

Uso de fármacos antidepresivos

en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

Use of antidepressant drugs in the treatment of irritable bowel syndrome

Maylin Michelle Cedeño Cedeño^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4570-682X>, Jeffrey Freddy Cedeño Moreira¹ MD. <https://orcid.org/0000-0003-0535-2286>, María José Camacho Díaz² <https://orcid.org/0000-0002-7673-7338>, Paola Elizabeth Palma Chávez³ <https://orcid.org/0000-0003-4688-5337>, Silvia Patricia Moreira Marquinez⁴ <https://orcid.org/0000-0001-8402-4955>, Roque Alberto Moreira Alava⁵ MD. <https://orcid.org/0000-0002-1433-8614>, Adrián Alexander Ganchozo Mendoza² <https://orcid.org/0000-0002-9161-3050>

¹Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

²Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. República del Ecuador.

³Internado Rotativo. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Santo Domingo de los Tsachilas. República del Ecuador.

⁴Internado Rotativo. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Manta. República del Ecuador.

⁵Departamento Médico. Delfin Sporting Club. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Maylin Michelle Cedeño Cedeño, Estudiante de medicina. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador. Teléfono: 0959221094
Correo electrónico: maylincede@gmail.com

Resumen

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal altamente frecuente. Gran parte del decremento en la calidad de vida y el incremento de la carga económica asociados al SII se deben a la naturaleza ampliamente variable de la enfermedad, la multiplicidad de tratamientos disponibles y la heterogeneidad de los resultados clínicos ante estos tratamientos. La terapia actual del SII contempla modificaciones en la dieta y la actividad física, atención en salud mental, y farmacoterapia. A su vez, ésta incluye, entre otros, el uso de antiespasmódicos, probióticos, antibióticos y antidepresivos (AD), especialmente los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los antidepresivos tricíclicos. Éstos constituyen una alternativa particularmente atractiva, en tanto podría abordar de manera simultánea los factores psicológicos de la enfermedad, así como factores fisiológicos directos relacionados con la neurotransmisión y señalización tisular intestinal. Si bien el fundamento fisiológico hipotético es muy rico, la experiencia clínica disponible ha resaltado los matices y limitaciones de uso en la práctica. En el futuro, se requiere mayor investigación para dilucidar el modo de prescripción idóneo, así como los agentes AD específicos con el mejor equilibrio entre beneficios y efectos adversos, y la relación real entre la sintomatología propia del SII y la sintomatología depresiva-ansiosa. La clarificación de estos aspectos serviría como una orientación invaluable en la confección de planes terapéuticos individualizados para cada uno de los pacientes con SII. En esta revisión se exploran los aspectos farmacológicos básicos y clínicos concernientes al uso de AD en el tratamiento del SII.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable, antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos.

Abstract

The irritable bowel syndrome (IBS) is a highly frequent functional gastrointestinal disorder. A large part of the decrease in quality of life and the increase in economic burden associated with IBS stems from its widely variable nature, the multiplicity of available treatments, and the heterogeneity of the clinical results upon them. Current IBS therapy contemplates modifications in diet and physical activity, mental health care, and pharmacotherapy. The latter includes, among others, the use of antispasmodics, probiotics, antibiotics, and antidepressants (AD), especially selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. These are a particularly attractive alternative, as they may simultaneously manage the disease's psychological and physiological factors, such as those directly related with neurotransmission and intestinal local signaling. Although the theoretical foundation is rich, available clinical experience has highlighted the nuances and limitations of their use in practice. In the future, further research is needed to elucidate the ideal mode of prescription, as well as the specific AD with better balance between benefits and adverse effects, and the real relationship between the symptoms of IBS proper and depressive-anxious symptoms. Clarification of these aspects would serve as an invaluable orientation for the development of individualized treatment plans for each patient with IBS. This review explores current basic and clinical pharmacological aspects concerning the use of AD in the treatment of IBS.

Keywords: Irritable bowel syndrome, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal caracterizado por síntomas abdominales persistentes en ausencia de alteraciones mecánicas, inflamatorias o bioquímicas mayores, como determinado según la exploración clínica rutinaria¹. Según los criterios diagnósticos de Roma III para los trastornos gastrointestinales funcionales, la definición del SII engloba dolor abdominal acompañado de al menos dos de los siguientes: alivio con la defecación, cambios en la sintomatología relacionados con la frecuencia de la defecación y cambios en la consistencia de las evacuaciones². Esta condición puede manifestarse a predominio de diarrea (SII-D), constipación (SII-C) o mixto (SII-M)³. Los síntomas del SII representan algunos de los principales motivos de consulta en la atención primaria en salud y en las consultas especializadas en gastroenterología⁴.

La frecuencia de los síntomas del SII es alarmante, oscilando entre 10-20% en distintas regiones internacionales y una prevalencia global del diagnóstico de 11,2%⁵. El SII parece ser más frecuente en el sexo femenino, con una prevalencia aproximada de 14% en este grupo en comparación con 8,9% en los hombres⁶. Además, el SII puede ocurrir a cualquier edad, sin diferencias significativas en la frecuencia, desde la población pediátrica hasta los adultos mayores⁷. Más allá de esto, la prevalencia real del SII podría ser incluso mayor, puesto se ha estimado que sólo alrededor del 30% de los pacientes con síntomas de SII solicitan consultas. Estos pacientes suelen mostrar además mayores niveles de ansiedad, y mayor afectación de la calidad de vida⁸. En efecto, el SII puede ser una enfermedad altamente incapacitante, y a menudo aparece acompañado de depresión o ansiedad comórbida⁹. El SII además se vincula con costos económicos muy elevados relacionados con la atención médica estimados en más de \$3000 por paciente anualmente, especialmente a expensas del uso más frecuente de diversos servicios médicos¹⁰.

Gran parte de este decremento en la calidad de vida y el incremento de la carga económica se deben a la naturaleza ampliamente variable de la enfermedad, la multiplicidad de tratamientos disponibles y la heterogeneidad de los resultados clínicos ante estos tratamientos¹¹. La terapia actual del SII contempla modificaciones en la dieta y la actividad física, atención en salud mental y farmacoterapia. A su vez, ésta incluye, entre otros, el uso de antiespasmódicos, probióticos, antibióticos y antidepresivos (AD)¹². Este último grupo constituye una alternativa particularmente atractiva, en tanto podría abordar de manera simultánea los factores psicológicos de la enfermedad, así como factores fisiológicos directos relacionados con la neurotransmisión y señalización tisular intestinal¹³. En esta revisión se exploran los aspectos farmacológicos básicos y clínicos concernientes al uso de AD en el tratamiento del SII.

Efectos farmacológicos de los antidepresivos en el síndrome de intestino irritable

Para la comprensión del uso de AD en el SII, es importante conceptualizar la enfermedad desde un punto de vista clínico multidimensional, un enfoque que ha sido auspiciado durante

el proceso de deliberación de los criterios Roma IV. Estas dimensiones incluyen el diagnóstico propiamente dicho, las sub-clasificaciones pertinentes que podría modificar el tratamiento, las percepciones del paciente del impacto de la enfermedad en su calidad de vida, circunstancias psicosociales modificadoras de importancia, y datos fisiológicos como los biomarcadores y resultados de pruebas paraclínicas¹⁴. Esta perspectiva no sólo ofrece una aproximación más completa y holística al paciente en su entorno, sino que además permite entender a fondo el rol de los distintos fármacos neuro-moduladores en el tratamiento del SII, incluyendo los AD¹⁵. Además, enfatiza la relevancia de los factores psicosociales en la experiencia del paciente con SII, lo cual permite instituir estrategias más matizadas para el mejoramiento de su calidad de vida¹⁶.

En este contexto, ocupa una posición central, el denominado “eje cerebro-intestino” (ECI), que engloba la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central a través de conexiones nerviosas autonómicas directas, y vías neuroendocrinas y neuroinmunológicas¹⁷. De esta manera, las alteraciones en el funcionamiento gastrointestinal podrían ser el resultado de alteraciones locales orgánicas, o de la modulación central de la misma. Esto ofrece una conceptualización satisfactoria e intuitiva para los trastornos gastrointestinales funcionales¹⁸. Esta hipótesis es apoyada por abundantes evidencias modernas derivadas de estudios epidemiológicos, psicofisiológicos y de neuroimágenes¹⁹. En años recientes, se ha agregado un tercer componente posible al ECI, constituido por la microbiota intestinal, que parece poder intervenir de manera significativa en cada uno de los componentes de este eje, y a la inversa, ser influida por factores nutricionales y fisiológicos endógenos²⁰.

Los AD actualmente disponibles actúan principalmente modificando la neurotransmisión por las monoaminas: dopamina, norepinefrina (NE) y serotonina, o 5-hidroxitriptamina (5HT)²¹. La última parece ser la más importante en relación al SII, pues su incremento es el mecanismo de acción central de los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la recaptura de 5HT (ISRS), las dos clases de AD que han mostrado mayor promesa en el tratamiento de esta condición²².

La 5HT juega un papel complejo en la regulación del tránsito gastrointestinal, es sintetizada y secretada en las células enterocromafines en el intestino, actúa como un regulador importante del reflejo peristáltico, y como relevo de los estímulos sensoriales en el intestino²³. Se han identificado alteraciones en numerosos puntos del metabolismo de la 5HT en los pacientes con SII; en general, suele haber incremento de la señalización serotoninérgica en los pacientes con SII-D y disminución en aquellos con SII-C²⁴. La susceptibilidad de la funcionalidad serotoninérgica a ser modulada farmacológicamente ha sido confirmada con reportes donde los antagonistas de receptores 5HT₃ retrasan el tránsito oro-anal, mientras que los agonistas de receptores 5HT₄ tienden a acelerarlo. Esto parece influir significativamente en la aparición de síntomas como el dolor, malestar y distensión abdominal²⁵.

Debido a su efecto específico para la potenciación de la

neurotransmisión serotoninérgica, los ISRS como fluoxetina, sertralina, escitalopram y otros, parecen tener una actividad beneficiosa preferencial para el SII-C; aunque en la práctica este efecto tiende a ser más generalizado²⁴. Por otro lado, los ATD, como amitriptilina e imipramina, exhiben un perfil farmacodinámico diferente, inhibiendo la recaptura no sólo de 5HT sino también de NE; además de efectos agregados como antagonistas muscarínicos e histamínicos, entre varios otros²⁶. El efecto anticolinérgico parece ser beneficioso en el SII al favorecer la actividad de los antiespasmódicos, al igual que el enlentecimiento del tránsito intestinal, por lo cual podrían ser especialmente útiles en el tratamiento del SII-D²⁷. La inhibición de la recaptura de NE media un mecanismo de acción central para los ATD en el SII al disminuir la sensibilidad visceral a los estímulos nociceptivos. En este sentido, la NE —junto con otros neurotransmisores que ocupan un puesto secundario, como la 5HT y los opioides endógenos— puede elevar el umbral para estas señales a nivel del asta dorsal en la médula espinal, al igual que en los núcleos subcorticales y áreas corticales pertinentes²⁸.

Finalmente, el uso de AD en los pacientes con SII podría servir un propósito doble, abordando no sólo la reducción de la sintomatología gastrointestinal, sino también de los síntomas de los problemas de salud mental que podrían complicar el cuadro²⁹. No obstante, debe distinguirse que las dosis usadas para este fin tienden a ser superiores a las necesarias para obtener el efecto modulador de la nocicepción; por cuanto el clínico debe estar atento a estas diferencias para prescribir de manera acertada³⁰.

Evidencia clínica de los antidepresivos en el síndrome de intestino irritable

Más allá de este basamento fisiológico, los AD han demostrado ser útiles para el manejo sintomático del SII. Según los datos recolectados en la declaración de posición del Colegio Americano de Gastroenterología, tanto los ADT como los ISRS fueron superiores al placebo para el tratamiento del SII, con números necesarios para tratar (NNT) de 4,95 y 3,5, respectivamente³¹. En una revisión sistemática y meta-análisis con 17 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) por Ford y cols., se encontró un efecto beneficioso para los AD en el SII, con un RR de 0,67 para la persistencia de los síntomas y un NNT de 4³⁰. No obstante, se ha señalado que, en este estudio, dos de los ECA fueron de baja calidad y registraron índices de respuesta clínica inusualmente altos, por lo cual los resultados del meta-análisis podrían estar sesgados³².

Hasta la fecha, no se ha podido clarificar si los efectos beneficiosos de los AD derivan exclusivamente de la mejoría de síntomas depresivos-ansiosos comórbidos o si se trata de un efecto independiente. Se han publicado ECA en ambos extremos del espectro, documentando una mejoría paralela en las escalas de evaluación de síntomas depresivos y de SII³³, así como reportando la ausencia de asociación entre estos elementos³⁴. Independientemente de la naturaleza de este vínculo, parece claro que las dosis necesarias para modificar de manera significativa los síntomas mentales son diferentes a las requeridas para el manejo del SSI³⁵. Sin embargo, sí se ha constatado que algunos factores cognitivos relacio-

nados con la enfermedad son predictores importantes de la respuesta a tratamientos biológicos y psicoterapéuticos para el SII y otros trastornos gastrointestinales funcionales. Éstos incluyen el sentido de control sobre la enfermedad, la calidad de la relación con el médico o terapeuta, la confianza en el tratamiento, la corrección de cogniciones desadaptativas y el nivel de calidad de vida durante el tratamiento³⁶.

Adicionalmente, no todos los reportes concuerdan de manera homogénea. En un meta-análisis de Xie y cols.³⁷, el uso general de AD se asoció con una mejoría global de los síntomas (RR=1,38), pero al diferenciar entre ADT y ISRS, la significancia de este efecto sólo se preservó para los primeros. En la revisión sistemática de Kulak-Bejda y cols.³⁸ se describen resultados similares, con mayor utilidad para los ADT, especialmente para el SII-D, como sugerido por su perfil farmacodinámico. Cabe destacar además que varios ECA muestran un problema en común de corta duración, lo cual dificulta la evaluación de la eficacia, puesto que estos fármacos demoran entre 4-6 semanas para la instalación de sus efectos terapéuticos³⁹.

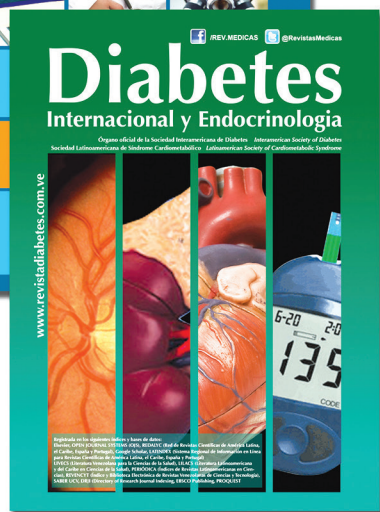
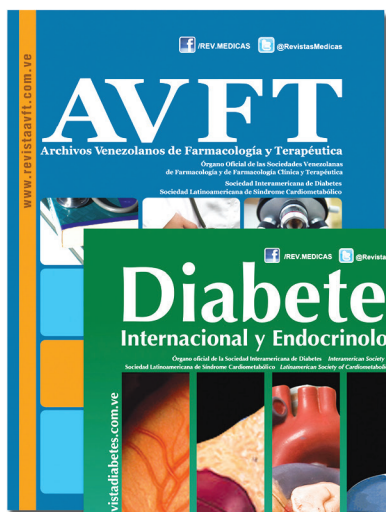
Se ha denotado que la proporción de abandono del tratamiento debido a la incidencia de efectos adversos es elevada tanto para los ADT como para los ISRS. La tolerabilidad es a menudo un problema clínico relevante con la mayoría de las clases de fármacos psicoactivos. En el contexto del SII, los efectos adversos son más frecuentes con los ADT siendo los más prominentes la somnolencia y la xerostomía, ambos de origen anticolinérgico. Alrededor de 31,3% de los pacientes con SII que toman ADT reportan efectos adversos, en comparación con 16,5% para aquellos en placebo (RR=1,63), con un número necesario para dañar (NNH) de 9⁴⁰. Los efectos anticolinérgicos de estos AD han despertado preocupación ante un potencial riesgo de promover trastornos neurocognitivos con su uso prolongado; no obstante, no se dispone aún de suficiente evidencia puntual para establecer una relación de causalidad de manera inequívoca con estas condiciones⁴¹.

Conclusiones

Los AD son alternativas muy llamativas para el tratamiento del SII puesto que las modificaciones que ejercen sobre la neurotransmisión de distintos sistemas podrían abordar los problemas observados en este cuadro tanto a nivel periférico en el tracto gastrointestinal, como a nivel del sistema nervioso central, abarcando ambos componentes del ECI. Si bien el fundamento fisiológico hipotético es muy rico, la experiencia clínica disponible ha resaltado los matices y limitaciones de uso en la práctica. En el futuro, se requiere mayor investigación para dilucidar el modo de prescripción idóneo, así como los agentes AD específicos con el mejor equilibrio entre beneficios y efectos adversos, la relación real entre la sintomatología propia del SII y la sintomatología depresiva-ansiosa. La clarificación de estos aspectos serviría como una orientación invaluable en la confección de planes terapéuticos individualizados para cada uno de los pacientes con SII.

1. Endo Y, Shoji T, Fukudo S. Epidemiology of irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):158–159.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* abril de 2006;130(5):1480-91.
3. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United Eur Gastroenterol J.* octubre de 2017;5(6):773-88.
4. Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12144–12160.
5. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* julio de 2012;10(7):712-721.e4.
6. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* julio de 2012;107(7):991-1000.
7. Tang Y-R, Yang W-W, Liang M-L, Xu X-Y, Wang M-F, Lin L. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 28 de diciembre de 2012;18(48):7175-83.
8. Card T, Canavan C, West J. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* febrero de 2014;6:71-80.
9. Kopczyńska M, Mokros Ł, Pietras T, Małecka-Panas E. Quality of life and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Rev.* 2018;13(2):102-8.
10. Doshi JA, Cai Q, Buono JL, Spalding WM, Sarocco P, Tan H, et al. Economic burden of irritable bowel syndrome with constipation: a retrospective analysis of health care costs in a commercially insured population. *J Manag Care Spec Pharm.* abril de 2014;20(4):382-90.
11. Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc.* diciembre de 2018;93(12):1858-72.
12. Basnayake C. Treatment of irritable bowel syndrome. *Aust Prescr.* 2 de octubre de 2018;41(5):145-9.
13. Creed F. How do SSRIs help patients with irritable bowel syndrome? *Gut.* 27 de septiembre de 2005;55(8):1065-7.
14. Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* diciembre de 2018;20(12):58.
15. Drossman D, Tack J, Ford A, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1140-1171.e1.
16. Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu D. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(7):616–626.
17. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133-48.
18. Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Demyttenaere K, Tack J. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders: a historical perspective. *Digestion.* 2010;82(4):201-10.
19. Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol.* 7 de febrero de 2019;25(5):552-66.
20. Osadchiv V, Martin CR, Mayer EA. The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* enero de 2019;17(2):322-32.
21. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* febrero de 2015;23(1):1-21.
22. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 de octubre de 2016;22(4):558-74.
23. Linan-Rico A, Ochoa-Cortes F, Beyder A, Soghomonyan S, Zuleta-Alarcon A, Coppola V, et al. Mechanosensory Signaling in Enterochromaffin Cells and 5-HT Release: Potential Implications for Gut Inflammation. *Front Neurosci.* 19 de diciembre de 2016;10:564.
24. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6759–6773.
25. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* agosto de 2013;10(8):473-86.
26. Fasipe O. Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. *Arch Med Health Sci.* 2018;6(1):81-94.
27. Olden K. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* mayo de 2012;5:69-100.
28. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dethel G, Zecchi L, Bellacosa L, et al. Mechanisms Underlying Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* agosto de 2011;13(4):308-15.
29. Mudyadnazo TA, Hauzaree C, Yerokhina O, Architha NN, Ashqar HM. Irritable Bowel Syndrome and Depression: A Shared Pathogenesis. *Cureus.* 21 de agosto de 2018;10(8):e3178.
30. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 2014;109(9):1350-65; quiz 1366.
31. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 Suppl 1:S1-35.
32. Camilleri M, Ford A. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):101.
33. Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, Ransom D, Lebovitz PJ. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* enero de 2014;18(1):11-5.
34. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut.* agosto de 2006;55(8):1095-103.
35. Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther.* julio de 2010;32(7):1221-33.

36. Weinland SR, Morris CB, Dalton C, Hu Y, Whitehead WE, Toner BB, et al. Cognitive factors affect treatment response to medical and psychological treatments in functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol.* junio de 2010;105(6):1397-406.
37. Xie C, Tang Y, Wang Y, Yu T, Wang Y, Jiang L, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. Lu L, editor. *PLOS ONE.* 7 de agosto de 2015;10(8):e0127815.
38. Kulak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome—A systematic review. *Pharmacol Rep.* diciembre de 2017;69(6):1366-79.
39. Gunn D, Fried R, Lalani R, Farrin A, Holloway I, Morris T, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea using titrated ondansetron (TRITON): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* diciembre de 2019;20(1):517.
40. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* mayo de 2005;54(5):601-7.
41. Lee CW-S, Lin C-L, Sung F-C, Liang J-A, Kao C-H. Antidepressant treatment and risk of dementia: a population-based, retrospective case-control study. *J Clin Psychiatry.* enero de 2016;77(1):117-22; quiz 122.



Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST