

El papel de los antidepresivos en el manejo del síndrome de intestino irritable

The role of antidepressants in the management of irritable bowel syndrome (IBS)

Eamonn MM Quigley, MD, FRCP, FACP, FACG, FRCPI,¹ Orla F Craig, MB, MRCPI,¹ Timothy G Dinan, MD, PhD, DSc, FRCPsych.²

¹ Alimentary Pharmabiotic Centre and Department of Medicine, University College Cork, Cork, Ireland.

² Alimentary Pharmabiotic Centre and Department of Psychiatry, University College Cork, Cork, Ireland.

Fecha recibido: 02-05-11
Fecha aceptado: 30-05-11

Resumen

El síndrome de intestino irritable es una entidad compleja, de etiología desconocida y fisiopatología parcialmente comprendida, de frecuente ocurrencia y con múltiples tratamientos descritos. Se ha estudiado especialmente la relación de los factores psicosociales con la génesis y presentación de la entidad. El paciente requiere un enfoque que contemple sus síntomas, la reacción ante su enfermedad y su entorno. De los múltiples tratamientos descritos, los medicamentos antidepresivos han recibido considerable atención pero su utilidad clínica no es clara. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión enfocada de la literatura sobre las bases fisiopatológicas, la presencia de comorbilidad psiquiátrica y la utilidad clínica del uso de antidepresivos en este síndrome.

Palabras clave

Síndrome intestino irritable, antidepresivos, tratamiento.

Abstract

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a complex entity whose etiology is unknown and whose physiopathology is incompletely known. It occurs frequently, and many treatments for it have been described. The relation of psycho-social factors to the genesis and presentation of IBS has been studied with special attention. The approach to treating IBS patients requires contemplation of the patient's symptoms and reactions to his or her illness and environment. Of the multiple treatments for IBS which have been described, antidepressants have received considerable attention although their clinical utility is still not clear. The objective of this work is to review the literature regarding the physiopathological basis of IBS, comorbidities with psychiatric disorders, and the clinical usefulness of antidepressants for treating irritable bowel syndrome.

Key words

Irritable bowel syndrome (IBS), antidepressants, treatment.

Los desórdenes funcionales gastrointestinales (DFG) son alteraciones basadas en síntomas que actualmente no pueden ser explicadas por causas definibles, estructurales o bioquímicas (1). Estos desórdenes son comunes: la presencia de al menos un DFG se identificó en el 70% de los participantes de una gran encuesta de residentes americanos en sus hogares (2). Los desórdenes funcionales gastrointestinales están asociados con un deterioro significativo de

la calidad de vida y con una carga económica considerable a los sistemas de salud (3-5).

Aunque existen varios sistemas de clasificación para definir los DFG, los criterios de Roma son los más comúnmente usados para propósitos de investigación. Los más recientemente promulgados, los criterios de Roma III, fueron publicados en 2006 (6). Allí se definen 28 diferentes desórdenes funcionales gastrointestinales distribuidos en 6

dominios. Una encuesta en hogares, realizada en Canadá, utilizando los criterios de Roma II encontró que los síndromes digestivos funcionales, incluyendo el síndrome de intestino irritable (SII), tema de la presente revisión, fueron los más prevalentes, diagnosticados en el 41% de los que respondieron, seguidos por los síndromes funcionales esofágicos, incluyendo la pirosis funcional, que se encontró en el 28% (7). Además, existe considerable superposición entre los DFG, ya que el 30% de los que presentan SII y el 60% de los que padecen pirosis funcional, también completan criterios para el diagnóstico de dispepsia funcional (8, 9). Estos hallazgos tienen importantes consideraciones en la evaluación del paciente que se presenta con SII. Estudios poblacionales en una variedad de países han indicado que aproximadamente el 10-20% de los adultos occidentales tienen síntomas consistentes con SII (10, 11). De hecho, es ahora evidente que el SII es un asunto global y que ha sido identificado en una frecuencia similar en Asia, Latinoamérica y África (12).

Por décadas, varias teorías han sido enunciadas para explicar la patogénesis de los síntomas del paciente con SII, incluyendo dismotilidad, hipersensibilidad visceral y la psique. En tanto que la mayoría estaría de acuerdo en que la fisiopatología de algunos síntomas individuales está razonablemente bien comprendida, la causa subyacente de todo el síndrome aún está por ser dilucidada. Así, probablemente, contribuyen al dolor una combinación de: hipersensibilidad visceral, espasmo muscular liso y daño en el procesamiento central del dolor (13, 14), en tanto que la motilidad intestinal alterada subyace en la defecación anormal experimentada por algunos de los pacientes (15). El concepto del eje cerebro-intestino, enfatizando la interacción en niveles sensoriales, motores y neuroendocrinos, entre el cerebro y el intestino, ha proveído un paradigma útil para abarcar estos factores diversos. Algunos han extendido este eje hasta incluir interacciones entre la flora intestinal (o microbiota), el sistema inmune (mucoso y sistémico), el intestino y el cerebro (el eje intestino-cerebro-inmune-microbiano). En este escenario, las interacciones entre la flora (sea normal o alterada) y el sistema inmune mucoso (tejido linfoide asociado a la mucosa MALT), lleva a la liberación de péptidos y otras sustancias neuroactivas que generan, local y sistémicamente, los eventos neuromusculares que tipifican el SII y generan los síntomas del paciente. La divulgación de este concepto en SII ocurre en un momento en que se han hecho énfasis y esfuerzos considerables en investigación, con éxito notable, en la comprensión del papel de la microbiota en la salud y la enfermedad, incluyendo su potencial terapéutico (16, 17).

DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y FACTORES SICOLÓGICOS EN SII

Desde sus primeras descripciones, el SII, o colon espástico, como se le conoció inicialmente, se ha asociado a comorbilidad psiquiátrica. En un reporte seminal, Chaudhary y Truelove, informaron que el 80% de sus pacientes exhibieron “factores psicológicos” como influencias iniciadoras o que exacerban en SII (18). Estudios posteriores en cuidado secundario y terciario identificaron una muy alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, más comúnmente, ansiedad y depresión, entre aquellos que consultaban por SII, llevando a la impresión de que los síntomas del SII se originaban en la psique (19). Por ejemplo, un grupo con un interés de larga data en SII, identificó una condición comórbida psiquiátrica, tal como ansiedad, alteraciones del ánimo o desorden de pánico en hasta el 60% de aquellos que asistían a su clínica ambulatoria de pacientes digestivos con alguna queja funcional (20). Sin embargo, como muchos otros aspectos de este desorden, la percepción ha sido distorsionada por el contexto de la localización del estudio. Entonces, mientras que el SII, según se le aprecia en la clínica o en el consultorio del especialista, está frecuentemente acompañado de una variedad de alteraciones psicológicas, esta asociación es mucho más débil en sujetos con SII identificados en la comunidad, p. ej. entre aquellos que sufriendo de síntomas parecidos a SII que pudieran satisfacer los criterios diagnósticos de SII no consultan ni buscan atención de los especialistas (19). La psicopatología ha devenido entonces como un prerrequisito que no es fundamental para el desarrollo del SII, sino, más bien, como un cofactor, que si está presente, modificará la respuesta del individuo a la sintomatología e influirá significativamente en su presentación, historia natural, impacto y respuesta al tratamiento. De este modo, los sujetos con SII y comorbilidad psicológica (o individuos con ansiedad y depresión que también tienen SII) (20), son más proclives a exhibir el comportamiento de buscar cuidado médico, sufrir síntomas más severos, experimentar un mayor impacto negativo sobre su calidad de vida y soportar un desenlace inferior (19, 21-23).

Con los años, el SII y otros desórdenes funcionales gastrointestinales han estado asociados con una amplia variedad de síntomas y síndromes intestinales y extraintestinales. Así, recientes encuestas poblacionales han confirmado cuan frecuentemente se traslapan el SII, la dispepsia funcional y la enfermedad por reflujo (en particular la enfermedad por reflujo no-erosiva) (24); un fenómeno que puede complicar los ensayos clínicos, así como las estrategias diagnósticas y terapéuticas. Los pacientes con SII se

quejan frecuentemente de fatiga y cansancio; estos parecen ser entidades reales en SII, aunque aún escasamente reconocidas en la evaluación de la actividad del SII o la respuesta al tratamiento. También son comunes los síntomas urinarios y ginecológicos, aunque la base para estas asociaciones es menos clara (25-29). Aunque los pacientes con SII y comorbilidad gastrointestinal y no-gastrointestinal están más propensos a exhibir también ansiedad y depresión (26), una revisión cuidadosa de la literatura disponible concluyó que la frecuente coexistencia, en poblaciones referidas, de SII y condiciones tales como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y dolor pélvico, no pueden ser explicados con base en la ansiedad o la depresión como un común denominador (30).

ANTIDEPRESIVOS EN SII

Para el gastroenterólogo, que por definición, encontrará al paciente de SII en un contexto de cuidado secundario o terciario, el asunto de emplear medicaciones antidepressivas surgirá en uno de dos contextos:

1. El tratamiento de depresión y desórdenes relacionados como comorbilidades.
2. La utilización de los antidepressivos en el manejo del paciente de SII que no tiene comorbilidad psiquiátrica.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN COMÓRBIDA Y DESÓRDENES RELACIONADOS

El primer contexto es fuente de alguna ansiedad para el gastroenterólogo que, típicamente, no tiene entrenamiento avanzado en el reconocimiento y manejo de la depresión, la ansiedad y otras alteraciones psiquiátricas. La depresión asociada e identificada en sujetos con SII es usualmente valorada como bastante diferente de los síntomas depresivos mayores; debe anotarse que una revisión sistemática concluyó que los pacientes con SII eran dos a cuatro veces más propensos a tener una historia de suicidio, aun en ausencia de depresión (31). En un estudio importante que comparó la prevalencia de ideación suicida entre sujetos con SII en cuidado primario, secundario y terciario, Miller et al encontraron que el 38% de los sujetos en cuidado terciario habían contemplado el suicidio en comparación con el 16% y el 4% en los grupos de cuidado secundario y primario respectivamente. Cinco de los pacientes de cuidado terciario habían intentado suicidarse debido a sus síntomas digestivos. Es importante resaltar que la ideación suicida podría no ser completamente explicada con base en la depresión comórbida, sugiriendo que la desesperación de los síntomas relacionados con el SII *per se* puede ser suficientes para llevar a los pacientes a contemplar este paso

drástico (32). El clínico necesita, entonces, estar alerta no solo por la posible existencia de ansiedad y depresión significativas como comorbilidad sino también de síntomas gastrointestinales crónicos potencialmente severos que puedan impactar intensamente al paciente y a la sociedad (33). Si el gastroenterólogo tiene dudas o preocupaciones, debe considerar seriamente referir al paciente a consulta psiquiátrica.

Desafortunadamente, hay pocos estudios sobre el impacto de los antidepressivos en los síntomas digestivos o depresivos en el paciente con SII y trastorno depresivo mayor. Como se afirmó recientemente en una revisión sistemática, la mayoría de los estudios de antidepressivos en SII excluyen deliberadamente a los pacientes con trastorno depresivo mayor (34). Para las formas más severas de depresión y ansiedad, en general, la mayoría de los psiquiatras consideran a los inhibidores de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina (IRSNs), tales como venlafaxina, como más potentes que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS). Sin embargo, existe poca o ninguna información sobre el impacto de los SNRIs en los síntomas principales del SII, *per se*. De igual manera, existe poca información sobre los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI) en SII, y dado su potencial de efectos secundarios e interacciones farmacológicas serias, es mejor evitarlos.

UTILIZACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS PARA MANEJAR SÍNTOMAS DEL SII EN UN PACIENTE QUE NO TIENE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

La terapia medicamentosa, de cualquier clase, nunca debe ser considerada como el único enfoque terapéutico del SII. El proceso de Roma III enfatiza la importancia de la relación terapéutica en el manejo de los trastornos digestivos funcionales (35). Una entrevista sin prejuicios, junto con una explicación de por qué ocurren los síntomas, el asegurar que la condición no amenaza la vida y la educación sobre los comportamientos de estilo de vida saludables, pueden ser importantes herramientas terapéuticas. En tanto que los estudios invasivos para descartar patología orgánica pueden requerirse en algunos pacientes, para muchos se puede realizar un diagnóstico positivo con base en el patrón de los síntomas y así evitar la ruta del más extenso e invasivo 'diagnóstico por exclusión'. De hecho, los exámenes inapropiados o repetidos le sugieren inseguridad del médico al paciente y pueden llevarlo a sentir miedo y ayudar a perpetuar el ciclo de manejo inefectivo (33).

Inicialmente, una variedad de agentes, desde fenobarbitúricos hasta benzodiazepinas fueron empleados en el manejo del SII, ya sea con base en la presunción de que

había una base psicológica para todos los síntomas del SII o para manejar la ansiedad que había sido identificada como un factor precipitante en un paciente dado. Por razones obvias, estos enfoques fueron abandonados. El uso de antidepresivos puede haber surgido también de haber asumido una alta prevalencia de depresión comórbida pero también fue estimulado por el reconocimiento de que los antidepresivos tenían el potencial de modular la percepción del dolor (36); un síntoma que es altamente predictivo del impacto de la enfermedad así como relacionado con los costos médicos y el deterioro de la calidad de vida (33).

¿Qué funciona?

Un metanálisis reciente examinó el papel de los antidepresivos en el manejo del SII y demostró beneficio para los antidepresivos tricíclicos (ADT) y para los IRSS sobre placebo en el tratamiento del SII (37). En comparación con placebo, los antidepresivos produjeron una reducción en 30% a 35% de los síntomas del SII. Los ADT y los IRSS parecieron igualmente efectivos (37). Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad de estos agentes en SII fueron limitados. Los ADT se utilizan usualmente a dosis bajas (típicamente el equivalente a 10-50mg de amitriptilina por día) en el tratamiento del SII con base en la presunción de que la mejoría sintomática se relaciona más con los efectos periféricos que con los centrales así como para evitar eventos adversos. Se debe conceder que esta práctica se fundamenta muy poco en datos objetivos. En contraste con los ADT, la dosis recomendada de un IRSS es la misma que para un trastorno del ánimo (38). Los IRSS tienen generalmente un perfil de efectos colaterales más bajo que los ADT y pueden considerarse en el tratamiento del SII cuando están presentes síntomas psicológicos o coexisten síndromes dolorosos somáticos, o en aquellos pacientes que no han respondido a los laxantes o antiespasmódicos (39). Es la experiencia de este autor que algunos pacientes con SII son exquisitamente intolerantes a las dosis bajas de ADT, experimentando somnolencia y cambios en el ánimo con dosis tan bajas como 10 mg diarios. Mientras que citalopram y escitalopram tienen generalmente menos efectos laterales e interacciones medicamentosas que otros IRSS, se puede considerar la paroxetina en el SII con predominio de estreñimiento (SII-C) debido a sus efectos sobre el tránsito intestinal. No existen datos disponibles sobre el uso de los IRNS en SII; venlafaxina ha sido estudiada en un desorden relacionado, la dispepsia funcional, sin efecto benéfico (40). Nuevos agentes dirigidos al factor liberador de corticotropina (CRF) y el receptor CRF1, en particular, son prometedores dada la frecuencia con la que el estrés precipita síntomas en SII (41).

¿Cómo funcionan los antidepresivos en SII?

Si uno acepta que los antidepresivos tienen un efecto beneficioso en el SII, la pregunta intrigante es: ¿Cómo funcionan? ¿Son estos efectos ejercidos central o periféricamente? Y si son periféricos-entéricos: ¿cuáles son? Los antidepresivos más convencionales actúan sobre los transportadores de monoaminas, principalmente SHT y norepinefrina (NE) (42). Los mecanismos mediados por estímulos serotoninérgicos han atraído particular atracción dada la importancia de la serotonina como neurotransmisor en los sistemas nerviosos central y entérico, así como también en la patogénesis de la depresión y la ansiedad (43). El hecho de que el tracto digestivo contenga una mucha mayor concentración de SHT que el cerebro lleva a sostener el concepto de una acción periférica. Sin embargo, el asunto solo será resuelto con la aparición de inhibidores de la recaptación de monoaminas que no crucen la barrera hematoencefálica. Ejemplificando el papel dual periférico y central de la serotonina en SII, las manipulaciones dietarias para ya sea depletar o artificialmente incrementar los niveles de triptófano en la sangre, han mostrado que afectan tanto la ansiedad como los síntomas digestivos (44).

Así como es un efecto de las monoaminas, los ADT ejercen un potente efecto antimuscarínico, que puede ser de relevancia; este efecto es compartido con el IRSS, paroxetina (45). Si, como se supone, el músculo entérico presenta “espasmos” como un factor primordial en la génesis del dolor en SII, estos efectos antimuscarínicos serán beneficiosos.

El antidepresivo atípico, mirtazepina bloquea los adrenoreceptores alfa 2, así como los receptores SHT2, SHT3. Es en general bien tolerado por los pacientes con síntomas digestivos funcionales y, dada su capacidad de bloquear SHT3, puede ser especialmente útil en el tratamiento de la náusea, un síntoma que ocurre en pacientes con SII que se traslapa con dispepsia funcional (46).

En tanto que se han descrito extensamente los efectos antinociceptivos de los ADT sobre el dolor somático y visceral (47), los estudios de los ADT y los IRSS en modelos animales de SII han proporcionado resultados conflictivos. Así, mientras que algunos estudios mostraron que había efectos de los antidepresivos sobre la motilidad intestinal y la sensación visceral (48-50), otros no arrojaron ningún efecto (51). En estudios en humanos, los ADT prolongaron el tránsito orocecal y el tránsito entérico total en una cohorte de pacientes con SII de predominio diarrea (SII-D) y en controles sanos (52, 53); mientras que la paroxetina, un IRSS, aceleró el tránsito orocecal (53). Esto haría aparecer a los ADT como una opción atractiva en el SII-D, particularmente en aquellos con el dolor como una característica predominante, en tanto que los IRSS serían más

apropiados en aquellos con SII-C. De manera interesante, en los estudios mencionados, los efectos sobre el tránsito precedieron los efectos sobre el estado de ánimo, indicando una verdadera disociación entre los efectos centrales y periféricos. En contraste, en un estudio con humanos voluntarios, que comparó un IRSS con un IRNS y con buspirona, este último un agonista del receptor 5HT_{1A}, no se demostró ningún efecto sobre el vaciamiento gástrico o el tránsito colónico para ninguno de estos agentes. El tránsito en intestino delgado de una comida sólida se aceleró con paroxetina mientras que con venlafaxina-XR se incrementó el cambio postprandial en el volumen gástrico (54). Otros autores, también en voluntarios humanos, demostraron que citalopram incrementa la motilidad, las contracciones propagadoras de alta amplitud y la distensibilidad, pero disminuyó la respuesta tónica postprandial en el colon (55), efecto que puede ser beneficioso en estreñimiento. En otros estudios, ni fluoxetina (56) ni citalopram (57) mostraron influir sobre la percepción visceral en SII. Poco sorprende que, dados los desafíos metodológicos que tales estudios plantean, existan pocos estudios sobre los efectos de los antidepresivos en el sistema nervioso central en SII. Un estudio empleando resonancia magnética funcional mostró que la dosis baja de amitriptilina reduce la activación relacionada con el dolor de la corteza del cíngulo anterior (58); se demostraron respuestas similares en relación con la remisión sintomática en otro estudio longitudinal (59). Dada la naturaleza divergente de estos diferentes estudios mecanicistas, no debe sorprender que, a pesar de las conclusiones de los metanálisis y de las revisiones sistemáticas, los estudios individuales de los antidepresivos continúen proveyendo resultados contradictorios en SII (56, 60-63).

¿Quién responderá a los antidepresivos?

Estas respuestas variables a los tratamientos antidepresivos podrían reflejar la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes con SII, que es una característica siempre presente y un factor que ha generado confusión en todos los estudios farmacológicos en SII. ¿Pueden ser identificados los que van a responder a los antidepresivos? Sobre este punto la información es limitada. Como se mencionó antes, las respuestas positivas no son necesariamente dependientes de la presencia de ansiedad o depresión. En un estudio que no mostró beneficio global con desipramina, aquellos con síntomas moderados (no severos), historia de abuso pero no depresión y que presentaban síntomas con predominio de diarrea, eran más propensos a responder a este agente (62). En otro estudio, sin embargo, la historia de abuso no tuvo impacto sobre la respuesta a paroxetina (64). Se desconoce si las diferencias relacionadas con el género, en el metabolismo de la serotonina (65), influyen en las respuestas; la

mayoría de los estudios no han tenido el poder suficiente para permitir comparaciones entre varones y mujeres.

CONCLUSIONES

Dados los altos niveles de depresión comórbida evidente entre los pacientes vistos en cuidado secundario o terciario, la mayoría de pacientes con SII requeriría terapia antidepresiva. Sin embargo, también está claro que los pacientes sin síntomas comórbidos, podrían responder también a dicha estrategia. La presencia de síntomas antidepresivos no es, por tanto, un requisito para el beneficio terapéutico en SII.

Aunque los antidepresivos han sido utilizados por décadas en SII, principalmente sobre bases empíricas, la evidencia científica y clínica que soportan su uso permanece desalentadoramente incompleta. Los mecanismos de acción de estos agentes en SII siguen sin ser claros: en tanto que los efectos selectivos sobre el tránsito digestivo favorecerían un tricíclico o un IRSS en un escenario clínico dado, existe muy poco para guiar al clínico en la decisión de cuándo emplear estos agentes o cuál de estos escoger. Desde el punto de vista de la seguridad, los IRSS de vida corta como escitalopram son más apropiados que medicamentos de vida media más larga como fluoxetina. Además, los IRSS no pueden discontinuarse abruptamente ya que pueden estar asociados con síndrome de abstinencia (45).

Tomados globalmente, los agentes tricíclicos y los IRSS parecen funcionar en SII, pero los agentes individuales son consistentes solo en su inconsistencia. Muchos factores pueden invocarse para explicar por qué algunos reportan resultados negativos y otros positivos, incluyendo la selección de pacientes, la dosis (62), el diseño y el tamaño de la muestra; solo estudios controlados, grandes y bien diseñados, finalmente establecerán el papel de los antidepresivos en SII.

REFERENCIAS

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-90.
2. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-80.
3. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 67-71.
4. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 455-62.
5. Maxison-Bergemann S, Thielecke F, Abel F, Bergemann R. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 21-37.

6. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15: 237-41.
7. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, Ferrazzi S, Rance L. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 225-35.
8. Wang A, Liao X, Xiong L, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 43.
9. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009; 58: 1185-91.
10. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR, 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1910-5.
11. Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 717-23.
12. World Gastroenterology Organization Global Guideline— Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective. April 20, 2009. Accessed at <http://www.worldgastroenterology.org/irritable-bowel-syndrome.html> February 27th 2011.
13. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1607-13.
14. Aziz Q, Thompson DG, Ng VW, et al. Cortical processing of human somatic and visceral sensation. *J Neurosci* 2000; 20: 2657-63.
15. McKee DP, Quigley EM. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 2. Motility of the small bowel, esophagus, stomach, and gall-bladder. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1773-82.
16. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
17. O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 274-284.
18. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307-22.
19. Lea R, Whorwell PJ. Psychological influences on the irritable bowel syndrome. *Minerva Med* 2004; 95: 443-50.
20. Gros DF, Antony MM, McCabe RE, Swinson RP. Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. *J Anxiety Disord* 2009; 23: 290-296.
21. Drossman DA, Creed FH, Olden KW, Svedlund J, Toner BB, Whitehead WE. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II25-30.
22. Lackner JM, Quigley BM, Blanchard EB. Depression and abdominal pain in IBS patients: the mediating role of catastrophizing. *Psychosomatic Med* 2004; 66: 435-441.
23. Creed F, Ratcliffe, Fernandes L, Palmer S, Rigby C, Tomenson B, Guthrie, Read N, Thompson DG, on behalf of the North of England IBS Research Group. Outcome in severe irritable bowel syndrome with and without accompanying depressive, panic and neurasthenic disorders. *Br J Psych* 2005; 186: 507-15.
24. Savas LS, White DL, Wieman M, Daci K, Fitzgerald S, Laday Smith S, Tan G, Graham DP, Cully JA, El-Serag HB. Irritable bowel syndrome and dyspepsia among women veterans: prevalence and association with psychological distress. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2009; 29: 115-125.
25. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 26.
26. Almansa C, Rey E, Sánchez RG, Sánchez AA, Díaz-Rubio M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in patients with fibromyalgia and the role of psychologic distress. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 438-45.
27. Prior A, Whorwell PJ. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989 ;30:996-8
28. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, Faragher EB. Irritable bowel syndrome in the gynecological clinic. Survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1820-4.
29. Williams RE, Hartmann KE, Sandler RS, Miller WC, Savitz LA, Steege JF. Recognition and treatment of irritable bowel syndrome among women with chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 761-7.
30. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; 122: 1140-56.
31. Spiegel B, Schoenfeld P, Naliboff B. Systematic review: the prevalence of suicidal behaviour in patients with chronic abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 183-93.
32. Miller V, Hopkins L, Whorwell PJ. Suicidal ideation in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1064-8.
33. Longstreth GF, Drossman DA. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 397-400.
34. Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32: 1221-33.
35. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
36. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27.
37. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-78.
38. Pae CU, Masand PS, Ajwani N, Lee C, Patkar AA. Irritable bowel syndrome in psychiatric perspectives: a comprehensive review. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1708-18.

39. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004185.
40. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, De Boer WA, Van den Hazel S, Tan AC, Wittteman BJ, Jansen JB. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 746-52.
41. Kehne JH. The CRF1 receptor, a novel target for the treatment of depression, anxiety, and stress-related disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 163-82.
42. Haenisch B, Bönisch H. Depression and antidepressants: Insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacol Ther* 2011; 129: 352-68.
43. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414.
44. Shufflebotham J, Hood S, Hendry J, Hince DA, Morris K, Nutt D, Probert C, Potokar J. Acute tryptophan depletion alters gastrointestinal and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2582-7.
45. Debattista C & Schatzberg AF. Physical symptoms associated with paroxetine withdrawal. *Am. J. Psychiat* 1995; 152: 1235-1236.
46. Davis MP, Dickerson ED, Pappagallo M, Benedetti C, Grauer PA, Lycan J. Mirtazepine: heir apparent to amitriptyline? *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 42-6.
47. Su X, Gebhart GF. Effects of tricyclic antidepressants on mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the rat colon. *Pain* 1998; 76: 105-14.
48. Coates MD, Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe GM. Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 464-71.
49. Bechmann LP, Best J, Haag S, Leineweber K, Gerken G, Holtmann G. Serotonergic and non-serotonergic effects of two tricyclic antidepressants on visceral nociception in a rat model. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 680-6.
50. Yin J, Wang W, Winston JH, Zhang R, Chen JD. Ameliorating effects of mirtazepine on visceral hypersensitivity in rats with neonatal colon sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1022-8.
51. Käll E, Lindström E, Martinez V. The serotonin reuptake inhibitor citalopram does not affect colonic sensitivity or compliance in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 570: 203-11.
52. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Effect of a tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 86-95.
53. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 159-66.
54. Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW, Stephens D. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G130-7.
55. Tack J, Broekaert D, Corsetti M, Fischler B, Janssens J. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 265-74.
56. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 219-28.
57. Kilkens TO, Honig A, Fekkes D, Brummer RJ. The effects of an acute serotonergic challenge on brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 865-74.
58. 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* 2005; 54: 601-7.
59. Drossman DA, Ringel Y, Vogt BA, Leserman J, Lin W, Smith JK, Whitehead W. Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 754-61.
60. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, Zhao WK, Chung E, Bacchetti P, Jin C, Grimes B, Pepin CJ. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 42-48.
61. Masand PS, Pae CU, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, Patkar AA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 2009; 50: 78-86.
62. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, Emmott S, Proffitt V, Akman D, Frusciantone K, Le T, Meyer K, Bradshaw B, Mikula K, Morris CB, Blackman CJ, Hu Y, Jia H, Li JZ, Koch GG, Bangdiwala SI. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003; 125: 19-31.
63. 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* 2006; 55: 1095-103.
64. Han C, Masand PS, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, Pae CU, Patkar AA. Childhood abuse and treatment response in patients with irritable bowel syndrome: a post-hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine controlled release. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 79-88.
65. Nakai A, Kumakura Y, Boivin M, Rosa P, Diksic M, D'Souza D, Kersey K. Sex differences of brain serotonin synthesis in patients with irritable bowel syndrome using alpha-[11C] methyl-L-tryptophan, positron emission tomography and statistical parametric mapping. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 191-6.