

## Trabajo Fin de Grado

Papel de los antidepresivos en la patología  
digestiva.

Role of antidepressants in gastrointestinal  
disorders.

### **Autor**

María Aguado Agudo (6º Grado Medicina)

### **Director**

Prof. Juan J. Sebastián Domingo  
(Hospital Royo Villanova)

Facultad de medicina

Curso 2018-2019

## ÍNDICE

○ <b>Resumen y palabras clave.....</b>	<b>3</b>
○ <b>Introducción.....</b>	<b>13</b>
▪ Trastornos Funcionales Digestivos.....	5
▪ Puente entre trastornos digestivos y depresión.....	6
▪ Antidepresivos.....	9
▪ Serotonina y los dos cerebros.....	12
▪ Trastornos digestivos, depresión y Sistema Inmune.....	13
○ <b>Objetivo y descripción.....</b>	<b>14</b>
○ <b>Material y métodos.....</b>	<b>15</b>
○ <b>Resultados.....</b>	<b>28</b>
▪ Antidepresivos y antinocicepción.....	23
▪ Antidepresivos y antiinflamación.....	28
○ <b>Discusión.....</b>	<b>31</b>
○ <b>Conclusiones.....</b>	<b>32</b>
○ <b>Bibliografía.....</b>	<b>35</b>
○ <b>Anexos.....</b>	<b>40</b>

## RESUMEN

Los fármacos antidepresivos inhibidores de la recaptación de aminas (tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores selectivos de noradrenalina y serotonina) han demostrado eficacia clínica en algunos pacientes con Trastornos Funcionales Digestivos y Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Esto se debe a sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central y sobre el Sistema Inmune. Gran parte de los Trastornos Funcionales Digestivos cursan con dolor invalidante y crónico, sobre todo el Síndrome del Intestino Irritable y la Dispepsia Funcional de tipo dolor epigástrico. En ellos, se ha observado una reducción significativa del dolor tras el tratamiento con estos fármacos por sus efectos neuromoduladores y antinociceptivos. Por otra parte, diversos estudios han demostrado que dichos fármacos pueden determinar una disminución de citoquinas proinflamatorias en pacientes con enfermedad inflamatoria, en especial con Colitis Ulcerosa, lo que pone en evidencia el posible efecto antiinflamatorio de estos fármacos. Además, cabe destacar que ambos tipos de trastornos suelen cursar con comorbilidades como depresión y ansiedad, que, a su vez, parecen mejorar con el curso del tratamiento antidepresivo.

En este Trabajo Fin de Grado se revisan las evidencias más destacadas acerca de los mecanismos de acción de los diferentes antidepresivos, en relación con sus efectos neuromoduladores-antinociceptivos, que han demostrado utilidad en algunos Trastornos Funcionales Digestivos y antiinflamatorios, que ayudan en el control sintomático de algunos pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**Palabras clave:** Antidepresivos. Serotonina. Trastornos Funcionales Digestivos. Síndrome del Intestino Irritable. Dispepsia Funcional. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Colitis Ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Interleucinas.

## ABSTRACT

The antidepressant drugs of amine reuptake inhibitors (tricyclics, selective serotonin reuptake inhibitors and selective inhibitors of noradrenaline and serotonin) have been clinical signs in some patients with digestive disorders and inflammatory bowel disease. This is due to its effects on the central nervous system and on the immune system. A large part of functional digestive disorders is characterized by disabling and chronic pain, especially irritable bowel syndrome and functional dyspepsia of the epigastric pain type. In them, we have observed a significant reduction in pain through treatment with these drugs due to their neuromodulatory and antinociceptive effects. On the other hand, several studies have shown that these drugs can determine a decrease in proinflammatory cytokines in patients with inflammatory disease, especially with ulcerative colitis, which highlights the possible anti-inflammatory effect of these drugs. In addition, it should be noted that both types of disorders tend to have comorbidities such as depression and anxiety, which, these disorders seem to improve with the course of treatment with antidepressants.

In this final project, the most outstanding evidences about the mechanisms of action of the different antidepressants are reviewed, in relation to their neuromodulatory-antinociceptive effects, which have been useful in the disorders of the digestive function and anti-inflammatories, which have in the Symptomatic control of some patients with inflammatory bowel disease.

**Key words:** Antidepressive Agents. Serotonin. Functional Gastrointestinal Disorders. Irritable Bowel Syndrome. Functional Dyspepsia. Inflammatory Bowel Diseases. Colitis Ulcerative. Crohn Disease. Interleukins.

# INTRODUCCIÓN

## 1. TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) son unos síndromes de etiología desconocida y patogenia multifactorial que se caracterizan por manifestarse por una combinación variable de síntomas crónicos o recidivantes, referidos al tracto digestivo, vesícula o vías biliares, y se supone que son provocados por anomalías de la motilidad digestiva y su coordinación, o bien de la sensibilidad visceral periférica o de su modulación central (1,2).

En el concepto actual, «funcional» se contrapone a «orgánico», es decir, los TFD no pueden explicarse por anomalías o lesiones estructurales o bioquímicas concretas. La causa subyacente de los TFD está aun por ser dilucidada pero, probablemente, contribuyen al dolor la combinación de hipersensibilidad visceral, alteración en la inmunidad y alteración en el procesamiento central del dolor (1,2).

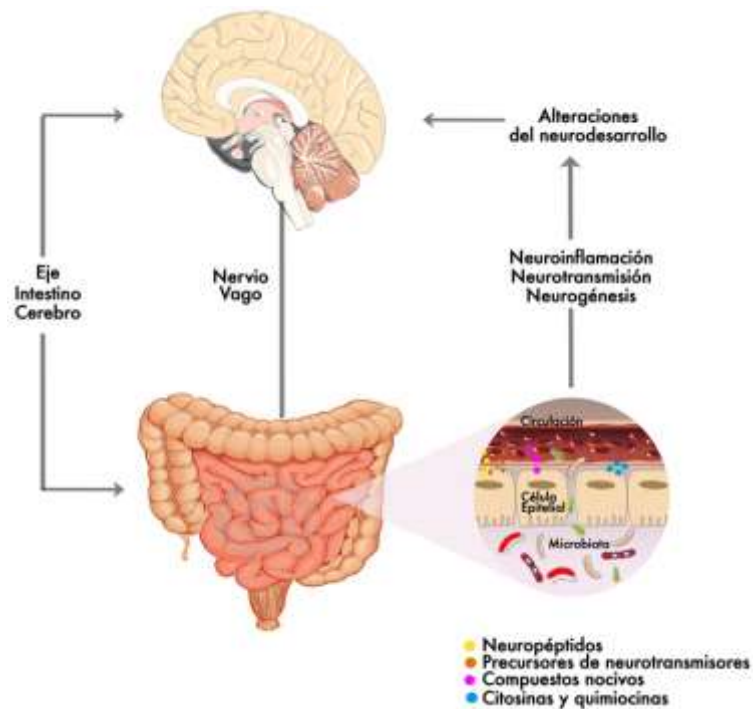
Su expresión clínica es heterogénea, depende de la parte del tubo digestivo involucrada y además puede modificarse en el tiempo. Su prevalencia es alta; oscila entre el 20-27% en la consulta externa hospitalaria y el 29-48% en la consulta extrahospitalaria pública o privada, por lo que producen una importante repercusión económica, así como en la vida laboral de los sujetos (1).

El concepto del eje cerebro-intestino, enfatizando la interacción en niveles sensoriales, motores y neuroendocrinos entre el cerebro y el intestino, ha provisto un paradigma útil para abarcar estos factores diversos. Existe una relación muy estrecha con la parte psicológica: nuestra conducta, pensamientos, sentimientos y emociones interaccionan con nuestro aparato digestivo. Cuando no gestionamos bien una parte, la otra se ve afectada, y viceversa. A su vez, tenemos que saber que no sólo somos seres racionales, sino también seres emocionales, y nuestro cerebro está programado para reaccionar siempre con una respuesta emocional y es imprescindible tenerlo en cuenta en los TFD. Además, el modo en el que un paciente gestiona psicológicamente su trastorno digestivo puede convertirse en un círculo vicioso que se retroalimenta. Por ello, será fundamental tener en cuenta el puente entre la Medicina y la Psicología para tratar estos TFD (1,3,4).

El tratamiento de estos TFD requiere una evaluación individual, en cada paciente en particular, consensuando con ellos su tratamiento. Será fundamental establecer una psicoterapia de aceptación y compromiso (ACT) por parte de estos.

El objetivo primordial del tratamiento es ayudar al paciente a comprender la naturaleza de su problema, a la vez que acepten sus síntomas, atenuar la intensidad de los mismos y lograr con ello una mejora en la calidad de vida (1,5).

Desde 2016, los TFD se clasifican en 8 grandes categorías, siguiendo la Clasificación de Roma IV (6; Anexo 1).



**Figura 1:** Esquema eje intestino-cerebro.

## **2. PUENTE ENTRE LOS TRASTORNOS DIGESTIVOS Y DEPRESIÓN**

La depresión es, todavía, una enfermedad con muchas incógnitas en cuanto a sus causas, su tratamiento y su proceso de recuperación. Por ello, numerosos estudios han tratado de analizar en detalle qué es lo que afecta a nuestro cerebro para provocar esta enfermedad. Algunos de estos estudios han concluido que una de las claves de la depresión está en el aparato digestivo (7).

Nuestro tracto gastrointestinal está regulado por dos sistemas. A nivel externo, por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), que se subdivide en Sistema Nervioso Simpático y Sistema Nervioso Parasimpático. Mientras que, a nivel interno, está regulado por el Sistema Nervioso Entérico (SNE).

Este último es el que conocemos como “segundo cerebro” o “cerebro intestinal” y está constituido por más de 100 millones de neuronas. Se encuentra en las capas de tejido que revisten todo el tubo digestivo y está formado por dos plexos: plexo mientérico, o de “Auerbach”, y plexo

submucoso, o de “Meissner”. Estos plexos responden a las influencias del SNA y su acción va a estar dirigida, sobre todo, a aumentar el peristaltismo y la secreción.

Actualmente, el Sistema Nervioso Entérico constituye el centro de numerosos estudios que intentan dilucidar qué relación tiene ese “cerebro intestinal” con nuestro estado de ánimo y nuestro comportamiento (7).

Durante mucho tiempo, se ha considerado que la depresión contribuía a provocar trastornos en nuestro organismo, tales como el Síndrome de Intestino Irritable, dispepsia o estreñimiento funcional, entre otros. Sin embargo, hoy en día, nuevas evidencias muestran que la relación podría ser recíproca, y que lo que ocurre en nuestro tracto gastrointestinal también afecta al cerebro (7,8).

Ya se ha demostrado en estudios recientes, que las personas con depresión son más propensas a desarrollar Enfermedad Inflamatoria Intestinal, (TFD), incluso algunos tipos de cáncer, y el tratamiento con antidepresivos parece reducir dicha asociación de manera significativa (7,8).

### **3. ANTIDEPRESIVOS**

#### **3.1. Concepto de depresión**

A nivel clínico, consideramos la depresión como una enfermedad mental cuya prevalencia se estima en un 3-5% de la población general y que, a lo largo de vida, puede afectar al 10-20% de la población adulta, con un riesgo dos o tres veces mayor en mujeres respecto a hombres (9).

En la depresión predominan una serie de síntomas como la pérdida de ánimo, del humor o del interés por actividades habituales, la fatiga, los sentimientos de inutilidad, la falta de concentración, los deseos de muerte, la pérdida de apetito o peso, el insomnio, la agitación o el retraso psicomotor, acompañado todo ello de somatizaciones más o menos pronunciadas (7,8).

Los antidepresivos actúan, fundamentalmente, sobre el humor, la ansiedad, la psicomotricidad, el sueño y el dolor. Sus indicaciones terapéuticas abarcan muchos otros trastornos psiquiátricos, además de la depresión, incluyendo trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de fobia social, trastorno de estrés postraumático, trastornos dismórficos del cuerpo, trastornos de conducta alimentaria, síndrome premenstrual y síndromes somatomorfos (10).

### 3.2. Clasificación de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de aminas

Los antidepresivos se clasifican en relación con su interacción con los sistemas de aminas en: tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y antidepresivos atípicos (9).



**Figura 2:** Clasificación de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de aminas y sus principales funciones (9).

### 3.3 Acciones farmacológicas

#### Mecanismo de acción antidepresiva

La teoría monoaminérgica de la depresión postula que la depresión podría estar causada por una neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica deficitaria.

El mecanismo de acción antidepresiva se basa en inhibir de manera específica la recaptación de aminas en la membrana presináptica. Esto se produce al bloquear el transportador de monoaminas o SERT. Este transportador es una proteína de membrana que transporta la serotonina de los espacios sinápticos a las neuronas presinápticas, de manera que, al bloquearlo se produce un aumento de la concentración de aminas en el espacio sináptico. En definitiva, se trata de que el organismo disponga de más aminas para que se prologuen sus efectos en el tiempo (9,10).



Esta acción ocurre a nivel bioquímico, de manera inmediata. Sin embargo, el efecto antidepresivo se ve después de 2-3 semanas tras el tratamiento. Este periodo de latencia se explica por la aparición de mecanismos de adaptación, compensación y autoregulación de los receptores involucrados (9).

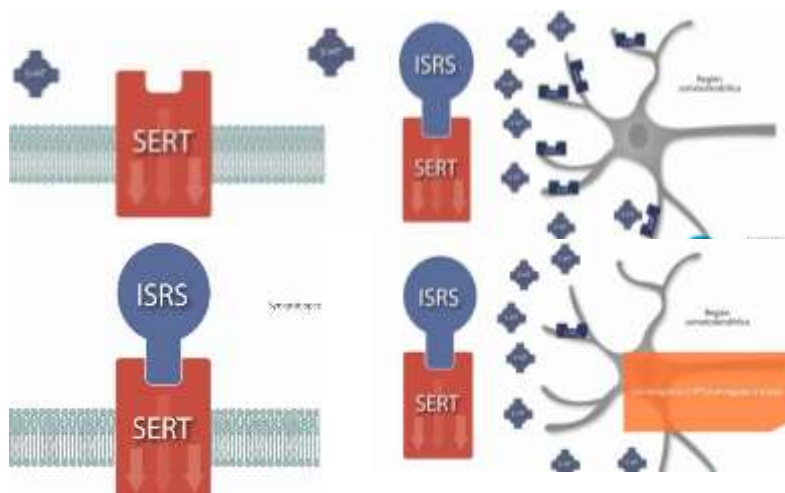
#### Explicación del periodo de latencia

Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> juegan un papel clave en este periodo de latencia. Este tipo de receptor actúa como autorreceptor inhibitorio de la actividad serotoninérgica y están expresados en la región somatodendrítica de la neurona serotoninérgica.

Cuando la concentración de serotonina aumenta, la neurona reduce el número de receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Este fenómeno es conocido como “downregulation” o “regulación a la baja”. Debido a que hay una menor cantidad de receptores 5-HT<sub>1A</sub> expresados en la región somatodendrítica, la neurona se encuentra desinhibida y como consecuencia, la tasa de disparo neuronal. Esto, posteriormente, aumenta la liberación de serotonina en la hendidura sináptica, lo que estimula a los receptores postsinápticos serotoninérgicos.

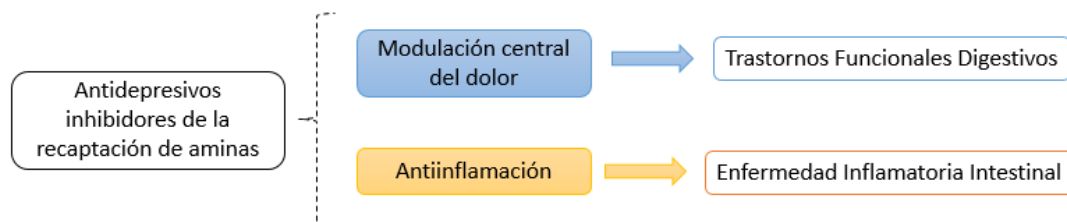
Debido a que este fenómeno es mediado por mecanismos genómicos, la reducción del número de receptores no es inmediata, sino que sucede en semanas. Esta teoría ha sido propuesta como una explicación posible para la latencia de los efectos antidepresivos.

En definitiva, la inhibición de la recaptación de serotonina aumenta su concentración en la hendidura sináptica, lo que produce una regulación a la baja de los receptores de 5-HT<sub>1A</sub>. Tras las reducción del número de receptores, la neurona queda desinhibida para liberar más serotonina hacia el espacio sináptico.



**Figura 3 :** Mecanismo de acción de antidepresivos tipo ISRS.

Los fármacos antidepresivos juegan un importante papel en el tratamiento de los trastornos digestivos. Esto se debe, fundamentalmente, a sus propiedades farmacológicas. Hay que distinguir, por un lado, los antidepresivos que modulan el dolor central y, por tanto, actuarán como antinociceptivos en las patologías en las que el síntoma predominante es el dolor. Mientras, por otro lado, están los antidepresivos que actúan como antiinflamatorios. En relación con este último efecto nos referiremos a la patología inflamatoria intestinal, es decir, Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.



**Figura 4:** Esquema del mecanismo de acción de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de aminas y las patologías en las que se utilizan.

#### Acción ansiolítica y sedante

La distinción entre trastornos de ansiedad y depresión no siempre es muy neta y existe un grupo importante de pacientes en los que se superponen ambos síndromes, hasta el punto de que algunos manuales de clasificación psiquiátrica adoptan una categoría de estados mixtos de ansiedad-depresión.

En general, los ISRS parecen ser más eficaces que los tricíclicos en el tratamiento de los componentes de ansiedad de la depresión que, con cierta frecuencia, se asocian a algunos TFD. La acción ansiolítica se ha asociado tradicionalmente al bloqueo de receptores alfa1-adrenérgicos e histamínicos centrales (9).

#### Acción analgésica

La eficacia antiálgica de los antidepresivos es independiente de su efecto antidepresivo. Estos fármacos alivian el dolor a dosis inferiores a las que habitualmente se emplean para tratar la depresión y su efecto antiálgico se constata en pacientes con dolor y sin depresión. Su utilización es más frecuente en el dolor crónico de carácter neuropático y funcional (9).

Ejercen su acción analgésica mediante el antagonismo de los canales de sodio en la membrana presináptica, inhibiendo la liberación de hormonas y neurotransmisores (11).

## **4. LA SEROTONINA Y LOS DOS CEREBROS**

### **4.1. Serotonina y Sistema Nervioso Entérico**

Para entender el mecanismo de acción de los antidepresivos en los trastornos digestivos es imprescindible conocer el papel que juega la serotonina en el Sistema Nervioso Entérico (SNE).

La serotonina (5-HT), también llamada enteroamina o amina intestinal, es el principal neurotransmisor del Sistema Nervioso Entérico, así como uno de los más importantes en el Sistema Nervioso. Se sabe que la serotonina central está involucrada en las funciones cognitivas, especialmente con la memoria, el humor, la atención, la toma de decisiones y el procesamiento de la información y de los estímulos emocionalmente relevantes (12).

Al influir en la regulación del estado de ánimo, la serotonina se ha relacionado con el trastorno depresivo. Se ha demostrado que cuando una persona tiene depresión mantiene bajos niveles de esta sustancia en su cerebro. Esto se apoya en el hecho de que la utilización de fármacos antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina (ISRS) consiguen aliviar los síntomas de la depresión, gracias a que la serotonina actúa más tiempo en el cerebro (12).

El 95% de esta serotonina se encuentra en el tracto gastrointestinal, producida por las células enterocromafines (CEC), dando lugar al pool de serotonina periférica. Sólo el 5% restante está presente en el Sistema Nervioso Central, dando lugar, como su nombre indica, al pool de serotonina central. Así pues, hay dos pool de serotonina, que no se mezclan, ya que la barrera hematoencefálica es impermeable a ella (13).

### **4.2. Síntesis y metabolismo de la serotonina**

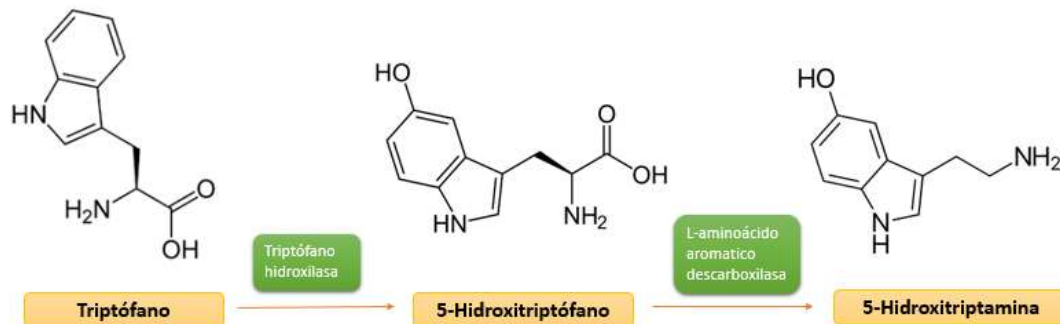
La serotonina se sintetiza a partir del triptófano ingerido en la dieta. Su síntesis tiene lugar en dos pasos.

En primer lugar, se lleva a cabo la hidroxilación del triptófano, por medio de la triptofano-hidroxilasa (TpH), que da lugar a 5-hidroxitriptófano. Existen dos isoformas de TpH; TpH1 localizada en las CEC, y TpH2 localizada en las neuronas serotoninérgicas del SNC.

En segundo lugar, dicho metabolito sufre una decarboxilación, por medio de la enzima amoníacodecarboxilasa, que da lugar, finalmente, a la serotonina.

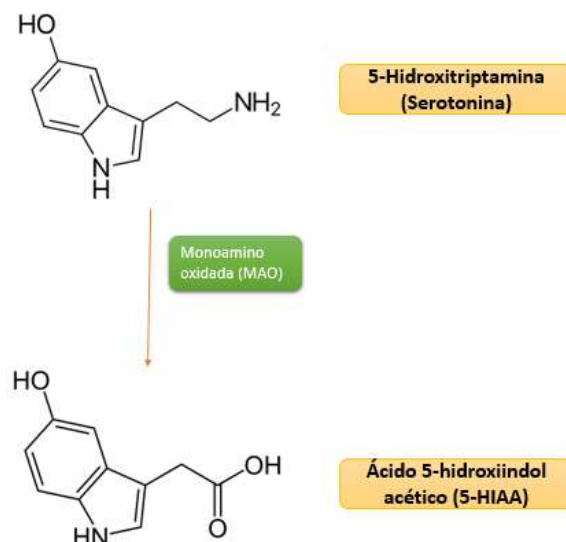
Tras su síntesis, es almacenada en vesículas intracelulares a la espera de ser liberada, cuando surja el estímulo adecuado (el estímulo más potente es la estimulación mecánica de la pared intestinal en contacto con el alimento). De esta forma, cuando ingerimos alimentos, se produce una liberación muy rápida en forma de pico. Esto es lo que pone en marcha el reflejo peristáltico.

A su vez, aumentará la secreción ileal y duodenal, el flujo sanguíneo a la mucosa y facilitará la acomodación gástrica. No obstante, este pico será rápidamente neutralizado por el SERT, evitando así una sobreestimulación prolongada (13).



**Figura 5:** Síntesis de la serotonina (13).

La serotonina es metabolizada en los tejidos, principalmente por el enzima mono amino oxidada (MAO), que la convierte en ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA), que es excretado por la orina. En el SNC, el metabolismo de la MAO tiene lugar dentro del citoplasma de las neuronas, aunque existe una vía alternativa en la glándula pineal, donde la 5-HT se convierte en melatonina, hormona que regula el ritmo sueño-vigilia (13).



**Figura 6:** Metabolismo de la serotonina (13).

Hay 7 grupos de receptores de serotonina. De ellos, los más importantes implicados en la regulación de las funciones gastrointestinales son los subtipos 5-HT1, 5-HT3 y 5-HT4. Las funciones sobre éstos son fundamentales para comprender la fisiopatología de los TFD, así como la utilidad de los antidepresivos sobre estos trastornos (9,13).

Subtipo de receptor	Localización	Función principal
5-HT1	Plexo submucoso	Inhibe la liberación de Ach; reduce la contracción músculo liso intestinal
	Plexo mientérico SNE	
5-HT3	Neuronas entéricas	Activan las neuronas que median el dolor; aumentando el estímulo nociceptivo.
	Células músculo liso	
5-HT4	A lo largo de todo el	Activan la liberación de Ach; promueve y mantiene la motilidad propulsiva.
	Tracto Gastro Intestinal	
		Disminuyen el estímulo nociceptivo.

**Tabla 1:** Clasificación de los principales receptores de serotonina atendiendo a su localización y su función principal (13).

## **5. TRASTORNOS DIGESTIVOS, DEPRESIÓN Y SISTEMA INMUNE**

Para entender el mecanismo de acción de los antidepresivos en los trastornos digestivos, es necesario conocer la estrecha relación que existe con el Sistema Inmune. Actualmente, hay una evidencia creciente de que la depresión está asociada con la regulación al alza de la respuesta inflamatoria, como reflejo del incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias. Por lo tanto, la alteración del Sistema Inmune podría ser la clave fundamental para entender la fisiopatología de la depresión (13).

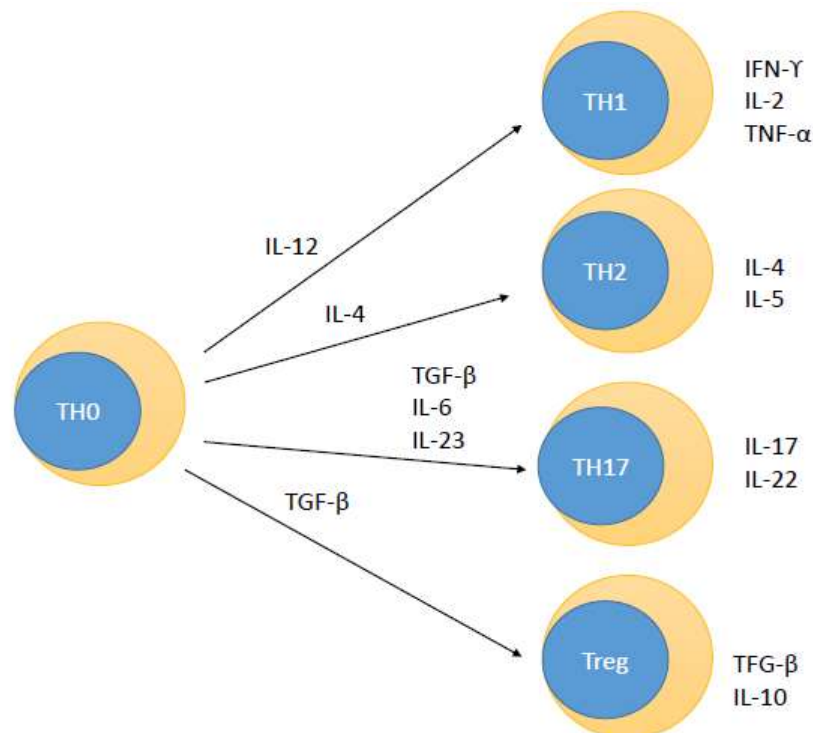
Los tipos de respuesta del Sistema Inmune que tienen lugar en el organismo son los siguientes;

- ✚ Inmunidad innata o inespecífica: sus componentes se encuentran siempre presentes y dispuestos a actuar inmediatamente sin requerir tiempo de latencia para el desencadenamiento de las acciones defensivas. La inmunidad no es específica de antígeno y carece de memoria. Está constituida por los siguientes componentes: barreras epiteliales, fagocitos (monocitos-macrófagos y PMN), células agresoras naturales (natural killer), células dendríticas, lisozima, complemento e interferones (15).
- ✚ Inmunidad adaptativa o específica: se caracteriza por la especificidad de sus componentes por el antígeno y por poseer memoria (exposiciones posteriores producen una respuesta inmunitaria, cada vez más potente y rápida, frente al antígeno en cuestión). Esta respuesta se efectúa en

distintas etapas que comprenden reconocimiento del antígeno, periodo de latencia y respuesta efectora (15).

Ambos tipos de respuesta se desencadenan gracias a que las células del sistema inmunológico son capaces de comunicarse entre sí, una vez se han activado. Esta activación y comunicación se da gracias a los mediadores llamados citoquinas. A nivel molecular, estas citoquinas son proteínas y su función en el organismo es coordinar la respuesta del sistema inmune. Son las encargadas de regular la inflamación, activándola (proinflamatorias: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, TNF $\beta$ , TNF $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) o inhibiéndola (anti-inflamatorias: IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, TGF- $\beta$ ) (16, 14, 15).

En condiciones fisiológicas, todas estas moléculas sirven como inmunomoduladoras y, por lo tanto, limitan el efecto potencialmente dañino de la reacción inflamatoria. Sin embargo, en condiciones patológicas, la respuesta antiinflamatoria puede ser insuficiente o, por el contrario, ser sobrecompensadora e inhibir el sistema inmune. Por lo tanto, es fundamental el balance entre estos dos tipos de mediadores químicos para que no se produzca daño en el organismo (16).



**Figura 7:** Grupos de efectores de TH. Se representan las principales citoquinas implicadas en la activación de los diferentes grupos, así como las producidas por ellos (15).

## **OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN**

El objetivo de este Trabajo es realizar una revisión narrativa actualizada de los artículos científicos disponibles, con alto Nivel de evidencia y Grado de recomendación, sobre el posible uso de diferentes antidepresivos en los principales procesos digestivos en los que han demostrado eficacia, en particular algunos trastornos funcionales (Síndrome del Intestino Irritable, Dispepsia Funcional, Dolor Torácico Funcional) y en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa), analizando los resultados para intentar extraer conclusiones y recomendaciones que puedan ser aplicadas a la práctica clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La literatura médica buscada se realizó en la base de datos de Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y en Google Scholar (<http://scholar.google.es/>). Los términos MeSH (Medical Subjects Headings) utilizados para realizar la revisión y búsqueda de evidencia científica fueron: “Serotonin”, “Antidepressive Agents”, “Serotonin Uptake Inhibitors”, “Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors”, “Antidepressive Agents, Tricyclic”, “Irritable Bowel Syndrome”, “Dyspepsia” y “Inflammatory Bowel Diseases”. Los resultados obtenidos fueron filtrados con los siguientes límites: Tipos de artículo: Ensayos clínicos controlados, meta-análisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica. Idioma: Español o inglés.

Inicialmente, el título, resumen y las palabras claves fueron seleccionados de cada registro identificado con la estrategia de búsqueda. Todos los artículos potencialmente relevantes fueron guardados y el texto completo obtenido de estos estudios fue evaluado en detalle. Los artículos irrelevantes fueron excluidos sobre la base del título o del resumen. Los artículos en idioma extranjero fueron traducidos cuando fue necesario.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

NIVELES DE EVIDENCIA	
<b>1++</b>	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ECA con muy bajo riesgo
<b>1+</b>	Metaanálisis metodológicamente bien diseñados, revisiones sistemáticas o ECA con bajo riesgo de sesgos
<b>1-</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con elevado riesgo de sesgos
<b>2++</b>	Revisiones sistemáticas de elevada calidad de estudios casos y controles o cohortes Estudios de casos y controles o de cohortes de elevada calidad con muy bajo riesgo de sesgos y elevada probabilidad de relación causal
<b>2-</b>	Estudios de casos y controles o de cohortes bien diseñados con elevado riesgo de sesgos y probabilidad significativa de que la relación no sea causal.
<b>3</b>	Estudios no analíticos (por ejemplo, series de casos o casos aislados)
<b>4</b>	Opinión de expertos
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
<b>A</b>	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA clasificado 1++, y directamente aplicable a la población diana; o un cuerpo de evidencia consistente en estudios clasificados 1+, directamente aplicables a la población diana, y que demuestra consistencia de los resultados
<b>B</b>	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios clasificados 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestra globalmente consistencia de los resultados; o evidencia extrapolable de estudios clasificados 1++ o 1+
<b>C</b>	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios clasificados 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestra globalmente consistencia de los resultados; o evidencia extrapolable de estudios clasificados
<b>D</b>	Nivel de evidencia 3 o 4; o evidencia extrapolable de estudios clasificados 2+



## RESULTADOS

### 1. ANTIDEPRESIVOS Y ANTINOCICEPCIÓN/ NEUROMODULACIÓN DEL DOLOR CENTRAL

Se han establecido varios mecanismos implicados en la inhibición del dolor por parte de los antidepresivos. Por un lado, en el Sistema Nervioso Central, la serotonina (5-HT) contribuye a la inhibición de la transmisión de la señal nociceptiva. Este proceso tiene lugar gracias a las neuronas serotoninérgicas de la vía inhibitoria descendente. Por otro lado, estos fármacos tienen la propiedad de bloquear los canales de sodio, que se han visto están relacionados con el aumento de la señalización del dolor (17,18).

#### 1.1 ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

Los ADT son fármacos neuromoduladores centrales del dolor merced a sus propiedades farmacológicas. La función principal de estos fármacos es inhibir la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) (17).

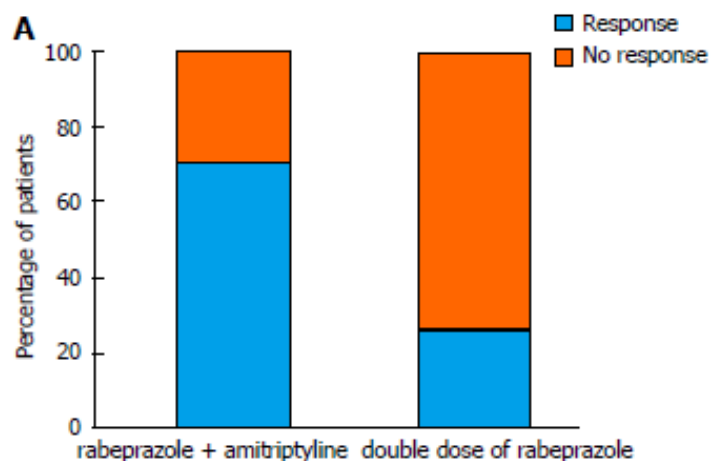
A continuación, se revisan los diferentes TFD en los que han demostrado eficacia los ADT.

#### Trastornos funcionales esofágicos

##### ❖ *Dolor Torácico Funcional, Pirosis Esofágica e Hipersensibilidad por Reflujo.*

En varios estudios (19,20), se ha observado que utilizando dosis muy bajas de amitriptilina -muy por debajo de las necesarias para producir un beneficio antidepresivo- se producía una reducción significativa del dolor en los pacientes tratados. Dichos estudios, también sugieren que tales trastornos pueden responder favorablemente cuando las dosis bajas de amitriptilina se combinan con un IBP. Además de ADT, también han demostrado eficacia los IRSR y los IRSN.

**Figura 8:** Tasas de respuesta al dolor en pacientes con Dolor Torácico Funcional después del tratamiento con rabeprazol (20 mg/día) + amitriptilina (10 mg/día) en comparación con doble dosis de rabeprazol (40 mg/día). Hubo mayor respuesta en el tratamiento que combinaba el ADT respecto a la doble dosis de rabeprazol. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (19).



Time	Group A	Group B	P value <sup>1</sup>
Week 0	5.85 (5.09-6.61)	6.10 (5.34-6.86)	0.642
Week 1	4.90 (4.14-5.66)	5.10 (4.34-5.86)	0.709
Week 2	3.94 (3.08-4.80)	3.90 (3.06-4.74)	0.948
Week 3	3.76 (2.86-4.66)	3.95 (3.10-4.80)	0.755
Week 4	3.82 (2.96-4.68)	3.90 (3.10-4.70)	0.889
Week 5	3.18 (2.38-3.98)	3.80 (3.05-4.55)	0.259
Week 6	3.00 (2.21-3.79)	3.95 (3.21-4.69)	0.084
Week 7	2.89 (2.12-3.65)	4.05 (3.33-4.77)	0.031
Week 8	2.47 (1.68-3.27)	4.37 (3.63-5.11)	0.001

**Figura 9:** Comparación de grupos A y B. Grupo A: grupo de rabeprazol + amitriptilina vs Grupo B: dosis doble del grupo de inhibidores de la bomba de protones. El valor de  $p < 0,006$  se considera estadísticamente significativo. La diferencia significativa entre los dos grupos se encontró solo en la semana 8 ( $p < 0,006$ ) (19).

#### Trastornos funcionales gastroduodenales

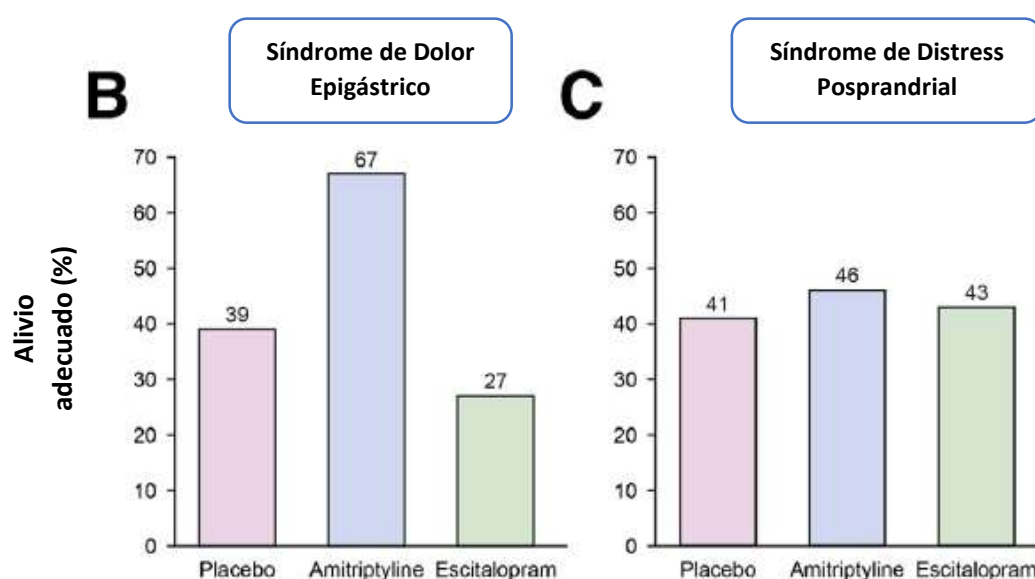
##### ❖ *Dispepsia Funcional (DF)*

Se ha demostrado eficacia de la amitriptilina a dosis bajas en el tratamiento de la Dispepsia Funcional (21,22). Sin embargo, para saber si los pacientes con DF en tratamiento con amitriptilina mejoraban por su efecto antinociceptivo o por su efecto antidepresivo se llevó a cabo un ensayo clínico (23).

Los criterios de exclusión de dicho estudio fueron: pacientes con DF que estaban recibiendo terapia antidepresiva o psiquiátrica, pacientes con historia de drogadicción o alcoholismo y pacientes con elevada puntuación en cuestionarios HADS (Hospital Anxiety Depression Scale). Los pacientes que entraron en el estudio rellenaron varios cuestionarios que evaluaban los síntomas somáticos y psicológicos (SCL-90, SSC, HADS, POMS, STAI). Tras 12 semanas de tratamiento (amitriptilina 50 mg, escitalopram 10 mg o placebo), no se observaron diferencias en ninguna de las medidas psicológicas entre los distintos brazos del tratamiento. Es importante destacar que las puntuaciones postratamiento para depresión (SCL-90, HADS), ansiedad (SCL-90, HADS, STAI) y somatización (SCL-90, SSC) no fueron mejores en los pacientes tratados con amitriptilina o escitalopram que en los pacientes tratados con placebo (23).

Ante este hecho, se puede afirmar que la mejoría constatada en los pacientes con DF tratados con antidepresivos a dosis bajas no se debe a su efecto antidepresivo sino a su efecto antinociceptivo (23).

Cabe destacar que sólo se ha confirmado su eficacia en el subtipo de síndrome de dolor epigástrico (SDE) y no con el síndrome de distrés postprandial (SDP), ya que no se ha demostrado efecto ante síntomas de dismotilidad gástrica tales como plenitud o hinchazón postprandial, saciedad precoz o náuseas (21,22,24).



**Figura 10:** Comparación de la eficacia de amitriptilina (ADT) y escitalopram (ISRS) en SDE y SDP. Se demostró que la amitriptilina fue más eficaz en el SDE, no así en el SDP (22).

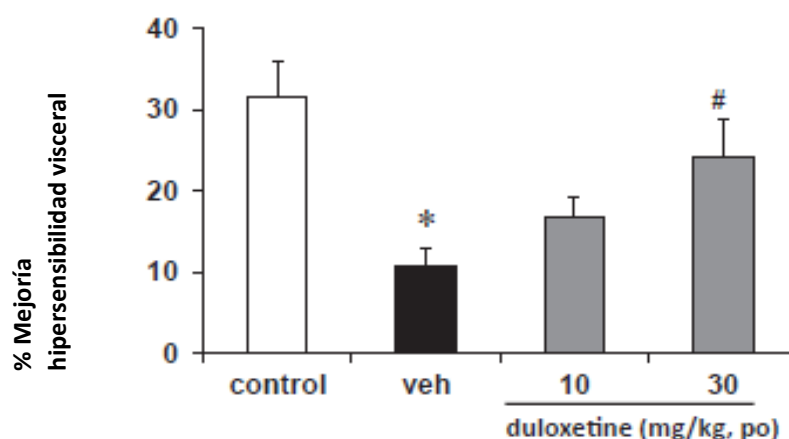
## 1.2 INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRNS)

Estos fármacos son muy parecidos, a nivel estructural y farmacológico, a los ADT y al tramadol (analgésico con actividad opioide y monoaminérgica). Su acción principal es la recaptación de 5-HT y NA. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de dolores crónicos, tales como dolor radicular de espalda, migrañas o dolores neuropáticos (25).

## Trastornos funcionales intestinales

### ❖ *Síndrome del Intestino Irritable (SII)*

Se ha demostrado la eficacia de la duloxetina en el SII y se ha comprobado cómo este fármaco influye en la motilidad intestinal, sensibilidad visceral y peristalsis (26).



**Figura 11:** El tratamiento con duloxetina mejoró la hipersensibilidad visceral de manera dosis-dependiente. Con 10 mg/kg/día la tasa de respuesta fue del 28% frente al 64% con la dosis de 30mg/kg/día. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ) (26).

### 1.3 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Estos fármacos antidepresivos basan su acción en inhibir selectivamente la recaptación de 5-HT. Generalmente, son usados como antidepresivos de primera línea debido a su eficacia, tolerancia y seguridad.

Los fármacos ISRS no afectan de manera significativa a los receptores alfa-adrenérgicos, histaminérgicos o colinérgicos, a excepción de la paroxetina, que antagoniza el receptor colinérgico de manera débil (efecto anticolinérgico, que ayuda a controlar ciertos tipos de diarrea funcional). Los efectos secundarios de estos fármacos se atribuyen a sus efectos sobre los receptores de serotonina. Entre los más frecuentes están la disfunción sexual, el aumento de peso, estreñimiento e insomnio.

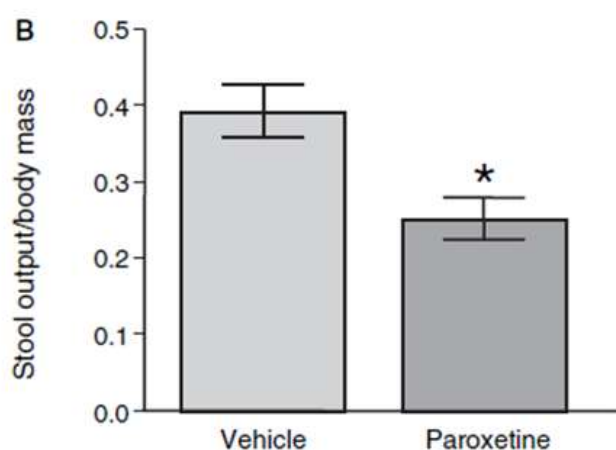
La sobredosis de estos fármacos puede provocar el síndrome serotoninérgico, condición potencialmente letal causada por una sobreestimulación central y periférica de los receptores de 5-HT. Por esta razón, está contraindicado el uso simultáneo de antidepresivos tipo IMAO con ISRS, ya que pueden ser desencadenante de este síndrome de sobreestimulación.

Sus efectos antinociceptivos no son tan potentes como en el caso de los ADT y IRNS. Sin embargo, se ha demostrado que la supresión del transportador de serotonina (SERT) ocasiona cambios en la motilidad y en la sensibilidad visceral del intestino (25, 27).

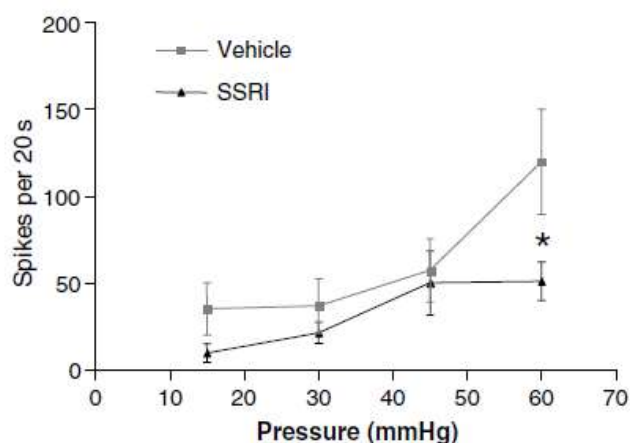
### Trastornos funcionales intestinales

#### ❖ *Síndrome del Intestino Irritable (SII)*

Se ha visto que personas tratadas con paroxetina (ISRS) tuvieron un enlentecimiento del tránsito gastrointestinal y una disminución en la frecuencia de las deposiciones, por su efecto anticolinérgico añadido. Además, se vió que la respuesta visceromotora disminuyó durante la exposición a la distensión colorectal a una presión (nociceptiva) alta (60 mmHg), lo que sugirió la aparición de cambios en la sensibilidad de la distensión intestinal tras este tratamiento (28).



**Figura 12:** Se aprecian diferencias en la frecuencia de las deposiciones en sujetos tratados con paroxetina respecto a sujetos sin tratamiento. Los sujetos tratados con paroxetina tuvieron una menor frecuencia de deposiciones con respecto al grupo control. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (28).



**Figura 13:** Los pacientes tratados con paroxetina (ISRS) tuvieron una disminución significativa de la respuesta visceromotora frente a presiones lumbales más altas (60 mmHg) en comparación con controles ( $p < 0,05$ ) (28).

### **¿Cómo producen la neuromodulación central del dolor estos fármacos antidepressivos?**

En la transmisión del dolor intervienen numerosos mecanismos de señalización que van desde la periferia (Sistema Nervioso Periférico) hasta el cerebro (Sistema Nervioso Central). Una vez en el cerebro, el dolor se transmite al tálamo y a la corteza, donde se originan los componentes sensoriales del dolor, lo que nos va a permitir localizar el dolor y describir su intensidad. En paralelo, otras vías mandan el mensaje de dolor al sistema límbico, donde se producen los componentes afectivos del dolor. Es por esto por lo que, a menudo, el dolor crónico se relaciona con comorbilidades como depresión y ansiedad (29, 30).

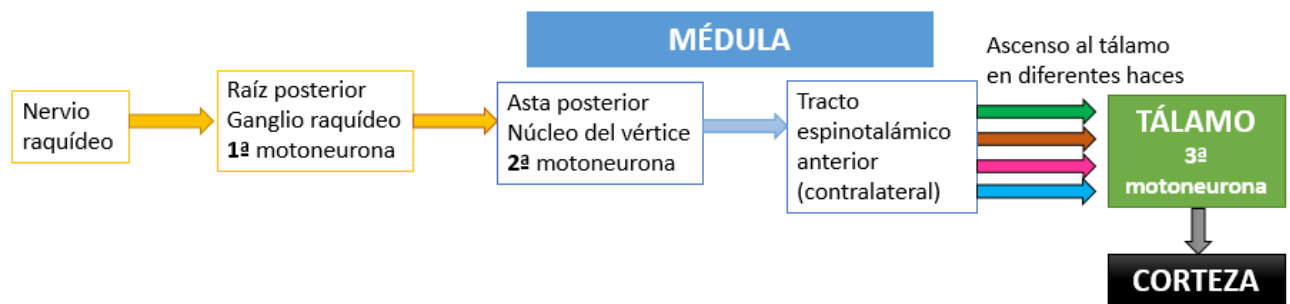
La percepción del dolor no sólo se debe a la activación de estas vías ascendentes, sino que también se produce por una comunicación entre los centros superiores del SNC, lo que conocemos como procesamiento de vías largas, que descienden desde el cerebro hasta la médula espinal. Estas vías descendentes de procesamiento nociceptivo surgen en las estructuras tronco cerebral medio y ejercen una potente función inhibitoria sobre las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (30).

En el SNC, las neuronas monoaminérgicas (5-HT y NA) y opioidérgicas de vías descendentes son inhibitorias de la transmisión del dolor. Las neuronas noradrenérgicas llevan a cabo su acción antinociceptiva por la activación del receptor  $\alpha_2$  adrenérgico. En las neuronas serotoninérgicas, la acción de la 5-HT dependerá del tipo de receptor sobre el que actúe. En el SNP, la 5-HT sensibiliza fibras nerviosas aferentes, contribuyendo a la hiperalgesia, mientras que en el SNC, la 5-HT está involucrada en la inhibición descendente. Esta acción antinociceptiva resulta fundamentalmente de la activación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (30).

El principal mecanismo de acción de los antidepressivos inhibidores de la recaptación de aminas, consiste en reforzar las vías inhibitorias descendentes al aumentar la cantidad de 5-HT y NA en la hendidura sináptica, tanto a nivel supraespinal como a nivel espinal. El éxito clínico de estos fármacos sugiere que un sistema inhibitor descendente fuerte ayuda a la protección frente al dolor crónico (30).

También es de especial importancia el papel de estos fármacos en el bloqueo de los canales de sodio. Se ha demostrado que estos canales juegan un papel crucial en el dolor crónico. Las alteraciones en la función de estos, parecen estar íntimamente relacionadas con la hiperexcitabilidad de las neuronas (31, 32).

A continuación, vamos a desarrollar el sustrato anatómico que subyace en las vías ascendentes y descendentes nociceptivas, para entender cómo se procesa la señal del dolor a los distintos niveles de nuestro organismo.

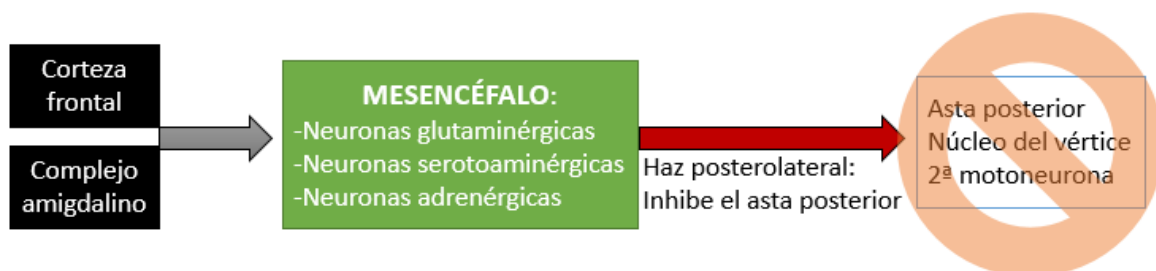


**Figura 14:** Esquema de las vías ascendentes del dolor desde SNP hasta SNC.

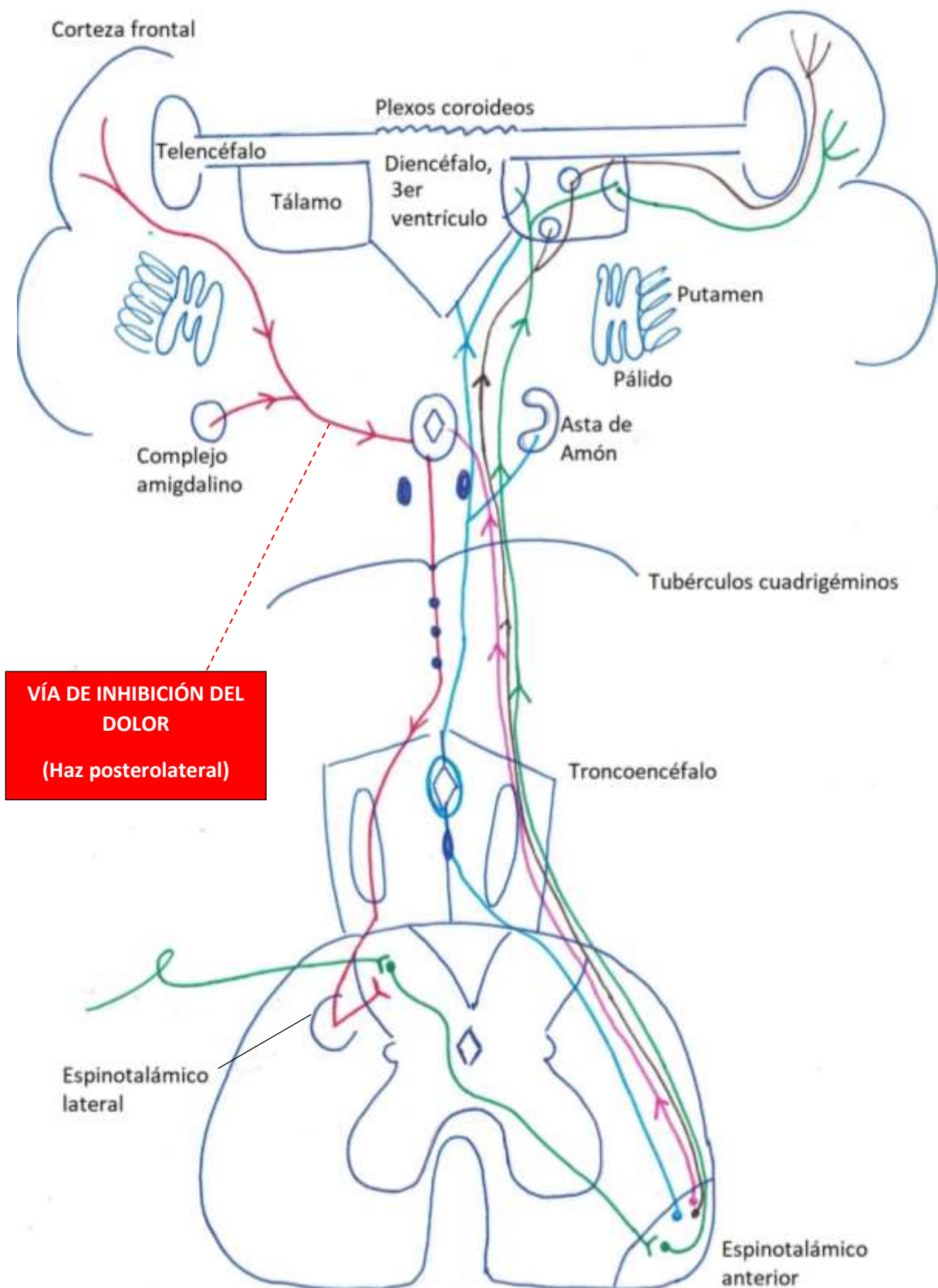
VÍA/HAZ	ASCENSO	TÁLAMO	CORTEZA
Neoespinotalámica	Lemnisco medial	-Centromediano -Ventralposterior	-Área táctil 1,2,3
Paleoespinotalámica	Lemnisco medial	- Núcleos intralaminares	- Áreas asociativas
Espinomesencefálico	Zona reticular, epéndimo, sustancia periependimaria (diencéfalo)	Aún desconocido	No llegan a la corteza, se quedan en el mesencéfalo
Espinoreticular	Núcleos de la rafe del bulbo al: - Tálamo medial - Hipotálamo - Sistema límbico	Aún desconocido	

**Tabla 2 :** Vías del dolor en su trayecto ascendente desde la médula hasta la corteza cerebral.

Para conseguir el bloqueo nociceptivo, tenemos que inhibir la conexión entre la 1ª y la 2ª motoneurona. El circuito se inicia en la corteza frontal y el complejo amigdalino, llega al mesencéfalo, donde se encuentran las neuronas glutaminérgicas, serotoaminérgicas y adrenérgicas. De éste, parte el haz posterolateral que llega a la médula e inhibe el asta posterior, que es donde se encuentra la 2ª motoneurona. Así es como se consigue la inhibición nociceptiva.



**Figura 15:** Esquema de la vía descendente inhibitoria del dolor desde corteza hasta la médula.



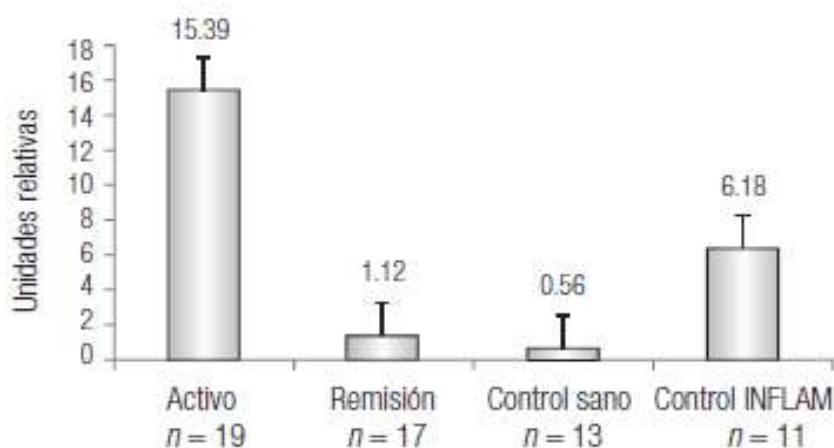
**Figura 16:** Esquema del procesamiento del dolor desde Sistema Nervioso Periférico hasta el Sistema Nervioso Central, donde convergen las vías ascendentes y descendentes del dolor.



## **2. ANTIDEPRESIVOS Y ANTIINFLAMACIÓN**

Se ha demostrado la eficacia de los antidepresivos en ciertas patologías gastrointestinales que cursa con inflamación. Es el caso de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Enfermedad de Crohn (EC) y de la Colitis Ulcerosa (CU), patologías en las que se produce una respuesta aberrante del sistema inmune.

Numerosos estudios (33,34,35) han demostrado que la expresión de IL-6 (proinflamatoria) es significativamente más elevada en pacientes con CU activa en comparación con pacientes con CU en remisión ( $p=0,004$ ) y con sujetos sanos ( $p=0,001$ ). Además, la expresión del gen de TNF- $\alpha$  fue mayor en las biopsias rectales de pacientes con CU activa que en sujetos con CU en remisión ( $p=0,007$ ) o sanos ( $p=0,004$ ).

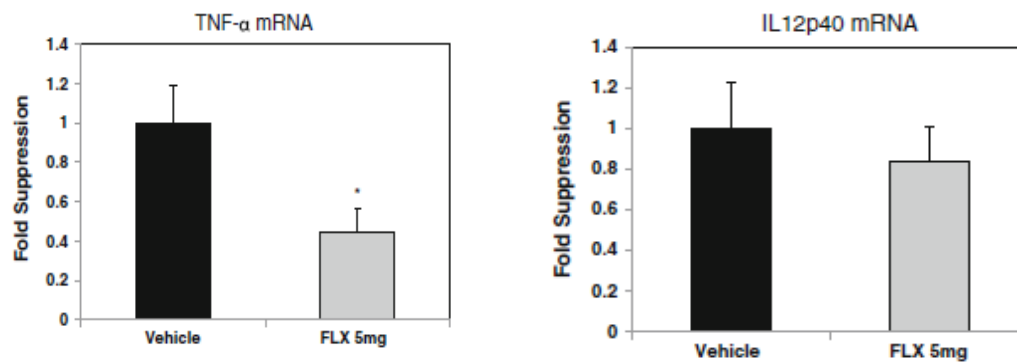


**Figura 17:** La expresión de IL-6 fue significativamente mayor en los pacientes con CU activa en comparación con los enfermos de CU en remisión ( $p=0,004$ ) y con los controles sanos ( $p=0,001$ ). El valor  $p < 0,01$  se consideró significativo (35).

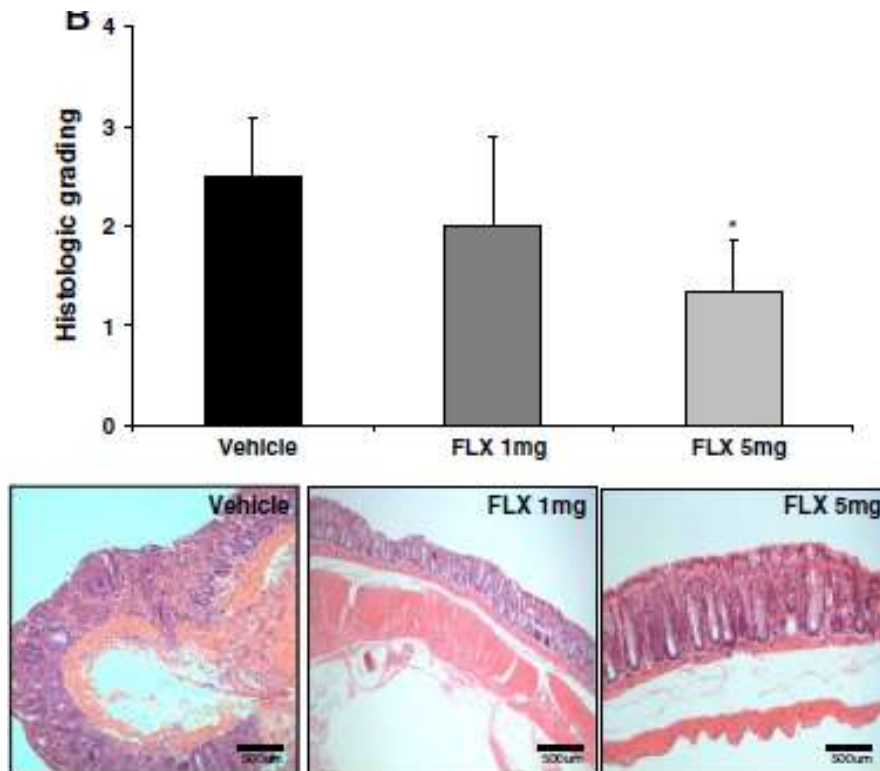
En pacientes con EII se ha objetivado el descenso en la concentración de IL-6 tras 6 semanas de tratamiento con antidepresivos tipo ISRS. A pesar de la falta de significación estadística, la diferencia entre los niveles medios de IL-6 de los controles y los niveles de IL-6 previos al tratamiento con ISRS parece ser biológicamente relevante (esta diferencia podría ser estadísticamente significativa en una muestra más grande) (36. Anexo 2: tabla 1).

Otros estudios demuestran una disminución significativa de la expresión de ARNm de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, IL-12, IL-17 y TNF- $\alpha$ ) tras tratamiento con antidepresivos

tricíclicos (amitriptilina), y ISRS (fluoxetina). A su vez, se demostró un aumento de expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 tras el tratamiento antidepresivo (37,38).



**Figura 18:** La fluoxetina (ISRS) inhibe la expresión de ARNm de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-12) en sujetos con Colitis Ulcerosa grave en comparación con controles ( $p < 0,05$ )(38).



**Figura 19:** Se compara la anatomía patológica de sujetos con CU tratada con fluoxetina y sujetos con CU sin tratamiento con fluoxetina. Se observa que la arquitectura de la mucosa colónica de los pacientes sin tratar estaba completamente alterada, con pérdida de las criptas, la submucosa edematosa y un infiltrado masivo de células inflamatorias en todas las capas. En los sujetos tratados con fluoxetina, por el contrario, se aprecia como se atenuó notablemente la infiltración de células inflamatorias ( $p < 0,05$ ) (38).

Se ha visto que la concentración basal de citoquinas puede influir en la respuesta al tratamiento antidepresivo. Son varios los ensayos clínicos que establecen que los niveles basales altos del receptor soluble de IL-2 se relaciona con una mala respuesta al tratamiento antidepresivo, mientras que niveles basales bajos de TNF- $\alpha$  se asocian a una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo (39. Anexo 2: tabla 2).

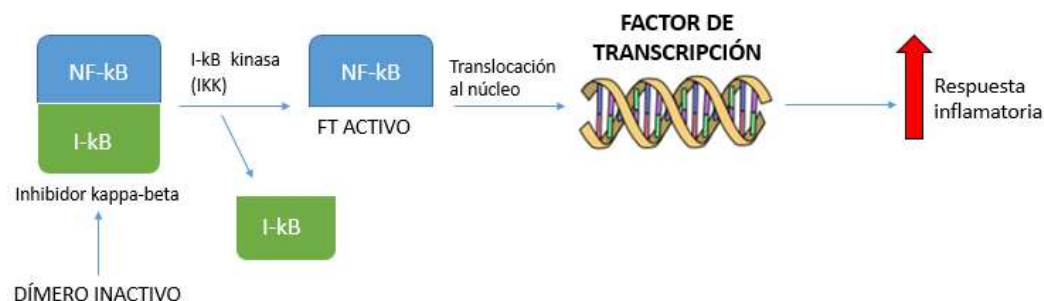
### **¿Cómo producen el efecto antiinflamatorio estos fármacos antidepresivos?**

En relación con el tratamiento antidepresivo, se ha observado una disminución en los niveles de citoquinas proinflamatorias y un aumento de las citoquinas antiinflamatorias. Esto sugiere un posible efecto inmunomodulador y antiinflamatorio por parte de estos fármacos.

Son varias las hipótesis que postulan que el mecanismo de acción inmunomodulador negativo se produce por la inhibición del factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), mediante el bloqueo de la quinasas  $\kappa$ B en las células epiteliales intestinales. Este hecho sugiere que los antidepresivos afectan a la regulación de las células inmunitarias a través de la inhibición de este factor de transcripción (40).

El NF- $\kappa$ B juega un papel primordial en la regulación de la respuesta inmune. Tanto es así que la síntesis de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 son mediadas directamente por este factor de transcripción nuclear, así como la expresión de la ciclooxygenasa 2 (COX2). Por lo tanto, la activación de este factor induce la producción de citoquinas proinflamatorias y de otros mediadores inflamatorios. Además, inhibe la apoptosis o muerte celular programada, a través de la secreción de una serie de proteínas antiapoptóticas, lo que contribuye a perpetuar el ciclo celular (40).

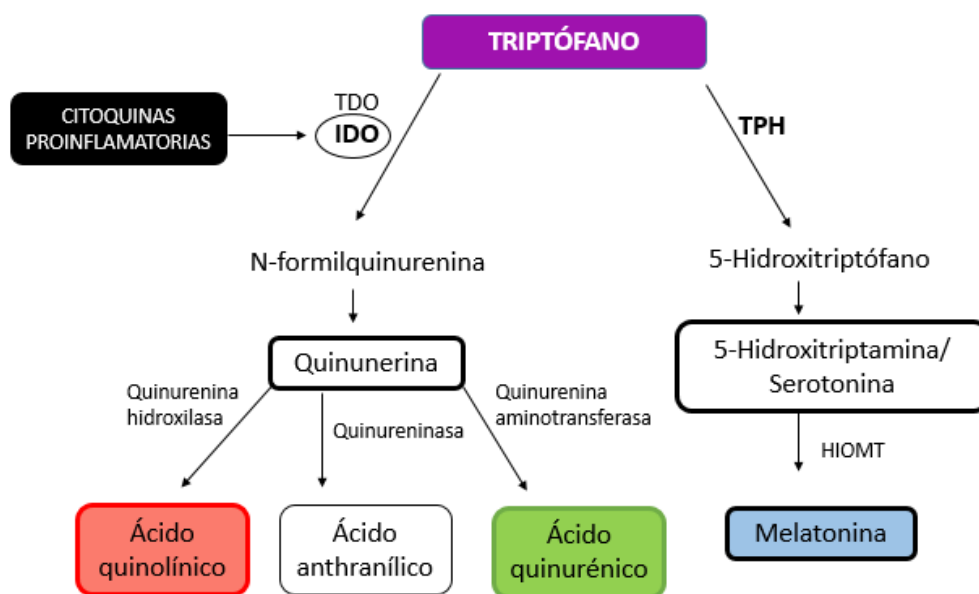
Una regulación defectuosa del factor nuclear  $\kappa$ B está relacionada con una mayor prevalencia de cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, desarrollo inmune inadecuado e infecciones virales (40).



**Figura 20:** Activación del factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B y su implicación con el Sistema Inmune (40).

Las citoquinas proinflamatorias regulan a la baja la síntesis de serotonina, mediante la disminución de disponibilidad de su precursor el triptófano (TRP). Esto se lleva a cabo gracias a la activación de la enzima metabolizadora de TRP, la Indolamina 2,3-Dioxigensasa o IDO. Se ha observado que en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, los niveles de TRP son significativamente menores en comparación a sujetos sanos. Además, la reducción de la concentración en sangre de TRP lleva a una reducción de la disponibilidad de la serotonina en el SNC (41,42,43).

Las personas con concentraciones menores de TRP y 5-HT son mas propensas a sufrir ansiedad y depresión. Esto queda apoyado por la ruta de la quinurenina en la degradación del TRP (43).



**Figura 21:** Vías de degradación del TRP, por la IDO y por la TPH (43).

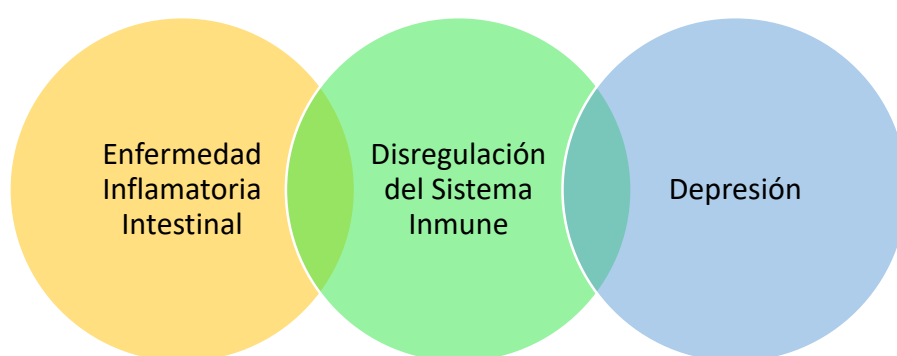
En cuanto a la ruta de la IDO, el primer metabolito producto de la catabolización del triptófano es la quinurenina. Ésta, contribuye al balance entre la neuroprotección y la neurodegeneración cerebral. A partir de la quinurenina, se producen ácido quinolínico (agonista de los receptores glutamatérgicos), implicado en cambios neurológicos citotóxicos, y ácido quinurénico, cuyo papel fundamental es el de protección frente a la acción citotóxica del ácido quinolínico. Se ha demostrado que los pacientes con depresión tienen un nivel significativamente menor de ácido quinurénico que los sujetos sanos.

Este desbalance entre el ácido quinolínico y ácido quinurénico ha sido propuesto como hipótesis de la neurodegeneración implicada en la depresión (43).

En segundo lugar, la degradación del triptófano por la TPH es la vía precursora de la serotonina. A partir de la serotonina se forma la melatonina por acción de la enzima Hidroxi-Indol-O-Metil-Transferasa (HIOMT).

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal y tiene diversas funciones en el cuerpo, fundamentalmente, encargarse de la regulación del ciclo sueño-vigilia. La producción normal de esta hormona induce al sueño durante la noche (la glándula pineal es estimulada por las condiciones de oscuridad). Se ha demostrado que personas con EII y depresión tienen niveles más bajas respecto a las personas sanas (43).

Por lo tanto, el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias ocasiona una disminución de la concentración de triptófano, lo que da lugar a una deplección de serotonina, con la consiguiente disminución de su actividad inhibitoria a nivel del intestino y del SNC, favoreciendo las vías del dolor. Además, la estimulación glutamatérgica en los estados proinflamatorios favorecerá la aparición de un síndrome depresivo.



**Figura 22:** Diagrama de Venn que muestra la relación entre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la depresión a través de la disregulación del Sistema Inmune.

## DISCUSIÓN

Los Trastornos Funcionales Digestivos (TFD) son síndromes del tracto gastrointestinal que no pueden explicarse por lesiones orgánicas o bioquímica específicas y cuya etiología es, a día de hoy, desconocida. Sin embargo, cada vez hay más evidencias que apuntan hacia el hecho de que los Trastornos Funcionales Digestivos, así como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, están relacionados con cambios en la señalización de la serotonina (5-HT) y con el Sistema Inmune (30,40).

Los TFD se caracterizan por tener un curso crónico y recidivante, lo que provoca una importante alteración de la calidad de vida en los pacientes. La mayoría de estos sujetos conviven con síntomas de dolor abdominal, que es el síntoma más incapacitante, y alteración en la motilidad digestiva, ya sea estreñimiento, diarrea o cuadros alternantes, dependiendo del TFD de que se trate. El diagnóstico debe de hacerse por exclusión y han de cumplir los *Criterios Roma IV*.

El tratamiento de estos TFD requiere de una evaluación individual y será de vital importancia ayudar a comprender la naturaleza de la enfermedad y ganarse la confianza del paciente. La estrategia terapéutica suele ser escalonada y comprende medidas higienico-dietéticas y farmacológicas, entre otros, procinéticos, inhibidores de la bomba de protones, espasmolíticos, antieméticos y fármacos antidepresivos inhibidores de la recaptación de aminas. Estos últimos han demostrado eficacia clínica en algunos pacientes, mejorando el dolor y la inflamación de bajo grado que caracteriza a estos procesos. No obstante, los psicofármacos deben verse como un complemento en el plan terapéutico global de los TFD y la respuesta a éstos es específica para cada paciente y, hasta cierto punto, impredecible, tanto en sus efectos beneficiosos como en la posibilidad de eventos adversos.

Los pacientes con EII, particularmente con Colitis Ulcerosa, también pueden beneficiarse de los fármacos antidepresivos, por su potencial efecto antiinflamatorio. Estas enfermedades se caracterizan por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal y su etiología sigue siendo parcialmente desconocida, aunque se postula que puede deberse a la combinación de factores genéticos, autoinmunes, ambientales e infecciosos. Cualquiera de estos factores, o combinación de ellos, puede iniciar el proceso inflamatorio que, junto a una alteración del Sistema Inmune, mantiene y amplifica la inflamación (44).

A nivel de la mucosa intestinal, se produce una aglutinación de células inmunológicas que activan la cascada de la inflamación y los mediadores inmunes, como las citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente las ligadas a la respuesta Th1 y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). La inflamación mediada por el Sistema Inmune que se produce en la EII es significativa y se evidencia a nivel macroscópico, a diferencia de la microinflamación característica de los TFD (44).

El papel que juegan los antidepresivos en este tipo de patología inflamatoria es importante y se ha demostrado una reducción del estado inflamatorio tras este tratamiento farmacológico, hecho que pone en evidencia el posible efecto beneficioso de los antidepresivos como fármacos antiinflamatorios (44).

De esta forma, los antidepresivos realizan dos acciones completamente distintas. Por un lado, modulan la sensación nociceptiva a nivel central, mediante el refuerzo de las vías inhibitorias descendentes, lo que consigue aumentar la cantidad de 5-HT en la hendidura sináptica y prolongar sus efectos. Estas vías inhibitorias descendentes son las encargadas de bloquear las vías ascendentes nociceptivas, actuando en el asta posterior de la médula espinal (30).

El efecto neuromodulador de estos fármacos parece independiente de sus efectos antidepresivos y se alcanza con dosis considerablemente menores que las que se requieren habitualmente en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo (9).

Por otro lado, la acción de estos fármacos disminuye las concentraciones de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-2, IL-15). Varias hipótesis postulan que dicho efecto se consigue mediante la inhibición del factor de transcripción nuclear kB. No obstante, se desconocen con seguridad los mecanismos moleculares últimos implicados en la acción sobre las células del Sistema Inmune (40).

La disminución de las concentraciones de las citadas citoquinas produce una reducción significativa de la inflamación a nivel del tracto gastrointestinal. Esto sugiere un posible efecto inmunomodulador y antiinflamatorio por parte de estos fármacos. Por esta razón, podrían ser útiles en patologías que cursan con inflamación intestinal, tales como Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (37,38).

Además, se ha demostrado una estrecha relación entre inflamación y depresión, siendo esta última más prevalente en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Esto se produce por un desbalance de las citoquinas, de manera que el aumento aberrante de estos mediadores proinflamatorios produce una regulación a la baja de 5-HT a través de un aumento de la metabolización del triptófano por parte de la enzima *Indolamina 2,3-Dioxigenasa* (IDO) (43).

Por tanto, las citoquinas se encargarían tanto de perpetuar los estados inflamatorios como de provocar una síntesis a la baja de 5-HT. El déficit de este neurotransmisor es clave para comprender la fisiopatología de la depresión y de las alteraciones nociceptivas que observamos en estos trastornos digestivos. Ante estos hallazgos, se podría establecer la relación directa entre inflamación y depresión, de manera que la causa que subyace en ambas es una disregulación del Sistema Inmune (43).

Estos hechos suponen un importante avance tanto en la posible prevención de estos trastornos como en el tratamiento en sí mismo, y son varias las líneas de investigación que señalan que prevenir a tiempo la aparición de trastornos como depresión y ansiedad podrían ser una herramienta útil en el control de ciertas enfermedades inflamatorias (42).

El efecto neuromodulador del dolor central de los antidepresivos se conocía hace tiempo, ya que han sido ampliamente utilizados para tratar múltiples enfermedades que cursan con dolor crónico, como la migraña o dolores neuropáticos (9). Sin embargo, sobre su efecto antiinflamatorio no se había profundizado, y aunque son varias las hipótesis que postulan que este efecto se podría deber a la inhibición del factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a día de hoy sigue siendo en gran medida desconocido (40).

Bien es cierto que aún falta mucho por investigar sobre el efecto por el cual producen el efecto antiinflamatorio. No obstante, estos hechos podrían abrir camino a nuevas fronteras terapéuticas de patologías que cursen con inflamación, mediante tratamientos cuya acción principal se base en amortiguar este estado proinflamatorio y regular el correcto funcionamiento del Sistema Inmune. Entre estas nuevas estrategias terapéuticas, los antidepresivos podrían ejercer un papel fundamental, no como psicofármacos, sino como fármacos antiinflamatorios.

Aparte de los efectos antinociceptivos en los TFD y antiinflamatorios en la EII, ya comentados anteriormente, es probable que estos fármacos antidepresivos estén produciendo sus efectos como tales en ambos tipos de procesos, puesto que la ansiedad y la depresión, como comorbilidades, son más frecuentes en ambos tipos de pacientes que en la población general, razón por la cuál, en estos grupos de pacientes, su beneficio es doble (7,8,43).



## CONCLUSIONES

1. El dolor es uno de los síntomas predominantes y más invalidantes en varios TFD, particularmente en el Síndrome del Intestino Irritable (SII) y la Dispepsia Funcional de tipo dolor epigástrico. Dicho síntoma no suele responder a los analgésicos habituales (periféricos), pero sí a los analgésicos centrales, a los antinociceptivos, como los ADT en el caso de la dispepsia, y a las ISRS o IRNS, en el caso del SII.
2. Los fármacos antidepresivos inhibidores de la recaptación de aminas actúan como neuromoduladores del dolor central, mediante la activación de las vías descendentes inhibitorias del dolor. Además de reforzar estas vías descendentes, también modulan el dolor central mediante el bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje.
3. Tanto en los TFD como, sobre todo, en la EII, existe un trasfondo inflamatorio de bajo grado en los primeros (microinflamación) y mucho más intenso en la segunda (inflamación macroscópica) que pueden controlarse, al menos parcialmente, con determinados fármacos antiinflamatorios, entre ellos los antidepresivos.
4. Dichos fármacos tienen un efecto inmunosupresor y antiinflamatorio bien documentado. No sólo disminuyen los síntomas depresivos, sino que también disminuyen la respuesta inflamatoria y los mediadores proinflamatorios. Varias hipótesis postulan que este efecto se debe al bloqueo del factor de transcripción kB.
5. En el caso de la EII, en particular en la Colitis Ulcerosa, los antidepresivos, por su potencial efecto antiinflamatorio, abren una nueva opción terapéutica que habrá que confirmar mediante estudios prospectivos controlados bien diseñados en el futuro.
6. La relación que existe entre inflamación y depresión nos lleva a un nuevo enfoque terapéutico de estas patologías. Tratar precozmente el estrés y la depresión podría ser la próxima herramienta para prevenir enfermedades inflamatorias.
7. En ambos tipos de trastornos, TFD y EII, no hay que olvidar la elevada prevalencia de comorbilidad psicológica, particularmente ansiedad y depresión, que también pueden ser manejadas por este tipo de fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Francis. JM. Trastornos funcionales digestivos. Rev Med Hosp Gen Mex 2011; 74(4): 229-233
2. Bueno L, Fioramonti J, García-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. Visceral afferent pathways and therapeutic implications. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000; 278:G670-G676
3. Vázquez Gallego JM, Martín Herrera L. Anatomía funcional del estómago y del duodeno. En: Díaz-Rubio M, escritor del libro. Trastornos motores del aparato digestivo. 2007.p. 135-143
4. Mayer EA, Collins SM. Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2002;122:2032-48
5. Bixquert-Jiménez M, Bixquert-Pla L. Tratamiento con antidepresivos en los trastornos funcionales digestivos. Gastroenterología y Hepatología. 2005;28(8):485-92.
6. Sebastián Domingo JJ. Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. Medicina Clínica. 2017;148(10):464-8.
7. Zhang AZ, Wang QC, Huang KM, Huang JG, Zhou CH, Sun FQ et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with chronic digestive system diseases: A multicenter epidemiological study. World J Gastroenterol. 2016;22(42):9437-9444.
8. Post RJ, Warden MR. Melancholy, anhedonia, apathy: the search for separable behaviors and neural circuits in depression. Current Opinion in Neurobiology. 2018;49:192-200
9. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 2001.
10. Michael Hirsch MD, Robert J Birnbaum MD. Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate. 2018: 1-17
11. Salazar-Granara AA, Arizanca-Callata CE, Cerón-Urbe EI, Custodio-Aguilar JR, Hernández-Luján AL, Munayco-Castro L, et al. Efecto antinociceptivo y sobre la neuroconducta de la amitriptilina en dosis escalonada en roedores. Acta Med Per. 2015;32(2):99-106.
12. Gibson EL. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. Proceedings of the Nutrition Society. 2018;77(02):174-88.
13. Sebastián Domingo JJ. La serotonina y los dos cerebros: Directora de orquesta de la fisiología intestinal y del estado de ánimo Papel en el síndrome del intestino irritable. Medicina Naturista. 2018.
14. Ortiz Lucas M, Saz Peiró P, Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. Rev Esp Enferm Dig. 2010;102(12):711-7.
15. Antolín Calleja S. Manual de CTO de Medicina y Cirugía: Inmunología. 10ª edición. CTO Editorial SL; 2018.
16. de Pablo Sánchez R, Monserrat Sanz J, Prieto Martín A, Reyes Martín E, Álvarez de Mon Soto M, Sánchez García M. Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. Medicina Intensiva. 2005;29(3):151-8.
17. Ferjan I, Lipnik-Štangelj M. Chronic Pain Treatment: The Influence of Tricyclic Antidepressants on Serotonin Release and Uptake in Mast Cells. Mediators of Inflammation. 2013:1-7.
18. Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Intestinal Serotonin Release, Sensory Neuron Activation, and Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome: American Journal of Gastroenterology.2011;106(7):1290-8.

19. Park SW. Low-dose amitriptyline combined with proton pump inhibitor for functional chest pain. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(30):4958.
20. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders: no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:603–10.
21. Hasler WL, Koch KL. Amitriptyline for Functional Dyspepsia: Importance of Symptom Profile and Making a Case for Gastric Emptying Testing. *Gastroenterology*. 2015;149(2):270-2.
22. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*. 2015;149(2):340-349.e2.
23. Mearin F, Rey E, Balboa A. Trastornos funcionales y motores digestivos. *Gastroenterología y Hepatología*. 2015;38:3-12.
24. Naumann J. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2016;150(2):532.
25. Craig Nelson MD. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): Pharmacology, administration, and side effects. *UpToDate*. 2019;1-12
26. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG, Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(5):423-8.
27. Michael Hirsch MD, Robert J Birnbaum MD. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. *UpToDate*. 2018;1-26
28. Coates MD., Johnson AC, Greenwood-van meerveld B, Mawe GM. Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. *Neurogastroenterology and Motility*. 2006;18(6):464-71.
29. Bannister K, Patel R, Goncalves L, et al. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain* 2015; 156:1803–1811
30. Bannister K, Dickenson AH. What do monoamines do in pain modulation?: Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2016;10(2):143-8.
31. Horishita T, Yanagihara N, Ueno S, Okura D, Horishita R, Minami T, et al. Antidepressants inhibit Nav1.3, Nav1.7, and Nav1.8 neuronal voltage-gated sodium channels more potently than Nav1.2 and Nav1.6 channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2017;390(12):1255-70
32. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage gated sodium channels and hyperalgesia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004;44(1):371-97.
33. Yamamoto-Furusho JK. Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018;34(4):187-93
34. Bevivino G, Monteleone G. Advances in understanding the role of cytokines in inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(9):907-15.
35. Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramírez M, Sánchez-Muñoz F, Barreto-Zúñiga R, Domínguez-López A, Uribe-Esquivel M, et al. Expresión del gen de IL-6 y TNF-α en la mucosa rectal de pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática y controles. *Revista de Gastroenterología de México*. 2009;74(4):334-40.
36. Basterzi AD, Aydemir Ç, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, et al. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2005;20(7):473-6.

37. Qiu W, Wu M, Liu S, Chen B, Pan C, Yang M, et al. Suppressive immunoregulatory effects of three antidepressants via inhibition of the nuclear factor- $\kappa$ B activation assessed using primary macrophages of carp (*Cyprinus carpio*). *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2017;322:18
38. Koh S-J, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Im JP, Kim JS. Fluoxetine Inhibits Hyperresponsive Lamina Propria Mononuclear Cells and Bone Marrow-Derived Dendritic Cells, and Ameliorates Chronic Colitis in IL-10-Deficient Mice. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(1):101-8.
39. Basterzi AD, Aydemir Ç, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, et al. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2005;20(7):473-6.
40. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(42):9300
41. Tsao C-W, Lin Y-S, Chen C-C, Bai C-H, Wu S-R. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(5):899-905.
42. Capuron L, Neiraute G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. *Biological Psychiatry*. 2003;54(9):906-14.
43. Myint A-M, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection. *Journal of Affective Disorders*. 2007;98(1-2):143-51
44. Díaz Fontanela F, Lledó García J, Pérez Carazo L. Manual de CTO de Medicina y Cirugía: Digestivo. 10ª edición. CTO Editorial SL; 2018.

## **ANEXO 1: CRITERIOS ROMA IV**

### **TRASTORNOS FUNCIONALES ESOFÁGICOS**

✚ Dolor Torácico Funcional: Se define como dolor torácico retroesternal, de probable origen esofágico, recurrente, que no se explica sobre la base de una ERGE ni por otro proceso mucoso o motor, y que supone un dolor diferente de la pirosis. Los criterios diagnósticos deben incluir todos los siguientes:

1. Dolor torácico retroesternal, habiéndose descartado causas cardíacas.
2. Ausencia de síntomas esofágicos asociados, tales como pirosis y disfagia.
3. Ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico (RGE) o la esofagitis eosinofílica sean la causa de los síntomas.
4. Ausencia de los PTEMP.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico y con una frecuencia de, por lo menos, una vez a la semana.

✚ Pirosis Funcional: Se define como molestias de tipo ardor o dolor retroesternal refractarios a una terapia antisecretora óptima, en ausencia de ERGE, lesiones mucosas y de PTEMP, o de cualquier otra anomalía estructural del esófago. Los criterios diagnósticos deben incluir todos los siguientes:

1. Molestias o dolor retroesternal en forma de quemazón.
2. No se produce alivio de los síntomas a pesar de un tratamiento antisecretor óptimo.
3. No hay evidencia de RGE o de que la EEO sea la causa de los síntomas.
4. Ausencia de los PTEMP.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico y con una frecuencia de, por lo menos, 2 veces a la semana.

✚ Hipersensibilidad por reflujo: Identifica a pacientes con síntomas esofágicos (ardor de estómago o dolor torácico) sin evidencia de reflujo en la endoscopia o tras una carga de ácido en esófago, pero en los que se demuestra la activación de los síntomas por un RGE fisiológico. Los criterios diagnósticos deben incluir todos los siguientes:

1. Síntomas retroesternales, incluyendo ardor de estómago y dolor torácico.
2. Endoscopia normal y ausencia de evidencia de que la EEO sea la causa de los síntomas.
3. Ausencia de los PTEMP.
4. Evidencia de que el RGE fisiológico activa los síntomas, a pesar de que la exposición al ácido, en la pH-metría o impedanciometría esofágicas, es normal.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con la aparición de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico y con una frecuencia de, por lo menos, 2 veces a la semana.

## TRASTORNOS FUNCIONALES GASTRODUODENALES

✚ Dispepsia Funcional (DF): Se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: plenitud posprandial, saciedad temprana y dolor o quemazón epigástricos.

1. a) plenitud posprandial molesta; b) saciedad temprana molesta; c) dolor epigástrico molesto; y d) ardor epigástrico molesto.
2. No hay evidencia de enfermedad estructural (habitualmente se realiza una endoscopia oral) que podría explicarlos síntomas. Dichos criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico

Tipos de DF:

- **Síndrome Distress Pospandrial (SDP)**→ Se presentan uno o ambos de los siguientes síntomas, al menos 3 días por semana: plenitud posprandial molesta y/o saciedad precoz molesta.
- **Síndrome Dolor Epigástrico (SDE)**→ Incluye, al menos, uno de los siguientes síntomas, por lo menos un día a la semana: dolor epigástrico molesto y/o ardor epigástrico-molesto

Los criterios se deben cumplir durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.

## TRASTORNOS FUNCIONALES INTESTINALES

✚ Síndrome del Intestino Irritable (SII): Dolor abdominal recurrente al menos 1 día/semana. Asociado a 2 o más de los siguientes:

1. Relacionado con la defecación.
2. Asociado a un cambio en la frecuencia de las heces.
3. Asociado a un cambio en la forma de las heces→ ESCALA BRISTOL.

Los subtipos de SII son:

SII con predominio de estreñimiento (SII-E)	SII con predominio de diarrea (SII-D)	SII con hábito intestinal mixto (SII-M)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 25% heces forma 1-2 escala de Bristol</li> <li>▪ &lt; 25% heces forma 6-7 escala de Bristol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 25% heces forma 6-7 escala de Bristol</li> <li>▪ &lt; 25% heces forma 1-2 escala de Bristol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 25% heces forma 1-2 escala de Bristol</li> <li>▪ &gt; 25% heces forma 6-7 escala de Bristol</li> </ul>

## Escala de Bristol

Tipo 1		Trozos duros separados, como nueces
Tipo 2		Con forma de salchicha, pero grumosa
Tipo 3		Con forma de salchicha, pero con grietas
Tipo 4		Con forma de salchicha, como serpiente lisa y suave
Tipo 5		Bolas suaves con bordes definidos
Tipo 6		Trozos suaves con los bordes desiguales
Tipo 7		Acuosa, sin trozos sólidos Totalmente líquida

✚ **Estreñimiento Funcional:** TFI en el que predominan síntomas de defecación dificultosa, infrecuente o incompleta. Los criterios diagnósticos son:

1. Presencia de 2 o más de los siguientes criterios:
  - a. Esfuerzo excesivo al menos en el 25% de las deposiciones.
  - b. Heces duras al menos en el 25% de las deposiciones (tipos 1-2 de Bristol).
  - c. Sensación de evacuación incompleta al menos en el 25% de las deposiciones.
  - d. Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal al menos en el 25% de las deposiciones.
  - e. Se realizan maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en el 25% de las deposiciones.
  - f. Menos de 3 deposiciones espontáneas completas a la semana.
2. La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes.
3. No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de SII.

✚ **Diarrea Funcional:** TFI caracterizado por la emisión recurrente de heces sueltas o acuosas, cuyo comienzo debe haber ocurrido al menos 6 meses antes del diagnóstico y los síntomas estar presentes durante los últimos 3 meses.

Los criterios diagnósticos son:

1. Presencia de heces sueltas o acuosas, en más del 25% de las deposiciones, sin que el dolor o la hinchazón abdominal molesta sean los síntomas predominantes.

Los criterios se deben cumplir durante los últimos 3 meses, con la aparición de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico. Se excluyen los pacientes que reúnen criterios de SII-D.

✚ Hinchazon/distensión abdominal (DAF): se caracteriza por presión/plenitud abdominal recurrentes o sensación de gas atrapado, y/o aumento mensurable de la circunferencia abdominal.

Los criterios diagnósticos deben incluir los siguientes (ambos):

1. Se produce hinchazón y/o distensión abdominal recurrente, que predominan sobre otros posibles síntomas, al menos un día a la semana, de promedio.
2. No existen criterios diagnósticos suficientes para SII, EF, ni SDP.

Los síntomas deben haberse iniciado por lo menos 6 meses antes del diagnóstico y la hinchazón o la distensión deben estar presentes durante los últimos 3 meses, como siempre en estos casos.

✚ Síndrome de dolor abdominal mediado centralmente (SDAMC): se caracteriza por dolor abdominal, a menudo grave, recurrente, continuo, que raramente se relaciona con la función intestinal. Los criterios diagnósticos deben incluir todo lo siguiente:

1. Dolor abdominal continuo o casi continuo.
2. El dolor no está relacionado con eventos fisiológicos, como comer, defecar o la menstruación, o es solo ocasional.
3. El dolor limita (mucho) algunos aspectos de la vida diaria.
4. El dolor no es fingido.
5. El dolor no se explica por otros TFD, ni por una lesión estructural ni por ninguna otra condición médica.



## ANEXO 2

**Tabla 1:** Niveles de IL-6 en grupos pre-tratamiento y post-tratamiento con ISRS en sujetos con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre controles y pacientes.

	IL-6 levels (pg/ml) (mean $\pm$ SD)	
	Pre-treatment	Post-treatment
Patient ( $n = 23$ )	80.2 $\pm$ 28.3	53.8 $\pm$ 16.1 <sup>a</sup>
Control ( $n = 23$ )	68.3 $\pm$ 13.1	—

**Tabla 2:** Niveles basales medidos de citoquinas en sujetos sanos y sujetos con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, clasificados en respondedores y no respondedores tras tratamiento con escitalopram (ISRS).

	sIL-2R (kU/l)	IL-8 (ng/l)	TNF- $\alpha$ (ng/l)
Healthy volunteers	471.17 ( $\pm$ 136.57)	7.74 ( $\pm$ 1.95)	6.42 ( $\pm$ 1.94)
Responders	524.56 ( $\pm$ 175.33)	6.31 ( $\pm$ 1.95)	5.70 ( $\pm$ 1.55)
Non-responders	499.18 ( $\pm$ 138.90)	6.64 ( $\pm$ 1.99)	6.38 ( $\pm$ 2.02)
	$F=1.74$ ; $p=0.179$	$F=1.63$ ; $p=0.200$	$F=3.52$ ; $p=0.033$