

11215

10 2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de México, S. S.

META-ANALISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIMEBUTINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la Especialidad en GASTROENTEROLOGIA

presenta

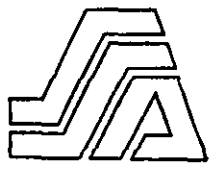
DRA. ELIZABETH MERINO CONDE

Asesor: Dra. María Elena Anzures López
Prof. Michael Gent

(Mc Master University, Hamilton, Ontario, Canada)

México, D. F.

1989



Handwritten signatures and initials





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
1. AGRADECIMIENTOS	1
I INTRODUCCION.	
REVISION CRITICA DE LA LITERATURA SOBRE EL SINDROME DE COLON IRRITABLE.	
1. DEFINICION DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE	1
2. FISIOPATOLOGIA Y ETIOLOGIA	2
3. PREVALENCIA	5
4. METODOLOGIA DEL DIAGNOSTICO	6
5. CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE COLON IRRITABLE	
A. REVISION DE SERIES DE CASOS	8
B. CERTEZA DEL PROCESO DE DIAGNOSTICO POR EXCLUSION	21
C. RESULTADOS DE ESTUDIOS COMPARATIVOS	23
6. CARACTERISTICAS PSICOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE COLON IRRITABLE	31
7. TRATAMIENTO. GENERALIDADES	40
8. EFECTO PLACEBO EN PACIENTES CON SCI	45
II. OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL PRESENTE ESTUDIO.	
1. TRIMEBUTINE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE	46
2. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS	48
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	50
III. META-ANALISIS. METODOLOGIA.	
1. CONCEPTOS	51
2. IMPORTANCIA DE AGRUPAR ESTUDIOS	53
3. LIMITACIONES EN LA AGRUPACION DE ESTUDIOS	54
4. EVALUACION CRITICA DE ESTUDIOS SOBRE EFICACIA TERAPEUTICA	56
IV. BUSQUEDA DE LOS ARTICULOS EN LA LITERATURA. MED-LINE, CURRENT ABSTRACTS, COMPANIAS FARMACEUTICAS, BIBLIOGRAFIA DE ARTICULOS LOCALIZADOS	60

V.	CRITERIOS DE SELECCION DE ESTUDIOS	60
VI.	REVISION CRITICA DE LOS ARTICULOS SOBRE TRATAMIENTO CON TRIMEBUTINA DE PACIENTES CON SINDROME DE COLON IRRITABLE	81
VII.	AGRUPACION DE LOS RESULTADOS DE TODOS LOS ESTUDIOS	72
VIII.	ANALISIS DE DATOS Y RESULTADOS	74
IX.	CONCLDSIONES	76
X.	REFERENCIAS	77

CAPITULO I.

REVISION CRITICA DE LA LITERATURA

1. DEFINICION DE SINDROME DE COLON IRRITABLE (SCI).

El Síndrome de Colon Irritable (SCI), es un complejo sintomático del conducto gastrointestinal, atribuible a motilidad anormal gastrointestinal y para el cual no se han decubierto bases estructurales.

La única anomalía detectada en estos pacientes es en la motilidad intestinal, tal como contracciones rectosigmoideas y actividad mioeléctrica aumentadas cuando se les compara con los resultados de sujetos normales, pero que son similares a los resultados de los pacientes psiconeuróticos sin patología gastrointestinal (Latimer y cols, 1981). Cambios funcionales similares han sido detectados también en el intestino delgado y conducto gastrointestinal superior, tales como reflujo gastroesofágico, reflujo duodenogástrico, y motilidad aumentada del intestino delgado (Svedlund y cols, 1985; Whorewell y cols, 1986). Sin embargo, las pruebas funcionales no son accesibles para uso clínico y los cambios observados no son exclusivos de este padecimiento, sino que son respuestas a estímulos fisiológicos.

No existe una definición de aceptación general del Síndrome de Colon Irritable. Sin embargo, existe un consenso general acerca de que la presencia de dolor abdominal, constipación y/o diarrea, y distensión abdominal definen esta enfermedad en la ausencia de alguna enfermedad orgánica identificable que pueda producir la misma sintomatología. Los síntomas pueden presentarse en diferentes combinaciones, tales como dolor abdominal y diarrea, dolor abdominal y constipación, constipación y diarrea alternadas sin dolor, aunque se excluyen constipación sola ó diarrea sola. SCI puede co-existir con otra enfermedad orgánica gastrointestinal ó sistémica.

2. FISIOPATOLOGIA Y ETIOLOGIA.

Los cambios fisiopatológicos observados en pacientes con SCI están principalmente relacionados con la motilidad del conducto gastrointestinal (Taylor et al, 1978). El asumir que el SCI es un desorden colónico se basa en el hecho de que los pacientes frecuentemente se quejan de alteraciones de la defecación (como los pacientes que padecen enfermedad celiaca y enfermedades inflamatorias del colon, por ejemplo).

Aún se desconoce la naturaleza exacta de la alteración de la actividad motora en pacientes con SCI, así como la influencia precisa de factores internos y externos sobre la función intestinal.

Con respecto a SCI, ha sido demostrado que durante periodos de constipación existe un aumento de la actividad segmentaria intraluminal de sigmoides (Chaudhary y Truelove, 1981; Connel et al, 1985; Holdstock et al, 1989; Snape et al, 1977) y que durante periodos de diarrea la actividad segmentaria está disminuida (Wangel y Deller, 1985; Waller y Misiewicz, 1972; Frexinós et al, 1985). Sin embargo, estos cambios no son exclusivos de SCI, y la hipermotilidad se ha detectado también en la constipación producida por el uso de morfina, en la diverticulosis, ó en la constipación simple ó funcional (Painter y Truelove, 1984; Truelove, 1986; Chowdhury et al, 1978; Hyland et al, 1980); y la hipomotilidad se ha detectado también después de la administración de fármacos antidiarreicos como las prostaglandinas (Hunt et al, 1975) y serotonina (Murrel et al, 1986), así como en la colitis ulcerativa y diarrea infecciosa.

La reproducción del dolor abdominal por distensión del colon (Swarbrick et al, 1980) ha sido útil en la detección de los sitios de dolor de origen colónico en pacientes con SCI. En un estudio complementario (Moriarty y Dawson, 1982) se demostró que la distensión de un área del esófago inferior y del intestino delgado en pacientes con SCI reproducía el dolor abdominal, reportado en algunos casos a los mismos sitios que en los casos con distensión del colon. Esto apoya la teoría de que en SCI está afectado el conducto gastrointestinal en su totalidad, o bien, sugiere que el umbral al dolor en estos pacientes es más bajo.

El efecto de psicopatologías en estos pacientes ha demostrado solamente que pacientes con SCI tienen una mayor motilidad intestinal que sujetos normales cuando se distiende un área de sigmoides (Whitehead et al, 1980; Welgan, 1985), y apoya los descubrimientos de Almy y Tolin (1947), y Chaudhary y Truelove (1981) acerca de los cambios en la motilidad del colon como consecuencias de tensión emocional.

En sujetos sanos, las ondas lentas de motilidad ocurren predominantemente con una frecuencia de 8 a 10 ciclos/minuto, mientras que las ondas lentas de 3 ciclos/minuto son menos comunes. La actividad mioeléctrica se incrementa después de la ingesta de alimentos, por acción de

agentes colinérgicos y por hormonas gastrointestinales, por ejemplo: colecistocinina y gastrina (Kock, 1988). Estos factores no alteran la incidencia de ondas lentas en sujetos normales (Christensen, 1971; Sullivan et al, 1978).

La presencia de alguna anomalía mioeléctrica en el intestino delgado de sujetos con SCI (Kingham et al, 1984), y su manifestación como actividad contráctil irregular, bajo estímulos de tensión y espontáneamente (Kumar y Wingate, 1985), es mayor evidencia de disfunción gastrointestinal generalizada en SCI.

Se ha mencionado el aumento en el número de células enterocromafines, detectadas por biopsia de mucosa rectal, como posible explicación de la motilidad intestinal anormal y como un posible marcador de pacientes con SCI comparados con sujetos normales y con pacientes con colitis ulcerativa (Kyosola et al, 1977).

La correlación de ingesta de alimentos específicos con estimulación de la actividad sigmoidea y en asociación con dolor han sido apoyados por Jones, et al (1982; 1983); así como la motilidad colónica aumentada en respuesta a la colecistocinina (Harvey y Read, 1973).

La intolerancia a alimentos ha sido sugerida dentro de la etiología de SCI debido al aumento reportado de la sintomatología en relación con algunos alimentos específicos (Chaudhary y Truelove, 1982; Waller y Misiewicz, 1989). En pocos pacientes con SCI quienes fueron referidos por intolerancia a alimentos, la concentración de PGE₂ en heces se ha encontrado elevada (Jones et al, 1982; 1983) como podría esperarse en un verdadero caso de alergia a alimentos, pero el uso de pruebas doble-ciego de provocación (Bentley et al, 1983) no ha producido evidencia positiva de alergia en la mayoría de los casos.

En pacientes con SCI con diarrea predominante se ha descubierto que el colon mantiene mecanismos normales de intercambio electrolítico, a pesar del moderado aumento de cantidad en la excreción de heces; y de que la diarrea prolongada no modifica las concentraciones de electrolitos séricos ni del balance ácido-básico (Vernia et al, 1987).

Mortensen et al (1987) descubrió en 18 pacientes con SCI concentraciones anormales de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en heces, particularmente de ácido acético, propiónico y butírico. Tales concentraciones son independientes de los cambios considerables en la cantidad de materia fecal excretada diariamente y de la ingesta de fibra en la dieta. La mayoría de sus pacientes pudo clasificarse con altas ó bajas concentraciones de SCFA después del análisis de una muestra fecal, el grupo con bajas concentraciones de SCFA tuvo un promedio significativamente menor de masa fecal.

Se ha encontrado que estos aniones causan retención de líquidos en el colon por efecto osmótico ó por evocar la secreción de líquidos; sin embargo, también se ha argumentado que la producción de H⁺ relacionada con los SCFA, consume el HCO₃⁻ presente y entonces resulta en iso-osmolaridad del

contenido intestinal, y aún más, estudios recientes han indicado que estos ácidos se absorben rápidamente y posteriormente estimulan la absorción de sodio y agua del colon, un proceso que resultaría finalmente en una reducción de materia fecal (Mortensen et al, 1987). Si estos descubrimientos son corroborados, podrían ser la clave para descubrir la fisiopatología de este padecimiento.

4. METODOLOGIA PARA EL DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE.

El diagnóstico de SCI es hecho generalmente mediante la exclusión de cualquier enfermedad orgánica que pueda producir la misma sintomatología. El número de diagnósticos, así como el orden de exclusión, dependen de la prevalencia de las diversas enfermedades en cada hospital en particular, de los síntomas presentes, de la disponibilidad de pruebas diagnósticas, y de la inteligente selección hecha por el médico. La pregunta clave para determinar que pruebas pueden ser útiles es: (Cómo afectarán los datos obtenidos el manejo posterior del paciente? (Tumulty, 1980).

Los problemas existentes en el empleo de la estrategia de diagnóstico por exclusión son los altos costos debidos al uso de más métodos de diagnóstico (tecnología) y el tiempo perdido por el paciente y desperdiciado por el personal médico y paramédico, el sufrimiento de los pacientes debido a las pruebas invasivas algunas veces empleadas, por ejemplo: colonoscopias, biopsia intestinal ó de colon, y en casos extremos, laparotomías.

Estas son algunas de las razones que han conducido a la búsqueda de algunas características que sean de utilidad para la identificación más directa y eficiente de pacientes con SCI. Al mismo tiempo, la certeza del diagnóstico basado en estos síntomas necesita ser mejorado mediante la adición de más variables identificadas como más comunes en SCI que en enfermedades orgánicas, ya que no se conoce ningún marcador biológico específico que pueda ser detectado mediante las técnicas de diagnóstico actuales.

La revisión de la literatura ilustra el gran interés de algunos investigadores en la identificación de tales síntomas y signos. Los cambios en los criterios para el diagnóstico de SCI cuando fueron hechas observaciones más objetivas, junto con la introducción de métodos diagnósticos más certeros (ejemplo: determinación de hormonas tiroideas después de 1940), y el aumento en el conocimiento de nuevas enfermedades tales como la deficiencia de lactasa hacia 1980, y de la colitis colagenosa ó microscópica desde 1982 (Elliot et al, 1982; Sanderson et al, 1986; Jessurum y Yardley, 1986) que identificaron más y más casos de diagnósticos falsos positivos en los estudios iniciales y mejoraron la certeza en los más recientes. Sin embargo, esto es logrado a un costo más alto por la utilización de tecnología más sofisticada y el mayor tiempo empleado en la exclusión de un mayor número de padecimientos orgánicos.

La mayoría de los estudios de SCI son de países occidentales desarrollados. La prevalencia de SCI no ha sido bien reportada de países occidentales en desarrollo, donde otras enfermedades son más comunes, tales como la deficiencia de lactasa y las enfermedades infecciosas y parasitarias (la prevalencia estimada de deficiencia de lactasa en México es del 70%; y de las enfermedades infecciosas y parasitarias

varía desde un 20% a un 50% en niveles terciarios de atención), y donde la prevalencia de enfermedades degenerativas ó neoplásicas es menor.

Sin embargo es en los países en desarrollo donde se vuelve aún más importante el uso de métodos de diagnóstico más certeros y simples debido a la falta de tecnologías diagnósticas altamente sofisticadas y a la escasez de recursos económicos. Esto conduce a la búsqueda de un mejor empleo de los recursos existentes y a evitar los superfluos.

Después de 1970, estudios comparativos fueron realizados para identificar la sintomatología específica de SCI cuando se le compara con enfermedades orgánicas, obteniéndose entonces una mejor descripción de este síndrome. Una importante contribución fue la identificación de múltiples síntomas co-existentes en pacientes con SCI en comparación con los pacientes con enfermedades orgánicas. Sin embargo, no fue descubierto ningún marcador patognomónico.

Estudios metodológicamente más rigurosos se han realizado para determinar factores etiológicos o predisponentes y la posibilidad de clasificar SCI como una enfermedad psicósomática. Con la introducción del concepto de enfermedad como una función anormal biológica, psicológica y social, mayor atención se ha dado al hecho de que los pacientes con SCI presentan más psicopatologías, tales como depresión, ansiedad o hiper-reactividad a eventos comunes de la vida diaria que los pacientes con enfermedades orgánicas.

5. CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE COLON IRRITABLE.

A. REVISION DE SERIES DE CASOS

Las manifestaciones clinicas de SCI no son especificas, sino que son comunes a varias otras enfermedades gastrointestinales. Muchos investigadores de diferentes paises han intentado identificar manifestaciones principales y especificas de SCI, pero con un éxito limitado. Hasta el momento actual, mientras aún no existe acuerdo acerca de un criterio de diagnóstico directo para el SCI, la estrategia generalmente aceptada para el diagnóstico es el establecer, cuando sea posible, causas orgánicas de los sintomas y signos existentes, y el usar tales datos para excluir SCI. Cuando este proceso es concluido exhaustivamente, los pacientes residuales son clasificados como pacientes con SCI, el cual se considera por lo tanto, como una alteración funcional.

Algunos de los primeros reportes provienen de Inglaterra, Alemania, y de los Estados Unidos y son simplemente descripciones de series de pacientes que presumiblemente tenían SCI. Los reportes más relevantes se han seleccionado aquí para comentario, y la comparación de los diferentes resultados es resumida en la Tabla 1 con respecto a las características clinicas y demográficas.

White (1905) reportó una serie de 80 casos consecutivos de su práctica privada. Los criterios que propuso para el diagnóstico fueron: dolor abdominal, paso de moco o membranas "del colon" y, en algunos casos, la presencia de sangre en heces. Creyó que esta enfermedad estaba confinada al colon, y que la presencia de moco era debida a un "colon desordenado". Reconoció que otras enfermedades producen moco pero con diferentes características, como en el caso de la fiebre amarilla, tifoidea, disentería crónica e inflamación crónica. Existieron varios errores diagnósticos en su serie de casos (falsos positivos), ya que hubieron nueve muertos en los cuales durante la autopsia se encontraron cáncer de colon ó peritonitis. Más aún, 21 casos tuvieron dolor abdominal el cual se aliviaba con la defecación aún si ésta era solamente de moco y/o sangre. La constipación fue más frecuente que la diarrea, pero no es posible el precisar la proporción exacta de cada uno a partir del reporte. También observó que la presencia de flatulencia y anorexia empeoraban las condiciones generales de los pacientes. Su descripción de los casos es confusa e incompleta; el método que empleó en el establecimiento del diagnóstico de los casos no fue especificado.

Ryle (1928) describió otra serie de 50 pacientes consecutivos. Había excluido aquellos con causa orgánica identificable, lo que es claramente apropiado, pero también excluyó algunos otros en quienes el diagnóstico se consideró dudoso y esto, por lo tanto, resultó en una muestra seleccionada más que en una legítima serie de casos

consecutivos.

TABLA 1. Estudios realizados entre 1905 y 1940 en Inglaterra y Estados Unidos, mostrando las características clínicas y demográficas de casos con SCI.

AUTOR YEAR	WHITE 1905	RYLE 1928	BOCKUS 1928	FRIEDENWALD 1929	JORDAN 1929	WHITE 1940
No. casos	60	50	50	500	50	80
Edad media	38	39	--	30	--	36
Mujeres (%)	85	88	84	84	77	73
Porcentaje de casos con:						
Dolor abdominal	100	100	70	93	90	100
Inferior izquierdo	--	41	23	18	--	78
Inferior derecho	--	52	--	3	--	--
Localización variable	--	--	--	52	--	--
Constipación	--	60	80	72	80	80
Diarrea	--	36	44	19	9	47
Ambos	--	--	35	10	--	--
Moco en heces	100	54	82	--	--	58
Síntomas dispépticos; distensión abdominal	--	58	64	--	--	--
Cambios sigmoidoscópicos	--	--	92	89	--	89
Espasmo en rayos X	--	--	43	51	27	18

Ryle (1928) nombró a esta enfermedad "colon espástico", el cual describió como caracterizado por "molestia frecuente y prolongada, ó problemática y aún dolor severo no asociado con ningún cambio orgánico demostrable en las vísceras abdominales". No existió moco en heces y la rectosigmoidoscopia fue normal; esto contrasta claramente con

los términos "colitis muco-membranosa" o "colitis mucosa" usados previamente. Todos esos casos pueden simular enfermedades orgánicas importantes, las cuales pueden necesitar exploraciones exhaustivas ó aún cirugía. Todos los casos de Ryle presentaban dolor abdominal, el sitio del cual fue variable pero con tendencia a ocurrir más frecuentemente en el cuadrante inferior derecho que en otras áreas abdominales. Tal dolor fue descrito como "dolor sordo continuo" no-rítmico, con intensidad variable pero, en promedio, la severidad fue suficiente para interferir con el trabajo ó placer. Enfatizó Ryle la precipitación del dolor por situaciones de tensión emocional ó movimientos bruscos, y la intensificación del dolor durante el ciclo menstrual; estuvo de acuerdo con White (1905) en que el dolor se intensificaba durante la defecación, con alivio posterior.

Un signo físico fue "un cordón excesivamente duro, de pequeño calibre detectado por la palpación del colon en la fosa iliaca izquierda". Ryle (1928) descubrió que en el tipo de "colon espástico" era posible palpar cualquier segmento del colon como un cordón duro, el cual era algunas veces sensible. Reconoció que la palpación del colon en la fosa iliaca izquierda es un descubrimiento normal en personas sanas, pero no tan sensible ni tan duro.

Los descubrimientos sigmoidoscópicos reportados fueron que la introducción del instrumento fue frecuentemente dolorosa debido al "estrechamiento espástico de la luz rectal" y resultó en espasmo; la mucosa fue de apariencia sana.

Su conclusión fue que el estado espástico era intermitente y, por lo tanto, no podría ser siempre detectado durante un examen radiológico. Posteriormente estableció que el espasmo podría pasar desapercibido durante el colon por enema debido a la dificultad en diferenciar un segmento semi-vacío de uno espástico. Por lo tanto, dió más valor al examen radiológico después de la comida de bario por las siguientes razones: a) los segmentos afectados aparecían como "hilos o líneas delgadas de bario"; b) las haustras normales se observaban más profundas con menor espasmo, pero se obliteraban totalmente durante los espasmos severos; y c) el área espástica variaba desde una ó dos pulgadas hasta un segmento completo del intestino, con dolor más intenso asociado con el espasmo localizado.

Concluyó que la "colitis mucosa" difería de la "colitis espástica" en que el primer grupo tenía más excreción excesiva de moco después de tensión, constipación, ansiedad ó fatiga con "asociaciones neuróticas más evidentes" y una sensibilidad colónica exagerada con menor presión a la palpación.

Reportó que 18 (36%) de sus pacientes habían tenido una apendicectomía, con solo tres de ellos justificada por apendicitis aguda, demostrada histopatológicamente, un hecho que apoya la dificultad del diagnóstico diferencial de este síndrome.

Las diferencias entre el primer reporte (White, 1905) y el segundo (Ryle, 1928) reflejan una evolución en el conocimiento de la fisiología gastrointestinal, con el descubrimiento del "reflejo gastrocólico" y de la "peristalsis en masa" (Hurst, 1935); además del uso de la comida de bario y del colon por enema en el estudio radiológico del conducto gastrointestinal como un método de diagnóstico (Hurst y Oxon, 1935).

Posterior a 1905, la producción excesiva de moco fue reconocida como una reacción de protección de la mucosa intestinal en respuesta a: a) el uso y abuso de laxantes y enemas, b) constipación, y c) algunas otras enfermedades digestivas tales como la gastritis acalorhidrica o enteritis (Hurst, 1935).

Bockus et al (1928), reportaron una serie de 50 pacientes con "colitis mucosa neurogénica" quienes tenían las mismas manifestaciones de los pacientes en las series precedentes (White, 1905; Ryle, 1928). Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados en 24% de los casos sin ningún alivio de los síntomas; 6% presentaron enfermedades orgánicas bien definidas como causa de sus síntomas (dos con úlcera duodenal y uno con colelitiasis) con otros tres casos presentando datos sugestivos de hipertiroidismo. "Síntomas dispépticos" tales como gas, eructos, flatulencia y distensión abdominal, estuvieron presentes en 58% de esta serie.

La serie más larga, 500 casos, fue reportada por Friedenwald et al (1929). Ellos dieron más importancia a la asociación de orígenes "neurogénicos" con la presencia de los síntomas. Describieron el padecimiento como caracterizado por constipación crónica, dolor cólico o malestar abdominal, y moco en heces. Sus pacientes tenían una larga historia de síntomas en asociación con síntomas neurasténicos. Los síntomas dispépticos estuvieron presentes en 64% de sus pacientes. Sin embargo, esta serie incluyó una tasa muy alta de errores diagnósticos, ya que 18% de los casos tuvieron coleciatititis crónica y 8% tuvo hiper o hipo-tiroidismo. La descripción de los resultados sigmoidoscópicos es más sugestiva de enfermedades infecciosas ó de colitis ulcerativa en algunos casos en quienes hubo fiebre, evacuaciones con pus y sangre, pequeñas ulceraciones de la mucosa, ó una mucosa excesivamente frágil.

White y Jones (1940) describieron una nueva serie de 60 casos reclutados en dos años en un hospital de tercer nivel en los Estados Unidos. La principal diferencia con respecto a los estudios anteriores fue en la inclusión de pacientes que presentaban colitis mucosa, definida como la presencia de constipación ó diarrea, con dolor abdominal agravado durante las estimulaciones peristálticas y con sigmoides palpable y sensible. Concedieron poca importancia a la presencia de moco en heces. Este concepto es más consistente con los criterios de Ryle de colitis espástica, en disminuir la importancia de la diarrea como una manifestación mayor.

Todos sus pacientes tenían dolor abdominal en consistencia con los reportes previos (White, 1905; Bockus et al, 1928; Ryle, 1928; Friedenwald et al, 1929; Jordan and Kiefer, 1929) (ver Tabla 1).

El sitio más común de dolor fue el cuadrante inferior izquierdo, el cual fue más frecuente que el reportado en las series precedentes. Todos ellos acordaron en que la constipación fue la forma más común (80 a 80% en todas las series) comparada con la diarrea (9 a 47%).

Un descubrimiento importante y consistente en todos los estudios es la mayor prevalencia de este síndrome en mujeres comparadas con hombres; de 2:1 a 8:1.

Kirshner y Palmer (1958), de su experiencia personal, están de acuerdo con los conceptos pasados pero remarcaron también la ausencia de dolor nocturno cuando se comparan estos pacientes con los que padecen enfermedades orgánicas.

Todos los autores concuerdan sobre la existencia de una asociación entre estos síntomas y una alteración psicológica, descrita bajo diferentes términos tales como neurótico, nervioso, deprimido, y ansioso.

La mayor objeción a todos estos estudios es la falta de definición de la mayoría de los términos usados; esto aplica, por ejemplo, a diarrea, constipación, nerviosismo, depresión y malestar abdominal. Más aún, mientras cada serie fue escrita como una descripción de casos, la información provista no es verdaderamente descriptiva, sino más bien interpretativa, reflejando el conocimiento y entendimiento corriente de cada periodo, y las percepciones personales de cada autor en particular.

Las proporciones de cambios detectados durante los estudios sigmoidoscópicos reportados por Bockus et al (1928), Friedenwald et al (1929) y White (1940) son similares pero es importante el notar que ellos aplicaron muy diferentes criterios. Friedenwald et al reportaron cambios de la mucosa durante la rectosigmoidoscopia los cuales fueron claramente patológicos con ulceraciones, fragilidad, sangre y exudado. Esto contrasta con el criterio de Bockus et al (1928) y Jordan y Kiefer (1929) quienes reportaron cambios tales como espasmo, dolor a la introducción del rectosigmoidoscopio, mucosa brillante, y algunas veces edema o hiperemia. También difiere de White (1940) quien interpretó las alteraciones como espasmos observados durante el estudio rectosigmoidoscópico, y dolor resultante de la introducción del sigmoidoscopio ó de la insuflación de aire en el rectosigmoides.

Los términos interpretativos usados en las series previamente mencionadas son inferencias más que evidencia directa de observadores clínicos, y pueden ser una fuente mayor de errores en la historia clínica y examen físico con una consecuente perpetuación de los errores. La mente del observador puede cerrarse a la posibilidad de que la entidad descrita pueda representar algo diferente a la conclusión que había sido anticipada. Cuando estos términos son aceptados

sin una definición clara previenen a los investigadores futuros de registrar la evidencia que pueda ayudarles en identificar la razón de un error si una conclusión es, en efecto, descubierta de estar equivocada (Feinstein, 1964; 1979).

Como puede verse de esta breve revisión de los reportes antiguos, la falta de definiciones claras de los términos empleados, tales como constipación; criterios oscuros para la selección de casos; y la falta de descripción de los procedimientos empleados para diagnosticar este padecimiento son algunas de las principales fuentes de los desacuerdos observados. La consecuencia fue un retraso en la obtención de una definición clara de SCI y en una alta tasa de errores diagnósticos resultantes en la aplicación de tratamientos inadecuados.

Un nuevo concepto de "Síndrome de colon irritable" fue introducido por Chaudhary y Truelove (1982) como una enfermedad funcional localizada al colon. Ellos separaron la enfermedad en dos síndromes: a) "colon espástico" con dolor abdominal y alteración del hábito intestinal; y b) "diarrea indolora" con diarrea como la única manifestación; cada uno de ellos en ausencia de cualquier enfermedad orgánica demostrable. El concepto fue aceptado por Waller y Misiewicz (1969) pero ellos modificaron esta división en pacientes con a) hábito intestinal alterado con dolor y b) hábito intestinal alterado sin dolor. Hawkins y Cockell (1971) y Goulston (1972) presentaron criterios razonablemente comparables (Tabla 2).

TABLA 2. CRITERIOS PARA LA DESCRIPCION DE "COLON ESPASTICO" Y "DIARREA NERVIOSA O INDOLORA"

AUTOR ANO	CHAUDHARY 1962	WALLER 1969	HAWKINS 1971	GOULSTON 1972
COLON ESPASTICO	Dolor Constipación y/o Diarrea	Dolor Constipación y/o Diarrea	Dolor Constipación y/o Diarrea	Dolor Constipación y/o Diarrea
DIARREA NERVIOSA O INDOLORA	No dolor Diarrea	No dolor Diarrea	No dolor Diarrea	Diarrea con/sin Dolor

De estas series, las principales conclusiones son que existen dos tipos de SCI: "colon espástico" el cual es más común, y "diarrea nerviosa o indolora", y que el primer tipo es más frecuente en mujeres en hombres (Tabla 3).

TABLA 3. COMPARACION DE LA PREVALENCIA DE CASOS CON "COLON ESPASTICO" Y "DIARREA NERVIOSA O INDOLORA"

	CHAUDHARY 1967	WALLER 1970	HAWKINS 1971	GOULSTON 1972
No. casos	130	50	88	183
Edad media (años)	45	39	44	38
Mujeres (%)	66	60	61	60
Colon espástico (%)	81	90	52	72
Diarrea nerviosa ó indolora (%)	19	10	48	28

También fue encontrada que la constipación era más común en el "colon espástico" pero que podía estar presente alternandose con diarrea en el "síndrome de diarrea nerviosa". Estuvieron todos ellos de acuerdo en la importancia de la algunos factores psicológicos en asociación con SCI, pero con una asociación más clara entre los cambios psicológicos tales como el stress, y el ataque o incremento de los síntomas abdominales (Tabla 4).

TABLA 4. COMPARACION DEL PORCENTAJE DE CASOS DE LOS ESTUDIOS USANDO LOS CRITERIOS INTRODUCIDOS POR CHAUDHARY Y TRUELOVE.

	CHAUDHARY 1962	WALLER 1970	HAWKINS 1971	GOULSTON 1972
No. casos	130	50	88	183
Dolor abdominal	96	90	82	57
Constipación	10	66	7	--
Diarrea	--	10	7	28
Constipación y diarrea alternadas	20	78	17	--
Flatulencia	--	36	51	--
Hipersensibilidad abdominal	66	30	--	50
Cambios psicológicos	75	76	47	35

Estos resultados son consistentes con los reportes previos sobre la presencia de dolor abdominal y algunas alteraciones del hábito intestinal, pero permanece viable la falta de una definición uniforme ó un acuerdo general sobre las manifestaciones particulares del SCI.

Las debilidades metodológicas en estos últimos estudios incluyen: a) una falta de definición de términos claves tales como constipación, diarrea, ansiedad, y depresión, así como de los términos empleados para medir los resultados, ejemplo "leve", "moderado", y "severo" después de los periodos de seguimiento; b) explicación no clara sobre los métodos empleados para la exclusión de enfermedades orgánicas (Chaudhary y Truelove, 1982); c) el uso de descripciones "interpretativas" de los síntomas, ejemplo "dolor de origen colonico" e "hipersensibilidad sobre colon" (Chaudhary y Truelove, 1982) lo cual produce dificultades en la interpretación y comparación de los resultados; d) conclusiones sobre la evolución continua o intermitente en la sintomatología, cuando las maniobras terapéuticas fueron variables, sin evaluación del efecto terapéutico; y e) aún cuando 80% de los casos de Waller y Misiewicz (1989) fueron sometidos a cirugía no existió reporte de su evolución clínica subsiguiente el cual podría haber sido útil en el establecimiento de la validez de algunos de sus diagnósticos.

Las consideraciones de Chaudhary y Truelove (1982) acerca del origen colonico del dolor y de la localización de la hipersensibilidad sobre el colon, no son completamente válidas a causa de las conocidas variaciones en la localización del colon y por la demostración de que en pacientes con alteraciones funcionales intestinales que se quejan de dolor abdominal, la distensión de segmentos específicos del intestino delgado usando balones (Swarbrick et al, 1980; Moriarty y Dawson, 1982) producen dolor abdominal similar al presentado espontáneamente, en áreas diferentes del abdomen y aún con irradiaciones a hombros, espalda, región lumbar y perineo. Por lo tanto, la conclusión de que el dolor es de origen colonico es cuestionable y confusa.

Waller y Misiewicz (1989) hicieron la importante observación de que 41% de sus pacientes reportaban mejoría de su sintomatología mientras otro 14% se volvieron asintomáticos. Ellos infirieron que esto representaba un "efecto placebo" resultante del continuo interés y vigilancia por los médicos. Si este efecto placebo es un resultado, en parte, de un perfil psicológico particular de pacientes con SCI no es conocido aún, y la existencia de tal perfil psicológico es un Área de discusión continua.

Goulston (1972) reportó una serie de 163 casos de una población australiana, adicionando a los criterios de Chaudhary y Truelove (1982) el de diarrea con ó sin dolor para clasificar a la diarrea nerviosa. Reportó solamente resultados seleccionados y expresó en ellos sólo sus conclusiones personales acerca de los pacientes, empleando términos tales como "frecuente", "usualmente" y "común", lo

cual dificulta más la interpretación y comparación de sus resultados. Sin embargo hizo la importante observación de que la diarrea nocturna es rara en casos con SCI, encontrando que éste dato difería entre pacientes con SCI y los que presentaban enfermedades orgánicas. Esta observación es consistente con el descubrimiento previo hecho por Kirshner y Palmer (1958).

Todas las previas series fueron descripciones de síntomas y signos particulares considerados como pertenecientes al SCI, después de la exclusión de cualquier enfermedad orgánica identificable.

Lumsden et al (1963) publicaron un artículo proponiendo guías para el diagnóstico del SCI. Basados en los varios estudios reportados previamente y en su propia experiencia clínica, sugirieron que el diagnóstico depende tanto de evidencia positiva como negativa. Entre la evidencia positiva están los síntomas clínicos tales como dolor abdominal crónico, alteración del hábito intestinal, distensión abdominal, y la relación entre la presencia de los síntomas y el stress; además de la palpación segmentaria o total del colon con aumento de la sensibilidad aún a la palpación suave.

Los hallazgos negativos incluían la ausencia de cualquier anomalía física durante el examen físico, o la presencia de otra sintomatología sugestiva de un problema orgánico. Entre las pruebas de laboratorio deberían ser incluidas la determinación de valores de hemoglobina y velocidad de sedimentación globular los cuales, si están anormales, podrían hacer sospechar de algún problema orgánico. El uso de excreción de grasa fecal podría ser útil para excluir esteatorrea, y en áreas tropicales la búsqueda de parásitos es esencial.

Recomendaron el uso de sigmoidoscopia en todos los pacientes con síntomas de colon debido a su ayuda en la exclusión de alguna lesión orgánica. Declararon que solamente un sigmoidoscopista experto podría ser capaz de reconocer los cambios en pacientes con SCI, tales como exceso de moco sobre la mucosa del rectosigmoides, o la presencia de movimientos contráctiles vigorosos. La normalidad podría ser confirmada por el uso de biopsia pero esta no es una prueba de rutina.

Los estudios radiológicos deberían incluir el uso de colon por enema en todos los casos, comida de bario, y colecistografía; el tránsito intestinal para evaluar el intestino delgado podría ser de algún valor en los casos con sospecha de enfermedad de Crohn o diarrea crónica. Detectaron que durante el colon por enema existían algunos descubrimientos positivos, los cuales eran sugestivos de SCI, y por lo tanto este estudio no solamente era útil en la identificación de problemas orgánicos evidentes. Para detectar esos cambios positivos sugirieron que el paciente no debería recibir ninguna preparación especial con laxantes fuertes durante las 24 horas previas al estudio y que el uso de un enema con agua pura la tarde anterior al estudio podría

ser una preparación adecuada, y podría evitar la irritación química del intestino. La preparación baritada usada para el estudio no debería incluir substancias tales como Acido tánico o ningún otro irritante, y la densidad debería evitar la sedimentación de la suspensión del bario en el intestino. La suspensión debería ser introducida dentro del intestino del paciente simplemente por gravedad.

La probabilidad de hallazgos positivos durante el estudio dependería de la severidad de la enfermedad. En los casos leves, las manifestaciones podían no ser evidentes, pero en los casos moderados ó severos las observaciones son que la introducción del bario produce malestar abdominal ó dolor abdominal de severidad variable, junto con el deseo de defecar. Durante la fluoroscopia, la observación de contracciones segmentarias consistentes ó la contracción de todo el intestino con desplazamiento del bario tanto hacia adelante como hacia atrás es común. La duración de tal contracción es variable pero es comunmente asociada con dolor el cual persiste durante la contracción. En casos severos, la observación de una obstrucción completa del flujo de bario no es rara, pero es breve, con una distensibilidad relativamente disminuida en el segmento distal y siempre asociada con dolor intenso.

Los signos radiológicos de SCI son aumento en el número de "marcas haustrales" las cuales son indentaciones del borde del colon debidas a contracciones anulares localizadas de la pared muscular del intestino. Puede verse que estas contracciones cambian de localización, son más comunes en el sigmoide y colon descendente, y reducen el tamaño del lumen. En los casos severos estos cambios son más evidentes así como los cambios en su localización después de uno ó dos minutos. Durante las radiografías post-defecación, la evacuación del bario puede ser completa ó, en algunos casos, puede ser posible el observar una cantidad remanente de bario en algunos segmentos del colon.

Para ese momento, los aspectos clínicos aceptados sobre el SCI eran la cronicidad del padecimiento, la ausencia de cualquier enfermedad orgánica demostrable, la localización al colon de la alteración funcional, y la división en "colon espástico" y "diarrea nerviosa ó indolora".

Los síntomas reconocidos como presentes en esta enfermedad eran dolor abdominal incrementado durante la defecación con alivio posterior, el cual era de localización e intensidad variables, pero más común en el abdomen inferior.

El dolor era asociado algunas veces con hábito intestinal alterado, principalmente constipación en el "colon espástico", ó diarrea. Algunos otros pacientes presentaban diarrea crónica como sintoma único, pero la alteración más común era la presencia de periodos alternos de constipación, diarrea y/ó normalidad. La distensión abdominal también estaba presente pero fue interpretada principalmente como flatulencia y malestar de conducto gastrointestinal superior. La presencia de moco en heces como sintoma principal fue

3. PREVALENCIA DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE.

La prevalencia reportada de SCI de centros de tercer nivel de atención varía de 18% en los Estados Unidos (Switz, 1976) a 48% en Inglaterra (Harvey et al, 1983). La prevalencia general reportada en los Estados Unidos durante 1970 fue del 70% (National Institutes of Health, 1979).

De estudios en poblaciones sanas la prevalencia de la misma sintomatología varía de 15% (Sandler et al, 1984) a 30% (Thompson y Heaton, 1980) en los Estados Unidos e Inglaterra respectivamente, y de 16% en una población seleccionada de negros sanos de Johannesburgo (Segal y Walker, 1984). Este último estudio menciona además que existe una mayor prevalencia de la sintomatología (12%) en habitantes de zonas urbanas en comparación con los de zonas rurales (8%).

La prevalencia estimada de este padecimiento en México ha sido reportada en 20% en un hospital de tercer nivel (Labastida, 1982). Sin embargo, no es una estimación confiable de la prevalencia real en este país ya que el estudio fue hecho en una muestra no representativa de la población que es atendida en hospitales de tercer nivel.

SCI es más común en mujeres en una proporción que varía de 2:1 a 4:1 en niveles de tercer nivel de atención, y la edad promedio varía de 30 a 40 años.

descendiendo en importancia pero no fue excluido. El descubrimiento de ausencia de dolor abdominal ó diarrea durante la noche fue importante.

Fue notada la asociación con algunas anomalías psicológicas específicas, sin embargo, no se hizo ningún intento para establecer una relación ó asociación formal entre SCI y cambios psicológicos particulares. La única referencia consistente es con respecto al inicio de síntomas siguiendo a situaciones estresantes ó en pacientes con ansiedad o neuroticismo.

Los signos físicos reportados fueron colon palpable e hipersensibilidad abdominal, principalmente en las áreas abdominales inferiores. La presencia de signos específicos durante el estudio sigmoidoscópico fueron descritos como dolor durante la insuflación, espasmos del rectosigmoides durante el examen, y en algunos casos la presencia de mucosa brillante con excesivo moco.

El examen radiológico de colon por enema fue considerado útil en identificar algunos signos específicos tales como aumento en el número y profundidad de las haustras, contracciones anulares de localización variable y dolor abdominal similar al reportado espontáneamente, que se reportaban durante la introducción del bario.

En contraste con estas creencias, Treacher et al (1988) realizaron un análisis retrospectivo en 114 pacientes con SCI, de los cuales 84 (74%) tenían colon por enema como una de las pruebas de diagnóstico usadas para excluir otra patología. Identificaron los casos y después de una revisión de la historia clínica, datos de laboratorio, resultados de radiología y, en algunos casos, los resultados de otros estudios, la corroboración del diagnóstico fue hecha con la prueba del éxito terapéutico después de un año de seguimiento y exclusión de cualquier otra explicación posible de las manifestaciones clínicas.

Los resultados fueron que el dolor abdominal estaba presente en 104 casos (94%), diarrea en 67 (59%), constipación en 12 (11%), y constipación alternada con diarrea en 18 (15%). La hipersensibilidad abdominal estuvo presente en 37 (32%) de los sujetos y el colon palpable en 5 (4%), sin anomalías en 88 (84%). Los resultados del estudio sigmoidoscópico fueron espasmo en 8 (10%), y normalidad en 69 (83%). Después de los estudios de laboratorio se encontró un paciente con hiperparatiroidismo primario detectado por hipercalcemia, y uno con pólipo benigno detectado por anemia y posteriormente por sigmoidoscopia. El colon por enema se realizó en 84 casos y se detectaron 11 casos con enfermedad diverticular no complicada, 10 casos con motilidad alterada y cuatro casos con pólipos de colon, uno de ellos con un pólipo benigno y los otros tres con colonoscopias normales. Este grupo de pacientes incluyó sólo 25 mayores de 50 años.

De aquí que los autores sugirieran que el colon por enema debería ser hecho solamente en pacientes mayores de 50 años debido al mayor riesgo de enfermedades malignas, y solo

en casos con alta sospecha de tener problemas orgánicos en los pacientes más jóvenes. Consideraron que los cambios observados durante el procedimiento radiológico no eran suficiente justificación para realizar el estudio, ya que en la mayoría de los casos sería reportado como normal, ya que no se encontraba enfermedad orgánica y el criterio para el diagnóstico de alteraciones funcionales depende totalmente del observador.

Un problema con la interpretación de hallazgos radiológicos es la variabilidad entre observadores la cual depende directamente de la experiencia del radiólogo ó médico con pacientes con SCI o de la sospecha existente de que se trate de pacientes con este padecimiento. La técnica empleada en el estudio afectará los hallazgos, por ejemplo, el uso de aceite de ricino antes del estudio producirá una imagen durante el estudio que simula pólipos; la densidad del bario empleado es también importante, así como el uso de una técnica de doble contraste comparada con la técnica de colon baritado solo. En el primer estudio, la imagen de la mucosa es mejor y los bordes están bien definidos, mientras en el último la imagen es la de una columna de bario dentro del colon.

Schwarz et al (1985) realizaron un estudio retrospectivo en la Universidad de Basel incluyendo 127 pacientes del Sur de Europa y Turquía, quienes tenían dolor abdominal crónico. El objetivo era determinar la importancia de la búsqueda de parásitos intestinales patógenos en pacientes con dolor abdominal crónico en poblaciones con una esperada prevalencia mayor de enfermedades parasitarias. Sus resultados demostraron que 69 sujetos (54%) presentaban parásitos con un sólo exámen de heces y que de ellos 21 tenían Entamoeba histolytica, 13 Giardia lamblia, 10 Trichiura trichiuris y seis tenían Ascariasis. Después del tratamiento específico solamente ocho pacientes persistieron con el dolor abdominal. Este estudio confirma la necesidad de buscar parásitos en heces en poblaciones con alta prevalencia de enfermedades parasitarias antes de que se haga el diagnóstico de SCI.

Sciarreta et al (1984) realizaron un estudio para determinar la prevalencia de la deficiencia de lactasa en un grupo de pacientes con SCI en Italia. La malabsorción de lactosa es un problema común de algunas poblaciones étnicas y es debida a la falta de una enzima en la superficie del intestino delgado, la cual es necesaria para absorber lactosa (leche y productos lácteos). La sintomatología presentada por pacientes con este problema es muy similar a las manifestaciones del SCI. En su estudio incluyeron 72 sujetos con SCI, 31 hombres y 41 mujeres, cuyas edades variaron de los 12 a los 72 años (edad media 43 años); y 20 pacientes con colitis ulcerativa, ocho hombres y 12 mujeres con edades de 14 a 80 años (edad media 43 años). En los casos con SCI, se excluyeron otras posibilidades diagnósticas mediante una búsqueda diagnóstica exhaustiva. El grupo control incluyó 69 adultos sanos, 34 hombres y 35 mujeres entre los 20 y los 64

años de edad (edad media 40 años).

El método usado para detectar esta deficiencia fue la cuantificación de Hidrógeno espirado (Quantitative Hydrogen Breath Test). Descubrieron la existencia de una correlación entre las manifestaciones clínicas y los resultados de la prueba siguiendo la ingesta de diferentes dosis de lactasa ó leche. Los resultados mostraron que en el grupo control, 47 (70%) tenían una prueba positiva, con un umbral medio de tolerancia de 35 gr; 18 de estos sujetos presentaron síntomas.

En el grupo de SCI, de los 72 pacientes incluidos solo 10 tuvieron una prueba negativa (14%), sin sintomatología; 62 (86%) fueron positivos, y sintomáticos en 25 casos. El umbral de tolerancia para la carga de lactosa fue de 28 gr y estadísticamente más bajo que en el grupo control. Una prueba positiva se obtuvo con 20 gr de lactosa en 48% de los pacientes. La completa eliminación de la leche de la dieta resultó en una mejoría ó en completa remisión de los síntomas en solo nueve de los 22 pacientes.

El grupo de colitis ulcerativa presentó una prueba positiva en 17 de los 20 pacientes, con un umbral de 22 gr. Aún cuando estas cifras son más bajas que en los casos con SCI, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los síntomas estuvieron presentes en sólo diez de los casos con prueba positiva.

Los autores concluyeron que existe una alta prevalencia de deficiencia de lactasa en ese grupo étnico (70%) y que podría explicar en parte la alta prevalencia observada en el grupo con SCI. La diferencia entre pacientes con SCI y sujetos normales fue la presencia de síntomas tales como dolor abdominal con menores cantidades de lactosa o leche. Sin embargo, esto no explica todas las manifestaciones clínicas en todos los casos ya que solamente 40% de ellos se beneficiaron al excluir la leche de sus dietas.

Esta conclusión sugiere que la intolerancia a lactosa no contribuye mucho a la sintomatología del SCI.

Lisker et al (1978) descubrió una prevalencia similar de intolerancia a la leche (85.5%) en una población seleccionada de estudiantes de Medicina en México, empleando la misma técnica. De los 200 individuos estudiados, solo 42 habían tenido sintomatología reportada como diarrea, cólicos abdominales, distensión ó flatulencia. Newcomber y McGill (1983a) reportaron una tasa observada de intolerancia a la leche del 6% en una muestra seleccionada de 80 pacientes con SCI quienes eran blancos, no judíos, y con antecedentes de provenir del noroeste de Europa, empleando nuevamente la misma técnica. De estos cinco casos, solamente tres habían tenido mejoría después de excluir la leche de sus dietas, dos de ellos permanecían con mejoría un año después.

A pesar de los diligentes esfuerzos de varios investigadores clínicos, el diagnóstico del SCI permanecía como establecido solamente a través del proceso laborioso y caro de la eliminación de todas las posibles causas orgánicas.

B. CERTEZA DEL PROCESO DE DIAGNOSTICO POR EXCLUSION

Existen varios estudios realizados para determinar la certeza del procedimiento diagnóstico por exclusión para SCI.

Un estudio de cohorte prospectivo (Hawkins y Cockell, 1971) fue realizado en 163 pacientes con "diarrea crónica sin explicación" definida por: a) más de tres evacuaciones disminuidas de consistencia al día, b) más de seis semanas de evolución, y c) sin ninguna enfermedad orgánica demostrable. Los pacientes fueron seguidos desde dos hasta 20 años para determinar el riesgo de haber pedido alguna enfermedad maligna en la evaluación inicial. Los hallazgos fueron que cuatro pacientes, tres de ellos mayores de 50 años tenían enfermedades neoplásicas gastrointestinales (dos carcinomas gástricos y dos cáncer de colon). Además, otros dos casos tenían una enfermedad orgánica evidente, uno con colitis ulcerativa y otro con deficiencia enzimática pancreática.

Estos resultados demuestran la dificultad de excluir la presencia de enfermedades orgánicas aún en centros de tercer nivel de atención donde se emplean métodos diagnósticos sofisticados en una búsqueda diligente y organizada de causas orgánicas.

Holmes y Salter (1982) reportaron un estudio de seguimiento a 8 años de 77 pacientes con SCI empleando los criterios de dolor abdominal recurrente y alteración del hábito intestinal, y excluyendo enfermedades orgánicas por sigmoidoscopia, colon por enema con doble contraste, biometría hemática normal, VSG normal, proteínas séricas y resultado negativo de búsqueda de sangre oculta en heces. De los 77 pacientes identificados seis años después del diagnóstico inicial, 44 permanecían sintomáticos y 28 asintomáticos. Los restantes cuatro pacientes tenían alguna enfermedad orgánica, dos de ellos con enfermedad tiroidea; uno con divertículo yeyunal y otro con úlcera gástrica. Esto resultó en un error diagnóstico de 5% de falsos positivos. Esto confirma la dificultad de excluir algunas enfermedades orgánicas durante el proceso diagnóstico.

Svedsen et al (1985) reportaron los resultados de una clínica especializada en SCI en Dinamarca. Ellos realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de 112 pacientes con diagnóstico final de SCI detectados entre 1977 y 1979.

Al tiempo del diagnóstico, la enfermedad fue dividida en diarrea predominante, 25% de casos, y constipación predominante, 75% de casos. El dolor abdominal estaba presente en 80% de casos, asociado con diarrea en 57% y con constipación en 89%; 84% de casos se asociaron con estrés y existió una mayor prevalencia en mujeres (54% del grupo con diarrea y 83% del grupo con constipación). La diarrea indolora y la constipación indolora fueron excluidos.

Los métodos que emplearon para el diagnóstico no fueron estandarizados pero incluyeron al menos

sigmoidoscopia, colon por enema y colonoscopia. Es importante el señalar que 35% de los sujetos estuvieron hospitalizados en alguna ocasión para diagnóstico ó tratamiento de enfermedades co-existentes.

Después de seguimiento, revisión de historia clínica y, en caso de muerte, por autopsia, encontraron una proporción de errores diagnósticos del 4.5%. Dos de los sujetos murieron, uno por cáncer de páncreas y otro por pancreatitis crónica; entre los supervivientes, uno tenía colelitiasis y nefrolitiasis, y el otro tirototoxicosis. La proporción de error diagnóstico fue similar al 6% reportado por Hawkins y Cockell (1971), y al 5% por Holmes y Salter.

G. RESULTADOS DE ESTUDIOS COMPARATIVOS

Esler y Goulston (1973) estudiaron prospectivamente una población de 31 sujetos divididos en dos subgrupos basándose en la sintomatología principal, y empleando el criterio de Chaudhary y Truelove (1962) y Goulston (1972). El primer subgrupo incluía aquellos sujetos con dolor predominante y el segundo todos los sujetos con diarrea predominante. Compararon un grupo control que incluyó 18 pacientes con colitis ulcerativa y 40 pacientes consecutivos de la consulta general pero sin especificar el tipo de enfermedad que tenían.

La proporción hombres:mujeres fue diferente entre los grupos. En el grupo con SCI fue de 1:1.7 para el grupo con diarrea predominante, y de 1:8.5 en el de dolor predominante; el grupo con colitis ulcerativa y los pacientes de la consulta general tuvieron una relación de 1:1. La edad promedio en el síndrome de diarrea predominante fue de 40 años, en el de dolor predominante de 41 años, en el de colitis ulcerativa de 35 años y de 36 años para el grupo de la consulta general. La cronicidad de la enfermedad fue diferente en los grupos, los pacientes con diarrea predominante tenían una duración media de la enfermedad de 4.4 8.1 años, el de dolor predominante con 3 2.1 años, y el grupo con colitis ulcerativa de 5.8 5.1 años.

Después de esa clasificación clínica, todos los pacientes y controles fueron sometidos a pruebas psicométricas las cuales fueron calificadas por el mismo observador quien ignoraba el diagnóstico clínico de cada sujeto. El mismo proceso se utilizó para la colección y determinación urinaria de catecolaminas las cuales se liberan y excretan en cantidades aumentadas durante estados de tensión y ansiedad.

Las pruebas psicométricas empleadas fueron el Inventario de Personalidad de Eysenck, Forma A; ésta describe "cualitativamente el espectro de la personalidad variando desde personas estables (calificación baja de neuroticismo) hasta el de sujetos neuróticos inestables (calificación de neuroticismo alta)", y las tendencias de extroversión-introversión. También fue usada la escala IPAT de ansiedad, esta "da una medida de flotación-libre, ansiedad manifiesta, la cual incrementa en reacciones situacionales determinadas por ansiedad, ó en neurosis de ansiedad crónica relativamente independiente de la situación inmediata".

El nivel de catecolaminas urinarias fue determinada en 11 sujetos con diarrea predominante y en 5 con dolor predominante, 5 con colitis ulcerativa y 19 de la consulta general. Todos estos pacientes fueron sometidos a condiciones ambientales y conductuales tales como producir aprehensión y "stress anticipatorio".

Como resultado los pacientes con diarrea predominante tuvieron calificaciones de ansiedad y neuroticismo significativamente más altas y con mayores niveles de epinefrina en la orina cuando se compararon con

todos los otros pacientes. Este incremento en la excreción de epinefrina fue consistentemente asociado con altas calificaciones de neuroticismo y ansiedad en todos los grupos. Los pacientes con dolor predominante fueron significativamente más introvertidos que la población control.

El estudio fue conducido con razonable explicación de los métodos empleados para el diagnóstico de cada uno de los posibles cambios, con un standard "normal" ó punto crítico definidos. El uso prospectivo de casos y controles con aplicación y evaluación a ciegas de las pruebas, reduce el riesgo de sesgos de sospecha, obsequiosidad, y de expectancia entre otros. Sin embargo permanece la duda acerca del efecto del tratamiento con codeína en algunos pacientes con SCI sobre los resultados del nivel de excreción urinaria de catecolaminas.

La comparación de los resultados entre los diferentes grupos de sujetos con diferentes enfermedades permitió a los autores el concluir que los pacientes con SCI son más ansiosos y neuróticos que otros pacientes. Los autores, sin embargo, debieron haber considerado el efecto que la falta de conocimiento sobre la etiología de la enfermedad y la probabilidad de un tratamiento efectivo podrían tener sobre los niveles de ansiedad y neuroticismo en pacientes con SCI.

Manning et al (1978) diseñaron un cuestionario para discriminar entre SCI y enfermedades orgánicas, en un estudio prospectivo de 108 pacientes no seleccionados y referidos por dolor abdominal, constipación ó diarrea a un centro de atención de tercer nivel. El cuestionario fue aplicado antes de la primera consulta para evaluar la presencia de 15 síntomas durante el año previo. Los pacientes recibieron después la consulta normal, los resultados de la cual se verificaron después de 17 a 26 meses, cuando el diagnóstico final fue hecho independientemente por dos gastroenterólogos que no conocían los resultados del cuestionario ni de la primera consulta.

La selección de preguntas para el cuestionario se basó en la revisión de la literatura y en un consenso entre los cuatro investigadores. El proceso de reducción de variables no fue explicado en el reporte. Las variables incluidas estaban relacionadas con la presencia de dolor y su asociación con la función intestinal en cuanto a frecuencia y consistencia de las evacuaciones; la presencia de distensión abdominal; moco por recto; sensación de evacuación incompleta; y evacuaciones en relación a su horario, ejemplo: nocturna, antes del desayuno, etc.

78 pacientes tuvieron diagnóstico final de SCI; 14 fueron excluidos por tener enfermedad diverticular, la cual se considera tanto orgánica como funcional. De los 65 pacientes restantes, 32 tuvieron SCI y 33 una enfermedad orgánica. Fue entonces cuando se compararon los resultados del cuestionario entre estos dos grupos.

Las variables que fueron diferentes y

estadísticamente significantes entre los grupos de SCI y enfermedades orgánicas fueron:

Variables	Valor p
a) Heces de menor consistencia con el inicio del dolor	<0.001
b) Evacuaciones más frecuentes con el inicio del dolor	<0.01
c) Disminución del dolor después de evacuar	<0.01
d) Distensión abdominal visible	<0.01
e) Sensación de distensión abdominal	0.05<p<0.1
f) Moco por recto	0.05<p<0.1
g) Sensación de evacuación incompleta (frecuentemente)	0.05<p<0.1

Fue formado un grupo con las primeras cuatro variables, las cuales fueron más importantes en la discriminación entre SCI y enfermedades orgánicas.

Al agruparlas juntas, se encontró que a mayor número de síntomas de ese grupo, mayor la probabilidad de tener SCI. En efecto, 91% de pacientes con SCI tenían dos ó más síntomas en comparación con solamente 31% en el grupo de enfermedades orgánicas. Esto es importante debido a que demuestra que los pacientes con SCI son multi-sintomáticos más frecuentemente que aquellos con problemas orgánicos.

Del grupo de 33 pacientes con enfermedades orgánicas en el estudio de Manning et al (1978), sólo siete tenían padecimientos intestinales orgánicos (cinco con enfermedad inflamatoria crónica, y dos con cáncer de colon), y la mayoría de ellos tenían padecimientos orgánicos del sistema gastrointestinal superior (13 con úlcera duodenal, cuatro con reflujo gastroesofágico, dos con úlcera gástrica, dos con colelitiasis, y cinco con enfermedades diversas). Por lo tanto, el cuestionario parece ser útil en la discriminación entre enfermedades gastrointestinales altas y SCI, aunque no se hizo un análisis para comparar los resultados de aquellos con enfermedades orgánicas intestinales y SCI en forma independiente.

Datos demográficos tales como edad y sexo de los sujetos estudiados no se publicaron en el reporte, ni tampoco la cronicidad de la enfermedad.

La variabilidad entre e intra-observadores no fue reportada. Sin embargo, la evaluación a ciegas de los pacientes y del cuestionario aumentan la validez total del método, aunque el recordar eventos sucedidos en el año anterior fue causa potencial de sesgos en el estudio.

Otros de los problemas metodológicos con este estudio son la falta de definiciones con respecto a constipación, diarrea, y la frecuencia de dolor abdominal, y la omisión del reporte de la escala para calificación de las variables. Al parecer incluyeron solamente aquellos pacientes en quienes existía dolor, y excluyeron a quienes se han

descrito como con "diarrea indolora" por otros investigadores (Chaudhary y Trualove, 1982). Sin embargo, el tipo y el sitio del dolor, así como su asociación con la distensión abdominal, no fueron incluidos entre las variables, aunque al parecer estos son datos que podrían ayudar en la discriminación entre pacientes con padecimientos orgánicos y SCI.

Hogston (1987) reportó la sintomatología de 50 pacientes mujeres con edades entre los 18 y 35 años de edad, que asistieron a su consulta ginecológica por dolor abdominal crónico, y quienes también habían tenido síntomas por lo menos durante los tres meses previos sin que se hubiera demostrado enfermedad pélvica durante laparoscopia. Utilizando el cuestionario de Manning et al (1978) para identificar pacientes con SCI e incluyendo como variable la dispareunia, ya que la consideró otra manifestación de colon sensible, encontró que 52% de las pacientes tenían evacuaciones disminuidas de consistencia con el inicio del dolor; 42% tenían evacuaciones más frecuentes al aparecer el dolor; en 64% el dolor disminuía (frecuentemente) después de evacuar; 62% tuvo distensión abdominal visible; 84% refirió sensación de distensión abdominal; 58% presentaban moco en heces; 30% tenía sensación de evacuación incompleta; 86% evacuaba en escibalos duros; 82% tenía dispareunia; 72% tenían dolor al tacto rectal y vaginal; y 76% tenían colon palpable y sensible.

La combinación de dolor crónico y tres síntomas de SCI apoyaron el diagnóstico en 30 (60%) de las pacientes en este estudio, ocho tuvieron solamente dos síntomas y el diagnóstico no se excluyó en otras 12 pacientes que no tenían hábito intestinal anormal. Aunque el autor no reportó si se realizaron otros estudios para excluir otras enfermedades orgánicas, es interesante el notar la frecuencia de sintomatología de SCI en la consulta ginecológica y también la consistencia de la presencia de distensión abdominal y de la relación entre el dolor y las evacuaciones en este grupo.

Drossman (1979) notó la importancia de la inclusión de variables culturales, sociales y psicológicas en la evaluación de pacientes con SCI debido al posible cambio en el umbral de percepción al dolor, ó a mayor sensibilidad al stress en estos pacientes. Comentó también sobre la importancia de la historia clínica, después del uso del cuestionario de Manning et al (1978), y la determinación de los aspectos psicológicos, culturales y sociales de los individuos para incrementar la capacidad de detección de SCI, así como del uso de estudios de laboratorio, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos para ayudar en la exclusión de cualquier enfermedad orgánica.

Thompson (1984) realizó un estudio de casos-contróles de 148 pacientes para comparar la sintomatología presentada por los pacientes con SCI (50 pacientes), úlcera péptica (49 pacientes), y enfermedad inflamatoria intestinal (49 pacientes). Todos los sujetos fueron referidos consecutivamente de la consulta externa ó

del departamento de urgencias, después de corroborar el diagnóstico por endoscopia o radiología, y de la exclusión de cualquier enfermedad orgánica en el caso de SCI.

En el grupo con úlcera péptica, 33 fueron de localización duodenal y 16 gástrica; el grupo con enfermedad inflamatoria intestinal incluyó 28 con colitis ulcerativa, nueve con colitis de Crohn y 11 con enfermedad de Crohn confinada al intestino delgado.

El cuestionario empleado incluyó variables referentes a dolor abdominal, alteración del hábito intestinal, presencia de distensión abdominal, sensación de evacuación incompleta, escibalos, dificultad para evacuar, urgencia, y el uso de la relación de dolor con la evacuación ó la canalización de gases. La evaluación fue sobre la sintomatología presentada en el año previo.

El cuestionario fue aplicado por dos médicos que conocían el diagnóstico clínico de los pacientes, pero el objetivo de las preguntas no fue expuesto a los pacientes. La reducción de los sesgos se obtuvo por el número y la variedad de las preguntas, y deliberadamente se evitó el sugerir las respuestas a los pacientes. Las respuestas posibles eran "frecuente", cuando los síntomas estaban presentes por lo menos durante el 25% del tiempo en el año anterior, ó "infrecuente" cuando estuvieron presentes por lo menos una vez en el año previo.

Los resultados obtenidos por el grupo con SCI fueron que el dolor abdominal estuvo presente en 44 sujetos (88%), de ellos 73% lo habían tenido por debajo de la cicatriz umbilical, con alivio "frecuente" después de evacuar en un 88% e "infrecuente" en un 25%. La distensión abdominal fue común (84%), así como la sensación de evacuación incompleta (88%), escibalos (82%), dificultad para evacuar (52%), heces acuosas (59%), urgencia (72%), y moco (72%). Los síntomas fueron más prevalentes en mujeres que en hombres (78% vs 22%), lo cual difiere significativamente de la distribución en los otros dos grupos.

En comparación, en el grupo con úlcera péptica el dolor fue más común a nivel de la cicatriz umbilical ó por arriba de ella, no fué relacionado con el hábito intestinal, y la frecuencia de las otras manifestaciones fue menos común.

Los sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal fueron significativamente más jóvenes que en los otros dos grupos. El dolor abdominal, distensión abdominal, y constipación (dificultad para evacuar ó presencia de escibalos en heces) fueron significativamente más comunes en SCI que en las enfermedades inflamatorias intestinales. Sin embargo, no existió una diferencia significativa en las características del dolor abdominal ó en la prevalencia de la alteración del hábito intestinal entre estos dos grupos.

Utilizando como características claves de SCI la distensión abdominal, alivio del dolor con la defecación, dolor con alteración de la frecuencia de evacuaciones, y dolor con alteración de la consistencia de heces, se hizo una nueva comparación entre los tres grupos. Thompson agrupó la

presencia de uno, dos, tres y cuatro síntomas como variables, y los descubrimientos fueron que pacientes con SCI tenían una ó más de estas manifestaciones en 96% de casos. Esto fué mayor que en los grupos con úlcera péptica y enfermedad intestinal inflamatoria, y fué estadísticamente significante con $p < 0.002$ y $p < 0.005$ respectivamente, aunque la proporción de pacientes con enfermedad orgánica presentando esos síntomas no fué especificada en el reporte. Cuando se compararon las proporciones de pacientes con dos ó más síntomas las diferencias fueron aún mayores.

Su conclusión fué que los síntomas de dolor abdominal por debajo de la cicatriz umbilical, asociado con alteración del hábito intestinal y alivio del dolor con la defecación son buenos discriminantes entre SCI y pacientes con úlcera péptica. Sin embargo, son menos útiles para la discriminación entre SCI y enfermedades intestinales orgánicas tales como las intestinales inflamatorias.

Por lo tanto, son necesarias más investigaciones para discriminar ó excluir la presencia de una enfermedad intestinal orgánica antes de ser capaz de determinar que el paciente tiene solamente Síndrome de Colon Irritable (SCI), cuando se presentan estas manifestaciones clínicas.

Kruis et al (1984) desarrollaron y validaron un Índice de Diagnóstico para SCI en Alemania. Su estudio prospectivo incluyó 343 pacientes que asistían a un centro de tercer nivel de asistencia. Los criterios de inclusión fueron la presencia de dolor abdominal, flatulencia, ó alteración del hábito intestinal. Todos los sujetos tuvieron una historia clínica completa, exámen físico, y una serie de exámenes de laboratorio, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos. Mediante este método identificaron 209 pacientes con enfermedad orgánica solamente, 108 pacientes con SCI exclusivamente y 26 pacientes con evidencia de tener tanto una enfermedad gastrointestinal orgánica como SCI. Este último grupo fue excluido del análisis principal.

Los resultados fueron que de los 108 casos con SCI, 74 fueron mujeres (68.5%), con edad promedio de 40 años; después del seguimiento (de 1 a 47 meses) tres pacientes en este grupo fueron diagnosticados con un problema orgánico como causa de sus síntomas (dos con pólipos del colon y uno con hernia inguinal).

El grupo de pacientes con enfermedades orgánicas incluyó 104 mujeres (50%) de un total de 209 casos, con edad promedio de 43 años; 27 casos de este grupo tenían patología intestinal (21 con enfermedad intestinal inflamatoria y seis con pólipos del colon), con una alta prevalencia de hepatitis (26 casos), ó de otras enfermedades hepáticas (27 casos). Diagnósticos poco comunes (iguales o mayores de seis) fueron hechos en 85 casos; 14 casos tenían colelitiasis y otros 14 úlcera gástrica ó duodenal; gastritis y duodenitis estuvieron presentes en 13 casos. Cirrosis hepática, enfermedades de páncreas, y carcinoma gastrointestinal fueron menos comunes, con nueve, ocho y seis pacientes respectivamente.

Se consideraron dos grupos de datos en el

desarrollo del Índice. La primera parte fue un cuestionario de cinco variables que el paciente contestaba en la primera consulta, y la segunda parte fue una lista de 8 factores relacionados con hallazgos físicos ó de laboratorio sugestivos de enfermedades orgánicas, para ser completados por el médico a cargo.

Las preguntas incluidas se relacionaban con la presencia de dolor abdominal, flatulencia, alteración del hábito intestinal, duración de los síntomas de más de dos años de evolución, tipo e intensidad del dolor y anomalía de las heces. No se mencionó como se seleccionaron ó redujeron las preguntas. Las respuestas fueron en una escala dicótoma (Si/No), con la excepción del tipo e intensidad del dolor, en donde el paciente eligió entre varias opciones presentadas (quemante, cortante, muy fuerte, terrible, opresivo, sordo, molesto, no tan malo).

Las respuestas para la segunda parte, de hallazgos físicos y de laboratorio, también fueron en una escala dicótoma, e incluyeron preguntas acerca de los hallazgos físicos anormales y/o historia patognomónica de cualquier otro diagnóstico; la velocidad de sedimentación globular >20 mm/2 hs; leucocitosis $>10\ 000/cc^3$; hemoglobina <12 gr% para mujeres y <14 gr% para hombres; historia de sangre en heces; fiebre durante la última semana ($>38.5^{\circ}C$); baja de peso (normal: Kg = altura - 100 cm); y pérdida de peso mayor de 5 kg en los últimos seis meses.

Las trece variables se incluyeron en un análisis de regresión logística para determinar los valores apropiados para optimizar la certeza de la predicción de la presencia de SCI y, por lo tanto, de la ausencia de una enfermedad orgánica. La validación se hizo al comparar los resultados de los valores dados al Índice con el diagnóstico obtenido al final del proceso de estudio. Una variable de la primera parte y tres de la segunda fueron consideradas sin importancia para la discriminación entre SCI y enfermedades orgánicas. Sin embargo, se retuvo la variable relacionada a sangrado rectal debido a que se consideró clínicamente importante.

Se encontró que el 92% de pacientes con SCI tenían más de dos síntomas, lo cual difirió significativamente del grupo con padecimientos orgánicos, auenque la proporción de casos en este grupo no fue especificada en el reporte. La proporción de pacientes en quienes los tres síntomas: dolor abdominal, flatulencia y alteración del hábito intestinal estuvieron presentes, fue muy diferente entre los dos grupos, 70% de todos los pacientes con SCI comparado con solo el 10% de los pacientes con enfermedades orgánicas ($p<0.0005$). La mayor duración de los síntomas también fue importante, así como la alternancia de constipación y diarrea, y las características del dolor abdominal.

El dolor abdominal se presentó sólo en ocho pacientes (7%) y únicamente un paciente (1%) tuvo solamente flatulencia. Los resultados no son significativamente diferentes entre los grupos con respecto a la frecuencia de

dolor abdominal y flatulencia.

Eligiendo un valor crítico de 44 puntos, el Índice tuvo una especificidad de 98%, con sólo dos errores diagnósticos, un paciente con gastroduodenitis y otro con úlcera duodenal. Cuando la especificidad se fijó en 97%, existieron siete pacientes con error diagnóstico, uno con cada uno de los siguientes padecimientos: colelitiasis, úlcera duodenal, gastroduodenitis, enfermedad de Crohn, hígado graso, colecistitis crónica no litiasica y cirrosis alcohólica. La mayoría de los pacientes con enfermedad orgánica tuvo una calificación menor de 26 puntos.

El cálculo de los Valores de Predicción Positivo (VPP) y Negativo (VPN) fue basado en una tasa de prevalencia de 22% encontrada en esta población estudiada; también se calcularon dichos valores para prevalencias de 10%, 30%, 50%, 70%, 90%. Los valores correspondientes para una prevalencia del 10% fueron VPP 87.7% y VPN 98.1%; y para una prevalencia del 30% fueron de VPP 96.4% y VPN 86.5%.

Su conclusión fue de que una buena historia clínica, examen físico certero, y unos pocos exámenes de laboratorio básicos son suficientes para el diagnóstico de SCI y podrían evitar el uso innecesario y costoso de procedimientos diagnósticos más sofisticados.

La escala produce un total de 87 puntos para la primera parte del cuestionario, y de -208 puntos para la segunda parte. Como es posible observar, se da un valor mayor para los resultados del examen físico y de exámenes de laboratorio, los cuales excluyen patología orgánica, y por lo tanto, para obtener una calificación de 44 puntos ó más es necesario tener más puntos de la primera parte y menos de la segunda.

Se pone atención a esto debido a que Drossman (1984) comentó en un editorial, que el Índice propuesto por Kruijs et al daba mayor importancia a la exclusión de enfermedades orgánicas, ya que el mayor valor estaba en los hallazgos de la exploración física y resultados de laboratorio. También comentó que la inclusión de más "refinados criterios sintomáticos" como los propuestos por Manning et al (1978) podría mejorar el poder discriminativo de este instrumento. Su preocupación acerca de la exclusión del sexo en el modelo logístico es válida ya que el predominio de mujeres en esta enfermedad ha sido un hallazgo consistente en todos los estudios. Sin embargo, la inclusión de variables acerca del estado socio-económico y psicológico, tales como ansiedad y depresión, podrían mejorar aún más la especificidad y el valor predictivo positivo del Índice.

Para poder determinar el poder discriminativo del cuestionario solo, sería necesario el comparar sus resultados con aquellos del programa extensivo de diagnóstico por exclusión, y hacer lo mismo con la segunda parte en un análisis independiente. Esto podría ayudar a definir el valor de un simple cuestionario en la detección de SCI y en la predicción de tal condición con una proporción mínima de falsos positivos.

6. CARACTERISTICAS PSICOLOGICAS DE PACIENTES CON SCI.

SCI se ha considerado como una enfermedad psicósomática por algunos investigadores debido a la presencia observada de su asociación con algunas anomalías psicológicas. Sin embargo, se ha dado poca atención al hecho de que muchas enfermedades podrían causar que el paciente se sienta ansioso ó deprimido (Goldberg, 1985). En el caso particular de SCI, esto puede estar aumentado por la ausencia de una explicación satisfactoria al paciente acerca de la etiología de sus síntomas, de la cronicidad, y de la falta de un tratamiento efectivo.

Los resultados de algunos de los estudios realizados con el propósito de identificar las características psicológicas de pacientes con SCI serán presentados en esta sección, con una breve crítica acerca de su importancia relativa así como de sus problemas metodológicos.

Hill y Blendia (1987) realizaron un estudio sobre los antecedentes psiquiátricos de pacientes con SCI, definido como dolor abdominal con alteración del hábito intestinal y en ausencia de cualquier enfermedad orgánica reconocible mediante el uso de pruebas radiológicas, endoscópicas y de laboratorio apropiadas. Existieron 31 pacientes con estas características en la consulta externa de gastroenterología, los pacientes fueron divididos en dos subgrupos: 1) 19 pacientes con dolor epigástrico sin alteración del hábito intestinal; 2) seis pacientes con dolor de hipocondrio derecho sin disfunción intestinal; y 3) seis pacientes con dolor de localización variable y alteración del hábito intestinal.

Se utilizaron como grupo control 19 pacientes con úlcera péptica, los cuales se aparearon por edad, sexo y nacionalidad con los casos del primer grupo.

Los pacientes con úlcera péptica tuvieron dolor periódico, alivio del dolor posterior a ingesta de alimentos, vómito y dolor nocturno más frecuentemente que los 19 casos con dolor no-orgánico. Este último grupo reportó náusea, distensión abdominal, exacerbación del dolor después de alimentos, y eructos más frecuentemente que los controles. La duración de las manifestaciones clínicas fue significativamente mayor en el grupo no-orgánico, siendo por lo menos de 5 años en 10 pacientes (53%), comparado con dos sujetos controles (10%); no existió un cambio significativo de peso en 12 casos (62%) comparado con solamente siete controles (36%).

Del grupo total de pacientes, 16 (52%) habían tenido uno ó ambos padres que sufrían de dolor abdominal; en ocho de ellos existía una causa orgánica, en seis no se pudo detectar alguna causa orgánica, y en los otros dos no fue disponible información relevante.

Los autores compararon estos resultados con los de otro grupo de 27 pacientes hospitalizados, pero sin especificar las causas, y fue encontrado que solamente cinco

pacientes (18%) tuvieron resultados similares. Su inferencia fue de que existía una verdadera diferencia entre estos dos grupos de pacientes, pero en realidad la comparación es de dudosa validez ya que podrían estar tratando acerca de la relación entre dolor abdominal en padres de pacientes con enfermedades respiratorias ó cardiovasculares y no de pacientes con causas orgánicas de dolor abdominal no relacionadas a factores hereditarios.

La entrevista psiquiátrica fue hecha por el mismo psiquiatra, quien reconoció la poca confiabilidad existente en la evaluación de los pacientes y la poca certeza debida al auto-reporte de los pacientes. El Inventario Eysenck de la Personalidad fue aplicado para incrementar la certeza de las respuestas y la confiabilidad de la evaluación, pero se empleó solamente en los últimos 20 pacientes. Las conclusiones de este estudio fueron que los sujetos con SCI tenían más tendencias neuróticas que la población normal, sin una definición clara de estos términos ó de la especificación del nivel de normalidad.

Los pacientes con SCI asociaron la aparición del dolor con muerte de un padre en nueve casos, dificultades con el cónyuge ó la novia en 12, y con problemas en el trabajo ó exámenes escolares en siete. Se detectó depresión en seis casos; cinco de ellos presentaron alivio del dolor y de la depresión después de tratamiento con antidepresivos (amitriptilina ó imipramina). El único paciente que persistió sintomático fué una persona deprimida crónica (25 años con esta manifestación y dolor abdominal). Otros tres pacientes de este grupo, y otros cinco del grupo total tenían historia familiar de alteraciones depresivas.

Un hallazgo importante fue la mejoría reportada por cuatro pacientes inmediatamente después de la entrevista con el psiquiatra, aunque dos de ellos estaban bajo tratamiento con drogas anticolinérgicas.

La interpretación de los autores a estos resultados es que cuando los padres tenían dolor abdominal los pacientes podrían haber heredado un umbral bajo a estímulos comunes ó que el dolor se presentaba debido a la identificación del paciente con los padres. Este último punto podría ser la razón para la presencia de dolor abdominal durante la infancia cuando uno de los padres, habitualmente la madre, tenía el sintoma. El dolor podría ser un sintoma aprendido y relacionado a la mayor atención recibida de los otros miembros del grupo social ó familiar cuando se presenta una enfermedad; ejemplo de ello es la ventaja del "papel de enfermo". Dicho dolor podría ser también una expresión "masoquista" de la agresividad latente de un individuo auto-controlado.

El número de sujetos incluidos en este estudio fue relativamente pequeño y esto limita la oportunidad de obtener conclusiones válidas de estos resultados. La comparabilidad entre los grupos, como casos y controles, es dudosa. La buena información proporcionada por este estudio es acerca de la relación entre la presentación del dolor con eventos

estresantes específicos durante la vida del paciente, aunque una relación de causa-efecto no puede apoyarse dentro de reglas metodológicas rígidas. El efecto de la entrevista psiquiátrica sola en el alivio de la sintomatología fue interpretada como la oportunidad de expresar todos los sentimientos escondidos de angustia, ansiedad, y enojo a una persona que prestaría atención, y es parte del "efecto placebo" asociado en este caso particular con una "personalidad neurótica".

Whitehead et al (1980) realizaron un estudio para determinar las diferencias fisiológicas y psicológicas entre pacientes con SCI con diarrea predominante ó con constipación predominante. Su definición de constipación fue la de incapacidad de defecar por lo menos una vez cada dos días, aún con el uso de laxantes, supositorios ó enemas en pacientes con dolor abdominal que se quejaron de constipación. La diarrea fue definida como más de dos evacuaciones al día, con consistencia disminuida ó acuosa. De los 28 sujetos que cumplieron con estos criterios, solamente 17 completaron la prueba psicológica. De estos, cinco fueron hombres con edad promedio de 41.2 años, y con cronidad promedio de 8.2 años.

La prueba empleada fue el Hopkins Symptom Checklist, el cual es un cuestionario auto-aplicable que pregunta a los pacientes sobre la cantidad de tensión producida por cada uno de los 90 síntomas enlistados posibles. Esta prueba califica para nueve sub-escalas clínicas: 1) somatización del afecto, esto es, la tendencia a expresar la ansiedad como un síntoma físico; 2) síntomas obsesivo-compulsivos; 3) sensibilidad inter-personal; 4) depresión; 5) ansiedad; 6) hostilidad; 7) ansiedad fóbica; 8) ideación paranoide; y 9) psicoticismo. Esta prueba también califica tres diferentes índices de psicopatología: a) calificación de severidad promedio para los 90 síntomas, b) número de síntomas identificados como presentes, y c) la severidad promedio de los síntomas reportados presentes. La consistencia interna reportada de estas sub-escalas está en el rango de 0.77 a 0.90 (ideal es 1.0), pero existe el problema de "simulación buena" por los pacientes en un intento de producir una respuesta socialmente aceptable.

No encontraron una diferencia significativa en relación a los puntos evaluados entre los pacientes con diarrea ó constipación predominante. Sin embargo, todas las calificaciones de somatización del afecto, sensibilidad inter-personal, depresión, ansiedad y hostilidad fueron significativamente mayores que los de la población normal apareada por edad y sexo.

MacDonald y Bouchier (1980) condujeron un estudio de cohorte retrospectivo en una consulta externa privada en la cual existía mayor prevalencia de pacientes adultos con padecimientos gastrointestinales. Los pacientes tuvieron una historia clínica y exploración física estandar con los exámenes clínicos necesarios. Identificaron 108 pacientes ambulatorios de los cuales 100 aceptaron ser entrevistados

por un psiquiatra inmediatamente después del examen clínico. Estos exámenes fueron realizados independientemente uno de otro por dos médicos, quienes fueron ciegos a los resultados de las pruebas aplicadas a cada sujeto por el otro médico. Sin embargo, existió un potencial para sesgos debido a alguna información clínica obtenida durante la entrevista psiquiátrica. Los pacientes fueron seguidos sobre un periodo de 4 a 11 meses por los médicos y datos finales fueron obtenidos solamente de 87 individuos.

El estudio psiquiátrico incluyó el Cuestionario Histeroide-Obsesivo el cual incluye 48 variables auto-reportadas. La segunda prueba empleada fue un cuestionario para detectar asociaciones entre eventos pasados en la vida y la presentación de síntomas abdominales de la presente enfermedad. El tercer cuestionario fue el Cuestionario de Salud General (GHQ) con 60 variables auto-reportadas, las cuales detectan casos psiquiátricos, pero no puede identificar problemas psiquiátricos mayores.

La entrevista fue semi-estructurada, cuantificando un número de síntomas y signos para generar una calificación total, valorando así la severidad general y estableciendo un diagnóstico dentro del ICD (Clasificación Internacional de las Enfermedades).

Fueron identificadas enfermedades funcionales gastrointestinales en 32 pacientes, incluyendo en este grupo SCI, constipación y diarrea. En 35 pacientes se encontraron padecimientos orgánicos como coledocistitis, úlcera péptica, y enfermedad no celíaca. Se encontraron también 10 pacientes que tenían enfermedades no-orgánicas y no-funcionales tales como cefaleas, dolor de tórax o espalda, y otros 10 pacientes con enfermedades orgánicas no gastrointestinales como hipertensión, enfermedad de válvula mitral, o infarto al miocardio.

La diferencia entre enfermedades orgánicas gastrointestinales y SCI, con respecto a la presencia de cambios psiquiátricos fue estadísticamente significativa, con 53% de casos en el grupo funcional (41% con anomalías marcadas) comparados con sólo 20% en el grupo orgánico (14% con anomalías marcadas).

En el grupo con padecimientos gastrointestinales funcionales, las variables relacionadas a historia de la vida pasada que fueron diferentes y estadísticamente significativas del grupo con padecimientos orgánicos fueron: mayor frecuencia de depresión en el pasado, infancia infeliz, pérdida permanente de los padres antes de los 15 años de edad, y separación (es) de los padres antes de los 5 años de edad.

Sin embargo, las variables sin una relación significativa con las enfermedades funcionales fueron: la presencia de dolor abdominal durante la infancia o en parientes; episodios previos de enfermedades; historia de enfermedad familiar o psiquiátrica; muerte de un familiar con dolor abdominal; y duración del padecimiento.

Los autores sugirieron, basándose en sus

resultados, que las preguntas sobre la historia pasada ó situaciones estresantes de la vida tales como rompimiento familiar, ó preguntas directas sobre la presencia de posible depresión, ansiedad ó "problemas nerviosos", podrían tener algún valor predictivo en la identificación de aquellos casos con enfermedades funcionales.

Estos resultados no son del todo consistentes con los de Hill y Blendis (1987), ó con la asociación reportada entre dolor durante la infancia y la presentación de dolor abdominal en la vida adulta reportados de un estudio de cohorte prospectivo de 34 casos hecho por Christiansen (1975).

La razón para este desacuerdo puede ser el uso de diferentes metodologías. En el estudio de MacDonald y Bouchier (1980), las respuestas parecen haber sido sugeridas a los pacientes, produciéndose una posible reacción defensiva ó una respuesta más "aceptable socialmente". Otra fuente posible de desacuerdo es el uso de diferentes poblaciones para los estudios; Hill y Blendis (1987) realizaron su estudio en un centro de atención de tercer nivel, mientras en el estudio de MacDonald y Bouchier (1980) los pacientes fueron de práctica privada.

Sin embargo, existe un reporte consistente de algunos síntomas en estos estudios, tales como ansiedad, neuroticismo, y una personalidad obsesivo-compulsiva, que puede conducir a delimitar un perfil psicológico especial en pacientes con padecimientos gastrointestinales funcionales.

Latimer et al (1981) realizaron un estudio para determinar la existencia de alguna anomalía particular en la función colónica en pacientes con SCI. Su hipótesis fue que si la alteración de la actividad motora fisiológica del colon está presente en asociación con alteraciones psiconeuróticas, también debería ocurrir en pacientes psiconeuróticos sin SCI, pero no en sujetos normales.

El primer grupo consistió en 16 pacientes con SCI, nueve de ellos mujeres, con edad promedio de 45 años; pacientes con diarrea indolora fueron excluidos. El segundo grupo de pacientes psiconeuróticos incluyó ocho sujetos, de los cuales dos fueron mujeres, con edad promedio de 30 años, fueron excluidos pacientes con esquizofrenia, síndrome orgánico cerebral, ó retraso mental. El último grupo incluyó 17 sujetos normales, de quienes 10 eran mujeres con edad promedio de 30 años.

Es importante el notar que se consideró presente un síntoma solamente si este producía incapacidad de la función habitual de las actividades diarias. Esto limitó la inclusión en el grupo solamente a pacientes con síntomas severos.

Las calificaciones de la Escala de Evaluación Global (GAS) y un diagnóstico psiquiátrico fueron asignados independientemente, sin conocimiento de los resultados de las pruebas psicológicas. La escala GAS se basó en el funcionamiento general de los pacientes durante la semana anterior al estudio.

Las pruebas psicológicas usadas fueron:

1) Inventario Spielberger de Ansiedad Estado-Rasgo, el cual mide ambos, los estados transitorios emocionales caracterizados por sentimientos de aprehensión y tensión (ansiedad estado), y la predisposición a la ansiedad (ansiedad rasgo) (Talley et al, 1988); 2) Inventario de Depresión de Beck; y 3) Inventario de la Personalidad de Eysenck. La aplicación y calificación de estas pruebas fueron independientes de la entrevista psiquiátrica, durante la cual se intentó identificar las causas de estrés en los individuos.

Se encontró como resultado que todos los pacientes con SCI tenían problemas psiquiátricos, cinco (31%) tenían una alteración afectiva primaria, tres (19%) neurosis de ansiedad, dos (12.5%) histeria, uno (6.2%) alteración afectiva secundaria y otro (6.2%) neurosis obsesiva-compulsiva, mientras otros cuatro pacientes (25%) tuvieron un padecimiento psiquiátrico no diagnosticado. En contraste, el grupo de pacientes psiconeuróticos incluyó seis (75%) con padecimientos psiquiátricos no diagnosticados, uno con neurosis de ansiedad (12.5%), y otro con alcoholismo (12.5%).

De los resultados del GAS, los pacientes con SCI tuvieron calificaciones más bajas que los pacientes psiconeuróticos, lo cual se interpretó como reflejo de una incapacidad psiquiátrica más alta. Las calificaciones para ambos grupos fueron significativamente menores que los del grupo de sujetos normales.

En los resultados de las pruebas psicológicas, los sujetos con SCI fueron significativamente más deprimidos, ansiosos y neuróticos, calificando también más alto en la escala de "mentiras" que los sujetos normales; cuando fueron comparados con los sujetos psiconeuróticos, la única diferencia significativa fue una mayor calificación en la escala de "mentiras" en el grupo con SCI, la cual no fue diferente significativamente entre sujetos normales y psiconeuróticos.

Esto refleja una personalidad más rígida en sujetos con SCI que en los normales ó psiconeuróticos con mayores tendencias a dar respuestas socialmente aceptables a las preguntas.

Los resultados de las pruebas de motilidad fueron similares entre los pacientes con SCI y psiconeuróticos. Esto sugiere que las anomalías de la conducta pueden producir los mismos cambios en la motilidad colónica que los observados en el grupo con SCI. Por lo tanto, sus resultados apoyan la importancia de los factores psicológicos en la patogénesis de SCI.

Dottevall et al (1982) utilizaron variables seleccionadas de la Escala Comprensiva de Calificación Psicopatológica (CPRS) en un grupo de 101 pacientes consecutivos con SCI en un centro de atención de tercer nivel en Suecia. La muestra incluyó 70 mujeres, con edad promedio de 34 años (rango e 16 a 80 años), y por lo menos con un año de sintomatología. No especificaron como se seleccionaron las

variables.

En este estudio descriptivo, la proporción de pacientes con síndrome de ansiedad fue de 98%, la tensión muscular estuvo presente en 84% de los casos, alteraciones del sistema nervioso autónomo en 78%, tensión interna en 84%, y preocupación por nimiedades en 63%. El síndrome neurasténico estuvo presente en 86% de los pacientes, siendo los síntomas más comunes la fatigabilidad (59%), sentimientos de irritabilidad y hostilidad (51%), dificultades para concentrarse (31%), e indecisión (22%). Se detectó síndrome depresivo en 77% de los pacientes; tristeza (64%) fue el síntoma más común en este grupo, y sentimientos de inutilidad (41%), languidez (31%) y pensamientos suicidas (24%) fueron menos comunes. Se observaron problemas para dormir en 40% de los casos, fobias en 51%, reducción del interés sexual en 24%, rituales en 21% y anorexia en 14%.

Johnsen et al (1986) reportaron resultados de una encuesta cross-seccional en Noruega realizada para determinar factores de riesgo para enfermedades coronaria, de un grupo total de 21 329 sujetos que nacieron entre 1925 y 1959 para hombres y entre 1930 y 1959 para mujeres, y quienes fueron invitados a participar. De los 14 102 sujetos que contestaron el cuestionario sobre síntomas gastrointestinales, además del primer cuestionario sobre salud y estilo de vida, 6 966 eran mujeres.

Las preguntas sobre salud y estilo de vida fueron: consumo de café, leche, tipo y cantidad de pan, frecuencia de intoxicación alcohólica, consumo de frutas y vegetales, consumo de carne y pescado molidos, uso de analgésicos, actividad física en el trabajo y en el descanso, depresión mental, problemas de competitividad, años de educación, estado financiero de la familia durante la infancia, insomnio, número de cigarrillos fumados al día, estado marital, ama de casa de tiempo completo, origen étnico, edad e índice de masa corporal (peso/talla).

La prevalencia general de "dolor cólico abdominal" y de "distensión y borborismos" fue de 28% en hombres y de 35% en mujeres. Se observó una disminución en la prevalencia de ambos síntomas a mayor edad. No se obtuvieron datos sobre el hábito intestinal o sobre la frecuencia, severidad y cronicidad de la sintomatología, pero se determinó que 24% de los hombres y 20% de mujeres habían tenido consultas médicas previas debido a esas molestias.

Utilizando un análisis de regresión múltiple escalonado, con los síntomas abdominales como resultados y las preguntas sobre salud y estado de vida como variables independientes, se encontró una fuerte relación entre problemas para dormir, depresión, problemas de competitividad, y el uso de analgésicos con los síntomas abdominales, así como con intoxicación alcohólica. La menor prevalencia de estas manifestaciones abdominales fue relacionada con mayor educación, buen estado financiero durante la infancia, alta actividad física en el trabajo y, en el grupo de mujeres con el tiempo completo como ama de

casa y ser de origen noruego. Todas estas últimas variables indican estabilidad social y económica.

La correlación entre alcoholismo y tabaquismo con la sintomatología abdominal fue explicada como dificultad para enfrentar problemas, lo cual se asoció con los otros problemas psicológicos (alteraciones para dormir y depresión mental) como los más importantes factores correlacionados con las manifestaciones abdominales. Las siguientes variables más importantes fueron la condición social y estilo de vida; la dieta no tuvo una correlación alta con los síntomas presentados.

Los resultados de este estudio son importantes porque fueron de una población general, y los síntomas abdominales no fueron específicos. Estos resultados son consistentes con los de Thompson y Heaton (1980), Drossman et al (1982), y Sandler et al (1984).

Basándose en los estudios previos y en el de Ealer et al (1973), discutido en la sección anterior, es razonable concluir que existe una asociación consistente entre las manifestaciones abdominales de SCI y ansiedad, depresión y neuroticismo. La clase social y la historia de familiares con dolor abdominal pueden ser importantes como influencia en el carácter y actitudes del paciente al enfrentarse al dolor y a los problemas de la vida, aunque este permanece siendo un punto de controversia.

Algunos reportes sobre un menor umbral al dolor ante la distensión rectal en pacientes con SCI (Ritchie, 1973; Whitehead et al, 1980; Kullman y Fielding, 1981) podrían reflejar cambios de hiperreactividad a la distensión (Whitehead et al, 1980); la reducción del umbral al dolor para la distensión rectal puede reflejar también una alteración en la respuesta intestinal más que una reducción generalizada en el umbral al dolor.

Cook et al (1987) reportaron los resultados de un estudio empleando estímulos dolorosos electrocutáneos en pacientes con SCI comparados con pacientes con enfermedad de Crohn y sujetos normales, descubriendo que los pacientes con SCI y enfermedad de Crohn reportaron tales estímulos como dolorosos menos frecuentemente que los sujetos normales. Los pacientes con SCI fueron menos sensitivos a estímulos indoloros de baja intensidad y tuvieron un umbral más alto para estímulos dolorosos que los sujetos normales.

Basados en estos hallazgos sugirieron que la percepción al dolor y el reporte del mismo están atenuados en los pacientes con dolor abdominal crónico, y que una reducción generalizada en el umbral para reportar dolor no es un factor en la manifestación de los síntomas en el Síndrome de Colon Irritable; esto sugiere que los síntomas expresados en SCI son más probablemente una consecuencia de estímulos resultantes de la función gastrointestinal alterada que de una alteración generalizada en la percepción al dolor.

Mediante el uso del Inventario de Depresión de Beck, el Cuestionario Eysenck de la Personalidad y las Escalas de Ansiedad de Spielberger, encontraron también que

los pacientes con SCI fueron más deprimidos que los sujetos normales, pero no muy diferentes de los pacientes con enfermedad de Crohn, y que la depresión no se correlacionó con la severidad de los síntomas. Esto puede implicar la presencia de algunos otros factores en la presentación de las manifestaciones psiconeuróticas en este grupo de pacientes.

Sin embargo, una relación de causa-efecto no se ha establecido dentro de los requisitos metodológicos de evidencia a la exposición de los factores psicológicos antes de la presentación de los síntomas abdominales, temporalidad, y fortaleza de la asociación; la mejor evidencia ha sido la producida por el estudio de Latimer et al (1981).

7. TRATAMIENTO DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE. GENERALIDADES.

*"From inability to let well alone;
From too much zeal for what is new and
contempt for what is old;
From putting knowledge before wisdom,
science before art, and cleverness before
common sense;
From treating patients as cases;
and from making the cure of the disease
more grievous than its endurance,
Good Lord deliver us"
"The Care of the Patient"
Sir Robert Hutchinson.*

Las distinciones entre alteraciones orgánicas y funcionales en medicina son arbitrarias y reflejan más las limitaciones del conocimiento que la verdadera naturaleza del SCI (Kirsner, 1981; Barsky, 1987).

Los objetivos terapéuticos son el alivio completo y consistente del malestar abdominal y la restauración de la función intestinal normal y, finalmente, la reintegración del individuo a las actividades sociales y de la vida diaria normales.

El abordaje al paciente con SCI no debería ser exclusivamente el ordenar una batería de pruebas y el prescribir una serie de píldoras. La atención cuidadosa a todos los aspectos del problema clínico, incluyendo la situación de la vida del paciente, la severidad de los síntomas individuales, experiencia anterior del paciente de contactos médicos, tipo de médico visitado previamente, y el tipo de práctica clínica a la que ha acudido (general ó de especialidad, privada ó institucional), deberían también de valorarse.

Algunos de los factores potenciales de la mala comprensión de estos pacientes con alteraciones "funcionales" son la comunicación inadecuada, indiferencia hacia el paciente por el personal médico o paramédico, y más importante, el desinterés y/o rechazo del "paciente funcional" por el médico (Kirsner, 1981).

Es bien sabido que el tratamiento de esta enfermedad es difícil. Thompson (1984a; 1988) concuerda con Tumulty (1980) sobre la importancia de un tratamiento integral y racional de estos pacientes y enfatiza el abordaje de este grupo de enfermos dividido en tres fases:

- Fase I. Establecer la credibilidad del médico;
- Fase II. Empleo de algunos medicamentos, ejemplo: antidepresivos, anticolinérgicos, etc; y,
- Fase III. Referir los pacientes al psiquiatra ó a otro médico.

En la Fase I, la credibilidad del médico es establecida a través de una historia clínica y examen físico cuidadosos. Debe de considerarse que la presencia de múltiples cicatrices quirúrgicas en abdomen es sospechosa de un padecimiento funcional, sobre todo si no fue encontrada una patología que explicara la sintomatología durante la laparotomía. La rectosigmoidoscopia debe realizarse tanto por razones diagnósticas como terapéuticas, considerando que los pacientes estarán más satisfechos si sienten que están recibiendo mayor atención por parte del médico. La determinación de fórmula leucocitaria y velocidad de sedimentación globular son pruebas de escrutinio útiles para detectar anomalías que no puedan ser explicadas por la presencia de SCI solamente. El colon por enema es también importante en pacientes mayores de 40 años, así como la colonoscopia con toma de biopsia si el problema es principalmente diarrea, esto podría dar seguridad al médico y al paciente acerca de la ausencia de carcinoma del colon ó colitis colagenosa.

En este momento es importante el detectar las razones subyacentes para la consulta, ya que es conocida la prevalencia de la sintomatología de SCI en poblaciones sanas (Thompson y Heaton, 1980; Drossman et al, 1982; Sandler et al, 1984), ya que esto puede proporcionar una clave para el tratamiento.

El platicar con el paciente podría tener la ventaja terapéutica de actuar como psicoterapia de apoyo (Svedlund et al, 1983) y fortalecer la relación médico-paciente la cual parece ser aún más importante en las enfermedades psicósomáticas.

Kirsner (1981) considera que en esta etapa el mantener la confianza del paciente en el esfuerzo médico requiere de una información clara, honesta y con tacto tanto al paciente como a los familiares sobre la naturaleza de la enfermedad, el origen de los síntomas, la justificación del tratamiento; evitándose siempre cualquier implicación de SCI como una "enfermedad imaginaria", "no importante", o "son sólo nervios"; el mantenimiento de un interés y trato profesional amable en el paciente, evitando cualquier sugestión de criticismo ó desaprobación; y el buen establecimiento del diagnóstico, sin estar cambiando la dirección para iniciar nuevas pruebas si no existe una buena razón ó duda.

Antes de decidir sobre un tratamiento específico, debería considerarse la principal sintomatología de cada paciente, así como el grupo general al cual pertenece, "colitis espástica" ó "diarrea nerviosa", ó si es que existe un desorden psiquiátrico importante.

El empleo de salvado ó fibra en la dieta es esperado que alivie la constipación como consecuencia de la producción de heces más voluminosas y de disminución en el tiempo de tránsito intestinal (Kelsey, 1978; Muller-Lissner, 1988); ha sido sugerido también que el salvado de maíz podría ser más efectivo que el salvado de trigo en el alivio de la

constipación (Graham et al, 1982). Su empleo es común en la práctica médica como un método para aumentar el volumen de fibra en la dieta, aunque la evidencia producida por seis estudios aleatorios y controlados (tres de ellos incluyendo pacientes con enfermedad diverticular) no apoya fuertemente su uso (Soltoff et al, 1978; Manning et al, 1977; Brogribb, 1977; Ornstein et al, 1981; Weireich, 1982; Cann et al, 1984a). Parece ser de utilidad en varios pacientes al mejorar el dolor abdominal y la constipación principalmente (Cann et al, 1984a), y como ha sido confirmado por De Luca (1984) en un estudio de cohorte de 22 pacientes con constipación funcional en quienes el hábito intestinal volvió a lo normal en 88% de pacientes dentro de un periodo medio de cinco días con Fibermed* High-Fiber Supplement (Salvado), y con ausencia de la sensación de evacuación incompleta en 79% de casos. Solamente un paciente presentó flatulencia y se excluyó del estudio.

Mortensen et al (1987) estudio 18 pacientes en un estudio doble-ciego, aleatorio, controlado de entrecruzamiento con control placebo de seis semanas en cada periodo con una dieta alta en fibra ó placebo, sin indicación de la duración del periodo de aclaración. Encontraron que la ingesta de salvado de trigo aumentaba significativamente la masa fecal y acortaba el tiempo de tránsito intestinal, pero no pudieron detectarse cambios significantes en las concentraciones fecales de ninguno de los Ácidos grasos de cadena corta (SCFA), y no existió una diferencia significativa durante el tratamiento con placebo, solo se encontró que el salvado no mejoró los síntomas de dolor abdominal, distensión abdominal y borborigmos, notándose un empeoramiento de este último en pacientes con concentraciones bajas de SCFA.

Los agentes que aumentan el volumen artificialmente (metilcelulosa, isbagula, psyllium) también han sido usados, y nuevamente, sólo uno de cuatro estudios ha demostrado un beneficio en la reducción de dolor y heces duras (Hodgson, 1977; Ritchie y Truelove, 1979; Ewerth et al, 1980; Longstreth et al, 1981).

El uso de leche acidófila no fermentada, producida por adición de L acidófilos a leche pasteurizada helada ha sido sugerido como útil en pacientes con SCI basándose en la evidencia de Goldin et al (1980), quienes demostraron que la ingesta de este tipo de leche podía deprimir significativamente la actividad de las enzimas bacterianas nitroreductasa y B-glucuronidasa existentes en heces. Este tipo de leche ha sido empleada en personas con intolerancia a la leche, usualmente secundaria a deficiencia de lactasa, y aquellos con síntomas intestinales no específicos, muchos de los cuales se considera que tienen SCI.

Newcomber et al (1983b) realizó un estudio aleatorio, doble-ciego y controlado con 61 pacientes con SCI, usando leche normal y la acidófila no fermentada para determinar si este tipo de leche tenía un efecto benéfico, descubrieron que no producía ningún alivio sintomático y que

su tolerancia no es mejor que la de la leche normal en los sujetos con deficiencia de lactasa.

Thompson (1984; 1986) también sugiere que no se debe usar ningún medicamento en esta etapa, cuando una cuidadosa consideración de la sintomatología del paciente, o agentes de incremento de volumen de heces pueden ser de utilidad, al igual que el incrementar la confianza del paciente. Para evaluar estas medidas generales se deberá realizar una visita de seguimiento a 6 u 8 semanas después de la visita inicial, para asegurar la adherencia y la comprensión del paciente. Kirsner (1981) está de acuerdo sobre este concepto, dando además guías para el arreglo de visitas regulares posteriores, y también para que el médico esté disponible para responder a las dudas de los pacientes, aliviando la ansiedad, en cualquier momento.

En la Fase II, si el paciente no ha mejorado para la primera visita de seguimiento, se deberán considerar alternativas diagnósticas. Una vez realizada una cuidadosa revisión de la historia clínica y evolución del paciente, sin que exista nueva evidencia para sospechar de otra enfermedad, deberá considerarse el empleo de medicamentos para ciertas indicaciones específicas. Los medicamentos pueden ser anticolinérgicos, aunque no es recomendable el emplear bloqueadores colinérgicos por largos periodos para síntomas que son intermitentes e impredecibles. La Domperidona (antagonista de la dopamina) se ha sugerido también para su uso en los pacientes con SCI y síntomas dis pépticos dado que esta enfermedad afecta todo el conducto gastrointestinal (Milo, 1980) y es uno mas de las llamadas "alteraciones de la motilidad" que afectan el conducto gastrointestinal desde el esófago hasta el recto, incluyendo las alteraciones de la motilidad esofágica, vómito psicogénico, vaciamiento gástrico retardado, dolor abdominal recurrente, constipación simple, y "diarrea nerviosa" (Barsky, 1987).

La Loperamida se ha empleado con efectividad en aquellos pacientes con diarrea predominante (Cann et al, 1984b) actuando como un anti-diarreico no opioide y aumentando el tono del esfínter anal (Read et al, 1984). Los antidepressivos como la amitriptilina y ansiolíticos como el diazepam, también han sido empleados en algunos casos. El aceite de menta se ha usado como relajante de la musculatura lisa, aunque también relaja el esfínter esofágico inferior. Thompson (1986) enfatiza la importancia de la confianza y apoyo al paciente los cuales deberán mantenerse a través de pláticas con el paciente y de la atención médica continua.

Ritchie y Truelove (1980) sugirieron que el uso de una combinación de drogas psicotrópicas, relajantes de musculatura lisa y agentes de volumen, aliviaban los síntomas de SCI más efectivamente que el uso de cualquiera de esos tratamientos separadamente, sugiriendo entonces la existencia de un sinergismo entre estos agentes.

Finalmente en la Fase III, aquellos casos con persistencia de la sintomatología y quienes presenten ansiedad, depresión, y frecuentemente hostilidad, deberían

ser considerados para referencia. Si existe una alteración mental obvia, la consulta psiquiátrica puede ser útil, aunque el médico debe estar a cargo del cuidado integral del paciente y no depositar toda la responsabilidad en el psiquiatra para el tratamiento integral. Cuando el paciente está perdiendo la confianza en el médico, puede ser útil el referirlo a algún otro colega y evitarle así el peregrinaje de uno a otro médico, evitándose así el "efecto en cascada" debido a la repetición de pruebas, incremento de la ansiedad y consecuentemente, en la sintomatología, con el uso de más pruebas y medicamentos que conduzcan a un círculo vicioso (Mold y Stein, 1988). El nuevo consultante deberá reforzar el diagnóstico y establecer un buen plan terapéutico.

Algunas de las decisiones diagnósticas y terapéuticas están influidas no solo por el médico, sino también por el paciente, consideraciones biomédicas y algunas influencias socioculturales. Eisenberg (1979) mencionó cuatro tipos de factores sociológicos que influyen sobre el juicio del clínico:

- a) Las características del paciente;
- b) Las características del médico;
- c) La interacción del médico con los otros profesionistas médicos y con el sistema de salud; y,
- d) La relación del médico con el paciente.

De todos estos factores el abordaje terapéutico de los pacientes con SCI deberá considerar al individuo como un organismo integral con interacciones sociales, psicológicas y biológicas, lo que resultará en una atención médica integral.

8. EFECTO PLACEBO EN PACIENTES CON SCI

La respuesta placebo entre pacientes con SCI en diferentes estudios de medicamentos varia de 30% a 65% (Thompson, 1988). Esto podría sugerir que:

1) Aunque las respuestas placebo podrian ser parte de la conocida variabilidad de la enfermedad, apoya el concepto de que no es aceptable la farmacoterapia para todos los pacientes con SCI, sin demostrar su eficacia primero en un estudio doble-ciego, controlado y aleatorio.

2) El placebo puede ser útil en ciertos casos, pero es considerado que si un placebo puro tiene efecto, el paciente deberá creer que este placebo tendrá un efecto farmacológico, y de aquí se podría concluir que el simbolismo de dar pastillas tiene un valor terapéutico (Brody, 1982). Esto es controvertido por el hecho de que en estudios controlados aún cuando los pacientes conocen que pueden estar tomando una droga inerte, el efecto placebo sigue observándose.

3) Enfatiza el hecho sobre el valor benéfico de una exitosa relación médico-paciente: "Un abordaje clínico que hace la experiencia de la enfermedad más comprensible al paciente, que instila un sentimiento de cuidado y apoyo social, y que incrementa el sentimiento de dominio y control sobre el curso de la enfermedad, será más probable de crear una respuesta placebo positiva y mejorar los síntomas" (Brody, 1982).

CAPITULO II.

TRIMEBUTINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE.

1. GENERALIDADES FARMACOLOGICAS DE LA TRIMEBUTINA.

Trimebutina [Beta (dimetilamino)-Beta etil fenil alcohol 3.4.5.-trimetoxibenzoato]] es una droga que tiene un efecto inhibitor sobre la motilidad gastrointestinal en pacientes con SCI (Luttecke, 1978; Moshal, 1979). En contraste, tiene un efecto acelerante sobre la motilidad gastrointestinal después de cirugía abdominal con recuperación más rápida del tránsito intestinal normal (Malavaud, 1972). La Trimebutina, como la morfina, estimula la motilidad intestinal por acción sobre los receptores opioides periféricos y tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad colónica desde el segmento transverso y descendente (Frexinos et al, 1985). En este mismo estudio electromiográfico, fue descubierta que la acción inhibitoria de la Trimebutina parece no estar relacionada con el estado motor basal del conducto gastrointestinal, y fue observado tanto en pacientes constipados como con diarrea, a pesar de sus típicas diferencias electromiográficas. Fue concluido que tiene un efecto similar al de la morfina directamente sobre las células de la musculatura lisa.

De otro estudio comparativo, se encontró que 50 mg de Trimebutina I.V., producían inhibición significativa de la capacidad contráctil voluntaria, así como algún descenso en el poder total de las contracciones colonicas espontáneas, con redistribución del poder muscular de tal forma que incrementaba las ondas fásicas de propulsión y disminuía las contracciones inefectivas, transitorias y vibratoriales. Es por estas razones que se le considera un sincronizador de la actividad colónica y de utilidad potencial en el tratamiento de pacientes con SCI (Galeone et al, I: 1986).

Aunque Collins (1988) considera que este medicamento no tiene acciones que puedan ser predecibles en base a las acciones de los opioides comunmente empleados tales como la codeína y la morfina, y aunque se ha reportado que altera la actividad mioeléctrica y acorta el tiempo de tránsito intestinal en pacientes constipados, su papel en el tratamiento de los pacientes con SCI permanece incierto hasta obtener una mejor comprensión del control farmacológico que ejerce sobre la motilidad intestinal.

Aunque este medicamento fue introducido hacia 1970, la evidencia clínica sobre su eficacia y efectividad en el tratamiento de pacientes con SCI ha provenido principalmente de estudios clínicos no controlados y reportes de casos, con una eficacia reportada de cerca del 90% en el alivio de la sintomatología (Urias Noctezuma, 1977). La dosis recomendada del medicamento varía desde 100 mg tres veces al día hasta

200 mg tres veces al día, dependiendo de la tolerancia y la respuesta clínica del paciente, aunque existen algunos cambios fisiológicos de las funciones intestinales con una dosis de 50 mg tres veces al día. Su vía de administración es oral ó parenteral. Algunos de los efectos colaterales reportados son somnolencia, rash, vómitos, cansancio, sensaciones de calor y frío, náusea, cefalea, hiporexia, boca seca y con sabor ácido, malestar estomacal, temblor de manos y omnubilación; sin embargo, la magnitud de estos efectos colaterales nunca ha sido reportada.

2. CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS.

El término de "eficacia" de un medicamento se refiere solamente al poder o la capacidad de una droga de producir el efecto intentado por quien lo prescribe; los efectos no intentados, aún si son benéficos, son efectos colaterales (Strom et al, 1984).

La capacidad de un tratamiento de producir los resultados deseados, bajo condiciones ideales de prueba, donde se sabe que tanto los pacientes como los médicos seguirán el método de tratamiento con todas las indicaciones dadas en el protocolo de estudio determina la eficacia de un medicamento (Sackett et al, 1985).

La eficacia y seguridad de los medicamentos se prueban rigurosamente en estudios experimentales para las indicaciones propuestas de uso y en dosis particulares. La decisión final acerca de su uso descansa en el juicio de si la eficacia para la indicación propuesta excede la toxicidad.

Son necesarios dos tipos principales de información sobre la eficacia de un medicamento si es que el médico ha de tomar una decisión óptima acerca de su uso para una indicación particular: 1) Si la droga es capaz de producir el efecto deseado y en que grado, eficacia absoluta; y 2) la eficacia de la droga en relación con cualquier alternativa disponible para poder decidir entre ellas, eficacia relativa (Strom et al, 1985)

El objetivo de los estudios experimentales es el de ganar información científica y, generalmente, la distribución de pacientes a diferentes tratamientos es al azar; estudios no-experimentales son aquellos en los cuales la elección del tratamiento se hace con otro propósito diferente al de obtener información científica rigurosa, y puede sufrir el efecto de factores potenciales de confusión por la indicación del tratamiento.

Un "factor de confusión" es una variable extraña que en virtud de su relación con la exposición al medicamento y al resultado clínico bajo estudio, puede crear artificialmente una asociación aparente, ó enmascarar una real.

Factor de confusión ----- Tratamiento

Resultado

No son siempre necesarios los estudios experimentales para determinar la eficacia, en algunas situaciones donde el efecto deseado es dramáticamente evidente por observación de series de pacientes no controlados (ej. la penicilina empleada en el tratamiento de la endocarditis estreptococcica), ó aún de un solo paciente

(ej. anestésicos locales), no necesitan de estudios experimentales; algunas otras situaciones son aquellas donde no es ético realizar una investigación experimental (ej. asignar pacientes con enfermedades potencialmente mortales a grupos placebo); y cuando una enfermedad tiene un resultado mortal en todos los casos, cualquier maniobra que salve vidas es eficaz y no es necesario un estudio al azar. En la segunda situación la valoración de eficacia no sería de "eficacia absoluta" sino de "eficacia relativa".

El término de "eficacia absoluta" se refiere a la eficacia demostrada de la droga cuando es comparada con un placebo; la "eficacia relativa" se refiere a la eficacia de la droga comparada contra otra (s) droga (s) activa (s) de eficacia ya conocida.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El propósito del presente estudio es el de evaluar la evidencia existente y estimar la eficacia del medicamento así como su seguridad basandose en los resultados de estudios clínicos controlados y aleatorios.

Objetivo General: Mejorar el manejo de los pacientes con SCI.

Objetivo Especifico: Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con Trimebutina en pacientes con SCI.

CAPITULO III.

META-ANALISIS. METODOLOGIA.

1. CONCEPTOS

Meta-análisis es "el análisis estadístico de una larga colección de análisis de resultados de estudios individuales con el propósito de integrar sus hallazgos (Glass, 1977) y representa un abordaje sistemático al problema de integrar los resultados de estudios sobre un área común de investigación" (Strube y Hartmann, 1983). Para realizar este tipo de análisis se necesita seguir el siguiente camino (Gelber y Goldhirsch, 1988; Sacks et al, 1987; Tugwell et al, 1987):

1. Estudios relevantes para una área conceptual específica son recopilados;

2. Resúmenes estadísticos de cada estudio son tratados como unidades de análisis;

3. Los datos agregados son analizados entonces con pruebas cuantitativas sobre la hipótesis bajo investigación.

El agregar datos expresa el mismo intento que el meta-análisis y su racional es el producir un método más sistemático para integrar resultados de estudios comparado con el tradicional abordaje literario (Kinch, 1986).

Una de las contribuciones importantes a la investigación por el uso de este método es que ya que el costo de las investigaciones aumenta, la necesidad de una distribución más eficiente de recursos de investigación se hace más aparente, el agrupar ofrece una oportunidad para determinar si existen ya respuestas a preguntas importantes de investigación.

Existe la necesidad de asegurar que tratamientos eficaces serán ofrecidos y los esfuerzos de investigación serán dirigidos apropiadamente, y que existirá además menor acumulación de información redundante.

La negligencia de ofrecer un tratamiento que ha ya ha sido demostrado benéfico, así como el ofrecer un tratamiento para el cual no existe evidencia convincente de eficacia, pueden ser considerados como no éticos.

"La integración de estudios de investigación requiere de las mejores mentes, debería ser valorado más altamente que muchas formas de investigación original" (Glass, 1977).

El propósito de agrupar es el de integrar todos los resultados de investigación disponibles con el fin de producir la estimación más precisa del efecto del tratamiento. El agrupar estudios no sesgados aumenta el tamaño efectivo total de la muestra y, por lo tanto, debería aumentar el poder de detectar un beneficio clínicamente importante del tratamiento. Si el tamaño de la muestra aumenta, la oportunidad de alcanzar una significancia estadística aumenta también. Entonces, es importante el considerar si la significancia estadística corresponde a la

significancia clínica.

El meta-análisis obliga a revisar los métodos y procedimientos de investigación de tal forma que se pueda eventualmente mejorar aquellos que son inadecuados o no apropiados, e identificar brechas en nuestro conocimiento. Puede dirigir también nuestros esfuerzos lejos de las áreas que han sido ya investigadas exhaustivamente, y puede también ofrecer las razones de resultados contradictorios en los estudios. Las deficiencias metodológicas pueden ser descubiertas y puede mostrarse que algunos estudios están tan sesgados que deben descontinuarse de una vez. Este proceso de evaluación crítica puede ayudar a diseñar un nuevo estudio más riguroso cuyos resultados podrían combinarse con otros previos en otro meta-análisis.

El agrupar resultados puede también darnos una mejor estimación total del efecto del tratamiento ya que disminuye la amplitud del intervalo de confianza alrededor del efecto observado. También permite el análisis por subgrupos lo cual podría no ser posible dentro de los estudios individuales.

Entonces su principal objetivo es el ofrecer la estimación más precisa de la eficacia del tratamiento, basándose en la mejor evidencia existente.

La necesidad de agregar datos se produce básicamente debido a que los estudios independientes han dado resultados aparentemente equivocados ó conflictivos.

Las razones por las cuales esto puede ocurrir son:

1. La presencia de error aleatorio. El agrupar resultados de estudios que tienen estimaciones variables del efecto del tratamiento intenta producir una mejor estimación del verdadero valor de la población.

2. Bajo poder. Los tamaños de las muestras de algunos de los estudios independientes podrían ser muy pequeños para permitir la detección de beneficios clínicamente importantes del tratamiento. El agrupar resultados permite aumentar colectivamente el tamaño de la muestra y, entonces, aumentar el poder del estudio.

3. Pobre calidad de los estudios. Estudios individuales podrían estar sesgados en sus conclusiones por una variedad de debilidades en el diseño que introducen "ruido" dentro de su evaluación; esto sucede con muestras de tamaño pequeño y criterios de selección irrestrictos, que pueden enmascarar diferencias importantes en la eficacia del tratamiento y resultar en conclusiones equivocadas. Al agregar los resultados el "ruido" puede ser disminuido por el aumento del tamaño de la muestra.

Sin embargo, los sesgos en el diseño, medición y evaluación de los resultados de los estudios producen resultados sesgados. El objetivo de agregar es el de combinar solamente información no sesgada, de otra forma los resultados totales y las conclusiones serán incorrectas. Por esta razón se vuelve más importante aplicar algunos criterios específicos y rigurosos al evaluar la calidad de los estudios que se van a combinar.

2. IMPORTANCIA DE AGRUPAR ESTUDIOS.

El agrupar es una estrategia para el manejo de datos ya colectados y no es una alternativa para diseños de estudios grandes multicéntricos ó cooperativos. Puede ayudar a establecer si el realizar otro estudio en un tema determinado puede resultar redundante ó no necesario.

La eficacia de tratamiento no se juzga solamente por los resultados de un estudio individual, sino que se basa en los resultados de varios estudios independientes (consistencia). El proceso de agrupación de estudios ofrece un abordaje más sistemático y objetivo que la alternativa ya tradicional de revisión narrativa.

Su importancia final será medida por los cambios conductuales en las actitudes de los médicos hacia los tratamientos empleados, basandose en la evidencia producida por los resultados de meta-análisis.

3. LIMITACIONES EN LA AGRUPACION DE ESTUDIOS.

Un punto crítico es acerca de la similaridad entre los estudios que se van a combinar. Algunos críticos (Goldman y Feinstein, 1979; Rosenthal, 1984) consideran "inadecuado" el combinar "manzanas" y "naranjas" y, por lo tanto, los estudios que se van a agrupar deberán ser similares en todos los aspectos. Sin embargo, ya que este método busca respuestas a preguntas amplias, es razonable el seleccionar estudios que sean similares, pero no necesariamente con uniformidad total en cuanto a pacientes, métodos y tratamientos, tan pronto como estén relacionados a la pregunta principal del estudio (Kinch, 1986; Gent, 1987).

Peto y Parish (1983) consideran que la heterogeneidad de pacientes, diagnósticos, dosis y duración del seguimiento, sólo actúan en contra del lograr un resultado total estadísticamente significativo, y que tal heterogeneidad debería, por lo tanto, aumentar la fortaleza de las conclusiones al aumentar generalizabilidad a los hallazgos debido a que los resultados pueden ser aplicables a una población de pacientes más diversa.

DeSilva et al (1981), Stampfer et al (1982) y Goldhaber et al (1984) consideran que los resultados de un análisis de agrupación no son tan confiables como los de estudios individuales del mismo tamaño de muestra total, ó de aquellos de estudios cooperativos multi-céntricos debida a la mencionada heterogeneidad de pacientes y tratamientos. Sin embargo, los resultados de investigadores diferentes aseguran la ausencia ó ocultamiento de sesgos, y si se descubre algún beneficio este tiene mayor credibilidad de ser un beneficio real ya que ha sido consistente aún con el uso de metodologías diferentes de estudio. El uso de análisis de subgrupos es muy útil para alcanzar conclusiones para grupos específicos de pacientes de interés.

Otro punto importante es el relacionado con los "sesgos de publicación", ya que es importante el recopilar todos los estudios clínicos disponibles y relacionados con la pregunta de investigación, el uso de búsquedas asistidas por computadora, "Current Contents", "Index Medicus" y "Science Citation Index" hace este paso más fácil. También deberá hacerse la búsqueda de estos artículos en revistas poco conocidas, disertaciones de tesis ó conferencias, memorias de conferencias, correspondencia con investigadores, compañías farmacéuticas e Institutos de Salud (OMS, OPS, NIH, CDC, MRC, etc).

Sin embargo, los "sesgos de publicación" pueden ocurrir debido a:

a) La decisión de los autores de no publicar sus resultados si estos no rechazaron la hipótesis nula. Esto sesgará la literatura con "resultados positivos." (Greenwald, 1975);

b) Los editores de revistas pueden ser renuentes a publicar estudios que sean simplemente confirmaciones de estudios clínicos publicados previamente y esto incluirá

también resultados positivos (Zelen, 1983); aún más, pueden llegar a rechazar estudios que presentan resultados negativos.

Por lo tanto, es importante el reconocer que existe un potencial para sesgos de muestreo durante la recopilación de los artículos que se van a agrupar.

Otra preocupación existente cuando se van a agrupar estudios es si la recopilación debe ser de datos originales no procesados ó si deberá ser de datos reportados en los estudios.

La primera opción resulta en una técnica más costosa, consumidora de tiempo y en algunos casos imposible de lograr si los registros han sido ya destruidos ó si el autor reclama sus derechos de propiedad. Sin embargo, este método permite realizar análisis estadísticos alternativos de los datos (Rosenthal, 1984).

La segunda opción es más factible y puede necesitar solamente la aclaración sobre el exacto "valor p" usado, una técnica estadística replicable, y el reporte suficientemente detallado de los resultados de los estudios.

Una de las consideraciones básicas e importantes en las pruebas estadísticas para estudios agrupados es la homogeneidad ó consistencia del efecto del tratamiento entre los estudios que se van a combinar. Cuando esta homogeneidad de efecto no se encuentra, es importante el determinar la razón, y es aquí cuando se emplea la evaluación crítica de los artículos para determinar cuales son los que tienen menor calidad.

La independencia de los estudios ó efectos de tratamientos que se van a combinar es una consideración importante, ya que la falta de independencia puede sesgar los resultados agrupados y se necesitarán entonces técnicas estadísticas sofisticadas para ajustar por esa no-independencia.

4. EVALUACION CRITICA DE ESTUDIOS SOBRE EFICACIA TERAPEUTICA

Antes de agrupar los resultados de diversos estudios, aquellos ya completados deberán ser evaluados críticamente para determinar su calidad antes de ser incluidos en el análisis (Sacks et al, 1987). El proceso de evaluación crítica comienza desde el análisis de lo apropiado de la pregunta de estudio con respecto al diseño elegido para dicha investigación, el método para la selección de pacientes, el método de distribución entre los grupos placebo ó control y el experimental, el análisis estadístico, la determinación y evaluación de las medidas para los resultados, determinación de tamaño de la muestra y el seguimiento (Gent, 1987). Uno de los puntos más importantes cuando se considera la realización de un meta-análisis es la selección de las medidas de los resultados, para evitar una combinación sesgada de resultados; esto hace un punto crucial el tener la presencia de medidas de resultados objetivas ("datos duros") (Gent, 1987; Gent y Roberts, 1986).

La consideración clave es el diferenciar entre resultados sesgados y los que implican "ruido" ó efecto aleatorio, cuando se describe la calidad de diseño de los estudios, es por esta razón que se necesita seguir criterios metodológicos aceptados en el contexto de la investigación de estudios clínicos los cuales se describen aquí (Brown, 1980; Byar et al, 1978; Der Simonian et al, 1982; Hill, 1952; Gent, 1986; 1987; Genton et al, 1975; ; Peto et al, 1976; 1977; Sackett, 1972; 1985):

1. Estudios aleatorios controlados
2. Estratificación pronóstica
3. Doble ciego
4. Criterios de inclusión-exclusión
5. Grupos comparables de tratamiento al ingreso
6. Completo seguimiento de todos los pacientes
7. Determinación y evaluación no sesgada de los resultados
8. Monitorización de efectos adversos
9. Análisis estadístico adecuado.

1. Estudios aleatorios controlados. El proceso de distribución aleatoria intenta minimizar el error sistemático (sesgo) y aumentar la validez de las pruebas estadísticas empleadas para analizar los resultados; implica que todos los pacientes tienen la misma probabilidad conocida (usualmente 50%) de recibir uno u otro tratamientos que se estén comparando. Es el criterio más importante en la reducción de sesgos en los estudios clínicos. La estrategia más apropiada es el usar todos los pacientes y distribuirlos a cada régimen en una forma aleatoria. Los sesgos en la distribución de tratamientos afectan los resultados y, por lo tanto, deberán ser evitados.

2. Estratificación pronóstica. Basados en estudios previos ó experiencia clínica, existen algunas variables que

se sabe influyen el pronóstico de los pacientes en los estudios. La estratificación maximiza la comparabilidad de los grupos de tratamiento con respecto a estos factores considerados pronósticos, también facilita la evaluación del efecto del tratamiento dentro de subgrupos definidos (Gent, 1978), aunque el análisis de subgrupos puede ser logrado habitualmente en forma retrospectiva aún cuando existan desbalances (Armitage, 1984). Un máximo de tres ó cuatro variables pronósticas son factibles y recomendables, ya que ha sido demostrado que la estratificación excesiva puede reducir actualmente el balance entre grupos (Pocock y Simon, 1975).

3. Doble ciego. Esta condición está presente cuando ni el paciente ni aquellos responsables de su atención ó evaluación conocen el tratamiento que se está administrando. Esto asegura que se ofrecerá el mismo cuidado y atención, con excepción del tratamiento que se está comparando, a todos los pacientes. En ausencia de este procedimiento de doble ciego, deberá reconocerse el potencial existente para sesgos, tales como co-intervención ó contaminación.

4. Criterios de inclusión-exclusión. El establecer los criterios de selección de antemano para el estudio hará más claro a quienes se podrán aplicar los resultados del estudio. Esto asegurará que pacientes similares están siendo estudiados a lo largo de todo el estudio, de tal forma que decisiones subsecuentes concernientes al análisis de pacientes ineligibles pueden ser hechos objetivamente. Una especificación clara de la similitud de los grupos de estudio con la propia población de pacientes es posible basándose en estos criterios conocidos. Para esto se necesita la especificación del procedimiento de muestreo, criterios de diagnóstico y metodología, así como el estado socio-demográfico y clínico de los pacientes incluidos en el estudio.

5. Grupos comparables de tratamiento al ingreso. La estratificación y distribución aleatoria hacen más probable que en un estudio los grupos tratados sean comparables, ya que se espera que sean similares con respecto a variables pronósticas conocidas y desconocidas. Sin embargo, permanece importante el describir y analizar los grupos de tratamientos suficientemente para poder determinar si ocurren desbalances, y puedan hacerse ajustes en el análisis final si es necesario.

6. Seguimiento completo de todos los pacientes. Es importante que sea conocido el estado de todos los pacientes al final del estudio de tal forma que el efecto del tratamiento pueda ser evaluado justamente. Los datos incompletos hacen más difícil el obtener conclusiones válidas, y la credibilidad del estudio sufre.

7. Determinación y evaluación objetiva de los resultados. Todos los resultados clínicamente importantes deben ser reportados. Las medidas de los resultados de interés deben estar especificadas claramente, de tal forma, que puedan ser reproducidas en forma objetiva y certera por

individuos que no conozcan la distribución de los sujetos a los grupos de tratamiento. La selección de mediciones de los resultados objetivas hace esta evaluación más reproducible, y su consistencia debería estar determinada también; la credibilidad del método de evaluación usado es necesaria y la sensibilidad del instrumento empleado en la evaluación del resultado deberían estar también establecidos.

8. Monitorización de efectos adversos. Los tratamientos clínicos deben ser evaluados tanto en términos de beneficio de acuerdo con medidas de resultados adecuadas, y a la luz de cualquier efecto colateral adverso. La evidencia de efectos colaterales previamente conocidos deberá ser solicitada, y deberán hacerse esfuerzos para reportar la existencia de cualquier efecto colateral no sospechado previamente. Monitorizar efectos adversos en un estudio a largo plazo ayuda a determinar si efectos colaterales específicos fueron agudos o crónicos.

9. Análisis estadístico apropiado. Es esperado que al término del estudio, se apliquen técnicas estadísticas adecuadas para los datos resultantes y que estas técnicas sean descritas en suficiente detalle.

En el análisis de "intento de tratar", todos los pacientes que fueron distribuidos al azar al inicio del estudio, y cualquier evento que ocurra entre el momento de la distribución y el final del estudio deberán ser incluidos en el análisis final. La decisión de remover un evento que es improbable de estar influido por el tratamiento, deberá ser no solo clínicamente sensible y operacionalmente factible, sino también demostrablemente no sesgado. También podrán ser definidos subgrupos y evaluarlos separadamente, de acuerdo con criterios clínicos especificados.

Cuando se reportan los resultados, es necesario el considerar su significancia clínica y su significancia estadística.

La significancia clínica/administrativa es descrita en términos de la magnitud de los resultados, y se refiere a la importancia de una diferencia en los resultados entre los pacientes tratados y los controles. Tal diferencia se vuelve clínicamente significativa cuando conduce a cambios en el comportamiento clínico (Detsky y Sackett, 1986), aunque tal conducta puede no cambiar debido a otros factores que influyen el proceso de toma de decisiones, ejemplo: política social, costo de tratamiento o problemas medico-legales.

La significancia estadística representa la probabilidad de que la diferencia observada sea debida solamente a la casualidad; a menor el "valor p" ($p < 0.05$) menor la probabilidad de que la diferencia observada sea debida a la causalidad. La significancia estadística aumenta (valores de p más pequeños) cuando el tamaño de la muestra aumenta, cuando las mediciones muestran menor fluctuación de un día a otro o de un paciente a otro (consistencia), y cuando la medición es certera y reproducible (exacta). El valor de p también recibe los nombres de "nivel alfa" o "error tipo I" en los cuales concluimos que existe una

diferencia entre los grupos cuando en realidad esta no existe.

Se debe considerar si el tamaño de la muestra ha sido lo suficientemente grande para demostrar una diferencia clinica y estadisticamente significativa. Si el estudio ha sido de un tamaño enorme la diferencia en el resultado puede ser estadisticamente significativa ("real") aún cuando no sea clinicamente significativa; y si la muestra ha sido muy pequeña aún diferencias grandes clinicamente significantes pueden no ser estadisticamente significantes. Esto es llamado "bajo poder del estudio", "error beta" ó "error tipo II", en el cual concluimos que no existe diferencia cuando en efecto existe (Silverblatt, 1987).

Es razonable el seleccionar estudios que son similares pero no necesariamente uniformes por completo en cuanto a pacientes, métodos y tratamientos, si los estudios están relacionados a la pregunta general del estudio, y las mediciones de los resultados son objetivas.

El beneficio verdadero de un tratamiento particular es raramente juzgado solamente en base a la significancia estadística de los resultados de un solo estudio, sino más bien en base a la evidencia acumulada de varios estudios independientes.

CAPITULO IV.

BUSQUEDA DE LA LITERATURA

Se realizó una exhaustiva búsqueda de la literatura mediante el uso de:

1. Búsqueda por computadora a base de datos de Med-Line de la National Library of Medicine, de 1970 a 1987; los Medical Subject Headings (MeSH) empleados fueron: enfermedades colonicas, funcionales, tratamiento; Trimebutine, humanos.
2. Búsqueda manual en el Index Medicus de 1970 hasta Octubre de 1987. Las palabras clave empleadas fueron: enfermedades colonicas, funcional; tratamiento, Trimebutina, benzoatos.
3. Búsqueda manual en Current Abstracts.
4. Revisión de la lista de referencias en los articulos localizados.
5. Bibliografía de la compañía farmacéutica (Beecham).
6. Discusión con colegas sobre estudios potencialmente relevantes.

CAPITULO V.

CRITERIOS DE SELECCION.

El principal estandar metodológico empleado para seleccionar los estudios de la literatura para ser incluidos en la agrupación fue el mismo que se considera óptimo en el diseño de estudios individuales de eficacia terapéutica, deberían de ser estudios clinicos aleatorios que compararan Trimebutina contra Placebo.

CAPITULO VI.

EVALUACION CRITICA DE LOS ESTUDIOS CLINICOS CONTROLADOS COMPARANDO TRIMEBUTINA CONTRA PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE COLON IRRITABLE.

Solo fueron encontrados tres articulos que llenaran los criterios de selecci3n. Dos de ellos tenian un dise1o de entrecruzamiento (Luttecke, 1978; Moshal et al, 1979) y el tercero tenia un dise1o de grupos paralelos (Fielding, 1980). Los tres usaron 200 mg de Trimebutina tres veces al dia, y los resultados de la evaluaci3n critica para evaluar su calidad son resumidos en la siguiente tabla:

TABLA 1. EVALUACION METODOLOGICA DE LOS TRES ESTUDIOS

	LUTTECKE	MOSHAL	FIELDING
1. DISTRIBUCION ALEATORIA	+	+	+
-comparabilidad de los grupos documentada	+	+	+
2. MEDIDAS DE RESULTADOS CLINICAMENTE RELEVANTES	-	+	+/-
-definiciones objetivas	-	+/-	-
-evaluaci3n a ciegas	+	+	+
-variabilidad de observadores minimizada	-	-	-
-toxicidad	+	-	+
3. PACIENTES DESCRITOS ADECUADAMENTE			
-criterios diagn3sticos	-	-	-
-duraci3n de enfermedad	+	+	+
-tratamiento(s) previo(s)	-	-	-
-nivel de atenci3n	Primario	Terciario	Terciario
-datos demogr1ficos	+	+	+
4. SIGNIFICANCIA CLINICA Y ESTADISTICA	+	+	+
5. MANIOBRA TERAPEUTICA	3 Días X 1 Día	4 semanas Xdesconocido	8 meses+ Dieta alta en fibra
-replicable	+	+	+/-
-minimizaci3n de sesgos	+	+	-
6. CUENTA DE TODOS LOS PACIENTES AL FINAL			
-incluidos/analizados	40/39	20/20	60/53

La descripción de cada uno de los puntos metodológicos importantes en la evaluación de cada estudio se describen con más detalle en las siguientes tablas:

TABLA 2. REVISION DE DISEÑO Y MANIOBRA DE LOS TRES ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIOS.

	LUTTECKE 1978	MOSHAL 1979	FIELDING 1980
DISEÑO	Cruzado	Cruzado	Paralelo
-distribución aleatoria	+	+	+
-Periodo de Tratamiento	3 días	4 semanas	6 meses
-Periodo de aclaramiento	1 día	desconocido	-
-Tratamiento co-existente	ninguno	ninguno	Dieta alta en fibra
-Dosis de tratamiento	200 mg VO tres X día 1 hora antes alimentos	200 mg VO tres X día antes de alimentos	200 mg VO tres X día desconocido

Como podemos ver de la tabla anterior, los estudios son diferentes con respecto al diseño. Los estudios con grupos cruzados ofrecen una ventaja para esta enfermedad ya que se trata de una enfermedad crónica no periódica con un importante factor predisponente psicósomático, el cual puede ser mejor controlado por medio del uso del mismo individuo como su control; sin embargo, para el primer estudio el periodo de tratamiento fue muy corto, dadas las características mencionadas de la evolución del SCI, y no sería apropiado sacar conclusiones definitivas basados en ese periodo de tratamiento corto. En el segundo estudio, 4 semanas parecen mucho mejor que en la primera opción, pero sigue siendo un tiempo corto para permitir el obtener una conclusión definitiva.

El periodo de aclaramiento debe ser suficientemente largo para permitir la eliminación de cualquier actividad residual del medicamento y para evitar el "efecto de acarreo" ó de actividad del medicamento en el segundo periodo de tratamiento. El primer estudio tuvo un periodo de aclaramiento no lo suficientemente largo para asegurarnos la conclusión de que el efecto observado en el segundo periodo del estudio está libre del efecto residual del medicamento

activo.

En el diseño de grupos paralelos, los pacientes son distribuidos aleatoriamente al grupo experimental ó al placebo, existiendo un punto importante de considerar que es la comparabilidad de los grupos.

La metodología empleada en la aplicación de la maniobra es replicable en los primeros dos estudios, pero en el tercero (Fielding, 1980) es difícil debido a que no se especificó el tipo de fibra empleado ni la dosis administrada como tratamiento basal para ambos grupos, por esto no debe ser considerada como co-intervención, sin embargo, no permite una comparación justa con los otros dos estudios ya que la dieta alta en fibra ha sido demostrada de tener un efecto benéfico en pacientes con SCI (Thompson, 1986; Muller-Lissner, 1988).

TABLA 3. REVISIÓN DE LA COMPARABILIDAD DE LOS GRUPOS AL INGRESO AL ESTUDIO.

	LUTTECKE WEST GERMANY 1978	MOSHAL DURBAN 1979	FIELDING IRELAND 1980
Tamaño de la muestra	39	20	53
Nivel de atención	Medicina General	Terciario Clínica G.I*	Terciario Clínica G.I*
Sexo	M: 10 F: 21	M: 7 F: 13	M: 13 F: 40
Edad			
Media de años	45.3	27.0	25.8
Rango	(27-76)	(?)	(15-53)

Los grupos al ingreso fueron similares en los tres estudios, con mayor prevalencia de mujeres. La única diferencia fue la selección de pacientes de una Clínica de Medicina General en el primer estudio (Luttecke, 1978), contra pacientes que estaban siendo atendidos en consulta externa de Clínicas de Gastroenterología en los últimos dos estudios. Esto es importante ya que los pacientes que son atendidos en práctica de Medicina General pueden tener sintomatología menos severa que aquellos que son referidos a la consulta de Gastroenterología.

La edad de los pacientes fue similar en los últimos dos estudios y los pacientes en el primer estudio tuvieron una tendencia a una media de edad mayor.

TABLA 4. REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN DE LOS TRES ESTUDIOS.

	LUTTECKE 1978	MOSHAL 1979	FIELDING 1980
INCLUSIÓN			
Diagnóstico basado en:	Índice de Diagnóstico(?) Dispepsia Distensión abdominal Flatulencia Dolor abdominal Constipación Diarrea	Constipación Diarrea Distensión abdominal Hábito intestinal alternante Colon por enema negativo Sigmoidoscopia normal	Dolor abdominal Hábito intestinal anormal Colon anormalmente palpable ó sensible
EXCLUSIÓN	Enfermedad orgánica conocida	?	?

Los criterios usados para inclusión no fueron claros en todos los estudios, ya que la terminología no estuvo definida y por lo tanto es difícil conocer con exactitud los criterios operacionales usados para identificar a los pacientes. Luttecke mencionó un índice de Diagnóstico para uso en la práctica del médico general pero no describió el instrumento y por lo tanto es imposible el definir los criterios que empleó.

Para los primeros dos estudios existió un acuerdo sobre la inclusión de pacientes con constipación, diarrea y distensión abdominal, pero no con respecto a los otros síntomas, todos de ellos muy subjetivos, siendo el más objetivo el de Moshal (1979) con colon por enema negativo y los resultados normales de la sigmoidoscopia aunque este último estudio es más susceptible de ser afectado por la falta de criterios bien definidos para la interpretación de los resultados y de la variabilidad entre e intra observador, ninguno de estos criterios fue descrito en el reporte. El último estudio (Fielding, 1980) incluyó solamente criterios subjetivos para la inclusión de los pacientes.

Como criterios de exclusión del estudio, solamente Luttecke (1978) especificó la presencia de enfermedad orgánica identificada, pero no describió ni mencionó como fueron excluidas las enfermedades orgánicas ni que tipo de enfermedades fueron las excluidas.

El estudio de Moshal (1979) puede interpretarse como que aquellos pacientes con colon por enema ó sigmoidoscopia anormales fueron excluidos del estudio, pero

el método y criterios usados para realizar e interpretar los resultados de ambos estudios no fueron especificados; aquí es importante el considerar que algunos otros padecimientos no intestinales pueden semejar la misma sintomatología (i.e. colecistitis crónica).

Fielding (1980) ni siquiera mencionó los criterios empleados para la exclusión de sujetos.

Este es un punto útil muy importante para la generalización de conclusiones de los estudios, ya que si no tenemos suficientes datos para identificar el grupo de sujetos estudiado, no podremos definir en que tipo de nuestros pacientes serán útiles los resultados.

TABLA 5. REVISIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS TRES ESTUDIOS.

	LUTTECKE 1978	MOSHAL 1979	FIELDING 1980
Cronicidad de la enfermedad media de meses (rango en años)	13 meses (2-9 años)	12 meses (6m-8 años)	24 meses (3m-18 años)
Severidad de la enfermedad	no especificada	En escala de 4 puntos: Ninguna Leve Moderada Severa	no descrito
Tratamientos Previos	desconocido	desconocido	desconocido

La importancia de los factores pronósticos en el resultado del estudio es evidente ya que estos pueden producir una respuesta mejor o peor al tratamiento.

Para los pacientes con SCI, es importante conocer el tiempo que ha estado enfermo, cronicidad, ya que es más probable que los pacientes con mayor cronicidad hayan tenido ya varios tratamientos, tengan menos adherencia al tratamiento y sean más susceptibles a sufrir "decepción" por el tratamiento que los pacientes con menor cronicidad. Por otra parte, es más probable que se les considere como psicósomáticos y que se encuentren bajo la influencia de este diagnóstico lo cual puede alterar su respuesta al tratamiento.

Podemos apreciar de la tabla que los pacientes del estudio de Fielding (1980) eran más crónicos (24 meses

promedio) que los pacientes en los dos estudios previos, con un rango mayor de evolución.

La severidad de la enfermedad es un factor importante también ya que puede ayudarnos a decidir si el tratamiento será más efectivo en pacientes con menor sintomatología o en aquellos que sufren de síntomas severos. Es crucial el especificar cuales son los niveles considerados para categorizar la severidad, así como los criterios de su interpretación.

Solamente Moshal (1979) trató de clasificar a los sujetos de acuerdo a la severidad de la sintomatología al ingreso, sin embargo, no describió en su reporte el criterio empleado para tal clasificación, y en ninguna parte del artículo existe una correlación entre la severidad de la sintomatología al ingreso y el resultado del tratamiento.

Es importante también el conocer si los pacientes han estado ya bajo tratamiento previamente y, cuando sea posible, las razones por las cuales dejó ese tratamiento o sus resultados. Los pacientes que han estado tratando diversos tratamientos pueden tener una respuesta diferente a un nuevo tratamiento si este se les ofrece como lo último y más efectivo, involucrando entonces una respuesta condicionada. Se sabe que la muestra altamente seleccionada de voluntarios incluidos en un estudio de eficacia de un nuevo tratamiento produce una mayor respuesta positiva debida a la alta adherencia al tratamiento de este grupo de pacientes. Por lo tanto, es importante el control de este sesgo potencial a través del procedimiento de doble ciego y de distribución aleatoria de los pacientes a los diferentes grupos de tratamiento y placebo o control.

TABLA 8. REVISIÓN DE PROCEDIMIENTO DOBLE-CIEGO EN LOS ESTUDIOS.

	LUTTECKE 1978	MOSHAL 1979	FIELDING 1980
DOBLE-CIEGO	SI	SI	SI

Los tres estudios tuvieron una evaluación de los resultados y aplicación de la maniobra en forma de doble-cego, esto indica que ni el paciente ni el investigador sabían el tratamiento específico dado a cada individuo durante el estudio, y también que la persona que evaluó los resultados no conocía el grupo al cual pertenecían los resultados.

TABLA 7. REVISION DE LOS CRITERIOS PARA EVALUACION DE RESULTADOS. CRITERIOS NO-SESGADOS Y SU EVALUACION.

LUTTECKE 1978	MOSHAL 1979	FIELDING 1980
PREFERENCIA DEL PACIENTE	PREFERENCIA DEL PACIENTE	
Trimebutina 27 (67%)	Trimebutina 11 (55%)	
Placebo 2 (5%)	Placebo 8 (40%)	
Ninguna 10 (25%)	Ninguna 1 (5%)	
	SINTOMATOLOGIA	SINTOMATOLOGIA
	4a. semana	T P
	Dolor abdominal	Mucho mejor 6 8
	T P	Mejor 7 11
	Mejor 7 6	Mismo 4 4
	Sin cambio 3 3	Peor 4 4
	Peor 0 1	Mucho peor 0 0
	Constipación	No evaluados 3 2
	T P	T P
	Mejor 9 8	Total 21/24 25/27
	Sin cambio 1 2	
	Peor 0 0	
	Entre 4a y 8a. semana	
	Dolor abdominal	
	T P	
	Mejor 8 2	
	Sin cambio 4 3	
	Peor 0 0	
	Constipación	
	T P	
	Mejor 5 2	
	Sin cambio 5 6	
	Peor 0 3	
	TIEMPO DE TRANSITO INTESTINAL (Mediana)	
	T P	
	25 hr 52 hr	

El uso de mediciones de resultados objetivas aumenta la reproducibilidad de los resultados, y por lo tanto, su consistencia. Sin embargo, de estos estudios solo Moshal (1979) empleó una medición de resultados objetiva: Tiempo de tránsito intestinal, eliminación de heces con marcador.

Aunque esto pudo haber sido una buena medida de la eficacia del tratamiento, los resultados fueron reportados en forma incompleta, datos censurados, ya que se entiende que bajo las circunstancias los pacientes no pudieron seguirse durante la noche ó los fines de semana, perdiéndose así esta importante información la cual pudo haber sido más precisa al reportar el tiempo en media y no en función de la mediana.

Las otras mediciones de resultados usadas son casi irreproducibles y sujetas a muchos factores externos que pueden sesgar los resultados, tales como la preferencia del paciente (Luttecke, 1978), la cual es la medida más simple; y la sintomatología reportada, que aunque es clínicamente importante adolece de ser reportada incompleta en el estudio de Moshal (1979) ya que no se conoce la sintomatología basal para que pueda ser comparada con la sintomatología presentada después de tratamiento. Fielding (1980) combinó la sintomatología reportada por el paciente con la reportada por el médico al evaluar al paciente, pero su escala no puede ser comparada con la de los estudios previos debido a que ninguna de las dos es similar.

Este es el punto más importante cuando se está tratando de combinar los resultados de diferentes estudios, ya que "naranjas" y "manzanas" pueden combinarse solamente bajo un nombre genérico: "frutas", en la cual se pierde información valiosa.

De los resultados reportados en cada estudio individual, la Trimebutina parece ser mejor de acuerdo a la preferencia del paciente en el estudio de Luttecke: 67% contra 30%; del estudio de Moshal fue efectiva en reducir el tiempo de tránsito intestinal en un 50% en el grupo tratado comparado con el placebo, aunque 55% de los pacientes prefirieron Trimebutina; sin embargo, Fielding descubrió una mejor respuesta con el placebo, 93% comparada con el tratamiento activo 87.5%.

TABLA 2. MONITORIZACION DE EFECTOS COLATERALES EN LOS ESTUDIOS

	LUTTECKE 1978	MOSHAI 1979	FIELDING 1980	
Tamaño de muestra	40	20	53	P
			T 24	27
Vómito	1*	Ninguno	1	0
Cansancio	6	"	1	2
Sensación de calor/frío	6	"	0	0
Nausea	0	"	2	0
Rash	0	"	1	2
Cefalea	0	"	1	1
Deprimido/maniaco	0	"	1*	1*
Mareos	0	"	0	2
Hiporexia	0	"	1	0
Boca seca y ácida	0	"	1	0
Entumecimiento	0	"	1	0
Sensación de cabeza ligera	0	"	0	1
Malestar estomacal y manos temblorosas	0	"	2	0
TOTAL DE PACIENTES	7	0	10	7
PORCENTAJE	(17.5%)	-	(42%)	(28%)

*Exclusiones debido a efectos colaterales.

Los efectos colaterales estuvieron presentes en 17.5% de pacientes en el primer estudio, y en el 42% de los pacientes tratados con Trimebutina en el estudio de Fielding, aunque en este último estudio 28% de los 27 pacientes en el grupo placebo también tuvieron efectos colaterales. Moshai no reportó ningún efecto colateral en su muestra estudiada.

En los cada uno de los estudios de Luttecke y Fielding un paciente tuvo que ser excluido del estudio debido a la severidad de los efectos colaterales.

TABLA 9. SEGUIMIENTO COMPLETO DE TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

	LUTTECKE 1978	MOSHAL 1979	FIELDING 1980
No. de pacientes al ingreso	40	20	60
No. de pacientes reportados al final	39	20	53
Razones por las cuales no terminaron el estudio			
Exclusión (Eliminación)	1*	-	1*
No adherencia	-	-	2*
Pérdida de seguimiento	-	-	5
No completaron el tratamiento	1	-	T: 15 P: 11
* Debido a efectos colaterales + Pacientes en el grupo de tratamiento			

Considerando que el propósito principal de los estudios era el demostrar la eficacia de la Trimebutina, es importante el considerar la alta proporción de pacientes que no tuvieron adherencia al tratamiento en el estudio de Fielding, así como el número de pacientes que se perdieron de seguimiento o que no terminaron el estudio por diferentes razones, esto nos conduce a considerarlo más como un estudio de efectividad en el cual la proporción de pacientes que no se adhieren al tratamiento se debe medir para evaluar si el tratamiento funciona bajo condiciones no controladas completamente.

Se sabe que los pacientes que tienen una adherencia alta al tratamiento tienen mejor respuesta a cualquier tratamiento, aún al placebo ó tratamientos inútiles.

TABLA 10. ANALISIS ESTADISTICO ADECUADO

	LUTTECKE 1978	MOSHAL 1979	FIELDING 1980
Método estadístico	Descriptivo Prueba Multinomial	Prueba Multinomial Prueba de Wilcoxon grupos no independientes	χ^2 con corrección de Yate
Pacientes ingresados	40	20	60
Pacientes disponibles para análisis al final	39	20	53
Significancia clínica/administrativa	Si	Si	No
Significancia estadística	Si	Si	No

Los resultados obtenidos en los dos primeros estudios, si se toman independientemente se considerarían de significancia clínica ya que favorecen el uso de la Trimebutina, lo cual se acompaña de significancia estadística, sin embargo, en el estudio de Moshal la prueba estadística Multinomial no fue aplicada correctamente dado el tipo de variables empleado.

En el estudio de Fielding no se observaron diferencias significativas en cuanto al resultado con el uso de Trimebutina ó Placebo.

Si se considera si las medidas empleadas para evaluar la eficacia del tratamiento fueron relevantes clínicamente se corroborará lo mencionado en la tabla 7, de que esas mediciones no son clínicamente importantes en el estudio de Luttecke, y son de dudosa repetibilidad en los otros dos estudios con excepción del uso de tiempo de tránsito intestinal de marcadores empleado por Moshal.

Basandose en esto es dudoso que los clínicos, después de evaluar críticamente los artículos presentados, cambiaran su conducta con respecto al tratamiento de SCI con Trimebutina siendo este el motivo para considerar los resultados como no significantes clínica/administrativamente en el estudio de Fielding donde no diferencia fue encontrada, aunque podría conducir a aceptar sesgadamente los resultados positivos en los otros dos estudios.

CAPITULO VII.

AGRUPACION DE LOS RESULTADOS DE TODOS LOS ESTUDIOS.

El aspecto clave cuando se considera el empleo de un meta-análisis es si las mediciones de los resultados son objetivas y consistentes entre los estudios, de tal forma que los estudios puedan ser combinados en una forma no sesgada, a esto se le llama combinabilidad.

Para poder combinar los diferentes estudios debemos tener un estimador común del resultado y, dado que los estudios aquí evaluados tienen como única medición objetiva el tiempo de tránsito intestinal, no es posible el elevar las otras mediciones a ese nivel; por lo tanto, la medición más simple fue elegida como unidad de estimación común, y todos los resultados fueron transformados a "preferencia del paciente".

El criterio empleado para transformar los resultados del estudio de Moshal (1979) fue que si los pacientes habían tenido un tiempo de tránsito intestinal más corto hubiesen preferido el tratamiento con Trimebutina más que con placebo. Para el estudio de Fielding (1980) el criterio de transformación empleado fue de que si los síntomas de los pacientes eran calificados como "mejor" ó "mucho mejor" los sujetos hubieran preferido el tratamiento activo en lugar del placebo.

Con la medida seleccionada como unidad común para la comparación entre los estudios, se calcularon las razones de momios, para los primeros dos estudios basados en muestras dependientes (pareadas), y para el último estudio sobre la técnica de muestras independientes. (Tabla VII)

TABLA VII. TRANSFORMACION DE RESULTADOS A UNA UNIDAD COMUN

ESTUDIO	DATOS ACTUALES	DATOS PARA META-ANALISIS																																										
LUTTECKE	27 de 39 pacientes prefirieron Trimebutina	27 de 39 pacientes prefirieron Trimebutina RAZON DE MOMIOS $27/12 = 2.25$																																										
MOSHAL	Tiempo de tránsito intestinal (mediana) Trimebutina = 25 hs Placebo = 52 hs	12/18 mejoraron ellos hubieran preferido Trimebutina RAZON DE MOMIOS $12/6 = 2.0$																																										
FIELDING	Sintomatologia <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>T</td> <td>P</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mucho mejor</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Misma</td> <td>4</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peor</td> <td>4</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mucho peor</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>No evaluados</td> <td>3</td> <td>2</td> <td></td> </tr> </table>		T	P		Mucho mejor	7	4	6	Misma	4	4		Peor	4	4		Mucho peor	0	0		No evaluados	3	2		<table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>T</td> <td>P</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Mucho mejor</td> <td>13</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Otras</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>21</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>RAZON DE MOMIOS</td> <td colspan="2">$13 \times 8 / 10 \times 8 = 1.2$</td> </tr> </table>		T	P		8	6	Mucho mejor	13	10	Otras	8	8		21	18	RAZON DE MOMIOS	$13 \times 8 / 10 \times 8 = 1.2$	
	T	P																																										
Mucho mejor	7	4	6																																									
Misma	4	4																																										
Peor	4	4																																										
Mucho peor	0	0																																										
No evaluados	3	2																																										
	T	P																																										
	8	6																																										
Mucho mejor	13	10																																										
Otras	8	8																																										
	21	18																																										
RAZON DE MOMIOS	$13 \times 8 / 10 \times 8 = 1.2$																																											

CAPITULO VIII

ANALISIS DE DATOS Y RESULTADOS

La integración de los datos como se encuentran hasta este momento es que la probabilidad de estar mejor, expresada como la preferencia del paciente, con el tratamiento con Trimebutina es como sigue:

- Luttecke (1978): 2.25 veces más probable de preferir Trimebutina que placebo.
- Moshal (1979): 2.0 veces más probable de preferir Trimebutina que placebo.
- Fielding (1980): 1.2 veces más probable de preferir Trimebutina que placebo.

Aunque los resultados, por consenso, son consistentes en favor de la Trimebutina, al llegar a este punto del análisis al pregunta más importante a contestar es (Deben ser combinados los resultados de estos estudios?

Antes de emplear el criterio estadístico para combinar estudios (pruebas de homogeneidad, i.e. Maentel Haenzel; significancia estadística; intervalos de confianza) se debe emplear el juicio basado en el sentido común.

Ya que la calidad de los estudios analizados es pobre, permitiendo la presencia de sesgos, y principalmente debido a la falta de una buena y objetiva medida de resultados como unidad para combinar, decidí el no combinar los resultados.

El combinar estimaciones sesgadas de eficacia terapéutica solamente conducirá a obtener conclusiones sesgadas, ya que el tamaño de la muestra aumenta y el poder de los resultados totales también, reforzando los resultados sesgados, (alta probabilidad de incurrir en errores de tipo I y II).

CAPITULO IX.

CONCLUSIONES

La importancia del meta-análisis es determinar si existen ya respuestas a preguntas importantes de investigación ó si debe ser realizado un nuevo estudio debido a la evidencia insuficiente ó a la mala calidad de la evidencia actualmente existente.

Para este meta-análisis de Trimebutina en el tratamiento de pacientes con SCI, comparando la Trimebutina con placebo fueron encontrados solamente tres estudios clínicos controlados con distribución aleatoria de pacientes a los grupos de tratamiento. Después de la evaluación crítica de los artículos se decidió no completar el meta-análisis por las siguientes razones:

1. MEDIDAS DE LOS RESULTADOS NO OBJETIVAS. Los resultados de todos los estudios tuvieron que ser transformados a una medida muy subjetiva de eficacia, tal como lo es la preferencia del paciente. Esto fue fácilmente hecho en el primer estudio (Luttecke, 1978), sin embargo, para obtener este estimado del segundo estudio (Moshal, 1979) se tuvo que perder alguna información valiosa dado que los datos del tiempo de tránsito intestinal fueron censurados y reportados como <24 hs ó >38 hs. Esto produjo resultados no claros durante la transformación a la unidad de "preferencia del paciente", ya que dos pacientes tenían tiempos reportados en el grupo activo y en el placebo de <24 hs vs <28 hs.

2. COMPARABILIDAD DE TRATAMIENTOS. Sería injusto el comparar resultados de un periodo de tratamiento de tres días contra uno de cuatro semanas y otro de seis meses, aún más cuando en el estudio de Fielding los resultados fueron de un tratamiento combinado que podría ser expresado como la comparación de Trimebutina + dieta alta en fibra contra Placebo + dieta alta en fibra, sabiendo que la dieta alta en fibra por sí misma produce una mejoría en la sintomatología de los pacientes y esta podría ser la razón por la cual no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos en favor de la Trimebutina.

3. REPRESENTATIVIDAD DE SUJETOS. La falta de un criterio estandar, ó de criterios de inclusión/exclusión bien definidos, dificulta la generalizabilidad de los resultados de los diferentes estudios (validez externa). Los sesgos por inclusión de voluntarios puede ser un factor pronóstico importante para la alta proporción de respuestas positivas en los dos primeros estudios, ya que se sabe que aquellos pacientes que acuden como voluntarios a los estudios tienen mayor adherencia al tratamiento, lo cual puede producir una respuesta positiva aún con tratamientos inútiles y placebos.

4. EFICACIA CONTRA EFECTIVIDAD. Mientras los dos primeros estudios fueron dirigidos a determinar la eficacia del tratamiento, incluyendo pacientes que siguieron las indicaciones adecuadamente y bajo condiciones controladas, el tercer estudio estuvo más orientado a la efectividad del tratamiento, ya que no fue asegurada la adherencia de los pacientes al tratamiento, aunque si fue reportada en cuanto al número de pacientes que si completaron el tratamiento. Esta diferencia puede explicar el porque los resultados fueron disimiles con respecto a los primeros estudios. Fielding falló también al reportar el seguimiento de los pacientes ingresados al estudio, ya que de sus tablas solamente es posible identificar 51 sujetos aunque el reporta 53 completos de seguimiento, sin explicarse donde se encuentran los dos sujetos mencionados.

Es importante el mencionar la alta proporción de efectos colaterales observados en los estudios de Luttecke (26%, siendo necesario el eliminar a un paciente del estudio debido a estos efectos adversos) y del estudio de Fielding (42% de los pacientes en el grupo de tratamiento tuvieron efectos adversos comparados con sólo el 17.5% en el grupo placebo, siendo también excluidos un paciente en el grupo activo y otro en el placebo).

Con bases en estos resultados y debilidades metodológicas de los estudios, es importante notar que los procedimientos meta-analiticos fueron útiles para concluir que la respuesta a la pregunta de investigación de si la Trimebutina es eficaz para el tratamiento de pacientes con SCI (esto significa que produce más beneficio que daño), permanece sin una respuesta adecuada y, por lo tanto, se sugiere realizar un estudio clinico aleatorio con metodologia adecuada para evaluar la eficacia de este medicamento en este grupo de pacientes, de tal forma que sea posible el contestar las preguntas secundarias de si su eficacia es mayor en los pacientes considerados como "colitis espástica" ó en los que se consideran como con "diarrea nerviosa".

CAPITULO X.

REFERENCIAS.

- Almy, T.P; Tolin, M.
Alterations in colonic function in man under stress:
Experimental production of changes simulating the
"irritable colon".
Gastroenterology, 1947; 8:616-626.
- Armitage, P.
Controversies and achievements in clinical trials.
Controlled Clinical Trials, 1984; 5:67-72.
- Barsky, A.J.
Investigating the psychological aspects of Irritable
Bowel Syndrome.
Gastroenterology, 1987;93: 802-e.
- Bentley, S.J; Pearson, D.J; Rix, K.B.
Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome.
Lancet, 1983; 11: 295-297.
- Hockus, H.L; Bauk, J; Wilkinson, S.A.
Neurogenic mucous colitis.
Am. J. Med. Sci., 1928; 176: 813-829.
- Brody, H.
The lie that heals: the ethics of giving placebos.
Ann. Int. Med. 1982; 97: 112-118.
- Brogribb, A.J.M.
Treatment of symptomatic diverticular disease with a
high fibre diet.
Lancet, 1977; 1: 664-666.
- Brown, Jr, B.W.
Statistical controversies in the design of clinical
trials -some personal views.
Controlled Clinical Trials, 1980; 1: 13-27.
- Byar, D.P; Simon, R.M; Friedewals, W.T; Schlesselman, J.J;
Demets; Ellenberg, J.H; Gail, M.H; Ware, J.H.
Randomized Clinical Trials. Perspectives on some recent
ideas.
N.Engl.J.Med. 1982; 306: 1332-1337.

- Cann, P.A; Read, N.W; Holdsworth, C.D.
 What is the benefit of coarse wheat bran in patients with irritable bowel syndrome.
 Gut, 1984a; 25: 168-173.
- Cann, P.A; Read, N.W; Holdsworth, D.P. et al.
 Role of loperamide in management of irritable bowel syndrome.
 Dig. Dis. Sci. 1984b; 29: 239-242.
- Chaudhary, N.A; Truelove, S.C.
 Human colonic motility: A comparative study of normal subjects, patients with ulcerative colitis and patients with the irritable colon syndrome.
 Gastroenterology, 1981; 40: 1-38.
- Chaudhary, N.A; Truelove, S.C.
 The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases.
 Quarterly J.Med., 1982; 31 (123): 307-322.
- Chowdhury, A.R; Dinoso, V.P; Lorber, D.H.
 Characterization of a hyperactive segment at the rectosigmoid junction.
 Gastroenterology, 1976; 71: 584-588.
- Christensen, J.
 The control of gastrointestinal movements: Some old and new views.
 N.Engl.J.Med., 1971; 285: 85-98.
- Christiansen, U.L.
 Long term prognosis in children with recurrent abdominal pain.
 Arch. Dis. Child, 1975; 50: 110-114.
- Cook, I.J; van Eeden A; Collins, S.M.
 Patients with Irritable Bowel Syndrome have greater pain tolerance than normal subjects.
 Gastroenterology, 1987; 93: 727-731
- Collins, S.M.
 Recent advances in Pharmacotherapy. The irritable bowel syndrome.
 CMAJ, 1988; 138: 309-315.
- Connel, A.M; Jones, F.A; Rowlands, E.N.
 Motility of the pelvic colon. IV. Abdominal pain associated with hypermotility after meals.
 Gut, 1985; 8: 105-112.

- DeLuca, V.A. Jr.
Dietary fiber supplementation for the treatment of functional constipation.
Am.J.Proctol.Gastroenterol & Colon & Rectal Surgery, 1984; April: 7-8.
- DerSimonian, R; Charette, L.J; McPeck, B; Mosteller, F.
Reporting on methods in clinical trials.
N.Engl.J.Med. 1982; 306: 1332-1337.
- DeSilva, R.A; Hennekens, C.H; Lown, B; Casscells, W.
Lignocaine prophylaxis in acute myocardial infarction: An evaluation of Randomized Trials.
Lancet, 1981; 855-858.
- Detsky, A.S; Sackett, D.L.
Establishing therapeutic equivalency. What is a clinically significant difference?
Arch. Int. Med. 1986; 146: 861-862.
- Dotevall, G; Svedlund, J; Sjodin, I.
Symptoms in irritable bowel syndrome.
Scand. J. Gastroenterol. (Suppl), 1982; 78: 16-19.
- Drossman, D.A.
Diagnosis of the irritable bowel syndrome.
Ann. Int. Med. 1979; 90(3): 431-432.
- Drossman, D.A.
Diagnosis of the irritable bowel syndrome. A simple solution?
Gastroenterology, 1984; 87: 224-225.
- Drossman, D.A; Sandler, R.S; McKee, D.C; Lovitz, A.J.
Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction.
Gastroenterology, 1982; 83: 529-534.
- Eisenberg, J.M.
Sociologic influences on decision-making by clinicians.
Ann. Intern. Med., 1979; 90: 957-964.
- Elliot, P.R; Lennard-Jones, J.E; Bartram, C.I; Swarbrick, E.T; Williams, C.B; Dawson, A.M; Thomas, B.M; Morson, B.C.
Colonoscopic diagnosis of minimal change colitis in patients with normal sigmoidoscopy and normal air-contrast barium enema.
Lancet, 1982; March 20: 650-651.
- Eslar, M.D; Goulston, K.J.
Levels of anxiety in colonic disorders.
N.Engl.J.Med., 1973; 288: 18-20.

- Ewerth, S; Ahlberg, J; Holmstrom, B; et al.
Influence on symptoms and transit time of V1 Sibilin R in diverticular disease.
Acta Chir Scand, 1980; 500(Suppl): 49-50.
- Feinstein, A.R.
Scientific methodology in clinical medicine. IV. Acquisition of clinical data.
Ann. Int. Med., 1964; 61: 1162-1193.
- Feinstein, A.R.
Clinical Biostatistics. XLVI. What are the criteria for criteria?
Clin. Pharm. & Ther., 1979; 25: 108-116.
- Fielding, J.F.
Double Blind Trial of Trimebutine in the Irritable Bowel Syndrome.
Ir. Med. J. 1980; 73(10): 377-379.
- Frexinos, J; Fioramonti, J; Bueno, L.
Effect of trimebutine on colonic myoelectrical activity in IBS patients.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1985; 28: 181-185.
- Friedenwald, J; Feldman, M; Rosenthal, L.J.
Mucous colitis: Observations in 500 cases.
Ann. Int. Med., 1929; 11: 521-545.
- Galeone, M; Stock, F; Moise, F; Cacioli, D; Benazzi, E; Riva, A.
Valutazione clinica e instrumentale per manometria colonica multipla di tiropramide, trimebutina ed ottilonio bromuro in pazienti con colon irritabile: I. Somministrazione in dose singola i.v.
Pharmacotherapeutica, 1986; 4: 445-456.
- Gelber, R.D; Goldhirsch, A.
The concept of an overview of cancer clinical trials with special emphasis on early breast cancer.
J. Clin. Oncol. 1986; 4: 1696-1703.
- Gent, M.
Planning and evaluation of Clinical Trials in Thromboembolic Disease.
Serono International Symposium on Platelets and Thrombosis, Milan, Italy, May 14-15, 1976.
- Gent, M.
Single studies and overview analysis: Is aspirin of value in cerebral ischemia?
Stroke, 1987; 18: 541-544.

- Gent, M; Roberts, R.S.
A Meta-analysis of the studies of dihydroergotamine plus heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis.
Chest, 1986; 89 (Suppl): 3868-4008.
- Genton, E; Gent, M; Hirsh, J; Harker, L.A.
Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease.
N. Engl. J. Med., 1975; 293: 1174-1178.
- Glass, G.V.
Integrating findings: The Meta-Analysis of Research.
Review of Research in Education, 1977; 5: 351-379.
- Goldhaber, S.Z; Buring, J.E; Lipnick, R.J; Hennekens, C.H.
Pooled Analyses of Randomized Trials of Streptokinase and Heparin in Phlebographically Documented Acute Deep Venous Thrombosis.
Amer. J. Med., 1984; 76: 393-397.
- Goldberg, D.
Identifying psychiatric illness among general medical patients.
Br. Med. J. 1985; 291: 161-162.
- Goldin, B.R; Swenson, L; Dwyer, J; Sexton, M; Gorbach, S.J.
Effect of diet and Lactobacillus acidophilus supplements on human fecal bacterial enzymes.
J. Nat. Cancer Inst., 1980; 64: 255-261.
- Goldman, L; Feinstein, A.R.
Anticoagulants and Myocardial Infarction. the problems of Pooling, Drowning and Floating.
Ann. Intern. Med, 1979; 90: 92-94.
- Goulston, K.
Clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome.
Med. J. Aust., 1972; 1: 1122-1125.
- Graham, D.Y; Mosher, S.E; Estes, M.
The effect of bran on bowel function in constipation.
Am. J. Gastroenterol. 1982; 77: 599-603.
- Greenwald, A.G.
Consequences of Prejudice Against the Null Hypothesis.
Psychol. Bull., 1975; 82: 1-20.
- Harvey, R.F; Read, A.E.
Effect of cholecystokinin on colonic motility and symptoms in patients with the irritable bowel syndrome.
Lancet, 1973; 1: 1-3.

- Harvey, R.F; Salih, S.Y; Read, A.E.
Organic and functional disorders in 2000
gastroenterology out-patients.
Lancet, 1983; I: 832-834.
- Hawkins, C.F; Cockel, R.
The prognosis and risk of missing malignant disease in
patients with unexplained and functional diarrhoea.
Gut, 1971; 12: 208-211.
- Hill, A.B.
The Clinical Trial.
N. Engl. J. Med. 1952; 247: 113-119.
- Hill, O.W; Blendis, L.
Physical and psychological evaluation of "non-organic"
abdominal pain.
Gut, 1987; 8: 221-229.
- Hodgson, W.J.
The placebo effect: Is it important in diverticular
disease?
Am. J. Gastroenterol., 1977; 87: 157-162.
- Hogston, P.
Irritable bowel syndrome as a cause of chronic painin
women attending a gynaecology clinic.
Br. Med. J. 1987; 294: 934-935.
- Holdstock, D.J; Misiewicz, J.J.; Waller, S.L.
Observations on the mechanism of abdominal pain.
Gut, 1969; 10: 19-31.
- Holmes, K.M; Salter, R.H.
Irritable bowel syndrome -a safe diagnosis?
Br. Med. J., 1982; 285: 1533-1534.
- Hunt, R.H; Dilawari, J.B; Misiewicz, J.J.
The effect of intravenous prostalgalandin F2 and E2 on the
motility of the sigmoid colon.
Gut, 1975; 16: 47-49.
- Hurst, A.F; Oxon, D.M.
The unhappy colon.
Lancet, 1935; 228: 1483-1487.
- Hyland, J.M.P; Dorby, C.F; Hammond, P; Taylor, J.
Myoelectrical activity of the sigmoid colon in patients
with diverticular disease and the irritable colon
syndrome suffering from diarrhoea.
Digestion, 1980; 20: 293-299.

- Jessurum, J; Yardley, J.H.
 Microscopic and collagenous colitis: Different names for the same condition?
 Gastroenterology, 1988; 91: 1583-1584.
- Johnsen, R; Koster Jacobsen, B; Helge Forde, O.
 Associations between symptoms of irritable colon and psychological and social conditions and lifestyles.
 Br. Med. J., 1988; 292: 1633-1635.
- Jones, V.A; McLaughlan, P; Shorthouse, M; Workman, E; Hunter, J.O.
 Food intolerance: A major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome.
 Lancet, 1982; ii: 1115-1117.
- Jones, V.A; Shorthouse, M; Workman, E; Hunter, J.O.
 Food intolerance and the irritable bowel.
 Lancet, 1983; ii: 633-634.
- Jordan, S.M; Kiefer, E.D.
 Irritable colon.
 JAMA, 1929; 93: 592-595.
- Kelsey, J.L.
 A review of research and effects of fiber intake on man.
 J. Clin. Nutr. 1978; 31: 142-158.
- Kinch, D.E.
 Pooling the results of independent studies: An assessment of dihydroergotamine in the prophylaxis of deep vein thrombosis.
 Thesis for the Degree of Master of Science. McMaster University. 1986.
- Kingham, J.G.C; Brown, R; Colson, R; Clark, M.L.
 Jejunal motility in patients with functional abdominal pain.
 Gut, 1984; 25: 375-380.
- Kirshner, J.B; Palmer, W.L.
 The irritable colon.
 Gastroenterology, 1958; 34: 481-501.
- Kirsner, J.B.
 The Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review and Ethical Considerations.
 Arch. Intern. Med., 1981; 141: 635-639.
- Kock, N.G; Halton, L; Leandroer, L.
 A study of the motility in different parts of the human colon. Resting activity, response to feeding and to prostigmine.
 Scand. J. Gastroenterol., 1968; 3: 163-169.

- Kruis, W; Thieme, Ch; Weinszierl, M; Schussler, P; Holl, J; Paulus, W.
A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease.
Gastroenterology, 1984; 87: 1-7.
- Kullman, G; Fielding, J.F.
Rectal distensibility in the irritable bowel syndrome.
Ir. Med. J. 1981; 74: 140-142.
- Kumar, D; Wingate, D.L.
The irritable bowel syndrome: A paroxysmal motor disorder.
Lancet, 1985; 11: 973-977.
- Kyosola, K; Pentilla, O; Salaspuro, A.M.
Rectal mucosal adrenergic innervation and enterochromaffin cells in ulcerative colitis and irritable colon.
Scand. J. Gastroenterol., 1977; 12: 363-367.
- Labastida-Muñoz, H.
Colon Irritable.
Rev. Gastroent. Mex., 1982; 47: 23-29.
- Latimer, P; Sarna, S; Campbell, D; Latimer, M; Waterfall, W; Daniel, E.E.
Colonic motor and myoelectrical activity: A comparative study of normal subjects, psychoneurotic patients, and patients with irritable bowel syndrome.
Gastroenterology, 1981; 80: 893-901.
- Lisker, R; Aguilar, L; Zavala, C.
Intestinal lactase deficiency and milk drinking capacity in the adult.
Am. J. Clin. Nutr. 1978; 31: 1499-1503.
- Longstreth, G.F; Fox, D.D; Youkeles, L; et al.
Psyllium therapy in the irritable bowel syndrome.
Ann. Intern. Med. 1981; 95: 53-58.
- Lumsden, K; Chaudhary, N.A; Truelove, S.C.
The irritable colon syndrome.
Clin. Radiol., 1983; 14: 54-63.
- Luttecke, K.
A trial of Trimebutine in Spastic Colon.
J. Int. Med. Res., 1978; 6: 88-88.
- MacDonald, A.J; Bouchier, I.A.D.
Non-organic gastrointestinal illness: A medical and psychiatric study.
Br. J. Psychiat., 1980; 136: 276-283.

- Malavaud, A.
Essai de la trimebutine dans la reprise du transit digestif en chirurgie abdominale.
Anesth Anal Rean, 1972; 29: 65-69.
- Manning, A.P; Heaton, K.W; Harvey, T. F; et al.
Wheat fibre and the irritable bowel syndrome.
Lancet, 1977; 2: 417-418.
- Manning, A.P; Thompson, W.G; Heaton, K.W; Morris, A.F.
Towards positive diagnosis of the irritable bowel.
Br. Med. J., 1978; 2: 653-654.
- Milo, R.
Use of the peripheral dopamine antagonist, domperidone, in the management of gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome.
Curr. Med. Res. Op. 1980; 8: 577-583.
- Mold, J.W; Stein, H.F.
The cascade effect in the clinical care of patients.
N. Engl.J. Med. 1986; 314: 512-514.
- Moriarty, K.J; Dawson, A.M.
Functional abdominal pain; further evidence that whole gut is affected.
Br. Med. J., 1982; 284: 1670-1672.
- Mortensen, P.B; Andersen, J.R; Arffmann, S; Krag, E.
Short-chain fatty acids and the irritable bowel syndrome: The effect of wheat bran.
Scand. J. Gastroenterol., 1987; 22: 185-192.
- Moshal, M.G; Herron, M.
A Clinical Trial of Trimebutine (Mebutin) in Spastic Colon.
J. Int. Med. Res.1978; 7: 231-234.
- Muller-Lissner, S.A.
Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta-analysis.
Br. Med. J., 1988; 298: 615-617.
- Murrell, T.G; Waugel, A.G; Deller, D.J.
Intestinal motility in man. IV. Effect of serotonin on intestinal motility in subjects with diarrhoea and constipation.
Gastroenterology, 1966; 51: 656-663.
- National Institutes of Health: report to the Congress of the United States of the National Commission on Digestive Diseases: Volume I. 1979; (U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Bethesda, Md.)

- Newcomber, A.D; McGill, D.B.
Irritable bowel syndrome. Role of lactase deficiency.
Mayo Clinic Proc., 1983a; 58: 339-341.
- Newcomber, A.D; Park, H.D; O'Brien, P.C; McGill, D.B.
Response of patients with irritable bowel syndrome and
lactase deficiency using unfermented acidophilus milk.
Am. J. Clin. Nutr. 1983b; 38: 257-263.
- Ornstein, M.H; Littlewood, E.R; Baird, M; et al.
Are fibre supplements really necessary in diverticular
disease of the colon? A controlled clinical trial.
Br. Med. J. 1981; 282: 1053-1056.
- Painter, N.S; Truelove, S.C.
Intraluminal pressure patterns in diverticulosis of the
colon. Part II: The effect of morphine.
Gut, 1984; 5: 207-213.
- Peto, R; Parish, S.A.
Detailed Overview of the Six Randomised Trials of the
Effects of Aspirin on the Odds of Reinfarction and/or
Death Among MI patients.
In: Supplemental Comments on the Proposed Monograph for
O.T.C. Internal Analgesic, Antipyretic, and
Antirheumatic Drug Products. Aspirin and Cardiovascular
Disease. Sterling Drug, Inc. 1983.
- Peto, R; Pike, M.C; Armitage, P; Breslow, N.E; Cox, D.R;
Howard, S.V; Mantel, N; McPherson, K; Peto, J; Smith, P.G.
Design and analysis of randomized clinical trials
requiring prolonged observation of each patient: I.
Introduction and design.
Br. J. Cancer, 1976; 34: 585-612.
- Peto, R; Pike, M.C; Armitage, P; Breslow, N.E; Cox, D.R;
Howard, S.V; Mantel, N; McPherson, K; Peto, J; Smith, P.G.
Design and analysis of randomized clinical trials
requiring prolonged observation of each patient. II.
Analysis and examples.
Br. J. Cancer, 1977; 35: 1-39.
- Pocock, S.J; Simon, R.
Sequential treatment and assignment with balancing for
prognostic factors in the controlled clinical trials.
Biometrics, 1975; 31: 103-115.
- Read, M.W; Read, N.W; Barber, D.C; et al.
Effects of loperamide on anal sphincter function in
patients complaining of chronic diarrhea with
fecal incontinence and urgency.
Dig. Dis. Sci., 1984; 29: 239-242.

- Ritchie, J.
Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome.
Gut, 1973; 14: 125-132.
- Ritchie, J. A; Truelove, S.C.
Treatment of irritable bowel syndrome with lorazepam butylbromide and isbagula husk.
Br. Med. J. 1979; 1: 376-378.
- Ritchie, J.A; Truelove, S.C.
Comparison of various treatments for irritable bowel syndrome.
Br. Med. J. 1980; 281: 1317-1319.
- Rosenthal, R.
Meta-analytical Procedures for Social Research.
Sage Publications, Beverly Hills, California. 1984.
- Ryle, J.A.
Chronic spasmodic affections of the colon and the diseases which they simulate.
Lancet, 1926; 11: 1115-1119.
- Sackett, D.L.
Design, Measurement and Analysis in Clinical Trials.
In: Hirsh, J; Cade, J.F; Gallus, A.S. and Schonbaum, E (Eds), Platelets, Drugs and Thrombosis. Karger, Basel, 1972.
- Sackett, D.L; Haynes, R.B; Tugwell, P.
Clinical Epidemiology. 1985; Little, Brown and Company, Boston/Toronto.
- Sacks, H.S; Herrier, J; Dinah Reitman, M.A; Ancona-Berk, V.A; Chalmers, T.
Meta-analysis of randomized controlled trials.
N. Engl. J. Med. 1987; 155: 169-169.
- Sanderson, I.R; Boyle, S; Williams, C.B; Walker-Smith, J.A.
Histological abnormalities in biopsies from macroscopically normal colonoscopies.
Arch. Dis. Child. 1986; 61: 274-277.
- Sandler, R.S; Drossman, D.A; Nathan, H.P; McKee, D.C.
Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction.
Gastroenterology, 1984; 87: 314-318.
- Schwarz, U; Schmutz, J; Berner, U; Conen, D.
Darmparasitose bei "colon irritable".
Schweiz med. Wschr., 1985; 115: 476-478.

- Sciarretta, G; Giacobazzi, G; verri, A; Zanitaro, P; Garuti, G; Malaguti, P.
Hydrogen breath test quantification and clinical correlation of lactose malabsorption in adult irritable bowel syndrome and ulcerative colitis.
Dig. Dis. Sci., 1984; 29: 1088-1104.
- Segal, I; Walker, A.R.P
The irritable bowel syndrome in the black community.
S. Afr. Med. J., 1984; 1: 107-108.
- Silverblatt, F.J.
Clinical trials and statistical rigor.-Are the benefits necessarily worth the cost?
J. Infect. Dis. 1987; 155: 168-169.
- Snape, W.J; Carlson, G.M; Matarazzo, S.A; Cohen, S
Evidence that abnormal myoelectrical activity produces colonic motor dysfunction in the irritable bowel syndrome.
Gastroenterology, 1977; 72: 383-387.
- Soltoff, J.I; Gudmand-Hoyer, E; Kreg, B; et al
Wheat fibre and the irritable bowel syndrome.
Lancet, 1976; 1: 270-272.
- Stampfer, M.J; Goldhaber, S.Z; Yusuf, S; Peto, R; Hennekens, C.H.
Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction. Pooled results from randomized trials.
N. Engl. J. Med. 1982; 307(19): 1180-1182.
- Strube, M.J; Hartmann, D.P
Meta-Analysis: Techniques, applications and functions.
J. Consult. Clin. Psychol. 1983; 51: 14-27.
- Strom, B.L; Miettinen, O.S; Melmon, K.L.
Post-marketing studies of drug efficacy: How?
Am. J. Med. 1984; 77: 703-708.
- Strom, B.L; Melmon, K.L; Miettinen, O.S.
Post-marketing studies of drug efficacy: Why?
Am. J. Med. 1985; 78: 475-480.
- Sullivan, M.D; Cohen,S; Snape, W.J.Jr.
Colonic myoelectrical activity in irritable bowel syndrome; Effect of eating and anticholinergics.
N. Engl. J. Med. 1978; 298: 878-883.
- Svedlund, J; Sjodin, J; Ottosson, J.O; et al
Controlled study of psychotherapy in irritable bowel syndrome.
Lancet, 1983; 2: 589-591.

- Svedlund, J; Sjodin, I; Dotevall, G; Gillberg, R.
Upper gastrointestinal and mental symptoms in the irritable bowel syndrome.
Scand. J. Gastroenterol., 1985; 20: 595-801.
- Svendens, J.H; Munck, L.K; Andersen, J.R.
Irritable bowel syndrome prognosis and diagnostic safety. A five-year follow-up study.
Scand. J. Gastroenterol., 1985; 20: 415-418.
- Swarbrick, E.T; Bat, L; Hegarty, J.E; Williams, C.B; Dawson, A.M.
Site of pain from the irritable bowel.
Lancet, 1980; 11: 443-448.
- Switz, D.M.
What the gastroenterologist does all day. A survey of a state society's practice.
Gastroenterology, 1978; 70: 1048-1050.
- Talley, N.J; Fung, L.H; Gilligan, I.J; McNeil, B; Piper, D.W.
Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. A case-control study.
Gastroenterology, 1988; 90: 888-892.
- Taylor, J; Dorby, C.F; Hammond, P.
Comparison of rectosigmoid myoelectrical activity in the irritable colon syndrome during relapses and remissions.
Gut, 1978; 19: 923-929.
- Thompson, W.G.
Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease.
Gut, 1984; 25: 1089-1092.
- Thompson, W.G.
Progress report. The irritable bowel.
Gut, 1984; 25: 305-320.
- Thompson, W.G.
A strategy for management of the irritable bowel.
Am. J. Gastroenterol., 1988; 81: 95-100.
- Thompson, W.G; Heaton, K.W.
Functional bowel disorders in apparently healthy people.
Gastroenterology, 1980; 79: 282-288.
- Treacher, D.F; Chapman, J.R; Nolan, D.J; Jewell, D.P.
Irritable bowel syndrome: Is a barium enema necessary?
Clin. Radiol., 1988; 37: 87-88.

- Truelove, S.C.
Movements of the large intestine.
Physiol. rev., 1968; 46: 457-512.
- Tugwell, P; Bennett, K; Gent, M.
Methotrexate in Rheumatoid Arthritis.
Ann. Intern. Med. 1985; 78: 475-480.
- Tumulty, P.A.
The approach to patients with functional disorders.
N. Engl. J. Med., 1980; 263: 123-128.
- Urias-Moctezuma, M; Castro, B; Leon, G; Guerra, L.
Trimebutine en el tratamiento del colon irritable.
Investigacion Medica Internacional, 1977; 4: 71
- Vernia, P; Latella, G; Magliocca, F.M; Mancuso, G; Caprilli, R.
Seeking clues for a positive diagnosis of the irritable bowel syndrome.
J. Clin. Pharmacol, 1987; 184-193.
- Waller, S.L; Misiewicz, J.J.
Prognosis in the irritable bowel syndrome. A prospective study.
Lancet, 1989; 11: 753-756.
- Waller, S.L; Misiewicz, J.J.
Colonic motility in constipation or diarrhoea.
Scand. J. Gastroenterol., 1972; 7: 93-98.
- Wangel, A.G; Deller, D.J.
Intestinal motility in man. III. Mechanisms of constipation and diarrhoea with particular reference to the irritable bowel syndrome.
Gastroenterology, 1985; 48: 89-84.
- Weirich, J.
The treatment of diverticular disease.
Scand. J. Gastroenterol, 1982 (Suppl. 79); 128-129.
- Welgan, P.
The effect of stress on colon motor and electrical activity in irritable bowel syndrome.
Psycho. Med. 1985; 47: 139-149.
- White, W.M.
A study of 80 cases of membranous colitis.
Lancet, 1905; 11: 1229-1235.

White, B.V; Jones, C.M.

Mucous colitis: A delineation of the syndrome with certain observations on its mechanism and on the role of emotional tension as a precipitating factor.
Ann. Int. Med., 1940; 14: 854-872.

Whitehead, W.E; Engel, B.T; Schuster, M.M.

Irritable bowel syndrome; Physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients.
Dig. Dis. Sci., 1980; 25: 404-413.

Whorwell, P.J; McCallum, M; Creed, F.H; Roberts, C.T.

Non-colonic features of irritable bowel syndrome.
Gut, 1986; 27: 37-40.

Zelen, M.

The analyses of several 2x2 contingency tables.
Biometrika, 1983; 58: 129-137.