México no se conoce con precisión. En adultos hasta el 15% de la población presenta TFGI relacionados con SII. Predomina en mujeres en proporción de 1.3-2.6 a 1. Dos de cada tres pacientes no solicitan atención médica y los factores socioculturales son importantes en este sentido. En general representan el 12% de las consultas de primer nivel y hasta el 28% de la consulta del gastroenterólogo. Es causa frecuente de ausentismo escolar y de trabajo¹⁰⁻¹².

En escolares hasta 15% padece episodios de dolor abdominal recurrente que afecta sus actividades diarias. Causas orgánicas como la úlcera péptica, la enfermedad de Crohn o el reflujo gastroesofágico pueden existir en el 10% de ellos; el resto puede tener un TFGI del tipo SII. La dispepsia ocurre en 5 a 10%^{3,4,13}.

Hyams y cols.¹⁴ estudiaron 227 pacientes ambulatorios con dolor abdominal recurrente. En 56 había enfermedad gastrointestinal y de ellos nueve tenían enfermedad inflamatoria del intestino; 42, malabsorción de la lactosa sin enfermedad celíaca. De los restantes, 117 (68%) cumplían con los criterios de Roma para SII. Estos mismos autores^{15,16} encontraron una prevalencia del antecedente de dolor abdominal en 73% en pacientes de enseñanza media y 78% en los de enseñanza superior. El cuadro 1 muestra algunos ejemplos de TFGI.

Cuadro 1. Trastornos funcionales gastrointestinales

Esofágicos	Gastrointestinales	Colon
Regurgitación	Dolor abdominal recurrente	Constipación
Rumiación	Dispepsia "funcional"	Disquecia
Vómito cíclico	Síndrome de intestino irritable	Encopresis
	Migraña abdominal	

Fisiología gastrointestinal

Sistema Nervioso Entérico (SNE). La red neuronal para el control de las funciones digestivas se localiza en el cerebro, la médula espinal, el ganglio simpático prevertebral y el plexo mientérico. Este último es el "cerebro intestinal" y tiene circuitos propios con funciones independientes de las conexiones nerviosas extrínsecas. Está integrado por neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras que se conectan por un flujo de información a través de interneuronas para elaborar y procesar información, establecer reflejos y programas motores para actuar a nivel de las neuronas motoras y éstas a su vez, sobre los órganos efectores: músculo, glándulas secretoras y vasos sanguíneos (Figuras 1 y 2).

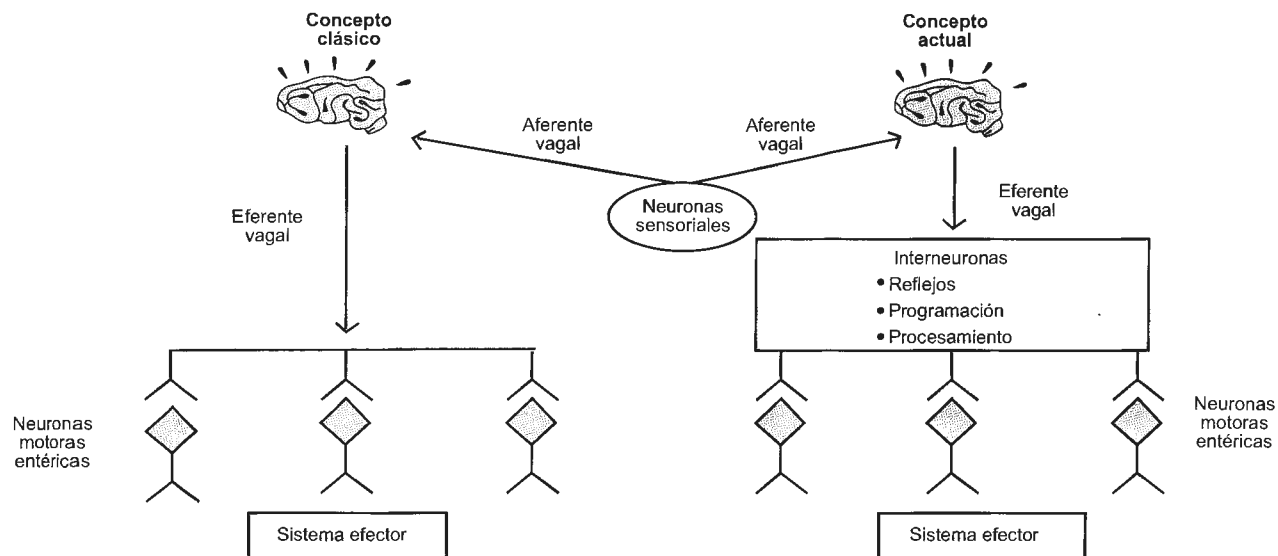


Figura 1. Sistema nervioso entérico "cerebro intestinal". Modificado de: Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. Gut 1999;45(Suppl II):II6-II16.

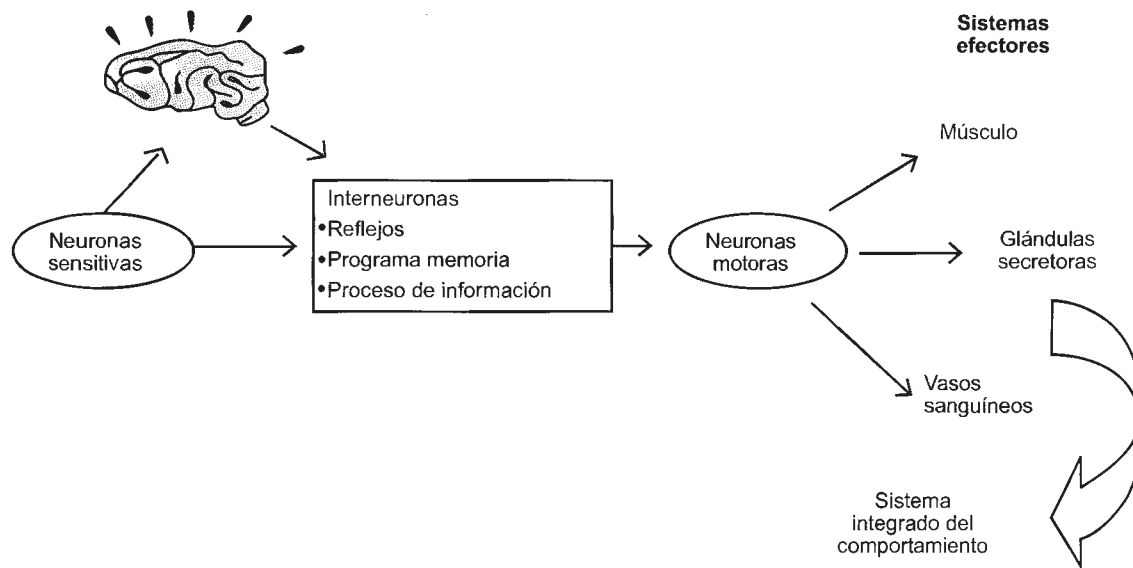


Figura 2. Sistema nervioso entérico y su interrelación con sistemas efectores. Modificado de: Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. Gut 1999;45(Suppl II):II6-II16.

Las neuronas sensitivas tienen receptores especializados para detectar cambios térmicos, químicos o mecánicos. Estos receptores transforman el estímulo a energía codificada por potenciales de acción que son transmitidos a las fibras nerviosas y a otros puntos del sistema nervioso. Las interneuronas procesan la información sensitiva (sensorial) y controlan la conducta (comportamiento) de las neuronas motoras, estableciendo circuitos lógicos que descifran los

códigos de información y la acción de los potenciales de acción, dando lugar a circuitos reflejos. Esto significa que el SNE es capaz de elaborar sus propios programas, reflejos motores e integración de funciones independientemente del cerebro^{14,17}.

En síntesis las funciones del SNE son:

- a) Control de la función gastrointestinal en forma independiente.

- b) Elaboración de funciones y programas sencillos (complejo motor migratorio, peristalsis, etc.)
- c) Control del ritmo con marcapasos intrínsecos.
- d) Respuesta de sus acciones modificadas por los nervios vago y simpático.

Eje cerebro intestino

La integración de la función SNC-tubo gastrointestinal se lleva a cabo por una comunicación bidireccional continua entre el cerebro y el intestino. Los estímulos visuales, auditivos, olfatorios, somáticos y viscerales son modificados por la memoria, por el conocimiento, por los sentimientos etc. y son integrados dentro de los circuitos neurales

del SNC, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (SNA) y el SNE. Esto tiene efectos fisiológicos sobre la motilidad, la secreción, el flujo sanguíneo dentro del tubo gastrointestinal y puede afectar el conocimiento y función psicológica y otras vías, como las relacionadas con la histamina¹⁸ (Figura 3).

Vía ascendente del dolor. Comprende tres tipos de neuronas. Las de primer orden que inervan a las vísceras y llevan información nociceptiva a la médula espinal por sinapsis con neuronas del asta dorsal de la médula. Posteriormente ascienden por el haz espinotalámico y espinoreticular a través de las interneuronas o neuronas de segundo orden para hacer sinapsis a nivel del tálamo y de la

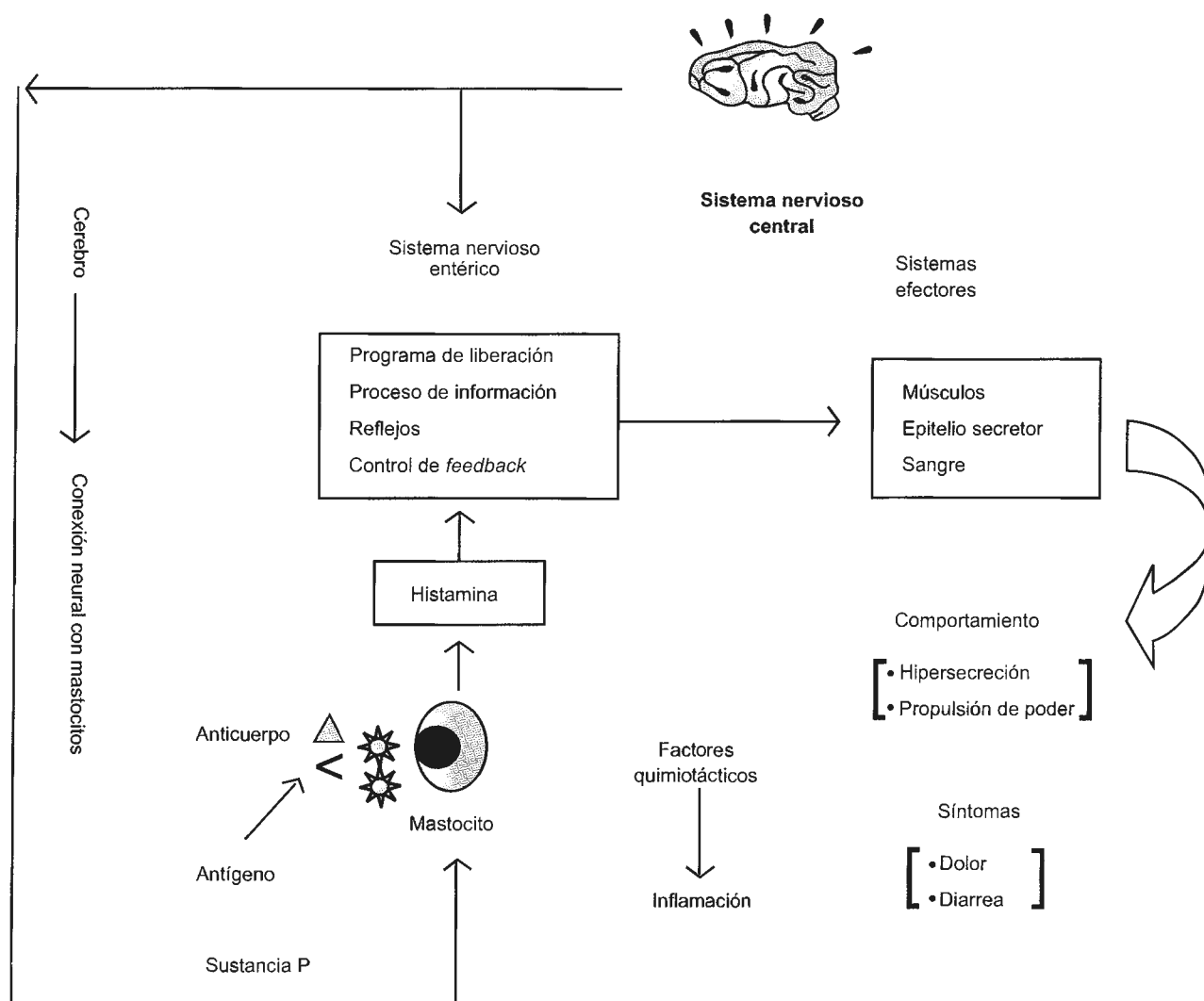


Figura 3. Sistema nervioso entérico. Neuroinmunofisiología. Modificado de: Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. Gut 1999;45(Suppl II):116-1116.

formación reticular, y posiblemente con otras estructuras del mesoencéfalo¹⁸.

A continuación, las neuronas de tercer orden llegan a través del haz espinotalámico a la corteza somatosensorial, lo que permite un componente sensorial discriminado y del haz espinoreticular y el tálamo medial al sistema límbico (componente emocional, afectivo), que incluye la ínsula, la corteza cingulada anterior y la prefrontal. La corteza somatosensorial permite localizar y cuantificar con precisión la intensidad del dolor, lo que permite la interpretación cognoscitiva y emocional del dolor en el sistema límbico^{19,20}.

Sistema modulador del dolor descendente. Este sistema está mediado por las endorfinas y es uno de los sistemas neurales endógenos que modulan el aporte sensorial periférico. Una vez interpretado, el dolor desciende haciendo sinapsis en el núcleo raphe magnus y continúa hacia el asta dorsal de la médula. En este nivel la actividad neuronal aumenta o disminuye de acuerdo a la magnitud de los impulsos aferentes originados en los puntos nociceptivos periféricos. Este sistema rico en endorfinas se ve favorecido por la liberación de serotonina (5H-T) y posiblemente de norepinefrina.

Fisiopatología

El SII se ha relacionado con cambios:

- a) En la motilidad gastrointestinal a nivel del intestino delgado y colon principalmente.
- b) En la sensibilidad visceral.
- c) Bioquímicos.
- d) Secundarios a gastroenteritis infecciosa.
- e) Por alergia e intolerancia a los alimentos.

Motilidad gastrointestinal. En el SII se observan los siguientes cambios en la motilidad gastrointestinal:

1. Disminución del umbral doloroso a la distensión rectal.
2. Respuesta contráctil anormal del recto a la ingestión de alimentos.
3. Reflejo de acomodamiento del intestino delgado y recto causado por aumento de sensibilidad de las neuronas primarias aferentes intrínsecas, lo que lleva a hiperreflexia con activación de las neuronas primarias aferentes extrínsecas^{21,22}.

Sensibilidad visceral. En el SII ocurren cambios de la sensibilidad visceral; los más importantes son:

1. Hipersensibilidad visceral debido a la disminución del umbral doloroso.
2. Fenómeno de alodinia, que consiste en el aumento de la sensibilidad a estímulos normalmente presentes. Por ejem-

plo, para la defecación, el individuo con SII experimenta mayor dolor al estímulo normal de la evacuación.

Los niños con dolor abdominal recurrente sufren hiperalgesia visceral generalizada; los niños con SII padecen hiperalgesia rectal. Esto es importante para el tipo de presentación en un niño con TFGI²³.

Otro dato importante en niños con SII es la presencia de dolor o malestar a la distensión del esófago.

No se ha aclarado si la ansiedad incrementa la hiperalgesia, o si la hiperalgesia crónica desarrolla ansiedad.

La hipersensibilidad visceral demostrada por van Ginkel y cols.²¹ incluye el reflejo de acomodamiento del recto a la distensión y es similar a lo señalado en adultos²⁴.

Existe evidencia de que el reflejo de acomodamiento se lleva a cabo a través de circuitos gastrointestinales intrínsecos (SNE) que pueden presentarse independientemente del SNC²⁵.

Cambios bioquímicos. El 95% de la serotonina 5-HT está presente en las neuronas de los plexos mientéricos y en células cromafines. En contraste, sólo el 5% se encuentra en el SNC. La importancia de esto es que la 5-HT estimula las neuronas primarias aferentes intrínsecas que condicionan hiperreflexia transmitida hacia las neuronas primarias aferentes extrínsecas que cierran el eje SNE-SNC.

Otro cambio bioquímico importante del mecanismo molecular de hipersensibilidad visceral y el bloqueo del magnesio. Aun cuando no hay información precisa, uno de los mecanismos propuestos de la sensibilidad visceral incluye la liberación del óxido nítrico en la terminal postsináptica del asta dorsal de la médula. En condiciones normales, los aminoácidos excitatorios como el glutamato, interactúan con receptores del N-metil-D-aspartato sobre la membrana postsináptica. Este canal del aspartato es el principal transmisor del dolor mediado por el calcio, el cual es bloqueado por el magnesio. La despolarización de la membrana postsináptica elimina el bloqueo del magnesio y permite el ingreso de calcio al interior de la célula. El aumento de niveles de calcio intracelular activa a la enzima sintetasa del óxido nítrico por vía de la proteínquinasa dependiente de la calmodulina, lo que permite liberar óxido nítrico mensajero de segundo orden. El óxido nítrico se difunde hacia la terminal presináptica lo que a su vez permite liberar los neurotransmisores y produce hipersensibilidad²⁶.

Secundario a gastroenteritis infecciosa. En algunos casos hay el antecedente de gastroenteritis infecciosa aguda por agentes infecciosos como salmonela o campylobacter

tres meses antes del inicio del SII. La gastroenteritis aguda incrementa el número de células inflamatorias en el recto lo cual puede reducir el umbral a la distensión rectal principalmente ²⁷⁻²⁹.

Factores psicosociales. En el 60% de estos pacientes existe una alteración de la dinámica familiar y social. Son fácil presa de las emociones y del estrés. Además, existe una clara tendencia familiar, lo que puede contribuir a una respuesta de motilidad alterada del colon ^{29,30}.

Alergia e intolerancia a alimentos. En general los alimentos que contienen lactulosa, fructosa, sorbitol y bajo contenido en fibra se han relacionado con esta entidad. Los mastocitos forman parte del eje cerebro e intestino, que al ser estimulados sufren degranulación, lo que libera los mediadores y neurotransmisores que producen respuestas parecidas al reflejo de Pavlov ^{16,31}.

Diagnóstico

Se basa en los criterios de Roma II. Sin embargo, no debe haber síntomas de alarma como fiebre, pérdida de peso, o sangrado; tampoco debe haber datos de proceso infeccioso, parasitario o ambos.

Laboratorio y gabinete. Siempre deben realizarse los siguientes exámenes:

- a) Biometría hemática con sedimentación globular.
- b) Glucosa, urea, creatinina y ácido úrico.
- c) Coprocultivo, coproparasitoscópico en serie de seis y coproantígeno contra *Giardia lamblia*.
- d) Investigación de sangre oculta en heces.
- e) Colon por enema con doble contraste y en algunos casos, tránsito intestinal.
- f) Rectosigmoidoscopia, colonoscopia o ambos en algunos casos.
- g) Estudio de motilidad anorrectal en los casos que lo requieran.

Diagnóstico diferencial:

- a) Factores alimentarios. Se debe descartar el consumo de lactosa, lactulosa, sorbitol, cafeína, alcohol, grasas y alimentos que producen gases.
- b) Infección, parasitosis o las dos: *Giardia lamblia*, amibiasis bacteriana.
- c) Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerativa crónica inespecífica, enfermedad de Crohn y enfermedad de los mastocitos.
- d) Malabsorción intestinal: Postgastrectomía; alteración intestinal, pancreática o ambas.

e) Psicológicas: ansiedad/pánico, depresión y somatización.

f) Varios: Endometriosis, tumores endocrinos (carcinoide, VIP, etc.) y SIDA.

Tratamiento

El objetivo principal es el manejo adecuado de la ansiedad, así como la reducción o eliminación de los síntomas en la medida de lo posible con medidas dietéticas, con medicamentos o con ambos recursos.

a) Manejo dietético:

- a. Cuando los síntomas estén relacionados con la ingestión de algún alimento específico.
- b. La discusión sobre la dieta tiene un efecto placebo en la mayoría de los casos.
- c. Representa una gran oportunidad de promover hábitos adecuados de alimentación y salud.
- d. No olvidar que algunos alimentos pueden agravar las manifestaciones de SII.

b) Tratamiento farmacológico: El uso de medicamentos se basa en la experiencia del médico y su preferencia. Los más usados son:

- a. Antidepresivos tricíclicos: imipramina o amitriptilina.
- b. Antiespasmódicos: diclomina, hioscina, mebeverina, pinaverum.
- c. Proquinéticos: trimebutina.
- d. Inhibidores de los canales de calcio (adultos).
- e. Antagonistas 5-HT.
- f. Agonistas 5-HT.
- g. Fenoverina.

Tanto los agonistas como los antagonistas han sido retirados del mercado por sus efectos secundarios indeseables ^{32,33}.

En adultos en quienes predomina la constipación se recomienda el uso de tegaserod, un agonista parcial selectivo del receptor 5-HT₄, interactúa con células y nervios provistos de receptores 5-HT₄. La dosis recomendada es de 6 mg vía oral dos veces al día. Los efectos son aumento en la motilidad del colon y llenado del colon proximal; incrementa el tiempo de tránsito orocecal, acelera el vaciamiento gástrico y mejora la eliminación esofágica del ácido.

El alosetron es un antagonista de 5-HT₃ que disminuye el tránsito gastrointestinal. Sin embargo, puede producir cuadros de colitis isquémica por lo que se ha retirado del mercado estadounidense ^{34,35}.

En niños y adolescentes puede utilizarse con seguridad la trimebutina a la dosis de 12 mg/kg/día. Los antidepresivos tricíclicos como la imipramina funcionan bien en casos con un fuerte componente emocional. La dosis recomendada es de 10 mg/kg/día. Un aspecto importante en el manejo de estos niños, especialmente de los adolescentes, es discutir en forma privada y amplia la enfermedad que presentan haciendo hincapié en que se trata de una enfermedad crónica, pero no mortal. El adolescente deberá expresar todas sus dudas, que serán contestadas con amplitud y seguridad. Deberá existir plena identificación entre el médico y el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arredondo García JL, Carranza Rodríguez N, Vázquez Cruz M, Rodríguez Weber MA. Transición epidemiológica. *Acta Pediatr Mex* 2003;24:46-56
- Ramírez-Mayans J, Cervantes Bustamante R, Mata Rivera N, Zárate Mondragón F y cols. Nutrición infantil en México ¿Hacia dónde vamos? *Acta Pediatr Mex* 2002;23:28-30
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *GUT* 1995;45(suppl II):II1-II5
- Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cuchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *GUT* 1999;45(suppl II):1160-8
- Drossman DA, the Working Team Committee Chariman. The functional gastrointestinal disorders and their diagnosis: a coming of age. En: Drossman DA Ed. *The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. A multinational consensus.* Boston Little Brown Co. 1994;pp1-23
- Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Druis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989;2:92-5
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *GUT* 1999;45(suppl II):II43-II47
- Camilleri M, Choi MG. Irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:3-15
- Zigheboim J, Talley NJ. What are functional disorders. *Gastroenterology* 1993;104:1196:1201
- Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD. US householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1169-12580
- Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:998-1005
- Talley NJ, Phillips SF, Bruce B, Twomey CK, Zinsmeister AR, Melton LJ. Relation among personality and symptoms in non-ulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;99:327-33
- Hyams JS, Treem WR, Justinch CJ, Davis P, Shoup M, Burke G. Characterization of symptoms in children with recurrent abdominal pain: resemblance to irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:209-14
- Hyams JS, Zeiter DK. Recurrent abdominal pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:559-74
- Hyams JS, Burke G, Davis PM y cols. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents. A community-based study. *J Pediatr* 1996;129:220-6
- Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. *GUT* 1999;45(suppl II):II6-II16
- Wood JD. Physiology of the enteric nervous system. En Johnson LR, Alpers DH, Christensen J et al. *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* New York Raven Press. 1994;pp423-82
- Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990;99:1688-704
- Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F, Camilleri M, Quigley EMM, Thompson DG. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. *GUT* 1999;45(suppl II):II17-II24
- Drossman DA. Chronic functional abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2270-81
- Van Ginkel R, Voskujil WP, Benning MA, Taminiou JA, Boeckxstaens GE. Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:31-8
- Furness JB, Kunze WAA, Bertrand PP, et al. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. *Prog Neurobiol* 1998;54:1-18
- Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. *J Pediatr* 2001;139:838-43
- Munakata J, Naliboff B, Harraf F, Kodner A, Lembo T, Chang L, Silverman DHS, Mayer EA. Repetitive sigmoid stimulant induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:55-63
- Waterman SA, Costa M, Tonini M. Accomodation mediated by enteric reflexes in the isolated guinea-pig small intestine. *J Physiol* 1994;474:539-46
- Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterol* 1994;107:271-93
- Collins SM, McHugh K, Jacobson K y cols. Previous inflammation alters the response of the rat colon stress. *Gastroenterology* 1996;111:1509-15
- Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996;111:1683-99
- Drossman DA, Creed FH, Fava GA y cols. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int* 1995;8:47-9
- Drossman DA, Creed FH, Olden KW, Svedlund J, Toner BB, Whitehead WE. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *GUT* 1999;45(suppl II):II25-II30
- Milla PJ. Irritable bowel syndrome in childhood. *Gastroenterology* 2001;120:287-90
- Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-68
- Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Imipramine decreases oesophageal pain perception in human male volunteers. *GUT* 1998;42:807-13
- Lacy BE. Tegaserod: Clinical perspectives. *Gastroenterology* 2003;5:3-6
- Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thomforde G. Tegaserod accelerated orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:463-8