

Trastornos de la interacción cerebro-intestino (trastornos funcionales digestivos): neuromoduladores en la práctica clínica (parte I)

Disorders of Gut-Brain Interaction (Functional Gastrointestinal Disorders): Neuromodulators in Clinical Practice (Part I)

Luis Fernando Pineda-Ovalle,^{1*} David Benigno Páramo-Hernández,² Laura Marcela Moya-Valenzuela,³ Alejandro Concha-Mejía,⁴ Juan David Páramo-Díaz.⁵

ACCESO ABIERTO

Citación:

Pineda-Ovalle LF, Páramo-Hernández DB, Moya-Valenzuela LM, Concha-Mejía A, Páramo-Díaz JD. Trastornos de la interacción cerebro-intestino (trastornos funcionales digestivos): neuromoduladores en la práctica clínica (parte I). *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2024;39(2):187-193. <https://doi.org/10.22516/25007440.1132>

¹ Especialista en medicina interna, gastroenterología y epidemiología. Director de Gut Médica, Instituto de Salud Digestiva. Bogotá, Colombia.

² Médico gastroenterólogo y epidemiólogo clínico, Gut Médica, Instituto de Salud Digestiva. Bogotá, Colombia.

³ Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Médico gastroenterólogo, Gut Médica, Instituto de Salud Digestiva. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico cirujano, especialista en medicina interna, gastroenterología y epidemiología. Jefe de gastroenterología, Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

⁵ Psiquiatra general. Profesor instructor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Luis Fernando Pineda-Ovalle. lfpineda@gutmedica.com

Fecha recibido: 30/08/2023
Fecha aceptado: 24/04/2024



Resumen

Introducción: en este artículo de revisión se desarrollan los principios básicos para el uso y los mecanismos de acción de los neuromoduladores utilizados en la práctica clínica y su papel en el tratamiento de los diferentes trastornos de la interacción cerebro-intestino (TICI), particularmente los esofágicos en la parte I. **Materiales y métodos:** el grupo de trabajo revisó las patologías más frecuentes y los medicamentos utilizados según la bibliografía más reciente, y presenta a los que tienen la mejor evidencia clínica en cada caso. **Resultados:** debido a la diversidad de trastornos, tipos de estudios y opciones terapéuticas, se decide presentar las evidencias con los mejores resultados para cada caso, y en cada uno se determinan las dosis utilizadas, sus resultados y efectos colaterales. **Conclusiones:** se revisan los principios básicos del uso y mecanismos de acción de los principales neuromoduladores, así como la utilización de los mismos en esta sección en los principales trastornos funcionales gastrointestinales esofágicos. Dado que la evidencia disponible no resulta definitiva, para cada condición se requieren más experimentos clínicos controlados que puedan confirmar la efectividad y seguridad de los neuromoduladores.

Palabras clave

Antidepresivos, antipsicóticos, neuromoduladores centrales, trastornos de la interacción cerebro-intestino, trastorno gastrointestinal funcional.

Abstract

Introduction: This review article develops the basic principles for the use and action mechanisms of neuromodulators applied in clinical practice and their role in treating different disorders of gut-brain interaction (DGBI), particularly, esophageal disorders in part I. **Materials and methods:** The working group reviewed the most frequent pathologies and medications used according to the most recent literature and presented those with the best clinical evidence in each case. **Results:** Due to the diversity of disorders, types of studies, and therapeutic options, we decided to present the evidence with the best results for each case. We determined the doses used, their results, and the side effects of each one. **Conclusions:** The basic principles of the use and mechanisms of action of the main neuromodulators were reviewed, including their use in this section in the main esophageal gastrointestinal functional disorders. Given that the available evidence is not definitive, more controlled clinical trials are needed for each condition to confirm the effectiveness and safety of neuromodulators.

Keywords

Antidepressants, antipsychotics, central neuromodulators, disorders of gut brain interaction, functional gastrointestinal disorder.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades funcionales gastrointestinales son el resultado de un desequilibrio neurohumoral del eje cerebro-intestinal que es causado por diversos factores: alteración del microbioma, cambios de la permeabilidad intestinal, activación de la respuesta inmunitaria mucosa, hipersensibilidad visceral y alteración del procesamiento sensitivo central, entre otros⁽¹⁾. Todas estas alteraciones son amplificadas en doble vía por las emociones, el estrés y el entorno psicosocial del paciente⁽²⁾. Esta es la base del modelo biopsicosocial propuesto por la Fundación Roma para abordar estos trastornos. Este mismo grupo propone que los tradicionalmente llamados *trastornos funcionales gastrointestinales* (TFGI) sean actualmente redefinidos como desórdenes de la interacción cerebro-intestinal (DICI), para destacar la naturaleza neurobiológica de estas enfermedades⁽²⁾. Por todo lo anterior, conocer los medicamentos que modulan el eje cerebro-intestinal es un requisito fundamental para que el médico pueda tratar a los pacientes con TFGI de una manera más racional y eficaz. Este artículo tiene como propósito hacer una revisión sobre los aspectos farmacológicos y la utilidad clínica de los medicamentos antidepresivos o neuromoduladores en los TFGI.

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL USO DE LOS NEUROMODULADORES EN EL EJE CEREBRO-INTestinal

El sistema neuroenteral (SNE) y el sistema nervioso central (SNC) tienen un origen embrionario común y, por tanto, comparten los mismos neurotransmisores y receptores neuronales. Por esta razón, los trastornos emocionales afectan de manera directa la fisiología gastrointestinal y en forma recíproca los disturbios gastrointestinales también producen disfunción en el SNC. Esto mismo sucede con los medicamentos neuromoduladores, que tienen efecto farmacológico tanto a nivel del SNC como del SNE⁽¹⁻³⁾.

Los antidepresivos o neuromoduladores actúan a nivel postsináptico produciendo una regulación a la baja y una desensibilización del receptor de una o más de las tres monoaminas principales: serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA)⁽⁴⁾. Este mecanismo es el responsable de la modulación del dolor y también de los efectos secundarios indeseables como diarrea, aumento de la frecuencia cardíaca y disfunción sexual^(4,5). Estos medicamentos actúan a nivel de los circuitos cerebrales relacionados con el dolor y con el procesamiento de las emociones y producen un efecto analgésico directo y un cambio en la experiencia del paciente frente al síntoma^(6,7). Actúan también a nivel de las astas posteriores de la médula regulando la sensibilidad nociceptiva visceral mediada por

receptores opioides, serotoninérgicos y noradrenérgicos⁽⁸⁾. Adicionalmente, tienen un efecto analgésico visceral periférico directo que es independiente de la acción antidepresiva o ansiolítica⁽⁸⁾. Finalmente, hay evidencia de que los neuromoduladores producen cambios de neuroplasticidad a nivel del hipocampo y de la corteza anterior del cíngulo regenerando neuronas perdidas por dolor crónico o por trauma psicológico⁽⁹⁾. Debido a la estigmatización y el rechazo que frecuentemente tienen los pacientes hacia los antidepresivos, nosotros recomendamos que al prescribirlos el médico use el nombre de *neuromoduladores* en vez de *antidepresivos* y que se explique claramente que estos medicamentos pueden aliviar sus síntomas gastrointestinales y también los síntomas psicológicos asociados.

MECANISMO DE ACCIÓN BÁSICO Y USO CLÍNICO DE LOS DIFERENTES NEUROMODULADORES

Los antidepresivos tricíclicos (ATC), como la amitriptilina y la imipramina, se distinguen por su capacidad para unirse a múltiples receptores neuronales, incluidos la 5-hidroxitriptamina (5-HT), la NA, los muscarínicos tipo 1, los adrenérgicos α_1 , los histamínicos H_1 y los canales de sodio⁽⁴⁾. Por su amplia afinidad con estos receptores, estos agentes tienden a generar más efectos secundarios en comparación con neuromoduladores de otras clases. Estos incluyen xerostomía, estreñimiento y, en dosis altas, arritmias cardíacas. Su aplicación resulta especialmente valiosa en pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea y en casos de dispepsia funcional, como el síndrome de dolor epigástrico⁽⁵⁾. No se recomienda el uso en pacientes con estreñimiento ya que puede agravarlo debido a su acción anticolinérgica. El uso en dosis bajas reduce la incidencia de efectos indeseables; sin embargo, estos agentes deben evitarse en pacientes con bloqueo cardíaco de rama izquierda, intervalo QT prolongado y pacientes de edad avanzada^(4,5).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina, el escitalopram y la sertralina, bloquean selectivamente el transportador presináptico de serotonina (SERT), lo que provoca un aumento de la disponibilidad de este neurotransmisor a nivel de los receptores postsinápticos correspondientes. Aunque carecen de acción analgésica, son muy útiles para los síntomas de depresión, ansiedad e hipervigilancia, que son muy frecuentes en pacientes con TFGI⁽⁴⁾. Los efectos secundarios más comunes son diarrea, insomnio, sudoración nocturna, agitación, cefalea, pérdida de peso y disfunción sexual⁽⁵⁾. Son útiles en casos de estreñimiento ya que aumentan el tránsito gastrointestinal.

Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRSN), como la venlafaxina y duloxetina, comparten propiedades analgésicas con los ATC, pero con menor inci-

dencia de efectos secundarios debido a su baja afinidad por los receptores muscarínicos y adrenérgicos α ⁽⁴⁾. Estos agentes demuestran utilidad en la hipersensibilidad visceral de los diferentes TFGI y también en síndromes dolorosos somáticos asociados como la fibromialgia⁽⁶⁾. Los efectos secundarios, como náuseas y trastornos del sueño, son infrecuentes y tienden a mejorar con el uso prolongado⁽⁶⁾.

Los antidepresivos tetracíclicos, como la mirtazapina y la trazodona, incrementan la neurotransmisión de 5-HT y NA mediante el bloqueo de autorreceptores noradrenérgicos α_2 ⁽⁴⁾. La mirtazapina, al ser un antagonista H_1 y 5-HT_{2C}, puede ser una elección adecuada en pacientes con dispepsia tipo dificultad posprandial, ya que ha demostrado mejoría en la acomodación gástrica y reducción de los síntomas de dismotilidad. Son medicamentos útiles en TFGI que cursen con inapetencia y pérdida de peso⁽⁵⁾.

Otros antidepresivos menos usados incluyen las azapironas, los antipsicóticos atípicos y los agentes delta ligandos. Las azapironas, como buspirona y tandospirona, ejercen su acción tanto a nivel central como periférico y afectan áreas relacionadas con el miedo y la función gastrointestinal, especialmente en los mecanismos de acomodación gástrica^(4,5). Los antipsicóticos atípicos, que incluyen a la olanzapina y la quetiapina, tienen diversas acciones farmacológicas incluidas las propiedades anticolinérgicas, reducen la sensibilidad gástrica en pacientes con dispepsia funcional aliviando el dolor visceral y las náuseas, y tienen menor riesgo de efectos extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos como el haloperidol. Sus efectos adversos más comunes son ganancia de peso, mareo y sedación. Son útiles como terapia complementaria analgésica, aunque la evidencia formal que respalda su aplicación en TFGI es limitada^(4,5). Finalmente, los agentes delta ligandos, encabezados por la gabapentina y pregabalina, bloquean la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio a nivel presináptico, y muestran eficacia en el dolor neuropático y en síndromes somáticos con sensibilización central, como la fibromialgia. Su aplicación primordial en TGIF es como terapia adyuvante para el manejo del dolor⁽⁷⁾.

UTILIDAD DE LOS NEUROMODULADORES EN TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES ESPECÍFICOS

Pirosis funcional

Estos pacientes se caracterizan por tener pirosis de evolución crónica con estudios diagnósticos negativos para enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y falla al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). El manejo multicomponente basado en cambios en el estilo de vida, farmacoterapia con neuromoduladores, medicina alternativa y

psicoterapia es el enfoque más apropiado de la pirosis funcional (PF)⁽⁸⁾. Los IBP solo están indicados en casos de pirosis funcional que coexistan con ERGE probada en endoscopia o en estudios de monitorización de pH esofágico. Si durante el proceso diagnóstico se descarta plenamente la ERGE y si los IBP no han producido ningún beneficio en el pasado, estos deben ser discontinuados.

Los neuromoduladores son la piedra angular del tratamiento farmacológico en PF ya que modifican la neurotransmisión de diferentes monoaminas y atenúan el dolor esofágico, especialmente a nivel central y, en menor medida, a nivel periférico^(3,8,9). La fluoxetina fue estudiada en un grupo de pacientes con pirosis refractaria a IBP y endoscopia normal⁽⁹⁾. Sesenta pacientes con pH-metría anormal y 84 pacientes con prueba de pH-metría normal fueron aleatorizados. Los sujetos que recibieron fluoxetina experimentaron un mayor beneficio en el porcentaje de días sin pirosis (mediana: 35,7; rango intercuartílico [RIC]: 21,4-57,1) que los que recibieron omeprazol (mediana: 7,14; RIC: 0-50; $p < 0,001$) o placebo (mediana: 7,14; RIC: 0-33,6; $p < 0,001$). En el subgrupo de pH normal, la fluoxetina fue superior al omeprazol y al placebo en cuanto al porcentaje de días sin pirosis (mediana de mejoría: 57,1; RIC: 35,7-57,1 frente a 13,9; RIC: 0-45,6 y 7,14 frente a 0-23,8; $p < 0,001$), pero no se observaron diferencias significativas entre los medicamentos en el subgrupo de pH anormal.

La fluoxetina solo fue útil en los pacientes con pH-metría normal. En otro ensayo clínico controlado se comparó la imipramina 25 mg diarios con placebo en 83 pacientes con pirosis funcional y esófago hipersensible por 8 semanas⁽¹⁰⁾. No se encontraron diferencias significativas en la mejoría de la pirosis entre la imipramina y el placebo, pero sí una mejoría en la calidad de vida en análisis por protocolo ($p = 0,045$). Como se observa, la evidencia que respalda el uso de neuromoduladores en pirosis funcional es escasa y limitada; sin embargo, se considera que esta es la primera línea de tratamiento farmacológico debido a sus propiedades regulatorias de la sensibilidad visceral central y periférica. Las dosis usadas de los diferentes medicamentos en los estudios publicados son imipramina 25 mg/d, amitriptilina 25 mg/d, fluoxetina 20 mg/d, tegaserod 6 mg cada 12 horas, ranitidina 150 mg/d y melatonina 6 mg cada 12 horas. Cuando se usen ATC, deben administrarse al momento de ir a la cama por el efecto sedante que poseen, las dosis iniciales deben ser las más bajas posibles y el incremento debe ser lento y progresivo para reducir la aparición de efectos secundarios adversos⁽³⁾.

Hipersensibilidad al reflujo

A diferencia de la PF, en los pacientes con hipersensibilidad al reflujo (HSR) existe una relación entre los eventos

de reflujo y la generación de los síntomas en pacientes con tiempo de exposición ácida esofágica normal⁽¹¹⁻¹³⁾. Por este motivo, la respuesta a terapias antirreflujo convencionales suele ser efectivas. En un estudio prospectivo con pacientes con síntomas esofágicos de ERGE y endoscopia normal, el omeprazol (40 mg/día) mejoró los síntomas en el 61% de los pacientes con exposición ácida normal e índice de síntomas positivo⁽¹⁴⁾. Por lo anterior, debe considerarse maximizar la supresión ácida usando dosis dobles de IBP o vonoprazán en pacientes con HSR demostrado^(15,16). Por otro lado, los antisecretores deben descontinuarse en pacientes con hipersensibilidad al reflujo no ácido encontrada en la monitorización de pH-impedancia sin IBP⁽¹⁷⁾.

La cirugía antirreflujo también ha demostrado ser efectiva en grupos muy seleccionados de pacientes con HSR. Un estudio controlado comparó la funduplicatura Nissen con otros dos grupos de intervención: IBP más desipramina e IBP más placebo más baclofeno y desipramina en pacientes con pirosis refractaria que tenían probabilidad de asociación de síntomas (PAS) positivo en la monitorización con pH-impedanciometría con IBP. Se encontró que la funduplicatura Nissen tuvo mejor resultado (67%) que los otros grupos a un año de seguimiento y que el resultado de la cirugía no fue afectado por el tiempo de exposición ácida⁽¹⁸⁾. En un estudio prospectivo se comparó la imipramina con el placebo en 83 pacientes con HSR y PF⁽¹⁹⁾. Los que recibieron imipramina no lograron una tasa más alta de alivio sintomático que los pacientes que recibieron placebo (37,2 frente a 37,5%, respectivamente; *odds ratio* (OR), 0,99; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,41-2,41). El tratamiento con imipramina brindó una mejora significativa de la calidad de vida en análisis por protocolo (72 ± 17 y 61 ± 19 , respectivamente; $p = 0,048$), pero el análisis según intención de tratar (ITT) no reveló ninguna diferencia (68 ± 19 y 61 ± 19 , respectivamente; $p = 0,26$). Según esto, la imipramina puede tener algún efecto en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con HSR, pero no en el alivio de la pirosis. Un estudio realizado en Grecia encontró que el citalopram 20 mg fue superior a placebo en 75 pacientes bien seleccionados con esófago hipersensible⁽²⁰⁾. Al final del periodo de seguimiento, en el 38,5% del grupo de citalopram y en el 66,7% del grupo de placebo persistieron los síntomas de reflujo ($p = 0,021$). Finalmente, otro estudio ya mencionado en la sección anterior encontró que la fluoxetina fue superior al omeprazol y al placebo en pacientes con PF o con HSR⁽⁹⁾.

Globo faríngeo

El globo faríngeo (GF) es un trastorno somatomorfo caracterizado por sensación de taco, cuerpo extraño o globo percibido a nivel cervical superior o región faríngea sin anomalía estructural o funcional que lo explique. Después de que

los trastornos estructurales, la ERGE y los trastornos motores esofágicos han sido excluidos, el tratamiento inicial consiste en tranquilizar al paciente, aplicar medidas no farmacológicas y usar neuromoduladores. Cerca del 50% de los pacientes reportan mejoría de los síntomas cuando han recibido información clara sobre la naturaleza benigna de la condición⁽²¹⁻²³⁾. Entre las intervenciones no farmacológicas, como las técnicas de relajación e hipnoterapia, pueden mejorar los síntomas⁽²³⁾. La terapia física dirigida a mejorar la tensión faringolaríngea administrada por fonoaudiólogos ha mostrado resultados satisfactorios en estudios no controlados⁽²⁴⁾. En un ensayo controlado aleatorizado que comparó el pantoprazol 40 mg con 25 mg de amitriptilina una vez al día en pacientes con GF, la respuesta a la amitriptilina fue significativamente superior al pantoprazol (75% frente a 36%)⁽²⁵⁾. En otro estudio similar, la paroxetina demostró mayor beneficio sintomático del GF comparado con amitriptilina (15,9% frente a 44,1%; $p = 0,01$) y con lansoprazol (15,9% frente a 64,7%; $p = 0,001$)⁽²⁶⁾. En la **Tabla 1** se presentan los neuromoduladores de uso clínico frecuente en trastornos funcionales esofágicos, su dosis y sus efectos clínicos principales.

Dolor torácico no cardiogénico

El dolor torácico no cardiogénico (DTNC) es un síndrome caracterizado por dolor retroesternal de evolución crónica similar a la angina, pero con exclusión total de enfermedad cardíaca subyacente. Las causas relacionadas con este síndrome son ERGE, trastorno de motilidad esofágica (TME), hipersensibilidad esofágica o comorbilidad psiquiátrica^(27,28). Los neuromoduladores son considerados la piedra angular de tratamiento para DTNC no relacionado con ERGE independientemente de que exista o no TME. Estos medicamentos combinados con terapia psicológica incrementan la posibilidad de buena respuesta a corto plazo⁽²⁹⁾. La imipramina 50 mg/día por 12 semanas mostró una reducción significativa de frecuencia de dolor torácico (50%) frente a la clonidina y al placebo, sin cambios en la calidad de vida, por efectos secundarios de imipramina frente a placebo⁽³⁰⁾. La paroxetina 5-50 mg/día por 8 semanas y la sertralina 50-200 mg/día por 8 semanas solas o en combinación con psicoterapia demostraron mejoría en la puntuación del dolor torácico frente al placebo y también alivio significativo de los síntomas de ansiedad⁽³⁰⁾. La trazodona 100-150 mg/día por 6 semanas se evaluó en un ensayo aleatorizado controlado y demostró eficacia en el tratamiento de dolor torácico funcional y en dolor relacionado con TME. La terapia conductiva conductual (TCC) y otras técnicas como hipnoterapia, biorretroalimentación por medio de ejercicios de respiración y terapia de Joheri pueden tener resultados favorables en cuanto a la disminución de escalas de dolor en comparación con placebo^(28,30).

Tabla 1. Recomendaciones de uso de los neuromoduladores en trastornos funcionales esofágicos

Condición clínica	Neuro-modulador	Dosis	Evidencia (referencia)	Efecto clínico
Pirosis funcional	Fluoxetina	20 mg/día	ECCDC ⁽⁹⁾	Mejoría de pirosis frente a placebo y omeprazol
	Imipramina	25 mg/noche	ECCA ⁽¹⁰⁾	Mejoría de la calidad de vida frente a placebo
Hipersensibilidad al reflujo	Citalopram o escitalopram	Citalopram 20 mg Escitalopram 10 mg	ECC ⁽¹⁹⁾	Mejoría de los síntomas del reflujo frente a placebo
	Imipramina	25 mg/noche	ECC ⁽²⁰⁾	Mejoría de calidad de vida vs placebo
	Fluoxetina	20 mg/día	ECC ⁽⁹⁾	Mejoría de la calidad del síntoma de reflujo frente a placebo y omeprazol
Globo faríngeo	Amitriptilina	25 mg/noche	ECC ⁽²⁴⁾	Mejoría de la sensación de globo frente a pantoprazol
	Paroxetina	20 mg/día	ECC ⁽²⁵⁾	Mejoría de la sensación de globo frente a amitriptilina y placebo
DTNC	Imipramina	50 mg/día	ECCDC ⁽²⁹⁾	Mejoría de la frecuencia de DTNC en un 50% frente a placebo y clonidina
	Paroxetina	10-50 mg/día, media: 30 mg/día	ECCA DC ⁽³⁰⁾	Mejoría en la percepción clínica
	Trazadona	100-150 mg/día	ECCA ⁽²⁸⁾	Mejoría global de la sintomatología frente a placebo

ATC: antidepresivos tricíclicos; CM: centralmente mediado; DTNC: dolor torácico no cardiogénico; EEC: experimento clínico controlado; ECCA: experimento clínico controlado aleatorizado; EECDC: experimento clínico controlado doble ciego; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la captación de serotonina y norepinefrina; RSM: revisión sistemática y metaanálisis; SII: síndrome de intestino irritable; TC: terapia conductual. Adaptada de las referencias^(9,10,19,20,24,25,29,30).

CONCLUSIONES

Luego de hacer una revisión de la literatura de cada TICLI, hemos seleccionado aquellos estudios clínicos (revisiones sistemáticas, experimentos clínicos controlados [ECC] o, en general, la mejor evidencia disponible según cada caso) que propongan diferentes opciones terapéuticas para la modulación del dolor, pero también para obtener algunos beneficios de los efectos terapéuticos de este tipo de medicamentos en nuestros pacientes.

En general, en su uso inicial con dosis bajas, también es llamativa la posibilidad de aumentar la dosis progresivamente y la combinación de algunos subgrupos de medicamentos o su utilización simultánea con psicoterapia dirigida a los síntomas gastrointestinales, pero sobre todo insistimos en la consideración de los efectos colaterales y las interacciones de estos.

También resulta clara la necesidad de una mayor cantidad de ECC a futuro que permitan obtener una evidencia de mayor calidad para poder asegurar la recomendación del uso de estos medicamentos en cada caso.

REFERENCIAS

- Drossman DA. Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 1998;60(3):258-67. <https://doi.org/10.1097/00006842-199805000-00007>
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, 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. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>
- Elbe D. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications,

- Third Edition. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):230.
5. Törnblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(4):455-67. <https://doi.org/10.1111/nmo.12509>
 6. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD007115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3>
 7. Gale JD, Houghton LA. Alpha 2 Delta ($\alpha(2)\delta$) Ligands, Gabapentin and Pregabalin: What is the Evidence for Potential Use of These Ligands in Irritable Bowel Syndrome. *Front Pharmacol*. 2011;2:28. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00028>
 8. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368-79. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
 9. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, 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(5):670-8. <https://doi.org/10.1111/nmo.12313>
 10. Limsrivilai J, Charatcharoenwiththaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):217-24. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.413>
 11. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43(7):542-7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.01.016>
 12. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2685-93. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02119.x>
 13. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the "sensitive oesophagus." *Gut*. 1997;40(5):587-90. <https://doi.org/10.1136/gut.40.5.587>
 14. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Mion F, Des Varannes SB, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2012;61(4):501-6. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300798>
 15. Sawada A, Sifrim D, Fujiwara Y. Esophageal Reflux Hypersensitivity: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2023;17(6):831-842. <https://doi.org/10.5009/gnl220373>
 16. Hoshikawa Y, Hoshino S, Kawami N, Iwakiri K. Prevalence of behavioral disorders in patients with vonoprazan-refractory reflux symptoms. *J Gastroenterol*. 2021;56(2):117-124. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01751-2>
 17. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, Chang K, Kahrilas PJ, Katz PO, et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984-994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>
 18. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1513-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811424>
 19. Limsrivilai J, Charatcharoenwiththaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):217-24. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.413>
 20. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1662-7. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.179>
 21. Zerbib F, Rommel N, Pandolfino J, Gyawali CP. ESNM/ANMS Review. Diagnosis and management of globus sensation: A clinical challenge. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(9):e13850. <https://doi.org/10.1111/nmo.13850>
 22. Brown SR, Schwartz JM, Summergrad P, Jenike MA. Globus hystericus syndrome responsive to antidepressants. *Am J Psychiatry*. 1986;143(7):917-8. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.7.917>
 23. Kiebles JL, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Keefer L. Do patients with globus sensation respond to hypnotically assisted relaxation therapy? A case series report. *Dis Esophagus*. 2010;23(7):545-53. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01064.x>
 24. Khalil HS, Bridger MW, Hilton-Pierce M, Vincent J. The use of speech therapy in the treatment of globus pharyngeus patients. A randomised controlled trial. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2003;124(3):187-90.
 25. You LQ, Liu J, Jia L, Jiang SM, Wang GQ. Effect of low-dose amitriptyline on globus pharyngeus and its side effects. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7455-60. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7455>
 26. Zhou WC, Jia L, Chen DY, Liu Y, Liu J, Jiang SM, et al. The effects of paroxetine and amitriptyline on the upper esophageal sphincter (UES) pressure and its natural history

- in globus pharyngeus. *Dig Liver Dis.* 2017;49(7):757-763.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.02.008>
27. Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(4):495-503.
<https://doi.org/10.5056/jnm17097>
28. Shibli F, Tawil J, Fass R. Diagnosis and Management of Functional Chest Pain in the Rome IV Era. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(4):487-98.
<https://doi.org/10.5056/jnm19146>
29. George N, Abdallah J, Maradey-Romero C, Gerson L, Fass R. Review article: the current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(2):213-39.
<https://doi.org/10.1111/apt.13458>
30. Nguyen TMT, Eslick GD. Systematic review: The treatment of noncardiac chest pain with antidepressants. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(5):493-500.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04978.x>