

11. Antidepresivos y ansiolíticos

Dr César Oviedo

Introducción

Los antidepresivos y los ansiolíticos pueden modificar potencialmente varios componentes de la dispepsia funcional (DF) al influir sobre el procesamiento del dolor en el sistema nervioso central, aumentar el umbral de percepción periférico y tratar la posible alteración psiquiátrica subyacente. Numerosos estudios han demostrado una relación entre la DF y factores psicosomáticos,¹ ansiedad,² depresión,³ alteración del sueño⁴ y los factores estresantes⁵ sobre los cuales podrían incidir este grupo de fármacos (Tabla 1).

Eficacia de los antidepresivos y/o ansiolíticos en dispepsia funcional

Tres metaanálisis publicados analizan la eficacia de este grupo de fármacos en DF.⁶⁻⁸ Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, dianserina, clomipramina) se han empleado con éxito para el tratamiento de diferentes trastornos gastrointestinales funcionales tal como demuestra el metaanálisis de Jackson y col publicado en el año 2000.⁶ Este metaanálisis incluyó 11 estudios, pero solo tres de ellos se llevaron a cabo en pacientes con dispepsia y demostró un número necesario para tratar (NNT) = 3,2 (IC del 95%; de 2,1 a 6,7). Posteriormente, Hojo y col publicaron un metaanálisis en el que incluyeron agentes antidepresivos y ansiolíticos (5 estudios valoran levosulpirida; 1, amitriptilina; 1, mianserina; 1, clomipramina; 1, fluoxetina; 1, el ansiolítico medazepam, y 3 estudios valoraron terapias combinadas de ansiolítico y anticolinérgico) y señalaron que en 11 de los 13 estudios (n = 1.717) se observaba una mejoría sintomática con estos fármacos. La mayor limitación de este metaanálisis fue que se consideraron diferentes definiciones de DF (incluyeron pacientes con reflujo esofágico y enfermedad

inflamatoria intestinal) y se obtuvieron posibles sesgos de publicación con una posible sobrestimación del beneficio.⁷

En 2008, Passos y col publicaron un metaanálisis que incluyó 7 estudios (4 ensayos clínicos aleatorizados y tres estudios abiertos: amitriptilina [1 ECA]; levosulpirida [3 ECA + 1 abierto]; fluoxetina [1 abierto]; tansospirona [1 abierto]) que evalúan un total de 337 pacientes y realizan un estudio comparativo con antisecretores y procinéticos.⁸ En este metaanálisis se señaló una tendencia a la mejoría sintomática con antidepresivos y ansiolíticos, sin diferencias significativas con los procinéticos ($t = -1,14$ [df = 16], $P = 0,27$) pero sí con los fármacos antisecretores ($t = 3,18$ [df = 8]; $P = 0,01$). Este metaanálisis tiene limitaciones respecto al número de estudios considerados y no presenta un análisis de calidad de los estudios incluidos.

Determinados factores como un posible desequilibrio psicológico, alteración del sueño o sensibilidad de los receptores serotoninérgicos podrían ser factores importantes en la respuesta o no a estos grupos de fármacos para el tratamiento de la DF. De hecho, un estudio en 40 pacientes con DF demostró que un mes de tratamiento con fluoxetina mejoraba significativamente los síntomas en pacientes con depresión ($P < 0,05$), pero no en pacientes sin síntomas depresivos.⁹ También se ha visto que en los pacientes en los que falla la terapia con antisecretores o procinéticos la terapia con estos fármacos puede resultar efectiva.¹⁰

Los antidepresivos y/o ansiolíticos pueden ser recomendados en el tratamiento de la DF en aquellos pacientes en los que no son efectivas las terapias de primera línea (calidad de la evidencia baja, recomendación débil a favor) y, en especial, si el paciente presenta factores de riesgo de enfermedad psiquiátrica.

Tabla 1. Recomendaciones sobre los antidepresivos y ansiolíticos en la DF.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Los antidepresivos y/o ansiolíticos pueden ser recomendados en el tratamiento de la DF en aquellos pacientes que no son efectivas las terapias de primera línea y, en especial, si el paciente presenta factores de riesgo de enfermedad psiquiátrica.	Baja.	Fuerte a favor.

La valoración GRADE para grupos específicos de antidepresivos y ansiolíticos estuvo condicionada por la escasez de estudios, un pobre tamaño muestral y las limitaciones en los mismos.

Tratamientos psicológicos

Una revisión Cochrane analiza la efectividad de los tratamientos psicológicos en DF y señala una mejoría de los síntomas en todos los estudios y terapias analizadas (terapia de grupo, terapia cognitiva, terapia de apoyo, hipnoterapia/terapia de apoyo/ranitidina) y el efecto se mantuvo a largo plazo. Aunque solo se identificaron 4 estudios con escaso tamaño de la muestra, todos emplearon técnicas estadísticas para ajustar las diferencias entre los grupos de estudio en la basal.

La valoración GRADE para grupos específicos de anti-depresivos y ansiolíticos estuvo condicionada por la escasez de estudios, un pobre tamaño muestral y las limitaciones en los mismos.

Tricíclicos y tetracíclicos

En voluntarios sanos, la amitriptilina enlentece el vaciado gástrico de los sólidos, no parece afectar significativamente al vaciado gástrico ni a la saciedad, pero resulta eficaz en la reducción de náuseas tras la ingesta de una carga líquida hipercalórica y reduce el *score* de náuseas.¹¹ Dos ECA con un total de 44 pacientes con DF señalan una reducción significativa de los síntomas dispépticos con amitriptilina^{12,13} y resulta eficaz en los pacientes en los que falló el tratamiento con mosaprida y famotidina.¹⁰ En niños (DF y SII) no parece tener efecto superior al placebo y aunque reduce los *scores* de ansiedad, hay que valorar el posible riesgo de efectos adversos. Actualmente, hay un estudio en marcha para valorar la eficacia de este fármaco en DF.¹⁴

Melitracem asociado al antipsicótico flupentixol mejora los síntomas de dispepsia y la calidad de vida (QoL del inglés *quality of life*) valorada mediante el *Nepean Dyspepsia Index* (NDI) en 25 pacientes con DF según criterio de Roma III y estos efectos parecen independientes de su efecto antidepresivo o ansiolítico.¹⁵ En 40 voluntarios sanos mirtazapina y nortriptilina no muestran diferencias significativas en el vaciado gástrico ni en la reducción de síntomas cuando se comparan con placebo.¹⁶

Mianserina también parece mejorar los síntomas de dispepsia en 2 ECA,^{17,18} pero presenta alto porcentaje de pacientes con fatiga y el efecto no parece superior a la clomipramina.

Los tricíclicos presentan un beneficio probable en pacientes con DF.

ISRS/ISRNA

Paroxetina y venlafaxina tienen efectos sobre el tracto gastrointestinal superior en individuos sanos. Paroxetina aceleró el tránsito sólido y venlafaxina parece favorecer la

modulación posprandial del volumen gástrico.¹⁹ Sin embargo, venlafaxina no fue más efectiva que placebo en un ECA a doble ciego en 160 pacientes con DF.²⁰

Fluoxetina demostró cierta mejoría de los síntomas globales de dispepsia ($P < 0,05$) en un estudio abierto de 40 pacientes con DF.⁹ Sertralina solo mostró cierto efecto sobre la mejoría de síntomas globales valorado mediante el *Hong Kong Dyspepsia Index* (HKDI) por protocolo (PP) que no se confirma en la intención de tratar (*intention to treat*, ITT) en un estudio en 193 individuos con DF llevado a cabo en China.²¹

Los ISRS/ISRNA parecen presentar un beneficio algo/poco probable, aunque los resultados son contradictorios y varían según el fármaco. El estudio todavía en marcha de Talley y col permitirá esclarecer su papel en la DF.

Fármacos serotoninérgicos

Buspirona es un fármaco ansiolítico que tiene efectos serotoninérgicos (parece aumentar el efecto antidepresivo de los ISRS) e interviene en el funcionamiento del neurotransmisor serotonina en el cerebro, particularmente actuando como un agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}. También puede bloquear los receptores dopaminérgicos. La buspirona aumenta la relajación gástrica de forma dosis-dependiente en individuos sanos.²² En 17 pacientes con DF 4 semanas de administración de buspirona mejoró significativamente los síntomas y la acomodación gástrica en comparación con placebo.²³ También se ha descrito una mejoría en los síntomas globales, dolor abdominal y molestias con otro fármaco del grupo, tandospirona, en un estudio a doble ciego en 144 pacientes cuando se comparó con placebo.²⁴

Levosulpirida es un fármaco antidepresivo y antipsicótico que se usa como procinético en dosis menores. Disminuye la distensibilidad gástrica actuando en las células del músculo liso gástrico y parece actuar en los mecanorreceptores de la pared gástrica a nivel medular o central disminuyendo la sensibilidad visceral. Este fármaco ha demostrado mejorar significativamente los síntomas de dispepsia en varios estudios.²⁵⁻³¹

Los fármacos serotoninérgicos con efecto antidepresivo presentan un beneficio bastante probable para los pacientes con DF.

Combinación de ansiolítico + anticolinérgico

La combinación de un ansiolítico y un anticolinérgico se ha valorado en un ECA,³² pero no parece ofrecer un beneficio significativo en la reducción de síntomas.

Adición de antidepressivo a tratamiento con procinético y antisecretor

Un estudio con 236 pacientes con DF a los que se aleatorizó a recibir fluoxetina o placebo, además del tratamiento base (ranitidina y domperidona), solo reflejó mejoría en la hinchazón ($P = 0,007$).

Referencias

- Olmos JA, Pogorelsky V, Tobal F, Marcolongo M, Salis G, Higa R, Chiocca JC. Uninvestigated dyspepsia in Latin America: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2006;51(11):1922-1929.
- Lond E, Varmann P, Elshstein N, Josia U, Litvinenko T, Mumma M, Bushina V. Dyspepsia in rural residents of Estonia. Life-style factors, psychoemotional disorders, and familial history of gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(9):826-828.
- Yu J, Liu S, Fang X, Zhang J, Gao J, Xiao YL, Zhu LM, Chen FR, Li ZS, Hu PJ, Ke MY, Hou XH. Gastrointestinal symptoms and associated factors in Chinese patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2013;28(19(32):5357-5364.
- Chen SL, Ji JR, Xu P, Cao ZJ, Mo JZ, Fang JY, Xiao SD. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:613-617.
- Chen TS, Luo JC, Chang FY. Psychosocial-spiritual factors in patients with functional dyspepsia: a comparative study with normal individuals having the same endoscopic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(1):75-80.
- Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
- Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, Asaoka D, Izumi Y, Sato N. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005;40(11):1036-1042.
- Passos Mdo C, Duro D, Fregni F. CNS or classic drugs for the treatment of pain in functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Pain Physician* 2008;11(5):597-609.
- Wu CY, Chou LT, Chen HP, Chang CS, Wong PG, Chen GH. Effect of fluoxetine on symptoms and gastric dysrhythmia in patients with functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 2003;50(49):278-283.
- Otaka M, Jin M, Odashima, Matsuhashi T, Wada I, Horikawa Y, Komatsu K, Ohba R, Oyake J, Hatakeyama N, Watanabe S. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:42-46.
- Bouras EP, Talley NJ, Camilleri M, Burton DD, Heckman MG, Crook JE, Richelson E. Effects of amitriptyline on gastric sensorimotor function and postprandial symptoms in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2043-2050.
- Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-165.
- Braak B, Klooker TK, Wouters MM, Lei A, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. 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(6):638-648.
- Talley NJ, Locke GR, Herrick LM, Silvernail VM, Prather CM, Lacy BE, DiBaise JK, Howden CW, Brenner DM, Bouras EP, El-Serag HB, Abraham BP, Moayyedi P, Zinsmeister AR. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology, pathophysiology and pharmacogenetics. *Contemp Clin Trials* 2012;33:523-533.
- Hashash JG, Abdul-Baki H, Azar C, Elhajj II, El Zahabi L, Chaar HF, Sharara AI. Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupenthixol + melitracen in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(11):1148-1155.
- Choung RS, Cremonini F, Thapa P, Zinsmeister AR, Talley NJ. The effect of short-term, low-dose tricyclic and tetracyclic antidepressant treatment on satiation, postnutrient load gastrointestinal symptoms and gastric emptying: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:220-227.
- Loldrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. A placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99:1-7.
- Tanum L, Malt UF. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with mianserin. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(4):318-25.
- 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(1):G130-137.
- Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, De Boer WA, Van den Hazel S, Tan AC, Witteman BJ, Jansen JB. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:746-752.
- Tan VP, Cheung TK, Wong WM, Pang R, Wong BC. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012;18(42):6127-6133.
- Van Oudenhove L, Kindt S, Vos R, Coulie B, Tack J. Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(11-12):1326-1333.
- Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(11):1239-1245.
- Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, Yokoyama T, Sawada Y, Inoue K, Ashida K, Fukuchi T, Hojo M, Yamashita H, Tomita T, Hori K, Oshima T. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104(11):2779-2787.
- Corazza GR, Biagi F, Albano O, Bianchi Porro G, Cheli R, Mazzacca G, Miglio F, Naccarato R, Quagliano D, Surrenti C, Verme G, Gasbarrini G. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1996;28(6):317-323.
- Song CW, Chung HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Inter Med* 1998;13(1):15-21.

27. Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, Pensi MO, Vanasia M, Morrelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:613-622.
28. González J. Levosulpirida y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: estudio comparativo. *Rev Fac Med*. 2007;30(2):146-150.
29. Serra J. Levosulpiride in the management of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33(8):586-590.
30. Arienti V, Magri F, Sorge M. Síndrome dispeptica. *Gastroenterologia Oggi* 1992;1:23-26.
31. Mangiameli A, Brogna A, Catanzaro R, Sofia M, Blasi A. Levosulpiride versus domperidone in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Ter* 1994;144(2):107-114.
32. Deutsch EM. Relief of anxiety and related emotions in patients with gastrointestinal disorders. A double-blind controlled study. *Am J Dig Dis* 1971;16(12):1091-1094.
33. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002301.