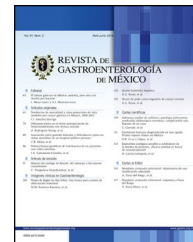




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



GUÍAS Y CONSENSOS

Recomendaciones de buena práctica clínica para el uso de neuromoduladores en gastroenterología: revisión conjunta de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) y Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad (AMNM)



O. Gómez-Escudero^a, J.M. Remes-Troche^{b,*}, E. Coss-Adame^c, K.R. García-Zermeño^d, J. Aquino-Matus^e, J. Jiménez-Pavón^f, L.R. Valdovinos-García^{e,g,h}, M.A. Vargas-Martínezⁱ, M. Amieva-Balmori^b, J.S. Arenas-Martínez^j, F.A. Félix-Téllez^k, P.C. Gómez-Castaños^l, M. Mejía-Rivas^m, M.A. Valdovinos-Díaz^h, G. Vázquez-Elizondoⁿ, A.S. Villar-Chávez^o y C.P. Gyawali^p

^a Clínica de Gastroenterología, Endoscopia, Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal «Endoneurogastro», Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Puebla, México

^b Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^c Departamento de Gastroenterología, Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^d Centro Integral de Gastroenterología y Motilidad Avanzada (CIGMA), Boca del Río, Veracruz, México

^e Departamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^f Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz - Clínica de Trastornos Afectivos, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

^g Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

^h Servicio de Gastroenterología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

ⁱ Departamento de Neurología y Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría de Enlace, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^j Posgrado de Alta Especialidad en Medicina (Neurogastroenterología), Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

^k Posgrado de Alta Especialidad en Medicina (Neurogastroenterología), Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^l Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

^m Hospital «Vivian Pellas», Managua, Nicaragua

ⁿ Centro de Enfermedades Digestivas ONCARE/Gastro Alliance Center, Monterrey, Nuevo León, México

^o Hospital Ángeles Acoxa, Ciudad de México, México

^p Division of Gastroenterology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

* Autor para correspondencia. Iturbide S/N entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre, Col. Centro, Veracruz, Veracruz. Teléfono: +52 2291 208692.

Correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com (J.M. Remes-Troche).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.12.001>

0375-0906/© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

Trastornos cerebro-intestino; Neuromoduladores; Eje cerebro-intestino; Dispepsia funcional; Gastroparesia; Síndrome de intestino irritable

KEYWORDS

Gut-brain disorders; Neuromodulators; Gut-brain axis; Functional dyspepsia; Irritable bowel syndrome

Resumen Los trastornos de la interacción cerebro-intestino (TICI) se caracterizan por alteraciones en el procesamiento central y periférico de estímulos en el eje cerebro-intestino (ECI), e incluyen padecimientos esofágicos, gastroduodenales, intestinales y anorrectales. Aunque los mecanismos fisiopatológicos son múltiples, la base del tratamiento son los neuromoduladores, un grupo heterogéneo de medicamentos que actúan sobre las vías y procesamiento central y periférico del dolor. Esta revisión de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) y la Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad (AMNM) resume una serie de recomendaciones clínicas actualizadas basadas en una revisión exhaustiva de la literatura para el uso de neuromoduladores en TICI, organizada en seis secciones: principios farmacológicos, definición, clasificación, mecanismos de acción; pautas de uso en cada subtipo de TICI; estrategias para inicio, escalamiento, combinación, retiro; efectos adversos; manejo conjunto con psiquiatría en caso de comorbilidades, y neuromodulación no farmacológica. Además, se detalla el proceso de selección de fármacos y la personalización de dosis, adaptadas según la sensibilidad y las necesidades individuales de cada paciente, considerando factores como comorbilidades psiquiátricas y la posible sobreposición de síntomas y TICI.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical practice recommendations on the use of neuromodulators in gastroenterology: AMG (Asociación Mexicana de Gastroenterología) - AMNM (Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad) expert joint review

Abstract Disorders of gut-brain interaction (DGBI) are characterized by alterations in both central and peripheral gut-brain axis (GBA)-related stimuli, and include esophageal, gastroduodenal, intestinal and anorectal disorders. Despite the fact that several pathophysiologic mechanisms are involved, the mainstay of treatment is neuromodulators, a heterogeneous group of drugs that act on pathways related to central and peripheral pain processing. This expert review by both the AMG (Asociación Mexicana de Gastroenterología) and AMNM (Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad) summarizes a series of updated clinical recommendations based on an exhaustive review of the literature, regarding the use of neuromodulators for DGBI, and is grouped into six sections: pharmacologic principles, definition, classification, mechanism of action; indications and use in each DGBI subtype; up/downscaling strategies, combination therapy; adverse events; joint use along with psychiatry in the case of comorbidities; and non-pharmacologic neuromodulation. Furthermore, drug selection process tips and dose personalization according to individual groups and sensitivities are provided, and special cases with DGBI-psychiatric comorbidity, as well as overlap with another DGBI, are considered.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En los últimos años el mejor entendimiento de la fisiopatología de los previamente llamados trastornos funcionales digestivos ha permitido reclasificarlos de acuerdo a los criterios de Roma IV como trastornos de la interacción cerebro-intestino (TICI)¹. Los complejos mecanismos entre los componentes del eje cerebro-intestino (ECI) pueden manifestarse en el aparato digestivo con síntomas a diferentes niveles, con sobreposición tanto de trastornos como de mecanismos fisiopatológicos, pero teniendo como común denominador una alteración en el procesamiento central o periférico de sensaciones y estímulos. La base del tratamiento de los TICI son los neuromoduladores, un grupo

heterogéneo de medicamentos que actúan sobre vías de transmisión de dolor o sobre el procesamiento del mismo a nivel del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). El grupo de trabajo de la Fundación Roma ha propuesto en forma reciente una guía con recomendaciones para su uso en gastroenterología², pero hasta el momento no hay lineamientos, guías o recomendaciones de acuerdo a los fármacos disponibles en nuestro país, manejo conjunto con psiquiatría, ni de opciones de neuromodulación no farmacológica. Dada la asociación frecuente con trastornos psicológicos, se considera que el abordaje de estos pacientes debe ser multidisciplinario, y tanto el gastroenterólogo como el psiquiatra deben estar familiarizados con las asociaciones entre ambas entidades, así como las diferentes

indicaciones de uso, dosis e interacciones de estos medicamentos.

Metodología

Esta revisión por expertos ha sido comisionada por la Mesa Directiva 2024 y el Comité Científico de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) con el objetivo de establecer recomendaciones actualizadas de buena práctica clínica para el uso de fármacos neuromoduladores en los TICI, y publicarlas en un documento para su difusión entre la comunidad médica. Este documento no es una guía de práctica clínica o un consenso, dada la metodología estricta que estos formatos requieren, por lo que no se puede emitir una calificación de la evidencia en base al sistema GRADE³, pero tendrá recomendaciones de expertos basadas en una revisión exhaustiva de la literatura reciente. Las recomendaciones están divididas de acuerdo al órgano de origen de cada grupo de TICI, y estructuradas en base a enunciados considerados clínicamente relevantes a la evidencia disponible para cada subgrupo de neuromoduladores, y han sido sometidas a discusión en una sesión presencial por el grupo de participantes, en forma similar a las recomendaciones de buena práctica de otras enfermedades digestivas publicadas en forma reciente^{4,5}.

Las principales recomendaciones de práctica clínica a discutir se han dividido en seis secciones, que incluyen:

- 1) Conceptos básicos farmacológicos de neuromodulación, definición, clasificación y mecanismos de acción de los neuromoduladores.
- 2) Recomendaciones de uso de neuromoduladores de acuerdo a región e indicación por subtipo de TICI (esofágicos, gastroduodenales, intestinales y de anorrecto).
- 3) Recomendaciones para iniciar, escalar, aumentar, combinar y retirar neuromoduladores.
- 4) Efectos adversos.
- 5) Uso conjunto con psiquiatría.
- 6) Neuromodulación no farmacológica.

Se convocó e integró un panel de expertos en forma conjunta con miembros de la AMG y de la Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad (AMNM). Los participantes fueron divididos en grupos de trabajo por los coordinadores generales (OGE/JMRT/ECA/KRGZ). Se invitó a dos psiquiatras a participar en la sección de manejo conjunto con psiquiatría, así como en la discusión de inicio, combinación y retiro de neuromoduladores. Cada grupo se encargó de recabar en forma exhaustiva y completa la evidencia disponible, mediante una búsqueda cruzada a través de los portales de PubMed e IMBIOMED (hasta septiembre de 2024), revisión crítica de la misma, y emitió sus recomendaciones de buena práctica clínica sobre los problemas asignados en forma de enunciados acompañados de una discusión para justificar cada recomendación. Los coordinadores, después de una revisión inicial, enviaron los enunciados a todo el grupo de expertos para una segunda revisión y aportar correcciones, comentarios o sugerencias. Los enunciados que generaron duplicidad de la información fueron eliminados y redactados en conjunto en caso necesario. El primer draft (V.1.0) fue generado y discutido por

el grupo de expertos de manera presencial el día 19 de septiembre, previo al inicio del Curso de Postgrado Regional Norte, en la ciudad de Ensenada, Baja California. Con las aportaciones y correcciones de esta sesión presencial se elaboró el documento final (V2.0), el cual fue firmado por todos los participantes, incluyendo una declaración de conflicto de intereses para asegurar la credibilidad del documento, y enviado finalmente para revisión por pares de acuerdo a los procedimientos estándar de la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO.

Conceptos básicos farmacológicos de neuromodulación, definición, clasificación y mecanismos de acción de los neuromoduladores

Definición

- *Los neuromoduladores son moléculas endógenas o exógenas que actúan modulando la síntesis y/o liberación de uno o más neurotransmisores, la actividad de los canales iónicos y potenciales neurales, así como la activación o bloqueo de receptores pre y post-sinápticos en el SNC o SNP.*
- *Recomendamos adoptar el término propuesto por la Fundación Roma para describir los medicamentos que actúan sobre el eje cerebro-intestino como «neuromoduladores».*

La actividad motora, sensorial y secretora gastrointestinal (GI) está conectada y regulada por la actividad cortical cerebral a través de un sistema de vías neuronales aferentes y eferentes, llamado eje cerebro intestino (ECI). Este eje consiste en una compleja red bidireccional, formada por asas reflejas que controlan la homeostasis de la función GI, y es impactado por la microbiota/microbioma entérica^{6,7}. El ECI está dividido en un conectoma cerebral, que incluye al SNC, con diversas áreas interconectadas involucradas en diferentes procesos mentales, como discriminación y localización (corteza primaria sensoriomotora), procesamiento de emociones (tallo cerebral), comportamiento (tálamo medial, corteza cingulada y regiones insulares), la barrera hematoencefálica, ramas aferentes, eferentes, el cuerno dorsal espinal, el sistema nervioso autónomo (SNA) y entérico (SNE), y un conectoma intestinal, conformado por la microbiota, el microbioma, la barrera epitelial, neuroreceptores, células inflamatorias y mediadores inmunes^{6,7}. La disfunción en uno o varios de estos mecanismos puede resultar en alteraciones motoras, secretoras, del tono autonómico, del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, y sensitivas centrales y periféricas, que se traducen clínicamente en uno o más TICI, los cuales pueden afectar uno o más segmentos o aparatos del tracto GI^{1,8,9}. Dentro de los múltiples mecanismos fisiopatológicos de los TICI, los más comunes son alteraciones en el procesamiento central de estímulos provenientes del órgano blanco, disfunción neuroinmune e hipersensibilidad visceral, y aunque existen fármacos dirigidos a otros mecanismos, como dismotilidad o alteraciones en la secreción intestinal, la base del tratamiento son los neuromoduladores^{1,8,10}. Se considera neuromodula-

por cualquier molécula endógena o exógena que, sin ser acumulada y liberada por terminaciones nerviosas, actúa en forma presináptica modulando la síntesis y/o liberación de uno o más neurotransmisores, y en forma secundaria regula la actividad de los canales iónicos y potenciales de membrana en las células neurales, mediante la activación o bloqueo de diferentes receptores pre y post-sinápticos, en el SNC o en el SNP. Algunos dispositivos exógenos con propiedades similares pueden clasificarse también como neuromoduladores^{8,11,12}. Debido a la heterogeneidad de grupos farmacológicos considerados como neuromoduladores, y a que los mismos son parte fundamental del tratamiento de los TICI, la Fundación Roma ha propuesto redefinir la terminología de los medicamentos que actúan dentro de este sistema, y acuñar el nombre de neuromoduladores, en lugar de referirse a ellos como antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes o neurolíticos, debido a que las dosis utilizadas para inducir neuromodulación son diferentes a sus otras indicaciones¹³. Existe una marcada heterogeneidad en términos de conocimiento, actitud y nivel de práctica entre los médicos de atención primaria y algunos gastroenterólogos, como recién se describió en un hospital universitario en Corea, donde menos del 30% prescriben neuromoduladores debido a poca familiaridad con este grupo de medicamentos¹⁴.

Principales vías de neuromodulación farmacológica

- *Neuromodulación es el proceso fisiológico mediante el cual un estímulo regula la población, actividad y funciones neuronales a través de la acción de uno o más neurotransmisores que pueden activar o bloquear receptores para inducir un efecto modulador.*
- *Los neuromoduladores tienen la capacidad de modular la percepción de dolor e inducir neuroplasticidad debido al efecto sobre uno o más neurotransmisores y receptores post-sinápticos a nivel central o periférico.*

Los neuromoduladores afectan vías de transmisión neural tanto ascendentes (interfieren con los circuitos cerebrales relacionados con el dolor, emocionales y cognitivos, e interfieren con la transmisión de dolor en el cuerno dorsal espinal) como descendentes (control de proyecciones provenientes de diversas estructuras cerebrales, mediadas por receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y opioidérgicos). A nivel sináptico inducen un aumento rápido de la acción de una o más monoaminas, de acuerdo a cada subgrupo, causando acumulación de las mismas en el espacio sináptico. Un segundo mecanismo es infra-regulación retardada o desensibilización de los receptores post-sinápticos del receptor respectivo. Se ha descrito que los neuromoduladores pueden inducir neuroplasticidad que involucra componentes neurodegenerativos y propiedades regenerativas, particularmente en síndromes asociados a dolor crónico. Uno de los mecanismos parece ser reversión de la pérdida de neuronas corticales e inducción de neurogénesis, mediante el aumento en los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), ya que se ha descrito que, con el tiempo, el dolor crónico, la depresión, la ansiedad y otras formas de estrés emocional conducen a una pér-

didada de la densidad de neuronas corticales, proceso que los neuromoduladores pueden revertir^{1,8,15}.

El mecanismo de acción en el tracto GI varía de acuerdo a cada subgrupo de neuromoduladores, y puede incluir estimulación y/o inhibición parcial o total de uno o más transportadores o receptores pre y post-sinápticos serotoninérgicos, muscarínicos, colinérgicos o noradrenérgicos, con efectos tanto terapéuticos (aumento o disminución en motilidad y tono gastrointestinal, acomodación gástrica, efecto antinociceptivo) como adversos (somnia, sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, retención urinaria, ganancia ponderal) que varían dependiendo del receptor estimulado o inhibido¹.

Concepto de agonismo/antagonismo/recaptura

- *Los efectos terapéuticos (y secundarios) de los neuromoduladores dependen de su agonismo o antagonismo sobre uno o más receptores, lo cual puede inducir aumento o disminución en la recaptura de diferentes neurotransmisores.*

La farmacodinamia se refiere a los mecanismos y efectos de los medicamentos sobre las funciones biológicas en el organismo, es decir, lo que estos hacen al cuerpo y cómo lo hacen. Para poder tener efecto, los fármacos neuromoduladores tienen que llegar a sus células blanco y unirse a uno o más receptores, los cuales son proteínas especializadas que se encuentran en el interior de la célula o sobre su membrana. Al momento de unirse a una molécula de señalización llamada «ligando», pueden alterar su forma o actividad, según el efecto que tiene sobre el receptor, y existen dos grandes categorías: agonistas y antagonistas¹⁶.

Agonista. Es cualquier sustancia que imita la acción del ligando de la señal al unirse a un receptor y activarlo.

Antagonista. Es cualquier sustancia que se une a un receptor sin activarlo, impidiendo que se active por otras señales, es decir, disminuye la capacidad del receptor de ser activado por otro agonista. Los antagonistas de receptores pueden clasificarse en reversibles e irreversibles. Los antagonistas reversibles se separan con facilidad de su receptor; los antagonistas irreversibles forman un enlace químico estable, permanente o casi permanente con su receptor.

Recaptura. Consiste en la reabsorción de neurotransmisores u otras sustancias, después de que han sido liberados en la sinapsis. La recaptura es una forma de inactivación de los neurotransmisores, lo cual es crucial para la terminación de la señalización sináptica y para la regulación de la concentración de neurotransmisores disponibles en el espacio sináptico, lo que a su vez tiene implicaciones directas en la modulación de la función del sistema nervioso tanto central como periférico. En el SNC los procesos de recaptura son especialmente relevantes para neurotransmisores tales como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina.

Clasificación

- *Los neuromoduladores se clasifican de acuerdo a su estructura química, grupo farmacológico y sitio de acción (central o periférica).*

- *Los neuromoduladores de acción central son los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS); los inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina (IRNS), las azapironas, los antipsicóticos atípicos y los anticonvulsivantes. Los neuromoduladores periféricos son los agentes delta-ligandos.*
- *Se debe explicar al paciente el concepto e indicación del neuromodulador, y evitar el uso de términos como anti-depresivo, ansiolítico, antipsicótico o neurolítico, para evitar confusión con otras indicaciones del mismo fármaco.*

Los neuromoduladores se clasifican de acuerdo con su estructura química, grupo farmacológico y sitio de acción (central o periférica, [tabla 1](#))^{2,11,17}. Debido a la heterogeneidad de grupos considerados como neuromoduladores, la mayoría poseen más de una indicación terapéutica, que puede incluir tratamiento de trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad o trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), esquizofrenia, neuropatías o crisis convulsivas, entre otros. Debido a esto, se debe tomar el tiempo de explicarle al paciente no solo los mecanismos fisiopatológicos detrás del dolor, sino también los mecanismos de neuromodulación de cada uno de estos grupos de fármacos, el efecto clínico que queremos lograr, y que la indicación primaria de su uso en gastroenterología es modulación de la percepción del dolor, para evitar confusión y estigma entre los pacientes^{8,18}.

Mecanismo de acción por subgrupo

- *El efecto antinociceptivo de cada grupo de neuromoduladores puede diferir dependiendo de la activación o inhibición de diferentes receptores y neurotransmisores. Algunos pueden tener efecto sobre la motilidad gastrointestinal.*

En general los neuromoduladores modifican la acción sináptica de una o más de las tres monoaminas principales: dopamina, serotonina y/o noradrenalina ([tabla 1](#)). El mecanismo de acción de cada grupo de neuromoduladores puede variar debido a su estructura farmacológica. Cada subgrupo puede estimular y/o inhibir de manera parcial o total a uno o más receptores pre y post-sinápticos de serotonina (5-HT), histamínicos, muscarínicos o noradrenérgicos, con efectos farmacológicos sobre la motilidad, la secreción y la analgesia visceral. Los efectos adversos sobre motilidad y secreción GI pueden en muchos casos ayudar a controlar algunos síntomas secundarios, como estreñimiento, diarrea o pérdida ponderal^{2,11}.

Antidepresivos tricíclicos (ATC). Inducen antagonismo e inhibición de múltiples receptores pre (α_2) y post-sinápticos (5-HT₂, 5-HT₃, H1, muscarínico-1, α_1), que se traducen en disminución de la motilidad GI (efecto colinérgico, noradrenérgico) y efecto antinociceptivo central. A este grupo pertenecen imipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, doxepina y trimipramina¹¹.

Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS). Bloquean en forma selectiva el transportador 5-HT presináptico, resultando en aumento de la motilidad GI, pero sin efecto significativo sobre la sensibilidad (tienen poco

efecto analgésico). Los ISRS son citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina¹⁹. Algunos poseen un segundo mecanismo de acción, como fluoxetina (antagonismo 5-HT_{2C}) o paroxetina (efecto anticolinérgico)².

Inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina (IRNS). Bloquean el transportador 5-HT y de noradrenalina presinápticos. A este grupo pertenecen la venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán y levomilnaciprán. La venlafaxina induce bloqueo 5-HT a dosis bajas, e inhibición de recaptura noradrenérgica a dosis altas (> 225 mg), la duloxetina tiene la misma afinidad por los transportadores de 5-HT y noradrenérgicos, mientras el milnaciprán tiene un efecto mayor inhibitorio de recaptura de noradrenalina. Los efectos antinociceptivos de los IRNS parecen ser superiores a los de los ISRS^{2,20}.

Tetracíclicos. Incrementan la actividad noradrenérgica con un aumento específico de la actividad serotoninérgica a través del antagonismo neuronal presináptico de los auto y hetero-receptores de noradrenalina y 5-HT. Los efectos antidepresivos resultan del antagonismo 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, mientras los efectos GI del antagonismo 5-HT₃. A este grupo pertenecen mirtazapina, mianserina, amoxapina y trazodona². La mirtazapina a dosis bajas exhibe antagonismo H1, lo cual puede causar sedación, mientras el antagonismo 5-HT_{2C} estimula el apetito y el aumento de peso²¹.

Azapironas. Son agonistas pre y post-sinápticos parciales del receptor 5-HT₁, y poseen cierta afinidad al receptor 5-HT₂ y moderada afinidad a los receptores de dopamina D₂²². Se consideran ansiolíticos no benzodiazepínicos. A este grupo pertenecen la buspirona y la tandospirona, los cuales tienen un mecanismo de acción similar².

Antipsicóticos atípicos. Son una clase de medicamentos heterogénea, conocidos también como antipsicóticos de segunda generación. A este grupo pertenecen sulpirida, amisulprida, levosulpirida, quetiapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol, brexpiprazol y clozapina. Su mecanismo de acción es mediante antagonismo de los receptores de dopamina D₂, además de agonismo parcial D₂ (sulpirida, amisulprida, levosulpirida), agonismo parcial 5-HT_{1A} (quetiapina) y antagonismo 5-HT_{2A} (olanzapina, quetiapina)². Todos estos mecanismos de acción adicionales reducen el riesgo de efectos adversos, particularmente extrapiramidales. Algunos antipsicóticos de primera generación, también llamados neurolépticos, como clorpromazina o trifluoperazina, han sido utilizados para el tratamiento de náusea, pero suelen asociarse más frecuentemente a efectos secundarios extrapiramidales²³.

Anticonvulsivantes. Constituyen un grupo heterogéneo dividido en 8 subgrupos de fármacos de acuerdo con su mecanismo de acción, algunos de los cuales tienen más de uno, incluyendo a los bloqueadores de los canales de sodio de activación repetitiva (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina), análogos y potenciadores del ácido gamma-aminobutírico o GABA (fenobarbital, benzodiazepinas, baclofeno), moduladores del glutamato (topiramato, lamotrigina, felbamato), bloqueadores de los canales de calcio T (etosuximida, ácido valproico), bloqueadores de los canales de calcio N y L (lamotrigina, topiramato, zonisamida, ácido valproico), moduladores de la corriente H (gabapentina, lamotrigina), inhibidores de anhidrasa carbó-

Tabla 1 Neuromoduladores: efectos gastrointestinales y eventos adversos

| Clase | Neuromodulador | Efectos sobre el tracto gastrointestinal | Eventos adversos |
|--|----------------|--|---|
| Antidepresivos tricíclicos (ATC) | Imipramina | Disminuye la motilidad gastrointestinal, modulador del dolor visceral | QT prolongado, boca seca, mareo, estreñimiento |
| | Amitriptilina | Reduce la motilidad gastrointestinal, efecto analgésico visceral | Somnolencia, mareo |
| | Nortriptilina | Disminuye la percepción del dolor visceral | Ajustar dosis en ancianos; precaución en enfermedades cardíacas |
| Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) | Sertralina | Modula la percepción del dolor visceral y mejora el vaciamiento gástrico | Náusea, agitación, boca seca, diarrea |
| | Citalopram | Efecto modulador sobre la motilidad gastrointestinal | Riesgo de prolongación del intervalo QT; evitar en dosis altas |
| | Escitalopram | Mejora el vaciamiento gástrico, modula la percepción del dolor | Insomnio y pérdida de peso; riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se combina con otros neuromoduladores |
| | Fluoxetina | Mejora el vaciamiento gástrico, modula la percepción del dolor | Insomnio y pérdida de peso; riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se combina con otros neuromoduladores |
| | Paroxetina | Mejora el umbral del dolor visceral, con modulación de la percepción del dolor | Cefalea, boca seca, riesgo de síndrome serotoninérgico; no usar en pacientes con hipertensión no controlada |
| Inhibidores de la recaptura de norepinefrina y serotonina (IRNS) | Venlafaxina | Mejora el umbral del dolor visceral, con modulación de la percepción del dolor | Cefalea, boca seca, riesgo de síndrome serotoninérgico; no usar en pacientes con hipertensión no controlada |
| | Duloxetina | Mejora el umbral del dolor visceral | Evitar en pacientes con hepatopatías; riesgo de síndrome serotoninérgico |
| Antidepresivos tetracíclicos | Mirtazapina | Aumenta el vaciamiento gástrico, modula la percepción del dolor | Efectos sedantes; evitar en pacientes con antecedentes de obesidad |
| | Trazodona | Modulador del dolor visceral | Hipotensión ortostática, somnolencia diurna y priapismo en raras ocasiones; precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares |
| Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} | Buspirona | Mejora la motilidad gástrica y reduce la distensión abdominal | No usar en combinación con otros ISRS o IMAO |
| | Tandospirona | Mejora la motilidad gastrointestinal, reduce la distensión abdominal | Fatiga en dosis más altas; precaución en combinación con otros agonistas serotoninérgicos |

Tabla 1 (continuación)

| Clase | Neuromodulador | Efectos sobre el tracto gastrointestinal | Eventos adversos |
|-----------------------|----------------|--|--|
| Antipsicótico atípico | Levosulpirida | Aumenta el vaciamiento gástrico, mejora la motilidad gastrointestinal | Hiperprolactinemia, somnolencia y galactorrea; evitar en pacientes con historia de epilepsia |
| | Olanzapina | Puede mejorar el control del vómito en ciertos casos de trastornos funcionales | Aumento de peso, somnolencia, riesgo de síndrome metabólico |
| | Quetiapina | Efecto ansiolítico y sedante, puede ayudar en la modulación del dolor visceral | Sedación significativa; ajustar en pacientes con insuficiencia renal |
| Delta-ligandos | Pregabalina | Disminuye la excitabilidad neuronal, reduce el dolor visceral | Potencial de abuso, monitorizar por signos de retención de líquidos |
| | Gabapentina | Modula el dolor neuropático visceral | Puede causar sedación significativa; ajustar en pacientes con insuficiencia renal |
| Anticonvulsivantes | Baclofeno | Mejora la motilidad gástrica y reduce la distensión abdominal | Somnolencia, debilidad muscular; cuidado en combinación con otros depresores del SNC |
| | Topiramato | Modula la excitabilidad neuronal, útil en el manejo de vómito cíclico | Pérdida de peso, parestesias, cambios en el estado de ánimo, dificultad para concentrarse |
| | Levetiracetam | Puede ayudar a estabilizar el sistema nervioso, reduciendo episodios de vómito | Somnolencia, fatiga, mareo, irritabilidad, depresión, riesgo de ideación suicida y otros cambios en el ánimo |

nica (topiramato, zonisamida) y bloqueadores de sitios de unión específicos (gabapentina, levetiracetam)^{8,24}.

Delta-ligandos o ligandos $\alpha 2$ -delta. Los delta-ligandos bloquean la subunidad $\alpha 2$ -delta de los canales de calcio presinápticos dependientes de voltaje en el cuerno dorsal medular; por lo tanto, se consideran neuromoduladores periféricos. No poseen efecto sobre la motilidad GI. A este grupo pertenecen la pregabalina y la gabapentina. Como se ha mencionado, la gabapentina es además un modulador de corriente *H*, por lo que también es clasificado como anticonvulsivante y puede tener efecto neuromodulador parcialmente central^{25,26}.

Efecto terapéutico en la motilidad/sensibilidad grupo (tabla 1)

- *Los ATC (imipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina) tienen efecto analgésico visceral y disminuyen la motilidad y secreción GI. Su principal indicación es dolor como sintoma predominante, o en TICL asociados a diarrea.*

Los ATC tienen varios mecanismos de acción: poseen antagonismo e inhibición de múltiples receptores pre ($\alpha 2$)

y post-sinápticos (5-HT₂, 5-HT₃, H1, muscarínico-1, $\alpha 1$), que se traducen en disminución de la motilidad GI (efecto colinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico), y un efecto antinociceptivo central²². Sus propiedades analgésicas se deben a la combinación de propiedades de inhibición de recaptura de 5-HT y noradrenalina. Por su acción dual, los ATC teóricamente tienen un efecto analgésico más potente en comparación con otros neuromoduladores como los ISRS²⁷. Además, actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos-1, lo cual se asocia a un tránsito orocecal lento (amitriptilina, imipramina, desipramina)^{2,28}.

- *Los ISRS (citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina) aumentan la motilidad GI pero no tienen efecto sobre sensibilidad/analgesia visceral. Son útiles para el tratamiento de ansiedad, fobias y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) asociado a los TICL.*

El mecanismo de acción común de los ISRS es a través del bloqueo selectivo del transportador 5-HT presináptico, resultando en aumento de la motilidad GI, pero sin efecto significativo sobre la sensibilidad¹⁹. La inhibición aguda del transporte de serotonina en humanos aumenta la fase de contractilidad colónica y la frecuencia de contracciones

propagadas de gran amplitud, aumento de la distensibilidad colónica y supresión de la respuesta tónica colónica a los alimentos, por lo cual los ISRS aumentan la motilidad propulsiva gástrica e intestinal²⁹. Pueden utilizarse para la reducción de ansiedad o la hipervigilancia asociada a diferentes TICI.

- *Los IRNS (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprán, levomilnaciprán) inhiben el tono gastro-colónico en menor grado que los ATC, y poseen efecto analgésico visceral. Son útiles para trastornos con predominio de dolor, incluyendo condiciones asociadas (fibromialgia, cefalea), o cuando hay intolerancia a los ATC.*

Los IRNS actúan como antagonistas de los receptores 5-HT₃, por lo que retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen la velocidad del tránsito colónico². Su perfil de seguridad es más favorable que los ATC, razón por la cual son la alternativa para el tratamiento de trastornos asociados a dolor crónico cuando existe intolerancia a ATC. Los efectos antinociceptivos de los IRNS parecen ser superiores a los de los ISRS³⁰.

- *Los agentes tetracíclicos (mirtazapina, mianserina, amoxapina, trazodona) tienen un efecto relajante sobre el fondo gástrico, y su uso potencial es en trastornos asociados a saciedad, náusea y pérdida ponderal.*

Los efectos GI de los agentes tetracíclicos se deben a su acción específica sobre receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos, particularmente actividad noradrenérgica aumentada, y antagonismo 5-HT₁ y 5-HT₃, lo que puede explicar sus efectos en reducción de náusea, dolor y diarrea, pero como la histamina juega un papel importante en saciedad y regulación del apetito, su inhibición se asocia a ganancia ponderal. Existe evidencia de los efectos inhibitorios sobre el tono gástrico y colónico; sin embargo, se requieren más estudios para evaluar su efecto sobre la motilidad GI³¹.

- *Las azapironas (buspirona, tandospirona) aumentan la contractilidad esofágica y tienen un efecto predominante sobre la acomodación gástrica, con evidencia menor de efecto antinociceptivo. Su uso potencial es en saciedad temprana, plenitud postprandial, náusea y ansiedad asociada.*

Las azapironas son agonistas no selectivos de receptores post-sinápticos 5-HT_{1A}, antagonistas de receptores presinápticos D₂, D₃ y D₄, y agonistas parciales α1-adrenérgicos. Tienen efectos sobre la acomodación y relajación gástricas, sin efectos sobre motilidad a nivel esofágico o colónico, y con evidencia menor de efecto antinociceptivo. Los trabajos en dispepsia han mostrado su utilidad para mejoría sintomática en pacientes con saciedad temprana, plenitud postprandial y náusea. Al ser ansiolíticos no benzodiazepínicos, son de utilidad cuando existe ansiedad asociada^{32,33}.

- *Los antipsicóticos atípicos (sulpirida, levosulpirida, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, brexpiprazol, risperidona, clozapina, flupentixol) y algunos típicos*

(clorpromazina, trifluoperazina) tienen efectos terapéuticos y adversos diferentes de acuerdo al subtipo, y su uso principal en TICI es control de náusea y vómito. Levosulpirida mejora la relajación gástrica y tiene efecto mixto procinético y ansiolítico.

No existe evidencia sobre el efecto en la motilidad GI de los antipsicóticos atípicos en sujetos sanos. Sin embargo, debido a su efecto antagonista de dopamina y serotoninérgico, y en algunos casos antimuscarínico, han sido utilizados como tratamiento de náusea y vómito asociados a diferentes padecimientos²³. La sulpirida y la levosulpirida se utilizan ocasionalmente para el tratamiento de la dispepsia funcional (DF) y la gastroparesia (GP) por sus efectos en el vaciamiento gástrico^{34,35}. Existe evidencia de mejoría de náusea y vómito con olanzapina en diferentes trastornos, incluyendo estados postquirúrgicos y tras administración de quimioterapia³⁶.

- *Existe escasa evidencia sobre los efectos en la motilidad y sensibilidad GI de los anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, baclofeno, lamotrigina, ácido valproico, topiramato). Topiramato es útil para prevención de diferentes formas de cefalea y síndrome de vómito cíclico.*

Los anticonvulsivantes tienen un efecto analgésico potencial; sin embargo, la evidencia sobre su efectividad en dolor agudo o crónico es limitada³⁷. Tampoco se cuenta con evidencia suficiente sobre sus efectos en la motilidad GI. Topiramato ha sido utilizado como agente profiláctico en diversas formas de cefalea, y en forma más reciente, en vómito cíclico^{38,39}. Gabapentina es un fármaco de acción dual, ya que se considera anticonvulsivante bloqueador de sitio de unión específico, pero su principal mecanismo de acción es como neurolítico de acción periférica. Su papel principal es el control del dolor en neuropatías, aunque se conoce poco de su efecto antinociceptivo central³⁷.

- *Los delta-ligandos (pregabalina, gabapentina) son útiles en dolor neuropático asociado a TICI, y trastornos asociados como fibromialgia.*

Pregabalina y gabapentina tienen un mecanismo de acción similar, al unirse a canales de calcio y modular el flujo de calcio además de influir en la neurotransmisión asociada a receptores GABAérgicos. En el caso de pregabalina el efecto es analgésico y ansiolítico, y en el de gabapentina, analgésico, ansiolítico y anticonvulsivante⁴⁰. El efecto sobre la motilidad y la sensibilidad GI de los delta-ligandos aún no se ha estudiado; sin embargo, debido a su mecanismo de acción a nivel de SNC, parecen tener efecto sobre la neuromodulación²⁵.

- *Algunos neuromoduladores pueden ser útiles para control de comorbilidades psiquiátricas en los TICI, incluyendo ansiedad, hipervigilancia, TOC y depresión, entre otros.*

Además de su efecto antinociceptivo, los neuromoduladores pueden utilizarse en los TICI para tratamiento de comorbilidades asociadas, incluyendo manifestaciones extragastrointestinales como fibromialgia, migraña y cistitis

intersticial, o en pacientes que presentan comorbilidades psiquiátricas. Estos fármacos pueden reducir ansiedad, hipervigilancia, atención selectiva y el catastrofismo asociado con los síntomas GI, y servir para el tratamiento de otras condiciones, como TOC y depresión. Además, pueden revertir la pérdida de neuronas corticales e inducir neurogénesis, ya que, con el tiempo, el dolor crónico, la depresión, la ansiedad y otras formas de distrés emocional conducen a una pérdida de densidad de neuronas corticales, y como se ha mencionado previamente, los neuromoduladores de acción central pueden revertir este proceso al aumentar los niveles de BDNF, lo que conlleva un aumento de la neurogénesis^{11,12}.

En la [tabla 2](#) se muestran las dosis recomendadas de cada uno de los diferentes tipos de neuromoduladores utilizados en los TICI.

Recomendaciones de uso de neuromoduladores de acuerdo a región e indicación por subgrupo de TICI

Trastornos esofágicos

Pirosis funcional (PF)

- *Recomendamos el uso de ISRS y ATC para el tratamiento de la PF.*

La PF se define como ardor o malestar ardoroso retroesternal refractario a terapia antisecretora óptima, en ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), anomalías histológicas, trastornos motores mayores o anomalías estructurales⁴¹. Los consensos de Porto y Lyon 1.0 y 2.0 han definido mejor a este grupo de pacientes, los cuales tienen una exposición normal al ácido y una asociación de síntomas negativa, lo que los diferencia del grupo con hipersensibilidad al reflujo^{42,43}, aunque puede haber sobreposiciones entre grupos^{44,45}. Por muchos años el tratamiento fue empírico; sin embargo, en años recientes y con el mejor entendimiento de la fisiopatología, ha surgido evidencia a favor del uso de neuromoduladores para tratar esta condición^{46,47}. La evidencia actual sugiere que algunos ISRS, como fluoxetina, o ATC, como imipramina o amitriptilina, pueden ser efectivos en PF⁴⁷. Al presente momento solo hay dos ensayos que evalúan directamente el uso de neuromoduladores en PF. Un estudio que evaluó pacientes con pirosis, endoscopia y pH-metría normales comparó el uso de fluoxetina, omeprazol o placebo durante 6 semanas, y el tratamiento con fluoxetina se asoció a mayor número de días libres de pirosis, sin observar mejoría en el grupo con pH-metría anormal⁴⁸. En un estudio que evaluó pacientes con PF que no respondieron adecuadamente al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), la imipramina no mostró diferencia significativa en comparación con el placebo en alivio de los síntomas; sin embargo, se asoció con mejoría en la calidad de vida según el puntaje SF-36⁴⁹. En pacientes con ERGE y persistencia de síntomas se ha documentado que puede existir sobreposición con PF. En este subgrupo de pacientes la amitriptilina en combinación con el antisecretor es útil para controlar los síntomas, al igual que en pacientes en los cuales coexiste ansiedad⁵⁰.

Un metaanálisis que evaluó el uso de neuromoduladores en TICI esofágicos reportó resultados inconsistentes en PF, aunque la mayoría de los estudios evaluaron en conjunto a los grupos con PF e hipersensibilidad al reflujo⁵¹. Finalmente, un metaanálisis de red que evaluó el efecto de diferentes grupos de antidepresivos en ERGE sugiere que los ISRS pueden ayudar al control de síntomas, aunque el estudio no especifica si se trata de sobreposición ERGE con PF⁵².

Dolor torácico funcional (DT-F)

- *Recomendamos el uso de ATC, ISRS, venlafaxina y trazodona para el tratamiento de DT-F. Puede considerarse el uso de gabapentina y pregabalina.*

El DT-F se define como dolor retroesternal inexplicable, recurrente, no asociado a otros síntomas esofágicos como pirosis o disfagia, no ocasionado por ERGE, trastornos motores o alteraciones mucosas como infección o esofagitis eosinofílica, y forma parte del espectro clínico del dolor torácico no cardíaco (DTNC)^{41,53}. Se considera actualmente un TICI, dado que se ha demostrado que además de hipersensibilidad esofágica y comorbilidad esofágica, existe un procesamiento anormal de los estímulos esofágicos a nivel central⁵⁴, con hipersensibilidad tanto central como periférica⁵³, por lo que la base del tratamiento del DT-F son los neuromoduladores⁵⁵. La evidencia actual sugiere que los ATC, los ISRS, la venlafaxina, la trazodona y los neuromoduladores periféricos (gabapentina y pregabalina) se asocian a tasas variables de mejoría. La imipramina aumenta el umbral al dolor a la distensión con balón en voluntarios sanos⁵⁶, y a dosis de 50 mg/día se asocia a reducción significativa del dolor torácico en el 52% de pacientes al compararse contra clonidina o placebo en pacientes con coronariografías normales independientemente de las pruebas esofágicas y psiquiátricas, lo cual sugiere un efecto analgésico visceral⁵⁷. La combinación de amitriptilina en dosis bajas (10 mg por día) con IBP a dosis estándar (rabeprazol) demostró ser más eficaz que el IBP a dosis doble en pacientes con DT-F⁵⁸. Un trabajo comparó amitriptilina con citalopram tras 3 meses de tratamiento, y reportaron mejoría en el 56.3% de los pacientes con el ATC, y en el 47% con citalopram, versus el 11% del placebo⁵⁹. En otro trabajo, Prakash et al. reportaron efecto terapéutico hasta por 3 años en pacientes con DTNC persistente con respuesta incompleta a cirugía antirreflujo que continuaron usando diferentes ATC⁶⁰.

Al menos tres ISRS han sido evaluados en DTNC (sertralina, paroxetina, citalopram). Sertralina fue evaluada en dos estudios, en el primero, un ensayo clínico controlado (ECC) doble ciego, se reportó que a dosis de 50-200 mg redujo en forma significativa los puntajes de percepción del dolor con mejoría en hasta el 57% de los pacientes a 8 semanas⁶¹, y en el segundo se comparó contra placebo y a un entrenamiento de habilidades de afrontamiento (*coping skills training*), con seguimiento semanal por escala visual análoga a 34 semanas, y tanto el fármaco como la combinación con terapia fueron superiores a placebo⁶². Paroxetina fue evaluada en dos trabajos: en el primero fue superior a placebo en una escala sintomática medida por el médico y no en puntajes autopercebidos⁶³, pero en el segundo no fue superior a placebo ni a terapia cognitiva a 12 semanas

Tabla 2 Dosis de neuromoduladores

| Neuromodulador | Dosis inicial | Dosis máxima |
|----------------|----------------|----------------------------------|
| Imipramina | 25 mg/día | 150 mg/día |
| Amitriptilina | 10 mg/día | 150 mg/día |
| Nortriptilina | 25 mg/día | 150 mg/día 50 mg/día en ancianos |
| Sertralina | 50 mg/día | 200 mg/día |
| Citalopram | 20 mg/día | 40 mg/día 20 mg/día en > 60 años |
| Escitalopram | 10 mg/día | 20 mg/día 10 mg/día en ancianos |
| Fluoxetina | 20 mg/día | 80 mg/día |
| Paroxetina | 20 mg/día | 60 mg/día 40 mg/día en ancianos |
| Venlafaxina | 75 mg/día | 225 mg/día |
| Duloxetina | 30 mg/día | 90 mg/día |
| Mirtazapina | 7.5 mg/día | 45 mg/día |
| Trazodona | 75 mg/día | 150 mg/día |
| Buspirona | 15 mg/bid | 45 mg/bid |
| Tandospirona | 10 mg/día | 30 mg/día |
| Levosulpirida | 25 mg/tid | 50 mg/tid |
| Olanzapina | 10 mg/día | 20 mg/día |
| Quetiapina | 25 mg/día | 800 mg/día |
| Pregabalina | 150 mg/día | 150 mg/día |
| Gabapentina | 300 mg/día | 1200 mg/día |
| Baclofeno | 5 mg/bid | 20 mg/tid |
| Topiramato | 12.5-25 mg/día | 50-100 mg/día |
| Levetiracetam | 500 mg/día | 3000 mg/día |

de tratamiento⁶⁴. Citalopram administrado a dosis única de 20 mg por vía intravenosa redujo hipersensibilidad mecánica y química esofágica sin alterar la motilidad⁶⁵. Sin embargo, una revisión sistemática que incluyó todos estos estudios reportó que su efecto como grupo parece no ser superior al placebo en mejoría de los síntomas de DTNC, y la calidad de la evidencia se considera como moderada⁶⁶.

Venlafaxina ha sido el único IRNS evaluado en DT-F. Fue evaluada en un ECC, y administrada a dosis de 75 mg/d durante 4 semanas demostró ser superior a placebo, con mejoría sintomática en el 52% de los pacientes comparado con el 4% del grupo placebo en un análisis de intención a tratar que definió eficacia primaria y número de pacientes con mejoría sintomática mayor al 50%⁶⁷. En una revisión sistemática se reportó que fue el antidepresivo más eficaz para reducción de dolor esofágico y mejoría global⁶⁸, y es considerada una buena opción para manejo de DT-F en pacientes que no toleran ATC⁶⁹.

Trazodona ha sido evaluada en dos estudios. En el primero, administrada a dosis de 100-150 mg, 4 veces al día por 6 semanas, mejoró en forma significativa los puntajes de dolor en DTNC y trastornos motores sin inducir cambio en la motilidad con tasas de respuesta de 41%⁷⁰. En el segundo trabajo se reportó un beneficio modesto al ser comparada contra clomipramina en pacientes con DTNC y espasmo esofágico difuso⁷¹.

Recientemente se ha publicado evidencia con neuromoduladores periféricos. Se ha demostrado que pregabalina disminuye la sensibilidad a la distensión esofágica en personas sanas; sin embargo, no hay ensayos clínicos en DTNC⁷². Gabapentina a dosis de 300 mg/día administrada junto con IBP mejora la sensación de globus en pacientes con dolor torácico, y existe evidencia preliminar de efecto neuromodulador central⁷³.

En la revisión sistemática de Nguyen y Eslick⁶⁸ publicada en 2012, que incluyó 6 estudios controlados, se reportó mejoría global significativa con imipramina, sertralina, paroxetina, venlafaxina y trazodona. En el estudio los fármacos venlafaxina, sertralina, e imipramina demostraron la mayor eficacia, con porcentajes de reducción en comparación con el placebo del 50% vs el 10% para venlafaxina, el 63% vs el 15% para sertralina, y el 52% vs el 1% para imipramina. Finalmente, en el metaanálisis más reciente los neuromoduladores en conjunto se asociaron a reducción de dolor retroesternal entre el 52 y el 71%⁵¹.

Hipersensibilidad al reflujo (HR)

- *Recomendamos el uso de ISRS para el tratamiento de la HR con o sin terapia adyuvante supresora de ácido, o de ATC como primera alternativa, y en casos de comorbilidad psiquiátrica pueden considerarse otros neuromoduladores.*

La HR fue introducida por el grupo de Roma IV como un nuevo TICI esofágico, y se define como la presencia de síntomas típicos de pirosis en un paciente con endoscopia y biopsias normales, con exposición esofágica normal al ácido, pero con correlación positiva entre síntomas y cambios de pH medidos por pH-metría, reemplazando el término previo de esófago hipersensible^{41,74}. La base del tratamiento de HR son neuromoduladores, y se ha publicado evidencia con ISRS (citalopram) y ATC (imipramina). En un trabajo que evaluó sujetos sanos con hipersensibilidad esofágica establecida mediante prueba de distensión con balón, la administración de citalopram intravenoso incrementó el umbral a la primera sensación de pirosis y disconfort durante la prueba⁶⁵. Un ECC incluyó 75 pacientes con síntomas refractarios a IBP,

exposición esofágica normal al ácido y un índice de síntomas positivo, y la administración de citalopram 20 mg/día eliminó en forma significativa los síntomas comparado contra placebo (61.5% vs 33.3%)⁷⁵.

Los ATC se consideran eficaces para tratar algunos síntomas esofágicos. Se ha descrito que la imipramina puede disminuir la percepción de dolor en voluntarios sanos tras la distensión con balón⁵⁶. Sin embargo, su uso en la HR es menor. Como se mencionó previamente, el tratamiento con imipramina en pacientes con síntomas de reflujo persistentes tras uso de IBP se asoció con una mejora en la calidad de vida, según lo medido por el puntaje SF-36, sin que se observara disminución de los síntomas, en comparación con el placebo en el trabajo de Limsrivilai et al.⁴⁹, que incluyó pacientes con PF y con HR. Sin embargo, un trabajo que evaluó el efecto de nortriptilina en la respuesta cerebral a la infusión con ácido demostró que el medicamento redujo en forma significativa la respuesta cerebral a dolor en la corteza prefrontal, aunque se desconoce el significado clínico de este hallazgo⁷⁶.

Hasta el momento no existen estudios que evalúen el papel de otros neuromoduladores (IRNS, trazodona, análogos de GABA) en el tratamiento de la HR. En pacientes seleccionados, los neuromoduladores de acción central pueden ser beneficiosos a nivel sintomático dependiendo de las comorbilidades, la coexistencia con DT-F, la respuesta al tratamiento, los efectos adversos, las exposiciones previas y la disponibilidad².

Globus

- *Los ATC pueden considerarse para el tratamiento del globus no asociado con reflujo o trastornos motores, y en casos de comorbilidad psiquiátrica pueden considerarse otros neuromoduladores.*

Globus se define como una sensación persistente o intermitente no dolorosa de cuerpo extraño u opresión en la garganta, más comúnmente entre el cartilago tiroideo y la horquilla esternal, en ocasiones asociado a disfagia u odinofagia, y que mejora al deglutir⁴¹. Puede asociarse a ERGE, HR, presencia de parches de mucosa ectópica en esófago superior, trastornos motores esofágicos, alteraciones en la percepción o en el procesamiento central o periférico de sensaciones, y a anomalías psicológicas/psiquiátricas, incluyendo ansiedad y somatización⁷⁷. Si el paciente tiene un trastorno psiquiátrico asociado, este debe ser tratado con el neuromodulador indicado. Un estudio que comparó la efectividad de IRNS contra bloqueadores selectivos de potasio concluyó que la respuesta al neuromodulador aumenta si el paciente padece de somatización⁷⁸. En el paciente con pruebas negativas, la base del tratamiento son neuromoduladores, aunque la evidencia es escasa. Un estudio comparó el uso de amitriptilina a dosis baja (25 mg/día) versus pantoprazol a 4 semanas, y el grupo con amitriptilina mostró mejoría significativa en el puntaje de síntomas de la *Glasgow Edinburgh Throat Scale* (GETS), así como en el cuestionario SF-36 y en calidad de sueño⁷⁹. Una revisión descriptiva que evaluó el uso de escitalopram en diferentes TICL observó mejoría en el 64% en una serie de 14 casos de pacientes con globus⁸⁰. En el metaanálisis de Yeh et al.⁵¹ que evaluó neuromoduladores en TICL esofágicos, la tasa de respuesta en

globus con neuromoduladores varió entre el 46% y el 75%, con una razón de momios (OR) de 6.30 (IC 95%: 4.17-9.50), aunque solo incluyó 3 estudios.

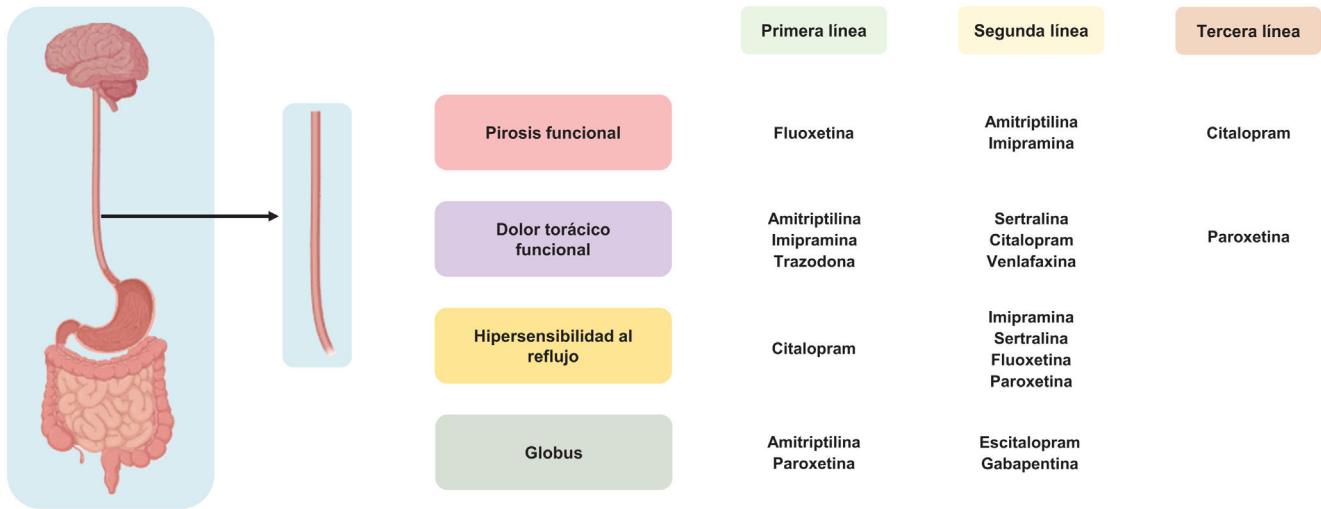
En la [figura 1](#) se muestran los neuromoduladores recomendados de acuerdo a los diferentes grupos de TICL del esófago.

Trastornos gastroduodenales

Dispepsia funcional (DF)

- *Recomendamos el uso de ATC para el control sintomático del síndrome de dolor epigástrico (SDE). Los ATC también pueden considerarse para el síndrome de malestar postprandial (SMP).*

En forma general, como grupo, los neuromoduladores han mostrado ser útiles para el tratamiento de la DF, con un número necesario a tratar (NNT) de 6⁸¹. Los estudios y revisiones sistemáticas iniciales los catalogaban como antidepresivos o ansiolíticos o los agrupaban en una sola categoría⁸², pero el mejor entendimiento de los TICL ha podido demostrar que existen diferencias importantes entre grupos. Varios estudios han demostrado la utilidad de los ATC en DF, siendo el subgrupo con mejor grado de evidencia. Entre los ATC, amitriptilina ha sido el más estudiado, y la evidencia de su utilidad proviene de cinco estudios. El primero de ellos fue una serie de casos en la cual 7 de 7 pacientes con DF reportaron mejoría sintomática tras 4 semanas de tratamiento con amitriptilina 50 mg/día⁸³. El segundo reportó disminución en intensidad de náusea y síntomas postprandiales a 2 semanas a dosis de 25-50 mg/día al compararse con placebo⁸⁴. En el tercero, una dosis de 12.5-50 mg/día disminuyó la intensidad de náusea y puntajes totales de síntomas en 38 pacientes con DF, aunque sin diferencias en distensión, saciedad, dolor abdominal alto o tolerancia a líquidos en una prueba de ingestión. En este trabajo la tasa de eventos adversos fue significativamente mayor para amitriptilina (72% vs 35%, $p=0.03$), particularmente somnolencia⁸⁵. Un estudio reciente comparó el efecto en DF entre ATC e ISRS, y la amitriptilina fue superior a escitalopram y placebo para alivio sintomático (53% vs 38% y 40% vs 28%, respectivamente) en el subgrupo de pacientes con DF tipo SMP, con una OR de 3 (IC 95%: 1.1-9.0)⁸⁶. El trabajo más reciente comparó el efecto de pantoprazol contra dosis baja de amitriptilina (25 mg por la noche) en SDE. A 4 semanas, la severidad de síntomas fue menor en el grupo de amitriptilina; sin embargo, no redujo los puntajes de estrés psicológico o ansiedad⁸⁷. La evidencia con imipramina proviene de un estudio reciente que evaluó 107 pacientes con DF refractaria a esomeprazol y domperidona, en el cual se analizó el efecto a dosis ascendente bisemanal contra placebo, y se reportó mejoría significativa en los puntajes de síntomas globales de dispepsia en un análisis de intención a tratar en grupo de tratamiento (63.6% vs. 36.5%) con un NNT=4. En este estudio, el 18% de los pacientes en el grupo de imipramina suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos versus el 8% del grupo placebo, siendo los más comunes resequeza de boca, estreñimiento y somnolencia⁸⁸. Cinco estudios han evaluado la utilidad de nortriptilina en DF. En el primero de ellos no fue superior a placebo en mejoría sintomática ni en calidad de vida⁸⁹. El segundo estudio, publicado



Clasificación y opciones terapéuticas para los trastornos esofágicos funcionales, líneas de tratamiento en base a la eficacia y la evidencia clínica disponible.

Figura 1 Neuromoduladores recomendados en el manejo de los TICF esofágicos.

recientemente, reportó efectividad similar a mosaprida a 4 semanas⁹⁰. En el tercero, nortriptilina fue inferior a mirtazapina en SMP⁹¹. En el cuarto estudio no fue superior a terapia metacognitiva⁹². Pero en el último estudio fue superior a duloxetina en mejoría sintomática, aunque duloxetina fue más efectivo para reducir ansiedad⁹³. En una revisión sistemática con metaanálisis de red de tratamientos para DF, los ATC resultaron segundos para efectividad (razón de riesgos [RR] 0.71; IC 95%: 0.58-0.87), solo por detrás de antipsicóticos, y primeros cuando se incluyeron únicamente estudios con bajo riesgo de sesgo⁹⁴. Otra revisión sistemática concluyó que los neuromoduladores más efectivos en DF eran aquellos que demostraban, además del efecto antinociceptivo, un efecto sobre reducción de ansiedad; en este estudio el ATC amitriptilina y el antipsicótico levosulpirida fueron significativamente superiores a placebo para control sintomático⁹⁵. Un metaanálisis de eficacia (medida por mejoría en puntaje de síntomas globales de DF) y aceptabilidad reportó una OR superior a placebo tanto para imipramina (2.21; IC 95%: 1.02-4.79) como para amitriptilina (1.71; IC 95%: 1.06-3.09). El único neuromodulador de otro grupo superior a placebo en este estudio fue tandospirona⁹⁶. Finalmente, en el metaanálisis de Ford et al.⁸¹ de 2017, el riesgo de persistencia de síntomas en DF con ATC fue menor a la unidad (RR: 0.74; IC 95%: 0.61-0.91), con un NNT de 6 (4-18) y un número necesario para dañar (NNH) de 7 (3-40). Al agruparlos junto con el grupo de psicotrópicos, el NNT es de 2 (1.5-10).

- Puede considerarse el uso de ISRS e IRNS en pacientes con DF que tienen comorbilidad psiquiátrica, particularmente TOC, ansiedad o depresión, o cuando haya intolerancia a ATC.

En los estudios comparativos de eficacia entre diferentes grupos de antidepressivos, los ISRS no han mostrado ser superiores a ATC o tetracíclicos para control sintomático. Un estudio pequeño realizado en Hong Kong reportó mejoría del índice de síntomas al administrar sertralina

50 mg/día tras 8 semanas contra placebo⁹⁷. Otro estudio que comparó amitriptilina, escitalopram y placebo reportó tasas similares de control sintomático entre el ISRS y placebo, pero inferior al ATC⁸⁶. La paroxetina resultó inferior a mirtazapina en pacientes con DF y pérdida de peso⁹⁸. Un análisis comparativo entre antidepressivos reportó que escitalopram y sertralina fueron los menos tolerados debido a eventos adversos⁹⁹. En el metaanálisis de psicotrópicos de Ford et al.⁸¹ los ISRS no fueron superiores al placebo (RR: 1.01; IC 95%: 0.89-1.15), y el NNH fue de 16. Las guías de uso de neuromoduladores de la Fundación Roma sugiere que pueden ser de utilidad cuando existe comorbilidad psiquiátrica, particularmente TOC, catastrofización, ansiedad o depresión^{1,2}.

Hay poca evidencia del uso y efectividad de IRNS en DF. El trabajo más relevante no mostró mejoría global ni en síntomas individuales al comparar venlafaxina contra placebo a 4 y 8 semanas de tratamiento, con un seguimiento de hasta 20 semanas¹⁰⁰. En el estudio comparativo de nortriptilina con duloxetina, el IRNS no fue superior al ATC en mejoría sintomática, pero fue más efectiva para el control de ansiedad⁹³. Al igual que los ISRS, los IRNS no alcanzaron superioridad sobre placebo en el metaanálisis de psicotrópicos (RR: 1.02; IC 95%: 0.80-1.30), y el NNH reportado fue de 6⁸¹. Algunas guías y revisiones consideran a este grupo como el de segunda elección para control de dolor cuando hay intolerancia a ATC².

- Recomendamos el uso de mirtazapina para el tratamiento del SMP, especialmente cuando está asociado con pérdida de peso. La mirtazapina también puede considerarse en pacientes con sobreposición de SMP y SDE.

Varios estudios con mirtazapina han mostrado mejoría sintomática en SMP. En dos de ellos mirtazapina a dosis de 15-30 mg/día mejoró en forma significativa la severidad de síntomas, particularmente saciedad temprana, además de incrementar calidad de vida, mejoría en escala de ansiedad y recuperación de peso desde la semana 2, y hasta a

8 semanas de iniciar tratamiento al ser comparada contra placebo en dos estudios controlados^{98,101}. En uno de los dos trabajos disminuyó síntomas depresivos al asociarse con paroxetina. En este estudio, la tasa de eventos adversos varió entre el 10 y el 15%, siendo los más comunes mareo, letargia y fatiga⁹⁸. El efecto terapéutico parece estar relacionado con efecto sobrerregulatorio sobre los receptores de ghrelina, neuropéptido Y, motilina y gastrina, y disminución de leptina, 5-hidroxitriptamina y colecistocinina⁹⁸. Otro ensayo comparó el efecto de mirtazapina con nortriptilina en DF, y en este estudio la mirtazapina disminuyó en forma significativa el dolor epigástrico, los eructos y la distensión, sin diferencias significativas en escala de ansiedad⁹¹. A pesar de estos tres estudios, el metaanálisis de psicotrónicos reportó un riesgo de persistencia sintomática que atravesó la unidad (RR: 0.73; IC 95%: 0.50-1.08)⁸¹.

- *Recomendamos el uso de azapironas como tratamiento de SMP (buspirona) y SDE (tandospirona).*

Las azapironas buspirona y tandospirona han sido evaluadas cada una en dos estudios en DF. En un ECC publicado por el grupo de Tack la buspirona a dosis de 10 mg tres veces al día por 4 semanas redujo en forma significativa la severidad de síntomas globales de dispepsia al ser comparada contra placebo, así como síntomas individuales de saciedad temprana, plenitud postprandial y distensión³². El segundo estudio comparó una dosis menor de buspirona (20 mg/día) contra cloboprida o amitriptilina a dosis baja (15 mg/día) a 3 meses, y redujo la saciedad temprana, la cual correlacionó con un aumento en el tiempo medio de vaciamiento gástrico¹⁰². La tandospirona, por su parte, fue evaluada en 144 pacientes con DF a dosis de 10 mg tres veces al día por 4 semanas, y redujo de forma significativa los puntajes de dolor y malestar abdominal superior, con una proporción significativamente mayor de respondedores a las semanas tres y cuatro¹⁰³. En este y otro estudio la tandospirona redujo además los puntajes de ansiedad asociada a dolor epigástrico¹⁰⁴. Actualmente ninguna de las dos azapironas se encuentra disponible en nuestro país.

- *Recomendamos el uso de levosulpirida en pacientes con SMP. Olanzapina y quetiapina pueden considerarse para el control de náusea y vómito en la DF.*

Los antipsicóticos atípicos, o de segunda generación, son un grupo heterogéneo de medicamentos no relacionados entre sí. De estos, el más estudiado es la levosulpirida. Este es un fármaco de acción dual que tiene efecto procinético debido a su antagonismo de dopamina, pero con acción ansiolítica y neuromoduladora. Varios trabajos realizados durante la década de los noventa reportaron mejoría en síntomas globales de DF cuando esta se asociaba a un vaciamiento gástrico retardado¹⁰⁵. Un trabajo posterior comparó levosulpirida a una dosis de 25 mg tres veces al día contra cisaprida en la entonces llamada dispepsia tipo dismotilidad (ahora renombrada SMP), y reportó eficacia similar entre grupos para control de síntomas y calidad de vida, con una tasa de eventos adversos mayor en el grupo de levosulpirida¹⁰⁶. En el metaanálisis de red de tratamientos para DF, la sulpirida o levosulpirida reportaron la mayor eficacia (RR: 0.49; IC 95%: 0.36-0.69); sin embargo, la calidad

de los estudios fue baja y en suma únicamente incluyeron 86 pacientes⁹⁴. Un solo estudio ha evaluado quetiapina en DF, fue una serie de 21 casos de los cuales 10 suspendieron tratamiento por efectos secundarios, particularmente somnolencia, y de los 11 restantes, 6 reportaron mejoría global sintomática¹⁰⁷. Olanzapina ha sido evaluada para control de náusea y vómito en otros padecimientos, incluyendo síndrome de vómito cíclico y uso de quimioterapia, pero tampoco ha sido evaluada en DF^{108,109}. En la revisión sistemática de Hojo et al.⁹⁵, levosulpirida junto con amitriptilina fueron superiores a placebo debido a su efecto dual neuromodulador y ansiolítico. En el metaanálisis de Ford et al.⁸¹ de 2017, el grupo de antipsicóticos se asoció a un riesgo de persistencia sintomática menor a la unidad (RR: 0.50; IC 95%: 0.37-0.67), con un NNT de 3 (4-12), y un NNH de 21 (10-74).

- *Recomendamos el uso de neuromoduladores de acción periférica (pregabalina y gabapentina) como terapia coadyuvante en SDE.*

Los delta-ligandos son neuromoduladores de acción periférica que poseen además actividad ansiolítica. La evidencia en DF proviene de tres trabajos: uno con pregabalina y dos con gabapentina. Pregabalina fue evaluada en un ECC con 72 pacientes sin respuesta a IBP, y los autores reportaron tasas de mejoría global autopercibida significativamente mayores con pregabalina a 4 (70.6% vs. 42.1%) y 8 (70.6% vs 44.7%) semanas, además de reducción en síntomas globales y mejoría en calidad de vida¹¹⁰. Gabapentina fue evaluada como terapia coadyuvante en un trabajo con 126 pacientes con DF resistente a terapia convencional, en el cual la combinación gabapentina-omeprazol fue significativamente superior para el control de síntomas globales al compararse contra omeprazol solo¹¹¹. Un estudio abierto retrospectivo, también con gabapentina, reportó hallazgos similares, así como una tasa de abandono superior a placebo debido a efectos adversos¹¹².

Gastroparesia (GP)

- *Puede considerarse el uso de ATC como terapia coadyuvante sintomática en GP.*

GP se define por la presencia de síntomas de retención gástrica, con evidencia objetiva de vaciamiento gástrico (VG) retardado, sin obstrucción mecánica¹¹³. Los síntomas más comunes son náusea y/o vómito (N/V), saciedad temprana, distensión y dolor abdominal. Este último es un síntoma común en GP, reportado hasta en 90% en algunas series, y en 72% de los casos como síntoma principal, el cual afecta con mucha frecuencia la calidad de vida de los pacientes¹¹⁴. Se han descrito diferentes mecanismos involucrados en la génesis de dolor en GP, incluyendo sobre-distensión gástrica, disfunción autonómica, daño neuronal, disfunción neuroinmune y alteración en el procesamiento central del mismo, e incluso se ha llegado a especular que GP es una forma severa de DF¹¹⁵, ya que entre el 37% y el 42% de los pacientes que son diagnosticados inicialmente como GP o DF eventualmente reciben el diagnóstico opuesto¹¹⁶. Los neuromoduladores pueden reducir la percepción de dolor a diferentes niveles del ECI mediante diversos mecanismos, y su eficacia está demostrada en DF; algunos de ellos, debido

a su efecto terapéutico, pueden inducir cambios en la distensibilidad y el VG mejorando los principales síntomas en GP^{117,118}. Los ATC han mostrado ser eficaces en DF, pero la evidencia en GP es menor. La administración de amitriptilina 50 mg/día o nortriptilina 25-50 mg/día redujo la frecuencia de N/V en un grupo de pacientes con DF y vómito intermitente, así como en diabéticos con N/V, pero sin criterios diagnósticos objetivos de GP^{119,120}. Un estudio en el cual se agregó nortriptilina al uso a demanda de procinéticos o antieméticos en GP refractaria (ensayo NORIG) no mejoró los desenlaces primarios (síntomas medidos por la escala *Gastrointestinal Cardinal Symptom Index* [GCSI]) ni los subpuntuajes de saciedad, llenura o distensión a 15 semanas¹²¹. Debido a su efecto antinociceptivo central, se ha propuesto que los ATC pueden ser utilizados para el control del dolor asociado a GP, pero la evidencia aún es insuficiente¹²².

- *Puede considerarse el uso de ISRS y de IRNS en GP y síntomas de ansiedad asociados.*

Los ISRS pueden mejorar la ansiedad y la depresión asociada en los pacientes con GP refractaria, pero la evidencia de control sintomático de dolor visceral es menor. En un estudio la duloxetine, un IRNS, mejoró el dolor asociado a neuropatía periférica en diabéticos en comparación con placebo a dosis de 60-120 mg durante 12 semanas; sin embargo, se reportó una tasa mayor de náusea y estreñimiento¹²³.

- *Puede considerarse el uso de mirtazapina para el control de náusea, vómito y pérdida de peso en GP.*

Los agentes tetracíclicos tienen efectos indirectos sobre la actividad de serotonina y noradrenalina mediante antagonismo neuronal, muscarínico y efecto sobre receptores 5-HT₂ y 5-HT₃^{2,124}. En DF y SMP, la mirtazapina ha mostrado ser superior a placebo para la reducción sintomática y la recuperación ponderal¹⁰¹. Desde hace algunos años se han publicado reportes de caso de mejoría con mirtazapina en GP refractaria a procinéticos^{125,126}, así como resolución sintomática en GP postinfecciosa comprobada¹²⁷. Un estudio abierto reportó que la administración de mirtazapina mejoró el puntaje de N/V de los cuestionarios GCSI y de *Clinical Patient Grading Assessment Scale* (CPGAS) a 2 y 4 semanas en pacientes con GP refractaria a tratamiento convencional. De los predictores de respuesta, el grupo con GP idiopática reportó una tendencia a mejoría en vómito, y los pacientes con edad avanzada, mejoría en pérdida de apetito. En este estudio, el 46% de los pacientes reportaron eventos adversos, y el 57%, más de un efecto¹²⁸. También se ha descrito que mirtazapina puede ser una opción para revertir efectos de uso prolongado de opioides por síndromes dolorosos, incluyendo N/V¹²⁹.

- *Puede considerarse el uso de levosulpirida para tratamiento de náusea y vómito en GP.*

Levosulpirida es un antipsicótico atípico que acelera el VG debido a su efecto antidopaminérgico y agonista 5-HT₄. Dos estudios han reportado mejoría sintomática en GP diabética e idiopática, con un efecto procinético similar a cisaprida, pero sin un aumento significativa del VG^{34,130}. Sin

embargo, otro trabajo reportó que levosulpirida acelera el VG en pacientes con DF¹³¹.

- *Puede considerarse el uso de azapironas para el control de saciedad temprana y distensión asociada a GP.*

Buspirona y tandospirona han mostrado ser de beneficio en DF. Buspirona ha demostrado mejorar síntomas postprandiales como saciedad temprana y mejoría de la relajación fúndica en DF, pero no hay estudios similares en GP. Un ECC recién publicado (estudio BESST), en el cual se comparó buspirona versus placebo en GP, no mostró diferencias entre grupos tras 4 semanas de tratamiento; sin embargo, buspirona mostró una tendencia estadística a mejoría en distensión asociada^{132,133}.

- *Los agentes delta-ligandos pueden considerarse en pacientes con GP y dolor abdominal asociado, o con neuropatía periférica.*

Los neuromoduladores de acción periférica, tanto pregabalina como gabapentina, han mostrado su eficacia en el tratamiento del dolor de origen neuropático asociado a diversas condiciones, incluyendo neuropatía periférica diabética, neuritis postherpética, postraumática, oncológica, mixta y de origen central, con dosis muy variables (pregabalina 75-600 mg/día, gabapentina 300-1.200 mg/día)^{134,135}. Una revisión reciente de Cochrane ha confirmado estos hallazgos¹³⁶. Su utilidad, sin embargo, para el control de dolor asociado a GP no ha sido evaluada en estudios clínicos. Debido a que se ha reportado un paralelismo crónico entre el desarrollo de neuropatía periférica y autonómica en diabetes mellitus, y que algunas formas de GP comparten entre sus mecanismos fisiopatológicos, además del procesamiento central de dolor, disfunción neuroinmune y señalización anormal periférica, desde el punto de vista teórico los neuromoduladores periféricos podrían ser de utilidad en algunos subtipos de GP con evidencia de neuropatía periférica, aunque no hay evidencia en estudios clínicos al momento¹³⁷.

Síndrome de vómito cíclico (SVC)

- *Recomendamos el uso de ATC como primera línea de tratamiento en la profilaxis del SVC.*

El SVC es un trastorno caracterizado por episodios recurrentes de náusea, vómito y dolor abdominal incapacitante, que pueden durar varios días y con períodos libres de síntomas entre episodios^{108,138,139}, y que ha sido integrado entre los TIC1 gastroduodenales en los criterios de Roma IV¹⁴⁰. La fisiopatología incluye alteraciones en polimorfismos mitocondriales, en el sistema de señalización endocannabinoide, disregulación del sistema nervioso y alostasis¹⁴¹. Al tratarse de un padecimiento recientemente reconocido en adultos, la mayor evidencia que justificó la recomendación de ATC en la guía de la *American Neurogastroenterology and Motility Society* (ANMS) de 2019 provino de estudios en población infantil con esta condición, y posteriormente en estudios con población mixta, adulta e infantil¹⁴²⁻¹⁴⁵. Dos guías clínicas han sido publicadas en los últimos años: una conjunta ANMS-Cyclic Vomiting Syndrome Association, y otra por parte de la *American Gastroente-*

rological Association (AGA), además de cuatro revisiones recientes^{108,138-141,146,147}. En forma general, tanto las guías como las revisiones recomiendan que durante la fase aguda el tratamiento puede incluir triptanos, ondansetrón, anti-histamínicos, fenotiazinas y benzodiazepinas como terapia abortiva del ataque. Entre episodios los neuromoduladores pueden utilizarse para prevenir recurrencias, particularmente en formas severas (>4 episodios al año, duración del episodio >2 días, recuperación larga entre episodios y requerimiento de visitas a urgencias u hospitalización durante el ataque). Las guías recomiendan el uso de ATC, particularmente amitriptilina, como terapia profiláctica. La evidencia de efectividad de ATC en adultos con SVC se basa en estudios abiertos y retrospectivos y dos ECC en niños. De un total de 14 estudios que incluyeron 600 pacientes adultos y pediátricos, 413 (70%) tuvieron una mejoría completa o parcial con una disminución en la frecuencia, la duración o la gravedad de los síntomas del SVC al ser tratados con un ATC, más comúnmente amitriptilina, aunque también existe menor evidencia con nortriptilina y doxepina, con reducciones tanto en la frecuencia como en la duración de los episodios^{141,143,145,148-150}. En el estudio abierto de Hejazi et al.¹⁴³, los ATC redujeron la frecuencia de 17 a 3 episodios, la duración de 6 a 2 días, y el número de visitas a urgencias de 15 a 3. Otro estudio reportó eficacia similar entre amitriptilina y ciproheptadina en niños¹⁴⁵. De acuerdo a las guías, la dosis promedio efectiva de ATC es 75 a 100 mg/día y puede titularse a incrementos de entre 10-25 mg para mejorar la tolerabilidad y prevenir la suspensión debido a eventos adversos, la cual se ha reportado entre el 9 y el 25%¹³⁸. Se han reportado diferentes comorbilidades asociadas a ataques agudos de SVC, como episodios de estrés extremo, ansiedad, depresión, trastornos de pánico, migraña, cefalea crónica, disfunción autonómica, trastornos del sueño y uso de sustancias, factores que son importantes de identificar, ya que pueden ser prevenidos. De estos, migraña e historia familiar de migraña se asocian con más frecuencia a SVC, con una prevalencia de entre el 13 y el 70%. Un beneficio adicional de los ATC es su utilidad en el tratamiento (ansiedad/depresión) o profilaxis (migraña, cefalea crónica) de algunos de los factores asociados a exacerbaciones de SVC¹⁵¹.

- *Recomendamos el uso de topiramato como profilaxis en SVC cuando hay intolerancia a ATC. Levetiracetam y zonisamida son alternativas. Puede considerarse el uso de mirtazapina, olanzapina o quetiapina como terapia sintomática coadyuvante en SVC.*

Otros medicamentos de segunda línea recomendados como profilaxis en SVC, particularmente cuando no hay respuesta o hay eventos adversos no tolerados tras la administración de ATC, son: antagonistas de neurocinina (aprepitant), ciertos anticonvulsivantes (topiramato, levetiracetam, zonisamida, ácido valproico, fenobarbital), y suplementos nutricionales de riboflavina y coenzima Q10, con desenlaces terapéuticos similares a los observados con los ATC, pero una tasa mayor de efectos adversos^{24,152,153}. La evidencia con levetiracetam y zonisamida proviene de una serie de casos retrospectiva²⁴, mientras que con otros grupos de neuromoduladores es escasa. No hay estudios

con ISRS, IRNS o delta-ligandos. De entre los tetracíclicos, se ha reportado mejoría anecdótica con mirtazapina. Una serie pequeña de casos en niños y jóvenes con trastornos de ansiedad asociados reportó una reducción en la frecuencia de episodios de vómito tras la administración de mirtazapina¹⁵⁴. En pacientes con respuesta subóptima se han propuesto diferentes tipos de agentes antieméticos, incluyendo ondansetrón, olanzapina, quetiapina en base a respuesta observada en estudios de padecimientos asociados a eventos emetogénicos severos, como uso de quimioterapia. Por ejemplo, un metaanálisis de Cochrane demostró que la olanzapina disminuye en forma significativa la probabilidad de tener náusea o vómito durante el tratamiento comparado con placebo en un 25-50%, con un RR de 5.48 (IC 95%: 1.35-22.20)¹⁵⁵; sin embargo, no hay estudios en SVC.

Síndrome de náusea y vómito crónico (SNVC)

- *Puede considerarse el uso de ATC y de neuromoduladores con acción antagonista 5-HT₃ (ATC, mirtazapina, levosulpirida, olanzapina, quetiapina), así como gabapentina como terapia coadyuvante sintomática en SNVC.*

El SNVC está clasificado de acuerdo a los criterios de Roma IV dentro del apartado de desórdenes asociados a náusea y vómito (N/V) de los trastornos gastroduodenales¹⁴⁰. El criterio principal es la presencia de náusea y/o vómito que ocurre al menos una vez por semana en ausencia de trastornos de la alimentación, rumiación, o trastornos estructurales o metabólicos que expliquen los síntomas¹⁴⁰. Dada la fisiopatología tan compleja de la náusea, que implica la activación de múltiples receptores centrales como periféricos (histamina, muscarínicos, dopamina, serotonina, neurocinina), así como diferentes vías de transmisión neural (sistema vestibular, área postrema, vagales abdominales aferentes)²³, se han utilizado diversos grupos de fármacos con mecanismos muy diferentes en forma empírica para el tratamiento sintomático de N/V^{23,156}. Al ser considerado ahora un grupo particular de los TIC gastroduodenales, la fisiopatología implica una compleja relación entre alteraciones psicológicas, acomodación gástrica, disfunción neuromuscular, disautonomía, respuestas parasimpáticas anormales y activación de diversos receptores^{157,158}, lo cual se asocia a deterioro en calidad de vida y productividad laboral¹⁵⁹. Algunos pacientes pueden beneficiarse por el efecto de estos fármacos sobre la relajación fúndica, efecto antiemético, de neuromodulación central, o asociado a reducción en ansiedad, aunque la evidencia proviene mayormente en forma indirecta de los estudios de SMP, GP y SVC. Existe evidencia que apoya el uso de neuromoduladores de acción central (ATC, mirtazapina, levosulpirida, olanzapina, quetiapina) y periférica (gabapentina) para el manejo de N/V crónicos, principalmente proveniente de series de pacientes oncológicos, quirúrgicos y neurológicos, además de la evidencia en otros TIC gastroduodenales^{36,154,160-164}. El mecanismo de acción primordialmente es central e incluye efectos sobre el sueño, la ansiedad y la depresión¹⁵⁴. Hay poca evidencia directa de beneficio del uso de neuromoduladores en SNVC. Dos trabajos han evaluado a los ATC en síndrome de náusea y vómito funcional, el primero retrospectivo y antes de la creación de los criterios de Roma, y el segundo usando criterios de

Roma III. El primero analizó expedientes de 37 pacientes, 57% con síntomas persistentes. La tasa de respuesta fue del 84%, con remisión completa en el 51%, e incluyó el uso de amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina e imipramina, con una dosis promedio de 50 mg¹¹⁹. El mayor estudio que evaluó respuesta a neuromoduladores en N/V funcional (de acuerdo a Roma III) reportó tasas de mejoría sintomática en el 72% y de resolución en el 22% en 94 pacientes seguidos por 8.5 meses. El estudio incluyó todos los grupos de neuromoduladores; de estos, la mayoría usó ATC (n=65), con una respuesta sintomática del 72%, seguido de IRNS (n=10), con una respuesta del 70%, e ISRS (n=5), con respuesta del 100%. Otros neuromoduladores con números menores de uso y respuestas similares fueron mirtazapina, buspirona y el anticonvulsivante zonisamida. Los autores concluyen que se puede obtener respuesta sintomática en al menos dos terceras partes de los pacientes, independientemente del agente utilizado¹⁶⁵. Dos series de casos de enfermos con N/V crónicos evaluaron la utilidad de mirtazapina; la primera reportó que el 51% alcanzaron remisión sintomática y el 84% tuvieron mejoría significativa, y la segunda reportó una reducción en la duración de los episodios de vómito en pacientes con SVC y N/V crónicos, particularmente cuando este se asociaba a ansiedad y a otros trastornos psiquiátricos^{154,160}. Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó el efecto de mirtazapina sobre N/V postoperatorios en 7 estudios, siendo superior a placebo, además de reducir la ansiedad, pero aumentando el riesgo de sedación¹⁶¹. Durante algún tiempo se han usado los antipsicóticos como tratamiento para N/V refractario asociado a diversas condiciones, incluyendo fármacos de primera generación como clorpromazina o trifluoperazina, o de segunda generación como olanzapina o quetiapina²³. Olanzapina es uno de los antipsicóticos atípicos ensayado para diversas condiciones asociadas a N/V crónicos. Una revisión sistemática reportó su utilidad antiemética en pacientes hospitalizados con diferentes padecimientos, particularmente oncológicos, y al menos dos de los estudios reportaron su utilidad en N/V refractaria no asociada a quimioterapia o radioterapia³⁶. Quetiapina ha sido reportada como útil para el control de N/V en enfermedad de Parkinson¹⁶³. Finalmente, el delta-ligando de acción periférica gabapentina ha sido utilizado para manejo de N/V asociado a diferentes problemas médicos, incluyendo causas postquirúrgicas, quimioterapia, hiperémesis gravídica, SVC, así como cefalea crónica, y algunas revisiones sugieren que puede ser útil en otras causas de N/V crónicas, incluyendo náusea y vómito de origen funcional^{2,166}.

Síndromes asociados a eructos

- *Puede considerarse el uso de neuromoduladores en combinación con terapia de lenguaje y respiración diafragmática para el tratamiento de eructos de origen gástrico (EG) y supragástricos (ESG) asociados a ERGE (baclofeno) y comorbilidad psiquiátrica asociada a TICl (mirtazapina y buspirona).*

El tratamiento de los trastornos asociados a eructos, tanto de origen gástrico (EG) como supragástrico (ESG), se basa en su asociación con otros trastornos (ERGE, dispepsia), o el mecanismo fisiopatológico involucrado (conducta

aprendida, factores psicológicos o relajación transitoria del esfínter esofágico inferior [EEI]). En ESG la base del tratamiento es la explicación y el entendimiento por parte del paciente de los mecanismos por los cuales se presentan los eructos, crear conciencia de las maniobras de paso de aire hacia el esófago (psicoeducación), ejercicios de respiración diafragmática, terapias cognitivas y terapias del lenguaje. Estas medidas son suficientes en la mayoría de los casos para el control o la mejoría sintomática de los ESG¹⁶⁷⁻¹⁷⁰. La utilidad de los neuromoduladores no ha sido demostrada en EG o ESG aislados, aunque los de acción central podrían ser de utilidad cuando estas condiciones se asocian a trastornos psiquiátricos como ansiedad o TOC ligados al inicio o a la persistencia de síntomas, o bien a ansiedad asociada a distensión asociada. Baclofeno puede ser útil cuando los ESG se asocian a ERGE debido a su efecto inhibitorio sobre las relajaciones transitorias del EEI^{167,171,172}. En EG asociados a DF subtipo SMP el uso de agentes relajantes del fondo gástrico, como mirtazapina o buspirona, podría ser de utilidad³².

Rumiación

- *Puede considerarse el uso de neuromoduladores en combinación con terapia de comportamiento enfocada en respiración diafragmática en pacientes con rumiación (ATC), rumiación asociada a ERGE (baclofeno) o comorbilidades psiquiátricas (ISRS).*

Rumiación es un trastorno caracterizado por regurgitación recurrente sin esfuerzo de comida recientemente ingerida, con remasticación y re-deglución subsecuentes, no precedida por arqueo, y que cede cuando el material regurgitado se vuelve ácido^{140,173}. El mecanismo de inicio es un aumento súbito de la presión intragástrica que desencadena una relajación del EEI, lo cual condiciona el movimiento retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago¹⁷⁴. Se ha descrito una ruta primaria y varios mecanismos fisiopatológicos secundarios, que pueden incluir asociaciones aprendidas, respuesta a estímulos específicos, baja tolerancia al deseo, o un padecimiento adicional como ESG (rumiación supragástrica) o ERGE (rumiación secundaria)¹⁷⁵. La base del tratamiento en rumiación es terapia de comportamiento basada en respiración diafragmática, ya que al usar el diafragma para respirar durante el período postprandial se compite con el deseo de regurgitar, y puede combinarse con biorretroalimentación controlada por electromiografía, para reducir la actividad intercostal y abdominal anterior^{173,176}. Un solo estudio ha evaluado la utilidad de los ATC en rumiación. En este trabajo, 44 pacientes con rumiación por criterios de Roma IV recibieron un ATC además de instrucciones y apoyo para realizar técnicas de respiración diafragmática, y fueron seguidos por 3 meses. Tras un período promedio de 8.8 meses de seguimiento, el 90.9% reportaron mejoría sintomática, y el 45% de ellos reportaron una mejoría mayor al 80%, además de estabilización ponderal en el 80.6%. Debido a que las tasas de respuesta publicadas previamente con respiración diafragmática sola son altas, se desconoce cuál es el efecto neto de agregar el neuromodulador a la terapia de comportamiento¹⁷⁷. Fuera de este único trabajo, la evidencia actual no apoya la efectividad de los neuromodu-

ladores para reducción de los episodios de rumiación, por lo cual no se recomiendan como tratamiento único. Algunas guías sugieren que deben utilizarse solo para tratar comorbilidades psiquiátricas siguiendo los lineamientos del TICl asociado¹⁷⁵.

La figura 2 resume los principales neuromoduladores recomendados para el manejo de los TICl gastroduodenales.

Trastornos intestinales

Dolor abdominal mediado centralmente (DAMC)

- *Se recomienda el uso de ATC, IRNS y delta-ligandos para el manejo de pacientes con DAMC. Puede considerarse la terapia aditiva o combinada en pacientes con respuesta subóptima.*

Debido al efecto analgésico proporcionado por los neuromoduladores (ver secciones anteriores), se recomienda este grupo de medicamentos para el manejo del DAMC. No obstante, es importante destacar que la evidencia específica sobre el uso de estos fármacos en DAMC es limitada, y en la mayoría de los estudios se extrapolan los resultados obtenidos sobre el dolor abdominal en otros trastornos intestinales funcionales, especialmente en el síndrome de intestino irritable (SII). Por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina y duloxetina han mostrado mejoría del dolor abdominal en el manejo del SII¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Existe un solo estudio específicamente en DAMC, el cual investigó la eficacia de la pregabalina. En este ECC, los pacientes fueron asignados a recibir pregabalina (75 mg), bromuro de pinaverio, o una combinación de ambos, tres veces al día durante 4 semanas¹⁸¹. Los resultados primarios midieron la severidad y la frecuencia del dolor abdominal en las semanas 2 y 4, mientras que los resultados secundarios evaluaron la reducción en los puntajes de dolor abdominal y los cambios en las escalas de autoevaluación somática (SSS), el Cuestionario de Salud del Paciente-15 (PHQ-15) y la Escala de Ansiedad Generalizada 7 (GAD-7). Un total de 102 pacientes participaron en el estudio, y los resultados mostraron que aquellos que recibieron pregabalina, ya sea sola o en combinación con bromuro de pinaverio, experimentaron una mayor reducción en la severidad y frecuencia del dolor abdominal en comparación con los que solo recibieron bromuro de pinaverio. Al comparar los cambios en los puntajes de las escalas SSS, PHQ-15 y GAD-7, los pacientes que recibieron pregabalina o el régimen combinado reportaron una mayor disminución que los que recibieron bromuro de pinaverio ($p=0.0002$, $p=0.0002$ y $p=0.0033$). Además, los pacientes en los grupos de pregabalina también reportaron mejoras significativas en los síntomas somáticos y de ansiedad en comparación con el grupo de bromuro de pinaverio. En conclusión, este estudio sugiere que la pregabalina podría ser benéfica para el manejo del dolor en DAMC, así como para los síntomas somáticos y de ansiedad asociados.

El uso de terapia «aditiva», es decir, la combinación de dos o más neuromoduladores con diferentes vías de acción, no ha sido explorado en DAMC ni en otros TICl. Su uso se basa en recomendación de expertos y extrapolando evidencia de uso individual de cada fármaco. Se requiere que se lleve a cabo un seguimiento estrecho, con monitoreo cercano para aquellos que están bajo esta modalidad de tratamiento

por la potencial aparición de interacciones farmacológicas y efectos adversos secundarios.

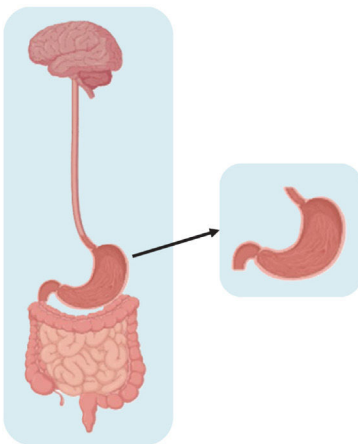
- *No se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides y analgésicos opiáceos para el manejo del DAMC.*

Dado que dentro de la fisiopatología tan compleja del DAMC no se ha descrito inflamación tisular como causa de los síntomas, el uso de AINE, esteroides u opioides no ocupa un papel en el tratamiento. Más aún, extrapolando datos de toxicidad de los mismos (gastrointestinal y renal preponderantemente), administrarlos para una condición crónica como es el DAMC puede generar más efectos deletéreos que beneficio. Se ha descrito una entidad denominada síndrome de intestino narcótico/hiperalgesia GI inducida por opiáceos, la cual está asociada al uso continuo y a dosis crecientes de este tipo de analgésicos para controlar el dolor. Muchos pacientes tienen TICl e inician el consumo de estos medicamentos, por lo cual la detección rápida para evitar su continuidad en el tratamiento, o la intervención de especialistas en cuidados de dolor para disminuir el uso establecido de estos medicamentos, son cruciales en el manejo de este problema¹⁸².

Síndrome de intestino irritable (SII)

- *Recomendamos el uso de ATC para el manejo del dolor abdominal en SII sin estreñimiento.*

Los ATC son el grupo de neuromoduladores con mayor respaldo en el manejo del SII^{10,178-181,183,184}. Entre ellos, la amitriptilina ha demostrado ser el más eficaz para el alivio del dolor abdominal y la mejoría global de síntomas. Debido a su efecto anticolinérgico, frecuentemente induce estreñimiento y puede mejorar la consistencia y disminuir la frecuencia de las evacuaciones, por lo que es particularmente útil en el SII con predominio de diarrea (SII-D) y mixto (SII-M). La evidencia que respalda el uso de estos fármacos se fundamenta en diversos metaanálisis. En el metaanálisis de Ford et al.¹⁸⁵, que incluyó 12 ECC con un total de 787 pacientes, se observó que, de los 436 pacientes que recibieron terapia activa, 186 (42.7%) no mostraron mejoría en los síntomas después del tratamiento, en comparación con 224 (63.8%) de los 351 que recibieron placebo. El NNT con ATC fue de 4.5 (IC 95%: 3.5-7). Recientemente se ha publicado el estudio ATLANTIS, que puede considerarse la evidencia que faltaba en la literatura para apoyar el uso de amitriptilina en el SII¹⁸⁶. Este estudio, un ECC, evaluó la amitriptilina como terapia de segunda línea para pacientes con SII en cualquiera de sus subtipos clínicos, comenzando con una dosis inicial de 10 mg, la cual se incrementó semanalmente hasta 30 mg según la tolerancia del paciente. El tratamiento se mantuvo durante 6 meses, y al final de este periodo se observó una disminución media en la escala IBS-SSS de 27 puntos (IC 95%: 7-46.9) ($p=0.0079$) en el grupo tratado con amitriptilina, en comparación con el grupo control. Además, la mejoría adecuada de los síntomas fue significativamente superior en el grupo con amitriptilina, con una RR de 1.56 (IC 95%: 1.20-2.30) ($p=0.008$). El mayor efecto se observó en la reducción del dolor abdominal, sin impacto significativo sobre la distensión. Las dosis habitualmente utilizadas



| | Primera línea | Segunda línea | Tercera línea | Coadyuvante |
|-------------------------------------|---|--|--|--|
| Dispepsia funcional | Síndrome de dolor epigástrico | Amitriptilina Imipramina | Nortriptilina Tandospirona Levosulpirida | Gabapentina Pregabalina |
| | Síndrome de malestar postprandial | Amitriptilina Mirtazapina † Buspirona Levosulpirida | Nortriptilina Escitalopram Paroxetina | Olanzapina Quetiapina |
| Gastroparesia | Amitriptilina Nortriptilina Mirtazapina Levosulpirida Buspirona Tandospirona † | Sertralina Duloxetina † | Gabapentina Pregabalina † | |
| Síndrome de vómito cíclico | Amitriptilina Nortriptilina | Topiramato | Levetiracetam | Mirtazapina Olanzapina Quetiapina |
| Síndrome de náusea y vómito crónico | | | | Amitriptilina Nortriptilina Mirtazapina Levosulpirida Olanzapina Quetiapina |
| Trastornos por eructos excesivos | | | | Mirtazapina † Buspirona † Baclofeno † |
| Rumiación | | | | Amitriptilina Nortriptilina Baclofeno |

Clasificación y enfoques terapéuticos para los trastornos funcionales gastroduodenales, incluyendo líneas de tratamiento en función de la eficacia y el rol coadyuvante en la terapia.

Figura 2 Neuromoduladores recomendados en el manejo de los TICl gastroduodenales.

*: Sobreposición de SDE/SMP o pérdida ponderal; †: Coadyuvante sintomático; ‡: Asociado a SMP; †: Asociado a ERGE.

de amitriptilina comienzan en 6.25 mg (1/4 de la tableta de 25 mg, la presentación más baja disponible en México) cada 24 horas, con la posibilidad de aumentar hasta 50 mg si es necesario. Posteriormente, se recomienda un tratamiento de mantenimiento de 6 a 12 meses para prevenir recaídas. Es importante señalar que, si durante el tratamiento se presentan recaídas con la dosis alcanzada, esta puede ajustarse según sea necesario.

- Puede considerarse el uso de ISRS para el manejo de la ansiedad e hipervigilancia, y los IRNS para dolor en los pacientes con SII.

Existen algunos estudios que han demostrado la eficacia de los ISRS en SII. Por ejemplo, citalopram en un ECC comparado contra placebo disminuyó las calificaciones de dolor abdominal, distensión abdominal, que fueron independientes de la ansiedad o la depresión²⁹. En otro estudio, paroxetina produjo una mejoría del bienestar general en individuos con SII¹⁸⁷, y fluoxetina redujo el malestar abdominal en SII-E¹⁸⁸. Sin embargo, metaanálisis más recientes demuestran que estos medicamentos no son eficaces para el manejo del dolor en este trastorno. En un ensayo realizado por Ladabaum et al.¹⁸⁹, en el que se comparó citalopram con placebo, se encontró que los pacientes que recibían citalopram no presentaban una mayor tasa de respuesta que el grupo de placebo, con una OR para respuesta clínica semanal de 0.80 (IC 95%: 0.61-1.04). En un metaanálisis llevado a cabo por Xie et al.¹⁹⁰, el uso de ISRS no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de los síntomas globales de los pacientes con SII en comparación con el control (RR: 1.38; IC 95%: 0.83-2.28). De manera similar, en el subanálisis también se demostró que estos medicamentos

no mejoraban el dolor ni la calidad de vida de los pacientes afectados. Con base en un metaanálisis de 7 ECC con 356 participantes, se puede considerar el uso de ISRS en el SII cuando la ansiedad predomina en el cuadro clínico y el dolor o la diarrea no constituyen un problema importante. El RR a favor de los ISRS fue de 0.74 (IC 95%: 0.58-0.95), y el NNT, de 6.8¹⁹¹.

Los IRNS se han utilizado en el manejo del dolor crónico, con mayor evidencia en fibromialgia; sin embargo, existe evidencia creciente que respalda su uso en el SII. En un estudio piloto realizado por Brennan et al.¹⁹², se demostró que el uso de duloxetina a una dosis de 60 mg durante 12 semanas tiene un impacto positivo en la calidad de vida, el dolor abdominal y otros síntomas relacionados con la hipersensibilidad visceral, como la urgencia evacuatoria y la distensión abdominal subjetiva. Sin embargo, al igual que con los ATC, en este estudio se observó que el efecto adverso GI más frecuente en la población estudiada fue la exacerbación del estreñimiento. En otro ensayo realizado por Kaplan et al.¹⁹³, que estudió a pacientes con SII y ansiedad, se demostró que el uso de duloxetina fue efectivo para tratar la ansiedad, los síntomas y la calidad de vida en pacientes con SII, según los índices IBS-SSS e IBS-QOL.

- Puede considerarse el uso de delta-ligandos (pregabalina y gabapentina) para el manejo de dolor y distensión abdominal en SII, particularmente en pacientes con comorbilidades como fibromialgia, o dolor originado en pared abdominal.

Existe evidencia que ha evaluado el efecto de la pregabalina sobre la sensibilidad visceral en pacientes con SII. En un primer estudio, que incluyó a 26 pacientes diagnóstica-

dos según los criterios de Roma II, se observó que aquellos con hipersensibilidad rectal (umbral de dolor ≤ 28 mmHg) que recibieron pregabalina durante 3 semanas (dosis gradual: 50 mg tid los días 1 a 3, 100 mg tid los días 4 a 7, 150 mg tid los días 8 a 11, y 200 mg tid los días 12 a 21 \pm 4) mostraron una mejora significativa en la sensibilidad visceral en comparación con el placebo ($p=0.045$)¹⁹⁴. Además, la pregabalina incrementó los umbrales del deseo defecatorio ($p=0.008$) y del dolor, mostrando un efecto sobre la alodinia ($p=0.048$), así como una mayor distensibilidad rectal ($p < 0.0001$), lo que sugiere una posible respuesta tanto sensorial como motora favorable en estos pacientes. Sin embargo, un segundo estudio realizado en 18 pacientes con SII-E, que recibieron una única dosis de 200 mg de pregabalina frente a placebo, no encontró una reducción significativa en el dolor durante la distensión ni en otros parámetros motilidad del colon¹⁹⁵. Recientemente, en el ECC realizado por Saito et al.¹⁹⁶, se evaluó la eficacia de la pregabalina en la reducción de síntomas gastrointestinales en 85 pacientes (86% mujeres) con SII, diagnosticados con criterios de Roma III. Se administró una dosis de 225 mg de pregabalina dos veces al día durante 12 semanas. Los resultados mostraron una disminución significativa en las puntuaciones de dolor durante las semanas 9 a 12, en comparación con el grupo placebo ($p=0.008$), así como mejoras en la severidad de los síntomas intestinales, la diarrea y la distensión abdominal ($p=0.049$ y $p=0.016$, respectivamente), sin diferencias notables en el estreñimiento entre los grupos.

Distensión abdominal funcional (DAF)

- *Puede considerarse el uso de neuromoduladores en casos seleccionados de DAF, especialmente cuando coexiste con otros TICl o con comorbilidades psiquiátricas.*

La DAF (objetiva/subjetiva) afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes¹⁹⁷. Esta condición suelen ser el resultado de la disfunción de múltiples mecanismos a lo largo del ECI, incluyendo la hipersensibilidad visceral debida a una disregulación central de las señales viscerales entrantes. Estos síntomas pueden verse amplificados, especialmente cuando coexisten trastornos como la ansiedad, la depresión o la somatización. Su tratamiento es multifactorial e incluye cambios dietéticos, probióticos, antibióticos, agentes procinéticos y neuromoduladores. Estos han demostrado ser efectivos en el manejo de la DAF. Aquellos de acción central, como los ATC e ISRS, han mostrado ser particularmente efectivos en la reducción de las sensaciones viscerales¹⁹⁸. La DAF frecuentemente coexiste con otros TICl, como el SII y la DF, y los ATC como amitriptilina son útiles debido a su capacidad para reducir la motilidad intestinal y mejorar el umbral del dolor visceral, resultando en una reducción significativa de la distensión en pacientes con SII-D. Por otra parte, un estudio en pacientes con DAF demostró que tanto la amitriptilina (50 mg diarios) como el escitalopram (10 mg diarios) mejoraron significativamente la distensión abdominal postprandial en comparación con el placebo ($p=0.03$ y $p=0.02$, respectivamente)¹⁹⁹. En otro estudio, la buspirona mejoró significativamente la distensión abdominal en pacientes con DF³², efecto relacionado aparentemente con mejoría en distensibilidad y relajación

fúndicas. La dosis ensayada en el tratamiento de distensión asociado a DF es de 15 a 45 mg dos veces al día.

Dolor anorrectal funcional

- *Puede considerarse el uso de neuromoduladores en pacientes que no responden adecuadamente a tratamientos conservadores para el manejo del dolor anorrectal funcional.*

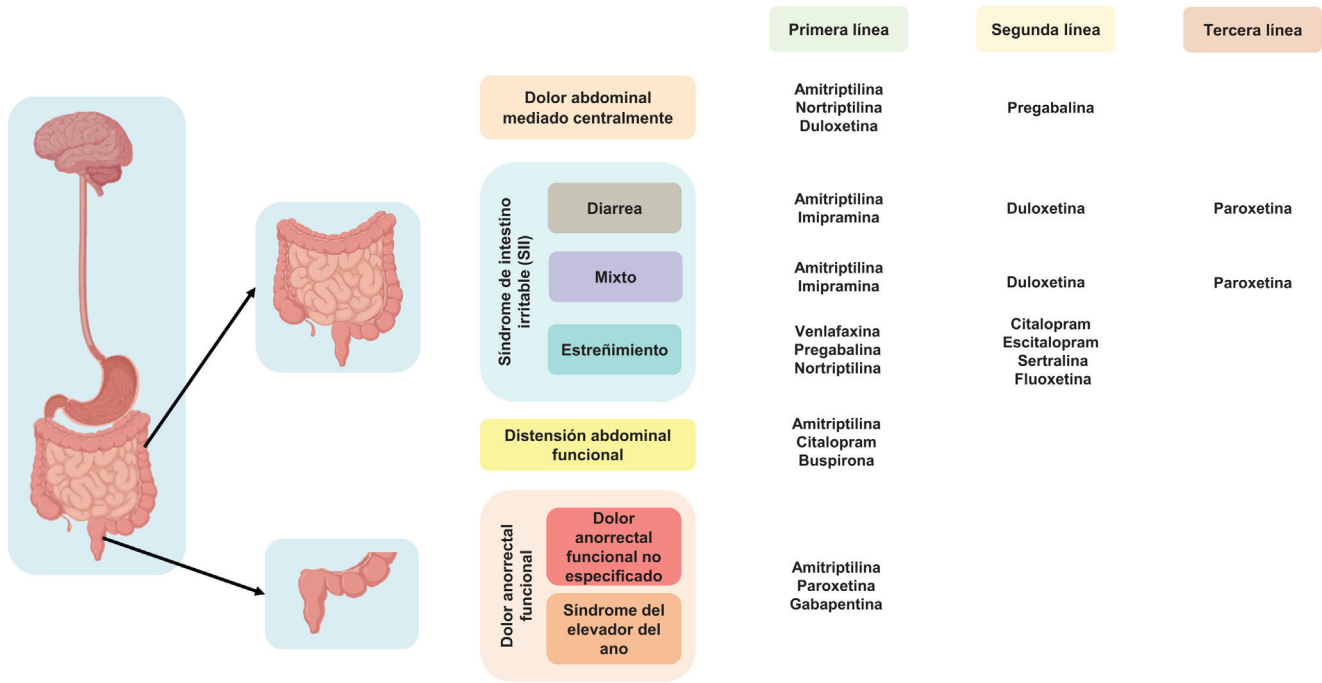
Los síndromes dolorosos anorrectales incluyen, de acuerdo a Roma IV, el síndrome del elevador del ano (SEA), el dolor anorrectal funcional no específico (DAFNE) y la proctalgia fugax o fugaz. El SEA y el DAFNE se caracterizan por la presencia de dolor rectal crónico o recurrente, o sensación de molestia que dura al menos 30 minutos sin evidencia de una explicación estructural o sistémica para estos síntomas, y se distinguen por la presencia (SEA) o ausencia (DAFNE) de dolor a la palpación del músculo elevador del ano²⁰⁰. La proctalgia fugax se caracteriza por un dolor anorrectal agudo y recurrente en ausencia de enfermedad proctológica o pélvica orgánica que es independiente de la defecación y dura menos de 30 minutos, con remisión completa entre los episodios. Para el manejo de los trastornos anorrectales funcionales es posible considerar el uso de neuromoduladores como una opción terapéutica en pacientes que no responden adecuadamente a tratamientos conservadores, como la terapia física del suelo pélvico o el manejo del estrés. Los neuromoduladores, como los ATC o los ISRS, además de gabapentina, pueden utilizarse por sus propiedades analgésicas y combinarse con relajantes musculares como ciclobenzaprina. No se ha realizado ningún ECC que haya probado la efectividad de las terapias médicas en este grupo de pacientes, y los efectos secundarios podrían limitar su utilidad. Sin embargo, diversos grupos de expertos (como por ejemplo C. Knowles en Cleveland Clinic de Londres) usan por ejemplo clomipramina en dosis bajas a pacientes con trastornos de ansiedad coexistentes²⁰¹.

En la figura 3 se resumen los principales neuromoduladores recomendados para el manejo de los TICl intestinales y anorrectales.

Recomendaciones para iniciar, escalar, adición y retiro de neuromoduladores

- *Recomendamos seleccionar el neuromodulador con base en las propiedades farmacológicas, los efectos adversos y el síntoma predominante.*

El mecanismo de acción de cada grupo de neuromoduladores sobre la estimulación o inhibición de los receptores y transportadores centrales o periféricos resulta en incremento o disminución de los niveles y/o disponibilidad de las monoaminas en el espacio presináptico (serotonina, norepinefrina y dopamina), con subsecuente efecto sobre la sensibilidad, secreción y motilidad GI². La selección del neuromodulador debe guiarse en las propiedades farmacológicas, los potenciales efectos adversos y el síntoma predominante, así como la coexistencia con más de un TICl, o comorbilidades psiquiátricas¹⁰. Al momento de prescribir un neuromodulador se debe explicar al paciente las razo-



Clasificación y estrategias de tratamiento para los trastornos funcionales intestinales y anorrectales, organizados en líneas de tratamiento según la eficacia clínica y el uso terapéutico.

Figura 3 Neuromoduladores recomendados en el manejo de los trastornos intestinales y anorrectales.

nes de su uso, aclarar los beneficios esperados, describir los efectos adversos y resolver todas las dudas y preocupaciones, ya que utilizar los términos «antidepresivos» o «antipsicóticos» contribuye al estigma sobre los psicofármacos y puede desarrollar falsas percepciones con respecto a la salud mental y los efectos sobre su comportamiento¹⁸. Cuando el paciente cursa con dolor abdominal, los neuromoduladores de primera línea son los ATC y los IRNS, ya que los ISRS han mostrado poco efecto global sobre el dolor visceral, debido a falta de interacción con los receptores de norepinefrina, a excepción de en pacientes con DT-F^{2,18,202}. Los IRNS pueden ser de utilidad en los pacientes que no toleran ATC. El hábito intestinal de base puede guiar también la selección de un grupo de neuromoduladores en particular: los pacientes con estreñimiento se benefician más de los IRNS y ATC cuaternarios (desipramina y nortriptilina), evitando los ATC terciarios (amitriptilina e imipramina) por su efecto anticolinérgico; sin embargo, estos últimos, junto con la duloxetina, son útiles en el paciente que cursa con diarrea o patrón mixto. Por último, cuando el paciente cursa con ansiedad, hipervigilancia, comportamientos obsesivos, fobia social o agorafobia, los ISRS son los fármacos de elección, aunque cabe resaltar que la paroxetina es el único ISRS con efecto anticolinérgico y, por tanto, puede resultar en estreñimiento^{2,10}.

- *Recomendamos iniciar el tratamiento con neuromoduladores a dosis bajas, e incrementar en forma progresiva cada 2-4 semanas hasta alcanzar la respuesta clínica o la dosis máxima.*

El efecto clínico de los neuromoduladores suele alcanzarse entre las 4 a 6 semanas, en comparación con los

efectos adversos, que suelen experimentarse en las primeras 2 semanas y son el principal motivo de la suspensión del fármaco; sin embargo, ceden gradualmente y se debe reforzar al paciente a continuar con el fármaco hasta superar este umbral. La mejor estrategia para iniciar un neuromodulador es con un cuarto o la mitad de la dosis por 1 a 2 semanas para evaluar la tolerancia y los efectos adversos, y posteriormente incrementar la dosis en intervalos bisemanales hasta alcanzar la respuesta clínica o la dosis máxima². El estudio ATLANTIS, realizado en 463 pacientes con SII en 55 centros de primer contacto en Inglaterra, ejemplifica de forma perfecta la secuencia de eventos adversos seguida del efecto terapéutico al comparar amitriptilina a dosis bajas (10 mg con incrementos de 10 mg cada 3 semanas hasta 30 mg al día) contra placebo por 6 meses y reportar una diferencia significativa a favor del grupo de amitriptilina. En este trabajo, el 20% de los pacientes suspendieron la amitriptilina (13% por efectos adversos), mientras el 26% suspendieron el placebo (9% por efectos adversos)¹⁸⁶. Al completar el seguimiento, el 61% de los pacientes en el grupo de amitriptilina reportaron alivio considerable o resolución completa de los síntomas, contra el 45% en el grupo placebo (OR: 1.78; IC 95%: 1.19-2.66; p=0.005), lo que destaca la importancia del efecto placebo en los TICI²⁰³.

- *Recomendamos mantener los neuromoduladores a una dosis estable por 6 a 12 meses después de alcanzar la respuesta clínica antes de considerar su retiro.*

El uso de neuromoduladores a largo plazo se ha asociado con un aumento de la neurogénesis asociada a incremento en niveles de BDNF (ver vías de neuromodulación) con un eventual efecto sobre neuroplasticidad¹⁵. El tratamiento

con neuromoduladores requiere de un tiempo prolongado, y aunque algunos pacientes responden en 4 a 8 semanas, se ha estimado una mayor tasa de remisión y menor tasa de recaídas luego de continuar el tratamiento por al menos durante 6 a 12 meses posteriores al control sintomático¹⁰. En un metaanálisis de 31 estudios aleatorizados en pacientes con depresión, la tasa de recaída se redujo en un 70% en aquellos pacientes que continuaron los antidepresivos por un período mayor a 6 meses²⁰⁴.

- *Se recomienda el cambio o la combinación de neuromoduladores (terapia de adición) en respuesta subóptima o parcial, poca tolerancia a efectos adversos tras el incremento de dosis, o en pacientes con múltiples quejas somáticas y síntomas o tratamiento psiquiátricos en curso.*

La combinación de neuromoduladores, también llamada terapia de adición, es efectiva, ya que permite potenciar diferentes mecanismos de acción farmacológica y, por tanto, lograr un mejor control sintomático. No obstante, se recomienda precaución y conocimiento adecuado de las interacciones farmacológicas tanto entre neuromoduladores como con otros fármacos, ya que podrían resultar en efectos adversos graves o la suspensión de ambos medicamentos. En la [figura 4](#) se ilustran de forma gráfica las combinaciones potenciales de neuromoduladores de acuerdo a su seguridad y riesgo. Si se considera al paciente candidato para la combinación de neuromoduladores y no se cuenta con la experiencia suficiente, se recomienda la asesoría con otras áreas de la salud mental (p.ej., neurogastroenterología y/o psiquiatría) para brindar una indicación y seguimiento óptimos del paciente y no retrasar la intervención terapéutica. Adicionalmente, es muy importante explicar al paciente la necesidad de combinar los neuromoduladores y los objetivos terapéuticos esperados, ya que en ocasiones pueden manifestar preocupaciones y perder la confianza en el médico²⁰².

Existen dos estrategias básicas para la combinación de neuromoduladores:

- 1) Agregar un neuromodulador periférico a uno de acción central (p.ej., gabapentina y sertralina).
- 2) Agregar un neuromodulador central a otro central (p. ej., amitriptilina y escitalopram).

La combinación de neuromoduladores debe ser personalizada con respecto a los síntomas no resueltos (p.ej., síntomas de ansiedad en un paciente con DF controlado con amitriptilina) o a las comorbilidades (p.ej., fibromialgia y SII con estreñimiento controlado con sertralina). Se utilizan las mismas recomendaciones generales para el inicio y el escalamiento de dosis (iniciar bajo e incrementar lento) con mayor vigilancia de la tolerancia del paciente, ya que de la misma manera que se potencia el efecto terapéutico, también se pueden potenciar los efectos adversos (p.ej., somnolencia, o cambio en el hábito intestinal). No se recomienda combinar fármacos de la misma clase (p. ej., dos ATC) o con mecanismos de acción similares (p.ej., un ISRS con un IRNS) ya que pueden condicionar efectos adversos potencialmente fatales (p.ej., síndrome serotoninérgico).

Se recomienda realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones para medir el intervalo QT antes de iniciar ATC o ISRS.

La prolongación del intervalo QT se observa principalmente con los ATC debido a su afinidad débil por los canales de sodio, y los ISRS deben evitarse en pacientes con bloqueo de rama o intervalo QT prolongado, así como en aquellos pacientes con uso concomitante de antiarrítmicos (p.ej., amiodarona, sotalol, quinidina, procainamida, verapamil, diltiazem) y otros fármacos no cardiovasculares (ondansetrón, macrólidos, fluoroquinolonas, antibióticos, antipsicóticos como haloperidol, tioridazina y sertindol). La mortalidad por arritmia inducida por antidepresivos se incrementa con un OR de 2.11 (IC 95%: 1.10-4.22) con dosis altas de ATC, y con un OR de 2.78 (IC 95%: 1.24-6.24) con dosis altas de ISRS²⁰⁵. El riesgo de QT prolongado se debe valorar en todos los pacientes a través de un electrocardiograma de 12 derivaciones con medición del intervalo QTc (QT corregido) antes del inicio de esta clase de neuromoduladores, y si durante el tratamiento se documenta la prolongación del intervalo QT se debe suspender inmediatamente el fármaco y referir para valoración por cardiología¹⁰.

- *Se recomienda discontinuar gradualmente la dosis de neuromoduladores, reduciendo en un 25% cada 2-4 semanas, según la tolerancia del paciente.*

Durante la administración continua de fármacos neuromoduladores se establece una nueva adaptación neurobiológica que conduce a un equilibrio homeostático. En este nuevo estado, el sistema se acomoda a las alteraciones producidas por el fármaco. Cuando la medicación se reduce o se suspende, se altera este nuevo punto de equilibrio homeostático, lo que resulta en la aparición de síntomas de discontinuación y supresión. Esto es muy común tras el uso de dosis altas de neuromoduladores como amitriptilina, imipramina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine, paroxetina y fluvoxamina, que generan síntomas de discontinuación frecuentes y severos. La duración y la gravedad de los síntomas dependerán del tiempo que le tome al cerebro readaptarse a niveles más bajos del fármaco o a su ausencia, y los más comunes son ansiedad, agitación, irritabilidad, insomnio, náusea, vértigo, disestesias o alucinaciones^{206,207}. La incidencia de los síntomas de discontinuación es del 53.9%, y cuando se presentan cuatro o más síntomas, se habla de síndrome de discontinuación. Los factores de riesgo para el síndrome de discontinuación o abstinencia son: sexo femenino, uso de neuromoduladores de vida media corta, dosis altas y uso prolongado (más de un año)²⁰⁸.

Efectos adversos

- *Recomendamos conocer los principales eventos adversos y reacciones graves de los neuromoduladores previo a su prescripción.*

Los neuromoduladores son por lo general seguros y se indican en dosis más bajas a las utilizadas en psiquiatría; sin embargo, deben conocerse e identificarse los eventos adversos que ameritan ajuste de dosis o suspensión. Los principales efectos secundarios de los neuromoduladores

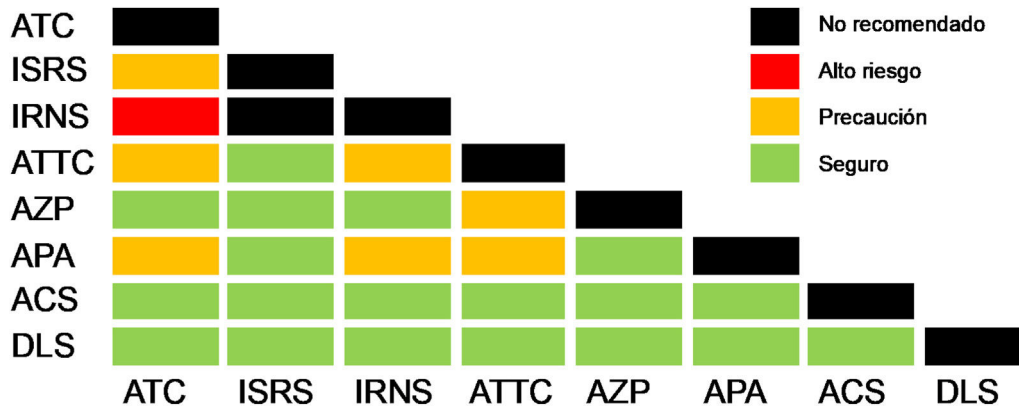


Figura 4 Combinaciones potenciales de los neuromoduladores. No se recomienda combinar dos o más neuromoduladores de la misma clase. Existe alto riesgo de síndrome serotoninérgico, riesgo de caídas y/o disminución del umbral convulsivo con la combinación de ISRS con IRNS.

APA: antipsicóticos atípicos; ATC: antidepresivos tricíclicos; ATTC: antidepresivos tetracíclicos; AZP: azapironas; IRNS: inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina; ISRS: inhibidores selectivos de recaptura de serotonina; DLS: delta-ligandos.

res están asociados al agonismo o a la inhibición de los receptores sobre los cuales actúan, y algunos son dependientes de clase. Usualmente ocurren antes de observar el efecto terapéutico, y pueden reducirse iniciando a dosis baja y con incrementos periódicos. El efecto nocebo se define como las percepciones negativas de la administración de un tratamiento (real o simulado) en el contexto terapéutico y suele ser desencadenado por los simbolismos, rituales o experiencias que acompañarán a los pacientes durante la actividad clínica²⁰⁹. El efecto nocebo se observa principalmente en pacientes con ansiedad anticipatoria por tratamientos previos y no por los efectos propios del medicamento, manifestando efectos adversos poco frecuentes o incluso tras la primera dosis (antes de alcanzar las concentraciones sanguíneas terapéuticas) y, por tanto, se debe reforzar al paciente sobre la importancia de continuar con el tratamiento y el incremento gradual antes de considerar el cambio o suspensión de este⁸.

ATC. Los principales efectos adversos como clase son resequead de boca, estreñimiento, disfunción sexual, retención urinaria, arritmias y ganancia de peso, entre otros. Amitriptilina, doxepina, imipramina y trimipramina se asocian más comúnmente a sueño, pero pueden ocasionar además aumento de peso. Los ATC son más propensos a causar sedación e hipotensión ortostática, por lo que se recomienda la administración por la noche. Los efectos adversos muy tempranos no anticolinérgicos suelen correlacionarse más con los niveles de ansiedad del paciente que con las concentraciones séricas o el número de dosis recibidas (efecto nocebo)^{2,11,12,210}.

ISRS. Los efectos secundarios más comunes de los ISRS son náusea, diarrea, agitación, insomnio, diaforesis nocturna, cefalea, mareo, pérdida de peso y disfunción sexual. Los ISRS pueden acompañarse de agitación y exacerbar la ansiedad, que puede complicar el tratamiento y limitar la funcionalidad; en estos casos se ha propuesto utilizar benzodiazepinas (clonazepam 0.25-0.5 mg dos veces al día) para el alivio sintomático y como terapia «puente» por 2 a 4 semanas con reducción en 4 semanas una vez se haya tolerado mejor el

ISRS¹¹. Asimismo, se ha reportado incremento en el riesgo de hemorragia del tubo digestivo al combinar ISRS con el uso concomitante de AINE con OR de 1.75 (IC 95%: 1.32-2.33)²¹¹; por lo tanto, se recomienda evitar dicha combinación suspendiendo el AINE, vigilar por datos de sangrado de manera intencionada, suspender el ISRS pero con vigilancia por el síndrome de discontinuación y cambiarlo a mirtazapina o bupropión de ser necesario^{2,11,12,210}.

IRNS. Entre los posibles efectos secundarios de los IRNS se incluyen náusea, agitación, mareo, resequead de boca, diaforesis, cefalea, prurito, hipertensión, trastornos de sueño, fatiga y disfunción hepática. El uso de IRNS puede acompañarse de náusea, y ese efecto adverso disminuye si se toma con los alimentos. Algunos pacientes con depresión pueden cursar con trastorno bipolar oculto, y al iniciar los IRNS o dosis altas de IRNS o ISRS pueden virar a hipomanía o manía (exceso de energía, habla y pensamiento acelerado, euforia, impulsividad, insomnio e hipersexualidad) en las primeras 2 semanas del tratamiento y debe ser referido para evaluación psiquiátrica¹¹. En un estudio de cohorte en Inglaterra que incluyó 21,012 registros electrónicos de adultos con depresión, el riesgo de manía/hipomanía posterior al inicio de antidepresivos se incrementó con ISRS con HR: 1.34 (IC 95%: 1.18-1.52) y con venlafaxina con HR: 1.35 (IC 95%: 1.07-1.70)^{2,12,212,213}.

Tetracíclicos. Su consumo puede asociarse a sedación, cefalea, resequead de boca y ganancia ponderal^{2,12,21}.

Azapironas. Pueden ocasionar agitación, mareo, sedación, cefalea, confusión, vértigo, palpitaciones y manifestaciones extrapiramidales^{2,12}.

Antipsicóticos atípicos. Dependiendo del subgrupo, pueden inducir sedación, mareo, hiperprolactinemia, ganancia ponderal, diabetes mellitus, hiperlipidemia y disbiosis intestinal. Al compararlos con antipsicóticos típicos o de primera generación, tienen menor riesgo de ocasionar efectos extrapiramidales, como rigidez muscular o temblores^{2,12}.

Anticonvulsivantes. Al ser un grupo heterogéneo, pueden ocasionar diferentes efectos, como somnolencia, mareo, aumento de peso, inducción enzimática e interacción con otros fármacos, alteraciones visuales, toxicodermas, hepa-

toxicidad, nefrotoxicidad, inducción de lupus eritematoso sistémico, trastornos del movimiento y prurito^{12,214}.

Delta-ligandos. Los efectos más comunes son sedación, mareo, cefalea, vértigo, ganancia ponderal y edema periférico^{2,12,26}.

Una de las complicaciones más graves del uso de neuromoduladores es el síndrome serotoninérgico, un toxíndrome descrito por primera vez en 1955 en un paciente con tuberculosis que recibió tratamiento con iproniazida (inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa) y meperidina²¹⁵, caracterizado por la triada de anomalías neuromusculares, hiperactividad autonómica y alteración del estado mental. Ocurre por el exceso central y periférico de activación central y periférica de los receptores post-sinápticos de serotonina, se manifiesta por la triada de anomalías neuromusculares (clonus, mioclonus, tremor, hiperreflexia, hipertonicidad), hiperactividad autonómica (hipertermia, taquicardia, hipertensión, diarrea) y alteración del estado mental (agitación, confusión, ansiedad, coma)²¹⁶. El síndrome serotoninérgico no es exclusivo de los antidepresivos y puede ocurrir con un solo fármaco a dosis terapéutica o en sobredosis, pero es más frecuente con la combinación de varios serotoninérgicos. Los cinco fármacos más comúnmente asociados son citalopram, fluoxetina, sertralina, bupropión y tramadol. El síndrome serotoninérgico debe sospecharse en pacientes con historia reciente de exposición a un fármaco serotoninérgico y al menos uno de los siguientes criterios, llamados de Hunter: clonus espontáneo, clonus inducible con agitación o diaforesis, clonus ocular con agitación y diaforesis, tremor e hiperreflexia o hipertensión o temperatura > 38°C con clonus ocular o inducible²¹⁷. Los pacientes con historia de una dosis estable o tolerancia adecuada es improbable que desarrollen el síndrome y, por tanto, con el uso de neuromoduladores a dosis bajas el riesgo se incrementa con la combinación de neuromoduladores o con las interacciones farmacológicas que disminuyen el metabolismo del agente serotoninérgico. En las visitas de seguimiento se recomienda interrogar por síntomas somáticos o psiquiátricos relacionados con el uso de los neuromoduladores, ya que en muchas ocasiones el paciente los normalizará u omitirá durante la consulta y puede resultar en el retraso en la identificación y tratamiento de una enfermedad grave.

Uso conjunto con psiquiatría

- *Se recomienda el manejo conjunto con psiquiatría en pacientes con TICl y comorbilidad psiquiátrica, o cuando se requiera combinación de neuromoduladores o psicoterapia.*

Se ha establecido que tanto el estrés como los factores psicológicos son contribuyentes y en muchas ocasiones desencadenantes de síntomas en los pacientes con TICl, particularmente hipervigilancia, ansiedad, somatización y catastrofización. En muchas ocasiones estos mismos factores pueden perpetuar la sintomatología. Algunos gastroenterólogos no se sienten familiarizados con la búsqueda y la discusión de estos factores, por lo que se recomienda un abordaje multidisciplinario, en que el personal de salud mental (psicólogo y psiquiatra) debe estar involucrado²¹⁸.

Habilidades de comunicación y estrategias de apego (tabla 3)

- *Recomendamos la enseñanza de habilidades de comunicación, como escucha activa y validación de emociones, para garantizar una atención integral y empática, mejorar la satisfacción del paciente, la percepción de la amabilidad del médico y la adherencia al tratamiento.*
- *Recomendamos establecer comunicación bidireccional médico y paciente para mejorar la comprensión e involucrar al paciente en su propio tratamiento y adherencia. Recomendamos explicar los mecanismos fisiopatológicos en los TICl, el concepto de neuromodulación y la justificación del tratamiento.*

Se ha recomendado un abordaje que incluya la evaluación de ansiedad específica relacionada a cada TICl, efecto sobre calidad de vida y comportamiento hacia la enfermedad. Ejemplos de ansiedad específica incluyen miedo de tener una comorbilidad cardíaca en DT-F, miedo al alimento en DF, miedo a evacuar en SII o temor a tener un accidente al salir de la casa en incontinencia fecal (IF). Esto requiere habilidades de comunicación, así como una buena relación entre el médico y el paciente, que permita validar, empatizar y proveer confianza, realizar una conceptualización del comportamiento, educar y discutir opciones de manejo²¹⁸. En Alemania se realizó un estudio que examinó transversalmente la comunicación médico-paciente, evaluada a través de conversaciones y cuestionarios validados de relación difícil médico-paciente, en la que participaron 520 médicos y 5,354 pacientes, encontrándose que dentro de las hipótesis sobre el desarrollo del TICl los médicos sospecharon principalmente cargas relacionadas con el estrés como la causa en la mayoría de los casos (65.4%), y los pacientes con mayor frecuencia tenían mayor probabilidad de sospechar que la comida (55.4%) u otras causas somáticas (43.6%) eran las razones principales de sus síntomas. Los síntomas funcionales y/o somatomorfos conducen más a menudo a interacciones difíciles que los síntomas «somáticos», y a la percepción del paciente como una persona que consume mucho tiempo. Aunque los médicos informaron tomarse suficiente tiempo para hablar con sus pacientes con TICl, solo un tercio estaba totalmente de acuerdo en tener suficiente tiempo, y solo el 5% se sentía suficientemente compensado por estas conversaciones²¹⁹. La buena comunicación en la atención médica correlaciona con mejor adherencia del paciente (OR: 1.62) en comparación a una mala comunicación²²⁰. Las intervenciones interpersonales mejoran la comunicación en la relación médico-paciente, como lo demostró una revisión sistemática de ECC y estudios observacionales controlados que examinaron intervenciones interpersonales médico-paciente en 73 estudios, y reportaron que el 67% de las intervenciones estuvieron dirigidas al médico, y la medición del impacto en la experiencia del paciente y las mejoras en las experiencias fueron satisfacción, experiencia centrada en el paciente y reducción de las necesidades insatisfechas, las cuales a menudo correspondieron con un impacto positivo en otros resultados de salud del paciente, como calidad de vida, depresión y adherencia. Las interacciones interpersonales mejoradas incidieron positivamente sobre el bienestar, el agotamiento, el estrés

Tabla 3 Estrategia de comunicación

| Recomendado (qué hacer) | No recomendado (qué no hacer) |
|--|--|
| Reconocer los síntomas y su gravedad | Decir al paciente que no hay nada malo |
| Entender al paciente y el efecto que los síntomas tienen en él | Decirle al paciente que los síntomas son normales |
| Mostrar al paciente que usted cree que tiene los síntomas. Son reales y se experimentan en el cuerpo | Tranquilizarlo repetidamente (ciclo sin fin) |
| Ser honesto cuando un paciente tiene síntomas inusuales o inconsistentes | Decirle al paciente que no hay nada para ayudarlo |
| Pensar en cómo puede empoderar al paciente | Dar resultados normales de las pruebas, tranquilizarlo y pensar que esto lo ayudará |
| Explicar los vínculos entre el estrés físico y psicológico con un lenguaje claro y positivo | Sugerir al paciente que la causa «real» de los síntomas es psicológica |
| Negociar una explicación que tenga en cuenta la cultura | Ofrecer explicaciones simplificadas y dicotómicas puramente psicológicas o somáticas |
| Normalizar: todos los síntomas son biopsicosociales | |

y la confianza de los médicos en comunicarse con pacientes difíciles²²¹.

En su análisis de comunicación, el grupo de Roma concluyó que la evidencia de que las intervenciones en la interacción médico-paciente mejoran la salud de la población, la experiencia del paciente y la del médico, y la capacitación en habilidades de comunicación, fueron las intervenciones más comunes y condujeron a una mejor comunicación, satisfacción y percepción de amabilidad del médico, y recomiendan una serie de 5 puntos prácticos: 1) preparación con intención antes de ver al paciente; 2) escuchar con atención; 3) formular una agenda con el paciente sobre los puntos más importantes; 4) conectar con la historia del paciente, y 5) explorar señales emocionales nombrando y validando los sentimientos del paciente¹³. Se recomienda tomarse el tiempo para explicar los mecanismos fisiopatológicos detrás de los TICl, el concepto de neuromodulación, los mecanismos de acción del medicamento, la justificación de su uso y la respuesta esperada, lo cual mejorará la comprensión de su valor farmacológico, reduciendo el estigma y aumentando probablemente la adherencia².

Trastorno afectivo primario

- *Se recomienda tamizar para depresión y ansiedad en todo paciente con TICl, utilizando escalas autoaplicables (HADS, PHQ-9 o GAD-7).*

Se ha descrito una asociación importante entre los TICl y los trastornos afectivos primarios²¹⁸. Dado que los síntomas pueden superponerse entre entidades, los síntomas cognitivos y afectivos son clave para el diagnóstico diferencial. Este grupo de expertos no encontró estudios de validación de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) en población con SII u otros TICl; sin embargo, ha sido validada en México en otras entidades GI con alta prevalencia de síntomas depresivos y ansiosos, como enfermedad inflamatoria intestinal (EII)²²². En esta escala, un puntaje total de 20 a 23 nos habla de síntomas moderados, y si es mayor a

24, de síntomas graves. El cuestionario de salud de pacientes PHQ-9 cuenta con validez en población mexicana para tamizaje de trastorno depresivo mayor, indicando un puntaje de 10 o más un episodio depresivo moderado a severo que requiere inicio de tratamiento antidepresivo²²³. La GAD-7, igualmente desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), establece un punto de corte mayor a 10 para ansiedad moderada a grave que requiere igualmente medidas neuromoduladoras ansiolíticas. Todos estos puntos de corte han sido igualmente validados en población internacional con SII²²⁴.

- *Se recomienda interconsulta con salud mental (psiquiatría/psicología) en pacientes con TICl que presenten depresión o ansiedad moderada a grave, uso de neuromoduladores a dosis con acción central o trastorno de la conducta alimentaria.*
- *Ante un episodio depresivo moderado a grave sin tratamiento para TICl, se recomienda continuar la titulación gradual del neuromodulador antidepresivo hasta la dosis mínima efectiva. Si se usan antipsicóticos atípicos, delta-ligandos, azapironas o existe intolerancia a ATC o mirtazapina, se sugiere combinar con ISRS a dosis antidepresiva.*

Los síntomas depresivos, así como el trastorno depresivo mayor y los trastornos de ansiedad, son comorbilidades frecuentes en las patologías del ECI. La media global en los estudios de prevalencia de la comorbilidad del trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad asociado a SII es del 15.2% y del 20.7%, respectivamente; sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con TICl en general puede presentar algún grado de sintomatología ansiosa y/o depresiva. Los datos apoyan un riesgo mayor de presentar ansiedad y depresión antes y después del diagnóstico de un TICl, en especial dentro del primer año del diagnóstico, así como mayor gravedad de los síntomas GI en la comorbilidad. La relación entre los TICl con depresión y ansiedad parece ser bidireccional. Los mecanismos detrás de esta relación incluyen inflamación de bajo grado, señalización vagal alterada,

disbiosis intestinal y alteraciones en la señalización neuronal a nivel central y periférico^{225,226}. Es importante conocer la dosis mínima antidepressiva de neuromoduladores antidepressivos utilizados en gastroenterología²²⁷.

Consideraciones especiales (trastornos de síntomas somáticos)

- *Recomendamos el manejo multidisciplinario de los TICl asociados a trastornos afectivos y somáticos. Se sugiere fomentar la formación de médicos con conocimiento de estas asociaciones mediante el apoyo con profesionales de la salud mental.*
- *Se recomienda que los profesionales de la salud adopten un enfoque más integral, centrado en el paciente, considerando tanto los síntomas físicos como los aspectos psicológicos y del comportamiento, y se detecten predictores de gravedad como alexitimia, somatización persistente y desmoralización.*
- *Se recomienda usar herramientas de evaluación validadas y accesibles (PHQ-15 y SCL-90).*

La somatización es la tendencia a experimentar y comunicar malestar somático en respuesta al estrés psicosocial y a buscar ayuda médica²²⁸. En el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales DSM-V, la categoría de trastornos somatoformes del DSM-IV-TR fue reemplazada por trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados²²⁹. El cambio es la identificación de un síntoma físico asociado con malestar y deterioro significativos. El trastorno de síntomas somáticos subraya la importancia de basar el diagnóstico en la presencia de síntomas y signos positivos, tales como síntomas somáticos angustiantes con pensamientos, sentimientos y comportamientos anormales en respuesta a dichos síntomas, eliminando el criterio de ausencia de explicación médica para los síntomas somáticos²³⁰. Existen estudios que identificaron la salud mental como un fuerte predictor de la dificultad percibida en la interacción médico-paciente, particularmente pacientes con trastornos multisomatoformes con un OR de 12.3 de ser percibidos como difíciles²¹⁹. La aplicación de una entrevista estructurada con criterios diagnósticos para la investigación psicosomática revisados (DCPR-R) encontró que los síntomas de SII eran más intensos cuando se asociaban a comorbilidades psicológicas como alexitimia (46.8%), somatización persistente (34%) y desmoralización (19.7%), con una prevalencia tres veces mayor de trastorno de síntomas somáticos (cuestionario de salud de paciente PHQ-12) e hipocondriasis (índice de Whiteley). Además, reportaron que tanto la alexitimia como la somatización persistente son predictores de gravedad de síntomas somáticos²³¹. Una revisión sistemática identificó 40 escalas para evaluar síntomas somáticos, concluyendo que el cuestionario de salud del paciente (PHQ-15) y la Lista de Verificación de síntomas (SCL-90) son las mejores opciones para utilizar en estudios poblacionales a gran escala, por sus características psicométricas y la carga baja para el paciente²³². Se recomienda evaluación para diagnóstico y recomendaciones de conducta profesional en los pacientes con TICl y estas comorbilidades²³³.

Opciones no farmacológicas de neuromodulación

Terapias psicológicas

- *Recomendamos como parte de la atención integral de los TICl la incorporación de intervenciones no farmacológicas.*
- *Recomendamos promover Programas de Autogestión para identificar desencadenantes específicos, y la implementación de estrategias de autocontrol para manejo del estrés.*
- *Recomendamos en conjunto con psiquiatría la incorporación de los diferentes procesos psicoterapéuticos (terapia cognitiva conductual, hipnoterapia dirigida al intestino, atención plena y terapia psicodinámica-interpersonal) de acuerdo con las características y los objetivos del paciente.*
- *Se recomienda trabajar en habilidades de comunicación efectivas por parte del médico, las cuales son esenciales para una relación sólida y de confianza para que el paciente acepte las recomendaciones y se sienta cómodo siendo derivado a un especialista en salud mental.*

Las terapias basadas en la conducta son intervenciones no farmacológicas, breves, enfocadas en síntomas GI, personalizables y basadas en habilidades que alivian síntomas GI y mejoran la comorbilidad psicológica^{2,234}. Pueden combinarse con otras terapias conductuales y neuromoduladores, ofreciendo una atención integral para los TICl^{18,235}.

La Fundación Roma recomienda diversas intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de los TICl²³⁶:

1. *Programas de autogestión.* Fomentan el autocuidado y la confianza en la capacidad de controlar la salud, mejorando síntomas GI, psicológicos y de calidad de vida. Enfatizan la identificación de desencadenantes como la dieta, el ejercicio y el estrés, y el manejo del estrés a través de capacitación en autocontrol, disponible en folletos o manuales.
2. *Terapia cognitivo-conductual (TCC).* Es una técnica que se enfoca en modificar comportamientos y alterar patrones de pensamiento disfuncional, que ayuda a desaprender comportamientos desadaptativos desarrollados en respuesta a síntomas GI o estrés. Varios ECC han demostrado la eficacia de la TCC en TICl, y aunque el criterio de inclusión en la mayoría de ellos fue al menos 4 sesiones, se recomiendan al menos 10 sesiones (rango 12-16), las cuales son tradicionalmente presenciales, pero en la actualidad pueden hacerse por mínimo contacto o mediante aplicaciones en línea^{234,237-239}. En un metaanálisis de terapias psicológicas para SII, la TCC demostró eficacia al ser administrada ya sea presencial, con mínimo contacto o cara a cara, vía telefónica, o mediante aplicación (app) por internet, con RR de persistencia de síntomas de 0.61 (IC 95%: 0.45-0.83)²⁴⁰.
3. *Hipnoterapia dirigida al intestino.* Es una técnica desarrollada por Whorwell et al.²⁴¹ en 1984 que cultiva un estado de recepción aumentada a sugerencias específicas durante una serie de 7-12 sesiones semanales, durante al menos 3 meses, con una frecuencia que depende

de la gravedad de cada caso. Se ha descrito tanto en forma individual como en grupo, así como en el consultorio o el hogar, y la mayor evidencia de su utilidad en TICl proviene de varios estudios en SII^{242,243}. El protocolo actual de hipnosis en el hogar fue desarrollado por Palsson y Whitehead en 1994²⁴⁴, en el cual durante cada sesión un médico capacitado induce un estado elevado de concentración y apertura a sugerencias post-hipnóticas personalizadas, enfocadas en la disregulación intestino-cerebro, encaminada a reducir la atención y la percepción de dolor abdominal, el impacto del estrés en los síntomas, y aumentar la sensación de control sobre los síntomas. Hay evidencia sólida de su eficacia en SII, con más de 15 ECC y un metaanálisis que reportó superioridad sobre educación o terapia de rutina o soporte (RR persistencia de síntomas: 0.67; IC 95%: 0.49-0.91)^{234,240}, y recientemente ha empezado a surgir evidencia en otros TICl²⁴⁵.

4. *Atención plena (mindfulness)*. Puede describirse como el deseo de estar anclado en el momento presente y aceptar el dolor o las sensaciones dolorosas o emociones como inevitables²³⁴, lo cual puede ayudar a reducir el sufrimiento, el estrés y mejorar la regulación de emociones. Al participante se le enseña a observar e identificar detalles acerca de sus síntomas sin dejar pasar juicio o reacción a desencadenantes, y el objetivo primario no es la reducción de síntomas sino identificar y aceptar el mal-estar. Debido a su naturaleza sensible al estrés, aprender a mantenerse firme y tranquilo cuando se enfrentan a situaciones estresantes puede disminuir los síntomas. Ha demostrado eficacia en una amplia gama de afecciones al reducir el estrés, mejorar la regulación emocional y disminuir la hipersensibilidad visceral. Estudios clínicos muestran que puede aliviar síntomas específicos, como estreñimiento, diarrea, distensión y ansiedad GI. Un metaanálisis reveló que las terapias de atención plena son útiles en diversos TICl²⁴⁶. Para ejemplos de ejercicios de terapia de atención plena, ver el link a [material suplementario en audio](#).
5. *Terapia psicodinámica-interpersonal*. Ofrecida por un psicoterapeuta capacitado, esta terapia se basa en una relación sólida y de confianza para reparar emociones negativas asociadas con TICl. Tiene evidencia de beneficios en síndromes somáticos funcionales, SII y dispepsia²⁴⁷.

Varios metaanálisis han evaluado el beneficio de las diferentes opciones de psicoterapia o terapia psicológica, incluyendo psicoeducación, autoayuda, terapia cognitiva, psicoterapia psicodinámica, hipnoterapia, atención plena y terapia de relajación en SII, y reportaron NNT de 2²⁴⁸ y de 4¹⁸⁵. En los dos más recientes, que incluyeron 41 ensayos clínicos aleatorizados y más de 4,072 pacientes, las intervenciones psicológicas más efectivas, que incluyeron el mayor número de ensayos y pacientes, fueron la TCC auto-administrada o de contacto mínimo, la TCC presencial y la hipnoterapia dirigida al intestino, aunque ninguna demostró ser superior a otra. Las intervenciones basadas en TCC y la hipnoterapia dirigida al intestino fueron las más efectivas a largo plazo^{240,249}.

Dispositivos externos y digitales

- *Puede considerarse el uso de dispositivos de neuro-modulación no farmacológica, como estimulación vagal auricular transcutánea (EVAT) en DF, GP y SII.*
- *Puede considerarse la estimulación continua del nervio sacro (ECNS), tibial posterior percutánea/transcutánea (ETP) y neuroestimulación magnética translumbosacra (EMTSL) en incontinencia fecal (IF).*
- *Puede considerarse TCC administrada mediante aplicaciones digitales o realidad virtual (RV) / realidad médica extendida (RME) para DF y SII.*
- *Puede considerarse musicoterapia (MT) para trastornos de ansiedad asociados.*

En forma reciente se han desarrollado varios dispositivos externos emergentes que funcionan como neuromoduladores no farmacológicos. Se ha reportado que la estimulación de corriente alterna transcraneal (ECAT) es capaz de modular la actividad neuronal fásica y la transmisión en vías centrales descendentes, lo cual puede inducir neuromodulación y neuroplasticidad, restaurando la homeostasis de señalización neurointestinal²⁵⁰⁻²⁵². Varios dispositivos externos de aplicación de ECAT han sido evaluados para diferentes TICl, incluyendo estimulación vagal transcraneal (EVTC), estimulación vagal cervical transcutánea (EVCT), estimulación vagal auricular transcutánea (EVAT), acuestimulación eléctrica transcutánea (AET), estimulación eléctrica transabdominal (EET), estimulación continua del nervio sacro (ECNS), estimulación de nervios tibiales posteriores (ETP) y neuroestimulación magnética translumbosacra (EMTSL). En años recientes ha surgido evidencia de mejoría preliminar con EVAT tanto en DF, en SVC como en DT-F²⁵³⁻²⁵⁵. La mayor evidencia del beneficio de la EVAT en TICl proviene de dos trabajos en DF. El primero de ellos demostró que dos sesiones de EVAT fueron superiores a terapia sham a 2 semanas para disminuir puntaje de síntomas, escalas de ansiedad y depresión, así como acomodación gástrica, aumento de la actividad vagal eferente y aumento en el porcentaje de ondas gástricas lentas²⁵⁶. Un estudio más reciente incluyó 300 pacientes con DF (Roma IV) y fueron asignados a dos grupos de EVAT (10 Hertz, 25 Hertz o placebo) por 4 semanas, y tanto las tasas de respuesta, definidas como reducción de más de 5 puntos en el puntaje diario de síntomas (81.2% vs 75.9% vs 47%, respectivamente, <0.001), como de mejoría adecuada (85.1% vs 80.8% vs 67%, $p < 0.05$) fueron significativamente superiores en ambos grupos de tratamiento sobre placebo²⁵⁷. La AET redujo en un 55% la intensidad de síntomas de DF a 2 semanas²⁵⁸, mientras que en otro estudio mejoró los puntajes de calidad de vida, acomodación y VG²⁵⁹. Tanto la EVAT como la EVCT han sido evaluadas en GP, reportándose disminución de la severidad de náusea con EVAT, y mejoría sintomática de N/V, saciedad, llenura, distensión y dolor abdominal^{259,260}. La AET ha sido evaluada también en SII-E, en el cual aumentó el número de evacuaciones espontáneas completas, siendo el primer estudio que reporta este hallazgo, además de reducir los puntajes de dolor abdominal²⁶¹. Otro estudio reportó hallazgos similares con EVAT, la cual mejoró puntajes de calidad de vida además del efecto beneficioso sobre evacuaciones y dolor²⁶². Al menos tres formas de neuroestimulación han sido evalua-

das recientemente con éxito en IF: ECNS, ETP y EMTLS, las cuales en general reducen el número semanal de episodios de IF, disminuyen los episodios de escape fecal y mejoran la calidad de vida²⁶³⁻²⁶⁸.

La tecnología digital ha transformado la forma como nos comunicamos y accedemos a información sobre casi cualquier tema. Las intervenciones terapéuticas basadas en tecnología han emergido y evolucionado durante los años más recientes, ayudando en la prevención, el manejo o el tratamiento de diferentes problemas médicos. Diferentes aplicaciones digitales (app) permiten ahora acceder a cuestionarios de síntomas y escalas autoaplicables, así como programas de entrenamiento y relajación, que incluyen diferentes formas de psicoterapia²⁶⁹. De entre estas, la TCC y la hipnoterapia administrada a través de internet o por app digital con apoyos visuales, videos y ejercicios en casa ha demostrado tener resultados muy parecidos a la TCC presencial, con reducción de severidad sintomática, así como en puntajes de náusea, dolor abdominal y distensión en sujetos con DF o SII, aunque carecen de grupo control o bien no son cegadas^{269,270}. El desarrollo de estas apps con el apoyo de la inteligencia artificial parece optimizar el tiempo de respuesta y disminuir el número de sesiones²⁷¹.

Recientemente ha surgido una tecnología llamada realidad virtual (RV), que consiste en la creación de un ambiente en tres dimensiones (3D) que hace sentir a los usuarios como si formaran parte de un ambiente virtual, con sensores de movimiento integrados al dispositivo que ajustan la imagen cuando la persona se mueve, y que limitan la capacidad de procesar y ser consciente de los estímulos nocivos y sensaciones más allá del mundo virtual. En medicina, la RV ha sido evaluada con éxito para el tratamiento de dolor experimental y dolor somático, y en Estados Unidos la *US Federal Drug Administration* la ha renombrado como «realidad médica extendida» (RME). Recientemente la RV/RME ha incorporado técnicas de relajación y modalidades de psicoterapia como TCC para el tratamiento de TICl, particularmente DF y SII²⁷²⁻²⁷⁴. En el primer estudio que evaluó RV en DF (Roma IV), los pacientes fueron asignados a RV y a un grupo control con videos de naturaleza en 2D, diario por 2 semanas, y observaron que, además de segura, la RV se asoció a mejoría en puntajes de síntomas y calidad de vida²⁷³. En SII, un estudio de validación inicial reportó que un programa estandarizado de 8 semanas de TCC administrada mediante RV puede ayudar a los pacientes a manejar sus síntomas²⁷⁴. Al ser una tecnología emergente, pero en crecimiento, seguramente en los próximos años surgirá mayor evidencia de su utilidad en otros TICl.

Se ha reportado que la terapia musical o musicoterapia (MT) se asocia a placer que puede alterar la bioquímica cerebral induciendo liberación de diversos neurotransmisores y hormonas, como dopamina, serotonina y oxitocina²⁷⁵, con un efecto benéfico sobre la motivación, la reducción de estrés y la afiliación social, además de efectos sobre reducción de la ansiedad y mejoría en la calidad del sueño^{276,277}. Estudios funcionales de neuroimagen han demostrado que la música induce analgesia asociada a modulación de las vías descendentes, así como efecto sobre los circuitos asociados a emoción, como la amígdala y la corteza cingulada²⁷⁸. Un trabajo reciente reportó que dos estrategias de MT, una activa improvisada y otra receptiva, por 50 minutos, dos veces a la semana, por 3 meses, se asociaba a reducción en

puntajes de depresión²⁷⁹. Otro trabajo comparó el efecto de MT versus no terapia en el efecto del uso de sedantes durante estudios endoscópicos, y los autores reportaron que el grupo en MT tuvo menores puntajes de ansiedad, mayor tolerancia y menor consumo de propofol durante sus procedimientos²⁸⁰. Finalmente, un metaanálisis de 14 estudios controlados publicado en 2017 reportó que la MT se asoció a reducción de dolor en condiciones asociadas a dolor crónico, y en la mayoría de los estudios sin una estrategia fija de exposición o duración²⁸¹.

Financiamiento

La AMG y la AMNM proporcionaron el apoyo financiero en cuanto a logística, gastos de viaje y reunión presencial para todos los expertos de este documento. Ningún participante recibió honorarios para la realización de estas guías. Estas recomendaciones están avaladas por la AMG y la AMNM.

Conflicto de intereses

O. Gómez-Escudero ha sido conferencista para Carnot, Chinoin, Adium Pharma, Alfa-Sigma y Faes Farma

J.M. Remes-Troche es asesor y miembro de consejo consultivo para Adium Pharma, Carnot, Pro.Med.CS. Praha a.s. y Pisa. Conferencista para Adium Pharma, Abbott, Carnot, Chinoin, Ferrer, Johnson y Johnson, Medix y Medtronic.

E. Coss-Adame ha sido conferencista para Adium Pharma, Alfa-Sigma, Megalabs, AstraZeneca, Carnot, Medtronic, Abbott, Chinoin y Grunenthal.

K. García-Zermeño ha sido conferencista para Carnot, Ferrer, Megalabs y M8.

M.A. Valdovinos ha sido conferencista para Carnot, Megalabs, M8, Bayer y Faes Farma.

M. Amieva Balmori ha sido conferencista para Carnot, AstraZeneca, Adium Pharma, Alfa-sigma.

A.S. Villar Chávez ha sido conferencista para Carnot, Adium Pharma, Alfasigma, Schwabe.

L.R. Valdovinos García ha sido conferencista para Carnot, AstraZeneca, Adium Pharma y Chinoin.

C. Prakash Gyawali es consultante para Medtronic, Diverstak, Phathom, Braintree, y conferencista para Carnot

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. María José Romero González, del Servicio de Psiquiatría de Enlace del Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán», por el [material suplementario en audio](#) para terapia de atención plena.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.12.001>.

Referencias

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-FunctionalGI disorders: Disorders of gut-brain interaction. Gastroentero-

- logy. 2016;150:1257–61, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
2. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation working team report. *Gastroenterology*. 2018;154:1140–71.e1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>.
 3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
 4. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:984–940, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
 5. Valdovinos-Díaz MA, Amieva-Balmori M, Carmona-Sánchez R, et al. Good clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. An expert review from the Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89:121–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmxen.2023.12.002>.
 6. Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain-gut axis: clinical implications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:727–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002>.
 7. Dong TS, Mayer E. Advances in brain-gut-microbiome interactions: A comprehensive update on signaling mechanisms, disorders, and therapeutic implications. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;18:1–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2024.01.024>.
 8. Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, antidepressants, and visceral analgesics in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20:58, <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-018-0664-3>.
 9. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology*. 2021;160:1486–501.
 10. Hanna-Jairala I, Drossman DA. Central neuromodulators in irritable bowel syndrome: Why, how, and when. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:1272–84, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002800>.
 11. Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central neuromodulators for treating functional GI disorders: A primer. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:693–702, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.57>.
 12. Gómez-Escudero O, Aquino-Matus J, Valdovinos-García L. Neuromoduladores: lo que el Gastroenterólogo debe saber. En: Octavio G-E, Velarde-Ruiz-Velasco JA, Coss-Adame E, editores. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología, Farmacología Gastrointestinal I. Mexico: AMS; 2024. p. 179–204*.
 13. Drossman DA, Chang L, Deutsch JK, et al. A review of the evidence and recommendations on communication skills and the patient-provider relationship: A Rome Foundation working team report. *Gastroenterology*. 2021;161:1670–88.e7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.037>.
 14. Shin SY, Lee JY, Jung SW, et al. Clinicians' knowledge, attitudes, and practices regarding the management of functional gastrointestinal disorders with neuromodulators and psychological treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30:480–90, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm23161>.
 15. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:1169–80, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145708009309>.
 16. Asbun-Bojal J. Principios básicos de farmacología: Lo indispensable. En: Gómez-Escudero O, Velarde-Ruiz-Velasco JA, Coss-Adame E, editores. *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología, Farmacología Gastrointestinal I. Mexico: AMS; 2024. p. 11–20*.
 17. Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation*. 2008;11:249–59, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2008.00172.x>.
 18. Keefer L, Ko CW, Ford AC. AGA clinical practice update on management of chronic gastrointestinal pain in disorders of gut-brain interaction: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2481–8.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.006>.
 19. Camilleri M, Bueno L, Andresen V, et al. Pharmacological, pharmacokinetic, and pharmacogenomic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.029>.
 20. Grover M, Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol*. 2013;48:177–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-012-0726-5>.
 21. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: An antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy*. 1997;17:10–21, <http://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03674.x>.
 22. Thiwan SIM, Drossman DA. Treatment of functional GI disorders with psychotropic medicines: A review of evidence with a practical approach. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2:678–88.
 23. Sanger GJ, Andrews PLR. A History of drug discovery for treatment of nausea and vomiting and the implications for future research. *Front Pharmacol*. 2018;9:913, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00913>.
 24. Clouse RE, Sayuk GS, Lustman PJ, et al. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: A case series. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:44–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.004>.
 25. Alcántara-Montero A, González-Curado A. Ligandos alfa 2-delta: Pasado, presente y futuro. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;24, <http://dx.doi.org/10.20986/reesd.2016.3486/2016>.
 26. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha₂delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16:1263–77, <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764>.
 27. Andrade C. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. *Mens Sana Monogr*. 2010;8:146–50, <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1229.58825>.
 28. Törnblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:455–67, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12509>.
 29. Tack J, Broekaert D, Corsetti M, et al. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:265–74, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02724.x>.
 30. Johnson AC, Meerveld BG-V. The pharmacology of visceral pain. *Adv Pharmacol*. 2016;75:273–301, <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2015.11.002>.
 31. Chial HJ, Camilleri M, Burton D, et al. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284:G130–7, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00266.2002>.
 32. Tack J, Janssen P, Masaoka T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1239–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.036>.
 33. Oudenhove LV, Kindt S, Vos R, et al. Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1326–33, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03849.x>.

34. Mansi C, Borro P, Giacomini M, et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:561–9, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00742.x>.
35. Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, et al. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:613–22, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01180.x>.
36. Saudemont G, Prod'Homme C, Silva AD, et al. The use of olanzapine as an antiemetic in palliative medicine: A systematic review of the literature. *BMC Palliat Care.* 2020;19:56, <http://dx.doi.org/10.1186/s12904-020-00559-4>.
37. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Anti-convulsant drugs for management of pain: A systematic review. *BMJ.* 1995;311:1047–52, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.311.7012.1047>.
38. Hu C, Zhang Y, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain Behav.* 2021;11:e2290, <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.2290>.
39. Sezer OB, Sezer T. A New approach to the prophylaxis of cyclic vomiting: Topiramate. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:656–60, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm16035>.
40. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub2>. CD007076.
41. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1368–79, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>.
42. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67:1351–62, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
43. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1–15, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13067>.
44. Savarino E, Marabotto E, Savarino V. Recent insights on functional heartburn and reflux hypersensitivity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2022;38:417–22, <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000846>.
45. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024;73:361–71, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>.
46. Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on functional heartburn. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13:725–34.
47. Lee YY, Wu JCY. Management of patients with functional heartburn. *Gastroenterology.* 2018;154:2018–21.e1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.030>.
48. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:670–8, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12313>.
49. Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, et al. Imipramine for treatment of esophageal hypersensitivity and functional heartburn: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:217–24, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.413>.
50. Faruqui AA. Gastroesophageal reflux disease associated with anxiety: Efficacy and safety of fixed dose combination of amitriptyline and pantoprazole. *Gastroenterology Res.* 2017;10:301–4, <http://dx.doi.org/10.14740/gr898e>.
51. Yeh J-H, Chen C-L, Sifrim D, et al. Central neuromodulators for patients with functional esophageal disorders: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2024;56:1675–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2024.05.013>.
52. Si X-B, Huo L-Y, Bi D-Y, et al. Comparative efficacy of antidepressants for symptoms remission of gastroesophageal reflux: A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32:843–53, <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2021.20607>.
53. Fass R, Shibli F, Tawil J. Diagnosis and management of functional chest pain in the Rome IV era. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25:487–98, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm19146>.
54. Hollerbach S, Bulat R, May A, et al. Abnormal cerebral processing of oesophageal stimuli in patients with noncardiac chest pain (NCCP). *Neurogastroenterol Motil.* 2000;12:555–65, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2982.2000.00230.x>.
55. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12339>.
56. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Imipramine decreases esophageal pain perception in human male volunteers. *Gut.* 1998;42:807–13, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.6.807>.
57. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 1994;330:1411–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199405193302003>.
58. Park SW, Lee H, Lee HJ, et al. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4958–65, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4958>.
59. Voulgaris T, Lekakis V, Vlachogiannakos J, et al. Efficacy of citalopram or amitriptyline versus no treatment in patients with functional chest pain. *Ann Gastroenterol.* 2023;36:6–11, <http://dx.doi.org/10.20524/aog.2023.0759>.
60. Prakash C, Clouse RE. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. *Dig Dis Sci.* 1999;44:2373–9, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1026645914933>.
61. Varia I, Logue E, O'connor C, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J.* 2000;140:367–72, <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2000.108514>.
62. Keefe FJ, Shelby RA, Somers TJ, et al. Effects of coping skills training and sertraline in patients with non-cardiac chest pain: A randomized controlled study. *Pain.* 2011;152:730–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.040>.
63. Doraiswamy PM, Varia I, Hellegers C, et al. A randomized controlled trial of paroxetine for noncardiac chest pain. *Psychopharmacol Bull.* 2006;39:15–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.040>.
64. Spinhoven P, van der Does AJW, Dijk EV, et al. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res.* 2010;69:227–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.005>.
65. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:365–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02772.x>.
66. Atluri DK, Chandar AK, Fass R, et al. Systematic review with meta-analysis: Selective serotonin reuptake inhibitors for noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:167–76, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13015>.
67. Lee H, Kim JH, Min B-H, et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1504–12, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.82>.

68. Nguyen TMT, Eslick GD. Systematic review: The treatment of noncardiac chest pain with antidepressants. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:493–500.
69. Lahner E, Bellentani S, Bastiani RD, et al. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. *United European Gastroenterol J.* 2013;1:385–93, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04978.x>.
70. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, et al. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 1987;92:1027–36, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90979-6](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(87)90979-6).
71. Handa M, Mine K, Yamamoto H, et al. Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: A psychosomatic approach. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28:228–32, <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199904000-00008>.
72. Chua YC, Ng KS, Sharma A, et al. Randomised clinical trial: Pregabalin attenuates the development of acid-induced oesophageal hypersensitivity in healthy volunteers – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:319–26.
73. Kirch S, Gegg R, Johns MM, et al. Globus pharyngeus: effectiveness of treatment with proton pump inhibitors and gabapentin. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;122:492–5, <http://dx.doi.org/10.1177/000348941312200803>.
74. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: A new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23:495–503, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm17097>.
75. Viazis N, Karamanolis G, Vienna E, et al. Selective-serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4:295–300, <http://dx.doi.org/10.1177/1756283X11409279>.
76. Forcelini CM, Tomiozzo JCJ, Farré R, et al. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:187–95, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12251>.
77. Lee BE, Kim GH. Globus pharyngeus: A review of its etiology, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2462–71, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2462>.
78. Takahashi N, Ikeda K, Iwai G, et al. Prediction of effectiveness of potassium-competitive acid blocker and serotonin noradrenaline reuptake inhibitor on abnormal sensation in the throat: use of patient-reported outcome measures (PROMs). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278:1483–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-06544-0>.
79. You L-Q, Liu J, Jia L, et al. Effect of low-dose amitriptyline on globus pharyngeus and its side effects. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7455–60, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7455>.
80. Alkhowaiter SS, Alshahrani AH, Almarzouqi HF, et al. Feasibility, and barriers to use escitalopram in functional gastrointestinal disorders. *Front Pharmacol.* 2023;14:1131354, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1131354>.
81. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66:411–20, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310721>.
82. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, et al. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: Systematic review. *J Gastroenterol.* 2005;40:1036–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-005-1687-8>.
83. Mertz H, Fass R, Kodner A, et al. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:160–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00160.x>.
84. Bouras EP, Talley NJ, Camilleri M, et al. Effects of amitriptyline on gastric sensorimotor function and postprandial symptoms in healthy individuals: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2043–50, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02021.x>.
85. Braak B, Klooker TK, Wouters MM, et al. Randomised clinical trial: The effects of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia, a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:638–48, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04775.x>.
86. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2015;149:340–900, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.020>.
87. Liu J, Jia L, Jiang S-M, et al. Effects of low-dose amitriptyline on epigastric pain syndrome in functional dyspepsia patients. *Dig Dis Sci.* 2021;66:521–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06191-9>.
88. Cheong PK, Ford AC, Cheung CKY, et al. Low-dose imipramine for refractory functional dyspepsia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:837–44, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30303-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30303-0).
89. Kaosombattawattana U, Pongprasobchai S, Limsrivilai J, et al. Efficacy and safety of nortriptyline in functional dyspepsia in Asians: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:411–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13914>.
90. Tae CH, Cha RR, Oh J-H, et al. Clinical trial: Efficacy of mosapride controlled-release and nortriptyline in patients with functional dyspepsia: A multicenter, double-blind, randomized controlled, parallel clinical study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30:106–15, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm23147>.
91. Jamshidfar N, Hamdih M, Eslami P, et al. Comparison of the potency of nortriptyline and mirtazapine on gastrointestinal symptoms, the level of anxiety and depression in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2023;16:468–77, <http://dx.doi.org/10.22037/ghfbb.v16i1.2513>.
92. Batebi S, Arani AM, Jafari M, et al. A randomized clinical trial of metacognitive therapy and nortriptyline for anxiety, depression, and difficulties in emotion regulation of patients with functional dyspepsia. *Res Psychother.* 2020;23:448, <http://dx.doi.org/10.4081/ripppo.2020.448>.
93. Banihashem SS, Mofatioshieh SM, Rastegar R, et al. Comparing the efficacy of duloxetine and nortriptyline in alleviating the symptoms of functional dyspepsia – a randomized clinical trial. *Front Psychiatry.* 2023;14:1297231, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2023.1297231>.
94. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: Efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:8–21, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16072>.
95. Hojo M, Nagahara A, Asaoka D, et al. A systematic review of the effectiveness of antianxiety and antidepressive agents for functional dyspepsia. *Intern Med.* 2017;56:3127–33, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.9099-17>.
96. Zhou W, Li X, Huang Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotropic drugs for functional dyspepsia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e26046, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026046>.
97. Tan VPY, Cheung TK, Wong WM, et al. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: A double-blind randomized placebo-controlled pilot

- study. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6127–33, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6127>.
98. Jiang S-M, Jia L, Liu J, et al. Beneficial effects of antidepressant mirtazapine in functional dyspepsia patients with weight loss. *World J Gastroenterol.* 2016;22:5260–6, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i22.5260>.
 99. Oliva V, Lippi M, Paci R, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;109:110266, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110266>.
 100. Van Kerkhoven LAS, Laheij RJF, Aparicio N, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:746–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.051>.
 101. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:385–92.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.043>.
 102. Caviglia GP, Sguazzini C, Cisarò F, et al. Gastric emptying and related symptoms in patients treated with buspirone, amitriptyline or clemopride: A «real world» study by 13C-octanoic Acid Breath Test. *Minerva Med.* 2017;108:489–95, <http://dx.doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05320-4>.
 103. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, et al. Efficacy of the 5-HT1A agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2779–87, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.427>.
 104. Liu L, Yang W, Lu Y, et al. Clinical efficacy of tandospirone on functional dyspepsia patients with anxiety: A randomized, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 2023;68:521–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-022-07717-z>.
 105. Song CW, Chun HJ, Kim CD, et al. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Intern Med.* 1998;13:15–21, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.1998.13.1.15>.
 106. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: A randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:301–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00059-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00059-x).
 107. Grover M, Dorn SD, Weinland SR, et al. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1284–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-009-0723-6>.
 108. Frazier R, Li BUK, Venkatesan T. Diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome: A critical review. *Am J Gastroenterol.* 2023;118:1157–67, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002216>.
 109. Chanthawong S, Subongkot S, Sookprasert A. Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting. *J Med Assoc Thai.* 2014;97:349–55 <https://www.researchgate.net/publication/264833596>
 110. Kotikula I, Thinrunroj N, Pinyopornpanish K, et al. Randomized clinical trial: The effects of pregabalin vs placebo on functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:1026–32, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16588>.
 111. Shafiqh-Ardestani M-H, Karami-Horestani M, Emami B, et al. Evaluating the effect of oral gabapentin on the improvement of gastrointestinal symptoms in patients with functional dyspepsia resistant to conventional treatments. *Adv Biomed Res.* 2019;8:53, <http://dx.doi.org/10.4103/abr.abr.234.18>.
 112. Staller K, Thurler AH, Reynolds JS, et al. Gabapentin improves symptoms of functional dyspepsia in a retrospective, open-label cohort study. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:379–84, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001034>.
 113. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:1197–220, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001874>.
 114. Parkman HP, Wilson LA, Hasler WL, et al. Abdominal pain in patients with gastroparesis: Associations with gastroparesis symptoms, etiology of gastroparesis, gastric emptying, somatization, and quality of life. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2242–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05522-9>.
 115. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: A turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019;68:2238–50, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318712>.
 116. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, et al. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. *Gastroenterology.* 2021;160:2006–17, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.230>.
 117. Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, et al. Gastroparesis: Quality of life and health care utilization. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:20–4, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000728>.
 118. Cherian D, Sachdeva P, Fisher RS, et al. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:676–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.04.027>.
 119. Prakash C, Lustman PJ, Freedland KE, et al. Tricyclic antidepressants for functional nausea and vomiting: Clinical outcome in 37 patients. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1951–6, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1018878324327>.
 120. Sawhney MS, Prakash C, Lustman PJ, et al. Tricyclic antidepressants for chronic vomiting in diabetic patients. *Dig Dis Sci.* 2007;52:418–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-006-9378-8>.
 121. Parkman HP, Natta MLV, Abell TL, et al. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: The NORIG randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2640–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282833>.
 122. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, et al. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26:2333–48, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2333>.
 123. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005;6:346–56, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00061.x>.
 124. Sanger GJ, Andrews PLR. Review article: An analysis of the pharmacological rationale for selecting drugs to inhibit vomiting or increase gastric emptying during treatment of gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:962–78, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.17466>.
 125. Kim S, Shin I, Kim J, et al. Mirtazapine for severe gastroparesis unresponsive to conventional prokinetic treatment. *Psychosomatics.* 2006;47:440–2, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.47.5.440>.
 126. Marella HK, Saleem N, Olden K. Mirtazapine for refractory gastroparesis. *ACG Case Rep J.* 2019;6:e00256.
 127. Kundu S, Rogal S, Alam A, et al. Rapid improvement in post-infectious gastroparesis symptoms with mirtazapine. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6671–4, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6671>.
 128. Malamood M, Roberts A, Kataria R, et al. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1035–41, <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S125743>.
 129. Lalani E, Menon R, Mufti MA, et al. Mirtazapine: A one-stop strategy for treatment of opioid

- withdrawal symptoms. *Cureus*. 2023;15:e43821, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.43821>.
130. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, et al. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care*. 1997;20:55–8, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.1.55>.
 131. Serra J. [Levosulpiride in the management of functional dyspepsia and delayed gastric emptying]. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:586–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.07.002>.
 132. Schweckendiek D, Pohl D. Pharmacologic treatment of gastroparesis: What is (still) on the horizon? *Curr Opin Pharmacol*. 2023;72:102395, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2023.102395>.
 133. Parkman HP, Yates KP, Sarosiek I, et al. Buspirone for early satiety and symptoms of gastroparesis: A multicentre, randomised, placebo-controlled, double-masked trial (BESST). *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:1272–89, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.17479>.
 134. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med*. 2009;361:1963–71, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa0906126>.
 135. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008;31:1448–54, <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-2105>.
 136. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub3>. CD007076.
 137. Moors VJ, Graveran KD, Shahsavari D, et al. A cross-sectional study describing peripheral neuropathy in patients with symptoms of gastroparesis: Associations with etiology, gastrointestinal symptoms, and gastric emptying. *BMC Gastroenterol*. 2022;22:315, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-022-02372-0>.
 138. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31 Suppl 2:e13604, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13604>.
 139. Levinthal DJ, Staller K, Venkatesan T. AGA clinical practice update on diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome: Commentary. *Gastroenterology*. 2024;167:804–11.e1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2024.05.031>.
 140. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380–92, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
 141. Jiménez-Castillo RA, Frazier R, Venkatesan T, et al. Cyclic vomiting syndrome: From pathophysiology to treatment. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89:389–403, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmxen.2024.06.001>.
 142. Prakash C, Clouse RE. Cyclic vomiting syndrome in adults: clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2855–60, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01428.x>.
 143. Hejazi RA, Reddymasu SC, Namin F, et al. Efficacy of tricyclic antidepressant therapy in adults with cyclic vomiting syndrome: A two-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:18–21, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181ac6489>.
 144. Haghghat M, Rafie SM, Dehghani SM, et al. Cyclic vomiting syndrome in children: experience with 181 cases from southern Iran. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1833–6, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i12.1833>.
 145. Badihian N, Saneian H, Badihian S, et al. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:135–40, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.194>.
 146. Sharaf RN, Venkatesan T, Shah R, et al. Management of cyclic vomiting syndrome in adults: Evidence review. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13605, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13605>.
 147. Herlihy JD, Reddy S, Shanker A, et al. Cyclic vomiting syndrome: an overview for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:1137–43, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2019.1691527>.
 148. Kumar N, Bashar Q, Reddy N, et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): Is there a difference based on onset of symptoms – pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol*. 2012;12:52, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-12-52>.
 149. Treepongkaruna S, Jarasvaraparn C, Tanpowpong P, et al. Short- and long-term outcomes of children with cyclic vomiting syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2014;97:1077–83. PMID: 25632624.
 150. Chen YJ, Princic N, Winer I, et al. Epidemiology, comorbidities, and treatment of cyclic vomiting syndrome in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:965–76, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002628>.
 151. Moras K, Nischal H. Impact of amitriptyline on migraine disability assessment score. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:KC01–2, <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2014/7546.4854>.
 152. Mooers H, Srivastava S, Garacci E, et al. Retrospective review of patients treated for cyclic vomiting syndrome with topiramate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:153–9, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16457>.
 153. Falsaperla R, Scalia B, Collotta AD, et al. Treatment options for cyclic vomiting syndrome: A real-world, single-center experience with systematic literature review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2024;64:227–39, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.2374>.
 154. Coskun M, Alyanak B. Psychiatric co-morbidity and efficacy of mirtazapine treatment in young subjects with chronic or cyclic vomiting syndromes: A case series. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17:305–11, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2011.17.3.305>.
 155. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012555.pub2>. CD012555.
 156. Hasler WL. Newest drugs for chronic unexplained nausea and vomiting. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14:371–85, <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-016-0110-2>.
 157. Harer KN, Pasricha PJ. Chronic unexplained nausea and vomiting or gastric neuromuscular dysfunction (GND)? An update on nomenclature, pathophysiology and treatment, and relationship to gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14:410–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-016-0113-z>.
 158. Cangemi DJ, Kuo B. Practical perspectives in the treatment of nausea and vomiting. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:170–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001164>.
 159. Félix-Téllez FA, Velasco JAV-R, Aldana-Ledesma JM, et al. Chronic nausea and vomiting syndrome and impact on quality of life. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89:506–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmxen.2024.10.001>.
 160. Pae C-U. Low-dose mirtazapine may be successful treatment option for severe nausea and vomiting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1143–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.015>.
 161. Bhattacharjee D, Doleman B, Lund J, et al. Mirtazapine for postoperative nausea and vomiting: Systematic review, meta-analysis, and trial sequen-

- tial analysis. *J Perianesth Nurs.* 2019;34:680–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpnan.2018.11.006>.
162. Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L. Effectiveness of levosulpiride versus metoclopramide for nausea and vomiting in advanced cancer patients: A double-blind, randomized, crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:521–6, [http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924\(95\)00105-8](http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924(95)00105-8).
 163. Hindmarsh J, Lee M. The use of quetiapine for the management of nausea and vomiting in idiopathic Parkinson's disease. *J Palliat Care.* 2022;37:15–7.
 164. Benze G, Alt-Epping B, Geyer A, et al. Treatment of nausea and vomiting with prokinetics and neuroleptics in palliative care patients: A review. *Schmerz.* 2012;26:500–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-012-1216-7>.
 165. Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, et al. Sensory neuromodulators in functional nausea and vomiting: predictors of response. *Postgrad Med J.* 2013;89:131–6, <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131284>.
 166. Guttuso TJ. Gabapentin's anti-nausea and anti-emetic effects: A review. *Exp Brain Res.* 2014;232:2535–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-014-3905-1>.
 167. Moshiree B, Drossman D, Shaukat A. AGA clinical practice update on evaluation and management of belching, abdominal bloating, and distention: Expert review. *Gastroenterology.* 2023;165:791–800.e3, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2023.04.039>.
 168. Ong AM-L, Chua LT-T, Khor CJ-L, et al. Diaphragmatic breathing reduces belching and proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:407–16.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.10.038>.
 169. Glasinovic E, Wynter E, Arguero J, et al. Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:539–47, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2018.15>.
 170. Cate LT, Herregods TVK, Dejonckere PH, et al. Dysphagia. 2018;33:707–15.
 171. Blondeau K, Boecxstaens V, Rommel N, et al. Baclofen improves symptoms and reduces postprandial flow events in patients with rumination and supragastric belching. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:379–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.042>.
 172. Hurtte E, Rogers BD, Richards C, et al. The clinical value of psycho-gastroenterological interventions for functional esophageal symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14315, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14315>.
 173. Sasegbon A, Hasan SS, Disney BR, et al. Rumination syndrome: Pathophysiology, diagnosis and practical management. *Frontline Gastroenterol.* 2022;13:440–6, <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2021-101856>.
 174. Absah I, Rishi A, Talley NJ, et al. Rumination syndrome: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12954>.
 175. Murray HB, Juarascio AS, Lorenzo CD, et al. Diagnosis and treatment of rumination syndrome: A critical review. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:562–78, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000060>.
 176. Halland M, Parthasarathy G, Bharucha AE, et al. Diaphragmatic breathing for rumination syndrome: Efficacy and mechanisms of action. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:384–91, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12737>.
 177. Robles A, Romero YA, Tatro E, et al. Outcomes of treating rumination syndrome with a tricyclic antidepressant and diaphragmatic breathing. *Am J Med Sci.* 2020;360:42–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.04.003>.
 178. Drossman DA. Beyond tricyclics: new ideas for treating patients with painful and refractory functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2897–902, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.341>.
 179. Micó JA, Ardid D, Berrococo E, et al. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:348–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2006.05.004>.
 180. Lewis-Fernández R, Lam P, Lucak S, et al. An open-label pilot study of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36:710–5, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000599>.
 181. Xu R, Wang Y, Han W. Randomized clinical trial: the effects of pregabalin for centrally mediated abdominal pain syndrome. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16, <http://dx.doi.org/10.1177/17562848231152334>.
 182. Grunkemeier DMS, Cassara JE, Dalton CB, et al. The narcotic bowel syndrome: Clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1126–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.013>, quiz 1121–1122.
 183. Chang L, Sultan S, Lembo A, et al. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology.* 2022;163:118–36, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.016>.
 184. Lembo A, Sultan S, Chang L, et al. *Gastroenterology.* 2022;163:137–51, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.017>.
 185. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:21–39, <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5>.
 186. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402:1773–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01523-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01523-4).
 187. Tabas G, Beaves M, Wang J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:914–20, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04127.x>.
 188. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: A double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:381–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02566>.
 189. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:42–8.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.09.008>.
 190. Xie C, Tang Y, Wang Y, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127815>.
 191. Acharekar MV, Saldivia SEG, Unnikrishnan S, et al. A systematic review on the efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors in gastrointestinal motility disorders: More control, less risk. *Cureus.* 2022;14:e27691, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.27691>.
 192. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: An open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24:423–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hup.1038>.
 193. Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, et al. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety

- disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014;18:11–5, <http://dx.doi.org/10.3109/13651501.2013.838632>.
194. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, et al. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:1218–25, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.110858>.
 195. Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, et al. Pilot trial: pregabalin on colonic sensorimotor functions in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2014;46:113–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2013.09.002>.
 196. Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, et al. Randomised clinical trial: Pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:389–97, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15077>.
 197. Lacy BE, Cangemi D, Vázquez-Roque M. Management of chronic abdominal distension and bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:219–31.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.056>.
 198. Serra J. Management of bloating. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14333, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14333>.
 199. Lacy BE, Saito YA, Camilleri M, et al. Effects of antidepressants on gastric function in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:216–24, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.458>.
 200. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009>.
 201. Knowles CH, Cohen RC. Chronic anal pain: A review of causes, diagnosis, and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2022;89:336–43, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.89a.21102>.
 202. Stanculete MF, Dumitrascu DL, Drossman D. Neuromodulators in the brain-gut axis: Their role in the therapy of the irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021;30:517–25, <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-4090>.
 203. Enck P, Klosterhalfen S. Placebo responses and placebo effects in functional gastrointestinal disorders. *Front Psychiatry.* 2020;11:797, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.00797>.
 204. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *Lancet.* 2003;361:653–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12599-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12599-8).
 205. Aronow WS, Shamlivan TA. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci.* 2020;16:727–41, <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2019.86928>.
 206. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;339:324–8.
 207. Fava GA, Gatti A, Belaise C, et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychother Psychosom.* 2015;84:72–81.
 208. Horowitz MA, Framer A, Hengartner MP, et al. Estimating risk of antidepressant withdrawal from a review of published data. *CNS Drugs.* 2023;37:143–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-022-00960-y>.
 209. Rossettini G, Campaci F, Bialosky J, et al. The biology of placebo and nocebo effects on experimental and chronic pain: State of the art. *J Clin Med.* 2023;12:4113, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12124113>.
 210. Trindade E, Menon D, Topfer LA, et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: A meta-analysis. *CMAJ.* 1998;159:1245–52. PMID: 9861221.
 211. Alam SM, Qasswal M, Ahsan MJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors increase risk of upper gastrointestinal bleeding when used with NSAIDs: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12:14452, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-18654-2>.
 212. Patel R, Reiss P, Shetty H, et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open.* 2015;5, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008341>.
 213. Wang L, Tobe J, Au E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors as adjuncts for postoperative pain management: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth.* 2022;128:118–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2021.08.032>.
 214. Walia KS, Khan EA, Ko DH, et al. Side effects of antiepileptics — a review. *Pain Pract.* 2004;4:194–203, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2004.04304.x>.
 215. Gillman PK. Serotonin syndrome: History and risk. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12:482–91, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.1998.tb00976.x>.
 216. Mikkelsen N, Damkier P, Pedersen SA. Serotonin syndrome-A focused review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2023;133:124–9, <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13912>.
 217. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: Shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila).* 2022;60:143–58.
 218. Ballou S, Vasant DH, Guadagnoli L, et al. A primer for the gastroenterology provider on psychosocial assessment of patients with disorders of gut-brain interaction. *Neurogastroenterol Motil.* 2024;36:e14894, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14894>.
 219. Goebel-Stengel M, Paulsen U, Benirschke P, et al. Patients functional gastrointestinal disorders-importance of communication between physician and patient assessed in a cross-sectional cohort with study. *Front Psychiatry.* 2023;14:1252268.
 220. Zolnierok KBH, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: A meta-analysis. *Med Care.* 2009;47:826–34, <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819a5acc>.
 221. Haverfield MC, Tierney A, Schwartz R, et al. Can patient-provider interpersonal interventions achieve the quadruple aim of healthcare? A systematic review. *J Gen Intern Med.* 2020;35:2107–17, <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-019-05525-2>.
 222. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, García-Alanis M, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Validation in Mexican patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:477–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.009>.
 223. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16:606–13, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>.
 224. Snijders JT, van den Oever W, Weerts ZZRM, et al. Examining the optimal cutoff values of HADS, PHQ-9 and GAD-7 as screening instruments for depression and anxiety in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14161, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14161>.
 225. Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: Epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19:717–26, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>.
 226. Staudacher HM, Black CJ, Teasdale SB, et al. Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity — approach to multidisciplinary management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20:582–96, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00794-z>.

227. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. John Wiley & Sons; 2022, <http://dx.doi.org/10.1002/9781119870203>.
228. Lipowski ZJ. Somatization: The concept and its clinical application. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1358–68, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.145.11.1358>.
229. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition APA; 2013, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
230. Van Driel TJW, Hilderink PH, Hanssen DJC, et al. Assessment of somatization and medically unexplained symptoms in later life. *Assessment*. 2018;25:374–93, <http://dx.doi.org/10.1177/1073191117721740>.
231. Porcelli P, Carne MD, Leandro G. Distinct associations of DSM-5 somatic symptom disorder, diagnostic criteria for psychosomatic research-revised (DCPR-R) and symptom severity in patients with irritable bowel syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;64:56–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.03.004>.
232. Zijlema WL, Stolk RP, Löwe B, et al. How to assess common somatic symptoms in large-scale studies: A systematic review of questionnaires. *J Psychosom Res*. 2013;74:459–68.
233. Röhrich F, Green C, Filippidou M, et al. Integrated care model for patients with functional somatic symptom disorder – a co-produced stakeholder exploration with recommendations for best practice. *BMC Health Serv Res*. 2024;24:698, <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-024-11130-9>.
234. Jagielski CH, Riehl ME. Behavioral strategies for irritable bowel syndrome: Brain-Gut or Gut-Brain? *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50:581–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2021.03.006>.
235. Chey WD, Keefer L, Whelan K, et al. Behavioral and diet therapies in integrated care for patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2021;160:47–62, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.099>.
236. Keefer L, Ballou SK, Drossman DA, et al. A Rome working team report on brain-gut behavior therapies for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2022;162:300–15, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.015>.
237. Jayasinghe M, Damianos JA, Prathiraja O, et al. Irritable bowel syndrome: Treating the gut and brain/mind at the same time. *Cureus*. 2023;15:e43404, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.43404>.
238. Guadagnoli L, Yadlapati R, Pandolfino J, et al. Behavioral therapy for functional heartburn: Recommendation statements. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:1709–18.e3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.004>.
239. Jeong HS, Lee JH, Kim HE, et al. Appropriate number of treatment sessions in virtual reality-based individual cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder. *J Clin Med*. 2021;10:915, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10050915>.
240. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, et al. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020;69:1441–51.
241. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet*. 1984;324:1232–4, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321191>.
242. Tan G, Hammond DC, Gurralla J. Hypnosis and irritable bowel syndrome: A review of efficacy and mechanism of action. *Am J Clin Hypn*. 2005;47:161–78, <http://dx.doi.org/10.1080/00029157.2005.10401481>.
243. Flik CE, Laan W, Zuihoff NPA, et al. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IMAGINE): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:20–31, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30310-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30310-8).
244. Palsson OS. Standardized hypnosis treatment for irritable bowel syndrome: The North Carolina protocol. *Int J Clin Exp Hypn*. 2006;54:51–64, <http://dx.doi.org/10.1080/00207140500322933>.
245. Riehl ME, Keefer L. Hypnotherapy for esophageal disorders. *Am J Clin Hypn*. 2015;58:22–33, <http://dx.doi.org/10.1080/00029157.2015.1025355>.
246. Aucoin M, Lalonde-Parsi M-J, Cooley K. Mindfulness-based therapies in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:140724.
247. Hetterich L, Stengel A. Psychotherapeutic interventions in irritable bowel syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;11:286, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.00286>.
248. Lackner JM, Mesmer C, Morley S, et al. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72:1100–13, <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.72.6.1100>.
249. Goodooy VC, Khasawneh M, Thakur ER, et al. Effect of brain-gut behavioral treatments on abdominal pain in irritable bowel syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2024;167:934–43.e5, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2024.05.010>.
250. Elyamany O, Leicht G, Herrmann CS, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS): From basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271:135–56, <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-020-01209-9>.
251. Yin J, Chen JD. Noninvasive electrical neuromodulation for gastrointestinal motility disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17:1221–32.
252. Tavakoli AV, Yun K. Transcranial alternating current stimulation (tACS) mechanisms and protocols. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:214, <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2017.00214>.
253. Zortea M, Ramalho L, Alves RL, et al. Transcranial direct current stimulation to improve the dysfunction of descending pain modulatory system related to opioids in chronic non-cancer pain: An integrative review of neurobiology and meta-analysis. *Front Neurosci*. 2019;13:1218, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.01218>.
254. Zhu Y, Xu F, Lu D, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation improves functional dyspepsia by enhancing vagal efferent activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320:G700–11, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00426.2020>.
255. Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Nguyen L. Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain Manag*. 2021;11:89–96.
256. Shi X, Zhao L, Luo H, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation is effective for the treatment of functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:521–31, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002548>.
257. Liu S, Peng S, Hou X, et al. Transcutaneous electroacupuncture improves dyspeptic symptoms and increases high frequency heart rate variability in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:1204–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01164.x>.
258. Ji T, Li X, Lin L, et al. An alternative to current therapies of functional dyspepsia: Self-administrated transcutaneous electroacupuncture improves dyspeptic symptoms. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:832523, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/832523>.
259. Sarosiek I, Song G, Sun Y, et al. Central and peripheral effects of transcutaneous acupuncture treatment for nausea in patients with diabetic gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:245–53, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm16097>.

260. Gottfried-Blackmore A, Adler EP, Fernández-Becker N, et al. Open-label pilot study: Non-invasive vagal nerve stimulation improves symptoms and gastric emptying in patients with idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32:e13769, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13769>.
261. Huang Z, Lin Z, Lin C, et al. Transcutaneous electrical acustimulation improves irritable bowel syndrome with constipation by accelerating colon transit and reducing rectal sensation using autonomic mechanisms. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:1491–501, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001882>.
262. Shi X, Hu Y, Zhang B, et al. Ameliorating effects and mechanisms of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on abdominal pain and constipation. *JCI Insight.* 2021;6:e150052, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.150052>.
263. Leroi AM, Michot F, Grise P, et al. Effect of sacral nerve stimulation in patients with fecal and urinary incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:779–89, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02234695>.
264. Bharucha AE, Rao SSC, Shin AS. Surgical interventions and the use of device-aided therapy for the treatment of fecal incontinence and defecatory disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1844–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.023>.
265. Ratto C, Litta F, Parello A, et al. Sacral nerve stimulation is a valid approach in fecal incontinence due to sphincter lesions when compared to sphincter repair. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:264–72, <http://dx.doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c7642c>.
266. Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004464.pub3>. CD004464.
267. Knowles CH, Horrocks EJ, Bremner SA, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation versus sham electrical stimulation for the treatment of faecal incontinence in adults (CONFIDeNT): A double-blind, multicentre, pragmatic, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1640–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60314-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60314-2).
268. Rao SSC, Xiang X, Sharma A, et al. Translumbosacral neuromodulation therapy for fecal incontinence: A randomized frequency response trial. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:162–70, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000766>.
269. Greywoode R, Szigethy E. Behavioral digital therapeutics in gastrointestinal conditions: Where are we now and where should we go? *Gastroenterol Clin North Am.* 2022;51:741–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2022.07.011>.
270. AAP Advisor. The App Evaluation Model [consultado 23 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/mental-health-apps/the-app-evaluation-model#clinical>
271. Piette JD, Newman S, Krein SL, et al. Patient-centered pain care using artificial intelligence and mobile health tools. *JAMA Intern Med.* 2022;182:975–83, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3178>.
272. Lacy BE, Cangemi DJ, Spiegel BR. Virtual reality: A new treatment paradigm for disorders of gut-brain interaction? *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2023;19:86–94. PMID: 36866110.
273. Cangemi DJ, Montenegro M, Spiegel BMR, et al. Virtual reality improves symptoms of functional dyspepsia: Results of a randomized, double-blind, sham-controlled, pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119:210–3, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002492>.
274. Suchak KK, Almario CV, Liran O, et al. The role of virtual reality in the management of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2024;26:294–303, <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-024-00940-w>.
275. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, et al. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat Neurosci.* 2011;14:257–62, <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2726>.
276. Chanda ML, Levitin DJ. The neurochemistry of music. *Trends Cogn Sci.* 2013;17:179–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.02.007>.
277. Speranza L, Pulcrano S, Perrone-Capano C, et al. Music affects functional brain connectivity and is effective in the treatment of neurological disorders. *Rev Neurosci.* 2022;33:789–801, <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2021-0135>.
278. Sihvonen AJ, Pitkäniemi A, Särkämö T, et al. Isn't there room for music in chronic pain management? *J Pain.* 2022;23:1143–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2022.01.003>.
279. Park J-I, Lee I-H, Lee S-J, et al. Effects of music therapy as an alternative treatment on depression in children and adolescents with ADHD by activating serotonin and improving stress coping ability. *BMC Complement Med Ther.* 2023;23:73, <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-022-03832-6>.
280. Bashiri M, Akçalı D, Coşkun D, et al. Evaluation of pain and patient satisfaction by music therapy in patients with endoscopy/colonoscopy. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29:574–9, <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2018.18200>.
281. Garza-Villarreal EA, Pando V, Vuust P, et al. Music-induced analgesia in chronic pain conditions: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2017;20:597–610. PMID: 29149141.