

Trabajo de Fin de Grado



Universidad Zaragoza

Revisión actualizada de la
psiconeuroinmunología en el síndrome del
intestino irritable

Updated review of psychoneuroimmunology in
irritable bowel syndrome

Autor

Ana Isabel Posa Santamaría (6º Grado Medicina Zaragoza)

Director

Dr. Juan J. Sebastián Domingo (Hospital Royo Villanova)

ÍNDICE

Resumen y palabras clave.....	4
Introducción.....	6
1. Sistema inmune.....	10-14
Citoquinas.....	10
Efectos neuromoduladores de las citoquinas.....	11
Alteraciones en la inmunidad innata.....	12
Mastocitos.....	12
Alteraciones en la inmunidad adaptativa.....	12
Linfocitos T.....	12
Linfocitos B.....	13
Barrera epitelial.....	13
Efectos del estrés en el sistema inmune.....	13
Inflamación de bajo grado.....	14
2. Psicopatología.....	15-17
Ansiedad y depresión.....	15
Factores psicosociales.....	16
Personalidad y relaciones sociales.....	16
Epigenética.....	17
3. Microbiota.....	17-20
Eje cerebro – intestino.....	19
Sobrecrecimiento bacteriano.....	20
SII postinfeccioso.....	20
4. Líneas terapéuticas.....	21-22
Psicofármacos.....	21
Psicoterapia.....	21
Antibióticos.....	21

Probióticos.....	22
5. Vías neuronales.....	22-24
Disfunción autonómica.....	22
Hipersensibilidad visceral.....	22
Papel de la serotonina.....	23
6. Vías endocrinas.....	24
7. Convergencia de vías.....	25-28
Hipótesis psiconeuroinmunológica del SII.....	28
8. Conclusiones.....	29-30
Bibliografía.....	31

Resumen

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal cuya fisiopatología se desconoce todavía. La evidencia recogida hasta la fecha indica un probable origen multifactorial: alteraciones en la señalización entre el cerebro y el intestino, comorbilidad psiquiátrica y alteraciones en la microbiota gastrointestinal, entre otros factores. Se ha dado especial relevancia al papel que juega el sistema inmune, protagonizado por las citoquinas proinflamatorias, linfocitos T y mastocitos. A su vez, la presencia de inflamación de bajo grado en los pacientes con SII ha permitido plantear la hipótesis de que este síndrome sea, en realidad, un trastorno funcional con base orgánica. Las pruebas de imagen cerebrales han permitido establecer algunos patrones de actividad y corroborar la hipersensibilidad visceral como uno de los factores clave en esta patología. A pesar de su alta prevalencia, todavía no se dispone de un tratamiento eficaz. Las futuras investigaciones deberían centrarse en identificar los cambios clave en el sistema inmune y la microbiota intestinal y analizar en profundidad las interacciones que se dan entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso para poder esclarecer la fisiopatología de este síndrome.

Los objetivos de este trabajo son revisar y discutir el papel principal que tiene la activación del sistema inmune, especialmente, las citoquinas inflamatorias; las vías que unen la comorbilidad psiquiátrica con esta patología; el eje cerebro-intestino y su comunicación bidireccional; las alteraciones de la microbiota gastrointestinal; el papel de la serotonina, la disfunción autonómica y la hipersensibilidad visceral; y el CRF(corticotropin releasing factor), así como la interrelación entre todos ellos como causantes o determinantes de este síndrome. Finalmente, se propone una hipótesis unificadora de todos los mecanismos tratados en este trabajo en un intento de dar más luz a la fisiopatología del SII.

Palabras clave: Síndrome del intestino irritable. Psiconeuroinmunología. Citoquinas inflamatorias. Eje cerebro-intestino. Microbiota. CRF. Factores psicológicos.

Abstract

The irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder whose pathophysiology is still unknown. The most recent data indicates a probable multifactorial genesis: changes in signaling between the brain and the gut, psychiatric comorbidity and alterations in the gastrointestinal microbiota, among other factors. Special importance has been given to the role of the immune system, played by proinflammatory cytokines, T cells and mast cells. Moreover, the presence of low-grade inflammation in patients with IBS has allowed to hypothesize that this syndrome is actually a functional disorder with an organic basis. Brain image tests have established some patterns of activity and corroborate the visceral hypersensitivity as one of the key factors in this pathology. Despite its high prevalence, it does not have an effective treatment yet. Future research should focus on the identification of key changes in the immune system and intestinal microbiota and should further analyze interactions that take place between the immune, endocrine and nervous systems to elucidate this syndrome's pathophysiology.

The aims of this paper are to review and discuss the main role of the activation of the immune system, especially inflammatory cytokines; the lines linking psychiatric comorbidity with this condition; the brain-gut axis and bidirectional communication; alterations in the gastrointestinal microbiota; the role of serotonin, autonomic dysfunction and visceral hypersensitivity; CRF (corticotropin releasing factor); and the relationship between them as causes or determinants of this syndrome. Finally, a unifying hypothesis of all the mechanisms discussed in this paper is put forward in an attempt to shed more light on the pathophysiology of IBS.

MeSH Terms: Irritable Bowel Syndrome. Psychoneuroimmunology. Cytokines. Brain-gut axis. Gastrointestinal Microbiome. Corticotropin-Releasing Hormone. Psychological factors.

INTRODUCCIÓN

PSICONEUROINMUNOLOGÍA

La psiconeuroinmunología (PNI) es el estudio de la interacción entre los sistemas neuroendocrino e inmune, así como el de los cambios conductuales que dicha interacción produce¹. Desde los años 1980, la PNI ha explorado las complejas interacciones bidireccionales entre sistema neuroendocrino, comportamiento y el sistema inmune¹⁻⁵. El uso de este término representa un cambio del paradigma predominantemente biomédico a un modelo biopsicosocial^{1,2}, en el que la salud, bienestar y la enfermedad son el resultado de nuestros genes, entorno, experiencias y factores del comportamiento^{3,6}.

Ader y Cohen introdujeron, en 1981, el término *psiconeuroinmunología*, revisando la evidencia de las asociaciones existentes entre el comportamiento, emociones y los sistemas neurológico, endocrino e inmune^{2,4,6}. Fue también en esta época cuando se observó un “comportamiento enfermo” en aquellas personas que adquirirían infecciones, lo que sugería que los síntomas (fiebre, fatiga, pérdida de interés por el entorno, aislamiento social, cambios en sueño y alimentación, depresión, sensación aumentada del dolor)¹⁻³ que experimentamos cuando estamos enfermos no son patológicos per se, sino parte de la respuesta adaptativa^{1,3} a un ahorro de energía para combatir la infección².

Los sistemas nervioso e inmune se comunican a través de hormonas neuroendocrinas, neurotransmisores, citoquinas y sus respectivos receptores. La existencia de una extensa red neuroinmunológica sugiere que el sistema inmune se interrelaciona y es susceptible a influencias psicológicas².

El estrés agudo, generalmente, está asociado a un incremento de la inmunidad (aumento de IL6, de los neutrófilos circulantes y mejor función del complemento), sobre todo innata y, por ello, mejora la defensa del huésped frente a los patógenos bacterianos³, mientras que el estrés crónico se asocia a una función inmunitaria deprimida^{2,5}, debilitando tanto la inmunidad innata como la adquirida³.

Una explicación posible de ello es que el sistema inmune ha desarrollado la capacidad de autorregularse al alza o a la baja en diferentes condiciones, surgiendo así el concepto de “*carga alostática*”, es decir, el desgaste de nuestro cuerpo causado por la continua activación e inactivación de las respuestas fisiológicas a los estímulos estresantes^{2,5}. El sistema neuroendocrino y el sistema nervioso central están considerados los mediadores centrales de los procesos alostáticos, ya que juegan papeles esenciales en varios procesos adaptativos y fisiológicos⁷.

Psicopatología

El sistema endocrino sirve como una puerta central de entrada de las influencias psicológicas en la salud. Tanto la ansiedad como la depresión pueden activar el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)^{5,7}.

La IL6 es un estímulo potente de la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), un mecanismo que aumenta la actividad del eje HPA, produciendo elevación de niveles en plasma de hormona adrenocorticotropa (ACTH), seguido de un aumento en los niveles de cortisol ⁷.

Numerosos estudios han sugerido que una variedad de hormonas de respuesta a emociones (catecolaminas, ACTH, cortisol, hormona de crecimiento y prolactina) pueden impulsar cambios cuantitativos y cualitativos en la función inmune y que hay un feedback bidireccional entre los sistemas endocrino e inmune ^{5,7}. Por eso, las emociones negativas que desregulan la secreción de IL6 pueden producir alteraciones neuroendocrinas que tienen consecuencias inmunológicas ⁵.

Estrés y sistema inmune

Se podría decir que las emociones negativas, como la depresión o la ansiedad, pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones al alterar la respuesta inmune ^{4,5,7}. Las emociones negativas ^{4,7} y el estrés ⁴ también pueden contribuir a las infecciones prolongadas o retrasar la curación de heridas ^{4,5,7}.

El estrés deteriora la respuesta inmune frente a infecciones, incrementando el riesgo de contagio y la susceptibilidad a infección y disminuyendo la inmunocompetencia^{2,3}. Las personas más estresadas y ansiosas seroconvierten más tarde, por lo que podrían ser más lentos a la hora de desarrollar anticuerpos frente a otros patógenos, estando en mayor riesgo de enfermedades graves^{4,7}. En este sentido, un estudio demostró que los anticuerpos creados frente a un antígeno ingerido oralmente eran mayores en saliva en aquellos días en que los participantes estaban de buen humor y menores los días que estaban de peor humor⁷.

Personalidad y relaciones sociales

Las características de la personalidad y los estilos de afrontamiento reflejan las diferencias individuales en la evaluación y respuesta a estresores que podrían influir en la función inmune^{4,5,7}. Los estilos de afrontamiento asociados con la inmunidad alterada incluyen represión, negación, evitación y ocultación⁴. Se ha visto que producen un conteo alterado de leucocitos en sangre periférica y desregulación de la función inmune celular^{5,7}. La represión se asocia con recuentos bajos de monocitos, eosinófilos más altos, niveles más altos de glucosa en suero y más reacciones adversas a medicamentos. La negación se

ha relacionado con efectos protectores y con menos pensamientos intrusivos, menor cortisol y mayor proliferación de linfocitos⁴.

Claramente, la personalidad y el afrontamiento asociados es probable que tengan correlaciones inmunológicas con la emoción y el afecto, así como aquellos que influyen en las relaciones interpersonales. Así, la sinceridad es considerada como un factor asociado a los beneficios saludables de la psicoterapia y tiene consecuencias inmunológicas positivas⁴.

Actualmente, la PNI ha proporcionado muy pocas contribuciones clínicas, debido a su corto desarrollo, pero su potencial es muy amplio¹ y ayudará a entender la relación entre el funcionamiento psicológico y la salud⁷.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El síndrome del intestino irritable (SII) es una patología gastrointestinal caracterizada por dolor abdominal crónico y hábitos intestinales alterados en ausencia de una causa orgánica que lo justifique⁸⁻²⁷.

Es la patología gastrointestinal más comúnmente diagnosticada^{8,9} y constituye el 30% de las visitas al gastroenterólogo⁹. Es considerada como una patología resultante de la interacción de varios factores, aunque la fisiopatología del SII sigue siendo todavía incierta^{9,12,13,19,20}. Es un importante problema de salud pública, ya que puede ser incapacitante y constituye una importante carga socioeconómica, dada la falta de tratamientos efectivos¹⁷.

Clínica

Los síntomas pueden ser muy variados e incluyen molestias gastrointestinales y extraintestinales, si bien los síntomas guía son el dolor abdominal crónico y la alteración de los hábitos intestinales (diarrea, estreñimiento o ambos)^{8,11}.

Los pacientes pueden experimentar otros síntomas gastrointestinales, como el reflujo gastroesofágico, disfagia, saciedad precoz, otros síntomas dispépticos y náuseas⁸. También suelen aquejar hinchazón abdominal y aumento de la producción de gases, en forma de flatulencias o eructos⁸.

Los síntomas extraintestinales asociados son dismenorrea, dispareunia, urgencia urinaria y síntomas de fibromialgia. Una diarrea de gran volumen, la diarrea sanguinolenta, si es nocturna o la esteatorrea no están asociadas con SII y sugieren una causa orgánica⁸.

Los factores que desencadenan el inicio o la exacerbación de los síntomas del SII incluyen una gastroenteritis previa, intolerancia a ciertos alimentos, estrés crónico, diverticulitis y cirugía²⁷.

Diagnóstico

Los análisis de laboratorio de rutina son normales y la evaluación diagnóstica dependerá del síntoma predominante^{8,27}. Ante la ausencia de un marcador orgánico, se ha intentado estandarizar lo máximo posible el diagnóstico del SII usando criterios basados en los síntomas. Los más aceptados por la comunidad científica son los criterios Roma III (figura 1)²⁶. Se reconocen cuatro subtipos de SII: con predominio de estreñimiento (SII-E), predominio de diarrea (SII-D), mixto (SII-M) o indeterminado (SII-I)⁸.

Criterios diagnósticos de Roma III del síndrome del intestino irritable

Dolor o molestia* abdominal recurrente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses relacionado con 2 o más de los siguientes:
Mejoría con la defecación
Comienzo coincidente con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
Comienzo coincidente con un cambio en la consistencia de las deposiciones

*Como molestia se entiende una sensación desagradable que no se describe como dolor. En los estudios fisiopatológicos y en los ensayos clínicos, la frecuencia de dolor o molestia abdominal debe ser de al menos 2 días por semana durante el período de inclusión.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas, haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico.

Med Clin (Barc). 2007;128:335

Figura 1. Criterios diagnósticos Roma III²⁶

La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda basar el diagnóstico del SII en una historia y examen clínico congruentes con la condición resumida en los criterios de Roma y excluyendo, de una forma coste-efectiva, otras condiciones con presentaciones clínicas similares⁸, sobre todo la enfermedad celíaca^{9,27}.

Hay un subgrupo de pacientes que desarrolla un SII tras infecciones gastrointestinales, en general bacterianas, conocido como SII-postinfeccioso (SII-PI), que supone hasta el 30% de todo el SII⁸⁻¹⁰.

Tratamiento

Los tratamientos actuales se basan en los síntomas y las comorbilidades. Se han propuesto cambios en la dieta, con aumento del contenido de fibra y/o probióticos, cuando los síntomas son leves¹⁹. Para los síntomas moderados, se considera el empleo de antiespasmódicos (en caso de dolor), procinéticos (en caso de estreñimiento), o antibióticos (en caso de diarrea)^{19,27}. Los pacientes con síntomas graves pueden requerir psicofármacos¹⁹.

Es bien sabido que la eficacia de los fármacos para el SII es baja, siempre inferior al 50%. Por todo ello, el tratamiento del SII requiere una gestión compleja y multidisciplinaria, y es fundamental una buena relación médico-paciente y proporcionar un tratamiento individualizado¹⁹.

1. EL SISTEMA INMUNE EN SII

Diferentes estudios demuestran la activación del sistema inmune y signos inflamatorios crónicos de bajo grado como factores que contribuyen a la disfunción intestinal en pacientes con SII, en ausencia de signos macroscópicos de inflamación^{11,12,24}. Las biopsias de colon demuestran un aumento persistente del número de linfocitos T y macrófagos en la mucosa^{12,13}. Otros investigadores encuentran un aumento del número de mastocitos dentro de la mucosa y muscular propia del colon¹², que, después de la estimulación, se degranulan liberando IL-6 y IL-1 β , y compuestos como la histamina, triptasa, quimasa y proteasas¹³.

Todo esto tiene implicaciones para la función motora y sensorial gastrointestinal, ya que el colon es más susceptible a los efectos del estrés sobre la función nerviosa entérica cuando hay un ataque inflamatorio previo^{12,13}.

Citoquinas

Las citoquinas son proteínas producidas principalmente por los leucocitos que median la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa¹⁵. Las quimiocinas son citoquinas de bajo peso molecular que atraen leucocitos a los focos de infección y/o inflamación¹⁵.

Las citoquinas proinflamatorias son IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, IFN- γ y TNF- α , y las antiinflamatorias son IL-4 e IL-10¹⁵. La activación crónica y persistente de linfocitos Th da lugar a su diferenciación en linfocitos Th1 o Th2¹⁵. Los linfocitos Th1 secretan, principalmente, IFN- γ , IL-2 y TNF- β y los linfocitos Th2 secretan, predominantemente, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13¹⁵.

La respuesta Th1 promueve la inmunidad celular, estimulando los linfocitos T CD8 +, células NK y macrófagos, así como el óxido nítrico y otros mediadores inflamatorios que conducen a respuestas inflamatorias crónicas de tipo retardado, mientras que la respuesta Th2 promueve la inmunidad humoral, estimulando eosinófilos, mastocitos y linfocitos B¹⁵.

Los estudios que miden los niveles de citoquinas proinflamatorias apoyan el papel de la activación del sistema inmune en la patogenia del SII, puesto que causan alteraciones neuroendocrinas y conductuales y, por tanto, síntomas^{1,3,12}. A nivel sanguíneo, parece existir una concentración elevada de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) y disminuida de citoquinas antiinflamatorias (IL-10), en pacientes con SII^{9,12,13,15,16}.

Asimismo, se piensa que los distintos subgrupos de pacientes con SII podrían presentar un perfil de citoquinas en sangre diferente¹⁵. Liebrechts et al.¹⁵ observaron mayores niveles de TNF- α e IL-6 en pacientes con SII-D y SII-PI, y mayores niveles de IL-1 β en pacientes con SII-D y SII-E.

Por otra parte, se encontraron niveles en sangre más altos de TNF- α , IL-6 e IL-1 β en los pacientes con síntomas más graves^{15,24}, lo que implica que las citoquinas tienen un efecto directo en la sensación visceral¹². A nivel intestinal, sin embargo, no se han detectado, hasta ahora, niveles elevados de citoquinas^{24,25}.

Liebregts et al. estudian también la relación entre niveles de citoquinas, los síntomas y la morbilidad psiquiátrica^{15,24}. Esta relación es de vital importancia para fundamentar el papel de la inflamación en la patogenia del SII²⁴. La liberación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y niveles basales anormales de citoquinas proinflamatorias TNF α , IL-1 β e IL-6 están ligados a la presentación clínica del SII, lo que implica a las citoquinas inflamatorias en la aparición de los síntomas del SII^{12,24}.

En los pacientes con SII se observa una disminución en los niveles basales de IL-10 y en la ratio IL-10/IL-12, así como un aumento de niveles de la IL-12^{15,22}. Curiosamente, las mujeres con SII presentan altos niveles de TNF α y los hombres con SII presentan niveles circulantes de IL-10 más bajos en comparación con controles¹¹.

La depresión, el estrés físico y psicológico y las emociones negativas potencian la producción de las citoquinas proinflamatorias, sobre todo la IL-6^{6,7}, proporcionando una conexión directa entre las emociones y la salud⁷.

Las citoquinas antiinflamatorias, tales como IL-10 y TGF β , parecen estar disminuidas en biopsias colónicas y rectales de pacientes con SII¹³.

En distintas investigaciones, se ha encontrado un desequilibrio en la regulación genética de la secreción de citoquinas que favorecería la actividad inflamatoria, en virtud de una excesiva producción de citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF α) y una baja secreción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10)^{11,12,22,24}. Cuando se estudian los genotipos para la producción alta o baja de IL-10, los pacientes con SII tienen menos probabilidades que los controles de tener el genotipo para alta producción de IL-10, con una pérdida de sus propiedades anti-inflamatorias^{12,22,24}.

Por lo tanto, la hipótesis es que los pacientes con SII se caracterizan por una respuesta inmune celular aumentada con una mayor producción de citoquinas proinflamatorias en comparación con los controles sanos²⁴.

Efectos neuromoduladores de las citoquinas inflamatorias

Las citoquinas IL-6, IL-1 β y TNF α han demostrado tener efectos neuromoduladores, estimulando neuronas secretoras de la submucosa¹³. Además, la IL-6 tiene un papel potencial en la diarrea secretora neurogénica, ya que atenúa la inhibición presináptica de la liberación de noradrenalina,

liberando de esta manera el freno simpático, que contribuye aún más a un estado pro-secretor¹³.

Los referidos cambios en el perfil de las citoquinas a nivel de los diferentes tejidos de la pared intestinal pueden promover cambios en la secreción, contractilidad, absorción, permeabilidad, motilidad y sensibilidad viscerales, que pueden ocasionar los síntomas del SII, particularmente en SII-D^{11,13}.

Alteraciones en la inmunidad innata

- *Mastocitos*

Los mastocitos contienen gránulos que se liberan sobre todo en respuestas de tipo alérgico y son muy estudiadas en el SII²⁵. Cuando se activan, secretan una mezcla compleja de mediadores inflamatorios (proteasas, prostaglandinas, histamina y citoquinas), muchos de los cuales modulan la actividad nerviosa intestinal²⁵. Los pacientes con SII tienen aumentadas las concentraciones séricas de IL-8, una quimiocina responsable de la atracción de los mastocitos y granulocitos²⁵. Los mastocitos están muy próximos a las terminaciones nerviosas del colon, íleon terminal, y yeyuno en pacientes con SII, un hallazgo que se correlaciona directamente con la gravedad y la frecuencia del dolor visceral^{9,10,13,15,25,26}. Los niveles de IgE están típicamente inalterados en pacientes con SII²⁵.

Alteraciones en inmunidad adaptativa

- *Linfocitos T*

El número total de linfocitos T no se altera en el SII, pero sí que hay un mayor número de ellos dentro de la pared gastrointestinal²⁵. Este aumento se correlaciona con los síntomas relacionados con la motilidad en el colon descendente, pero no en el recto-sigma²⁵. Hay una divergencia considerable con respecto al perfil de citoquinas en sangre en el SII: en algunos pacientes existe un fenotipo predominante tipo TH1 (\uparrow TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL -6, y \downarrow IL-10), mientras que otros pacientes tienen un fenotipo TH 2 predominante de tipo alérgico (\uparrow IL-5, IL-10, IL-13, y \downarrow TNF- α)²⁵.

La β 7 integrina es un marcador expresado en las células T activadas que media en la migración de los linfocitos T a la mucosa intestinal¹⁵. Se han encontrado niveles normales de linfocitos totales en la circulación periférica de los pacientes con SII¹⁵. Sin embargo, en el estudio de los marcadores de linfocitos T, se observó una mayor frecuencia de CD4+ y CD8+ en la sangre periférica que expresan la integrina β 7 en pacientes con SII¹⁵.

Por otra parte, se ha encontrado un elevado número de linfocitos intraepiteliales (LIE) en el colon ascendente, transversal, colon descendente y recto de los

pacientes con SII¹⁵. También se detecta un número elevado en el recto de los pacientes con SII-PI y en el yeyuno de pacientes con SII-D¹⁵.

Se ha descrito aumento en CD3+ y CD25+ en la lámina propia (LP) de colon ascendente, transverso y descendente en pacientes con SII, así como un aumento de células CD4+ y CD8+ en la LP del colon descendente y CD8+ en el colon ascendente¹⁵. Todos estos hallazgos, junto con el aumento de los linfocitos T en sangre que expresan la integrina $\beta 7$, parecen indicar que los pacientes con SII tienen una mayor proporción de células T que migran al intestino¹⁵.

- *Linfocitos B*

Los linfocitos B circulantes son también más propensos a expresar la integrina $\beta 7$ en pacientes con SII²⁵. El papel principal de estos linfocitos es producir anticuerpos (inmunoglobulinas) contra antígenos, y los linfocitos B IgG positivos se incrementan en la sangre de los pacientes con SII²⁵.

La barrera epitelial

Estudios moleculares detallados de la barrera epitelial indican que la expresión y la distribución de las proteínas de unión estrecha se alteran sustancialmente en pacientes con SII, y se ha demostrado que la alteración de la permeabilidad intestinal se correlaciona con el dolor y/o hábito intestinal²⁵.

La permeabilidad de la capa epitelial es un factor importante en la activación inmune en SII^{13,25,27}. De hecho, algunos pacientes con SII tienen una permeabilidad intestinal aumentada, debida probablemente a la degradación de proteínas de unión^{13,25}. La ruptura de la barrera de la mucosa por la secreción alterada de citoquinas proinflamatorias puede proporcionar el acceso de proteínas extrañas, iniciando así una respuesta inmunológica en las capas de músculo gastrointestinal que lleva a cambios en la función intestinal^{13,25}.

Por lo tanto, el aumento de permeabilidad de la barrera de la mucosa y el inicio consecuente de una respuesta inmune puede contribuir al aumento de la hipersensibilidad visceral en los pacientes con SII¹³.

Efectos del estrés en el sistema inmune

Los estresantes agudos provocan cambios inmunológicos transitorios^{4,7}, característicamente aumentos en la actividad de las células NK y linfocitos T CD8 + y disminuye el número de células B^{4,13}, en contraste con los estresantes crónicos, que producen descensos en el número de linfocitos y en la secreción de glucocorticoides, aunque ambos estresantes aumentan la secreción de citoquinas proinflamatorias^{7,13}.

La inflamación crónica, resultante de la secreción perpetuada en el tiempo de citoquinas proinflamatorias, ha sido considerada como un mecanismo biológico clave que podría contribuir al empeoramiento de la función física llevando a un estado de fragilidad, discapacidad e incluso la muerte^{4,5,7}.

Un creciente cuerpo de investigación ha encontrado que los afectos negativos y las emociones están asociados con la desregulación inmunológica^{5,19} y la producción aumentada de citoquinas proinflamatorias, si se perpetúan en el tiempo^{4,7,19}.

Los enlaces directos anatómicos y funcionales entre el sistema nervioso central (SNC) y sistema inmune proporcionan una vía biológica mediante el cual los afectos, las emociones y los trastornos psicológicos pueden influir en la inmunidad¹⁹. El estado de ánimo depresivo y el estrés se han relacionado con un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios^{19,24} con cambios en los sistemas neuroendocrinos y neurotransmisores¹⁹.

La liberación de citoquinas proinflamatorias activa el eje HPA pudiendo modular los síntomas psicológicos, aunque la relación observada entre los niveles de citoquinas y la comorbilidad psiquiátrica no indica la dirección de esta asociación²⁴.

Inflamación de bajo grado

En condiciones fisiológicas, el intestino está en un estado crónico de inflamación, con un equilibrio entre los microbios comensales y el sistema inmunológico¹⁹. Esta inflamación se detecta en todos los subtipos de SII¹⁹. Los mediadores inflamatorios, incluyendo citoquinas, prostaglandinas, bradiquininas, factores de crecimiento nervioso, adenosina, y la serotonina son todas las sustancias que participan en la hipersensibilidad visceral, alteraciones en la motilidad, aumento de la secreción intestinal y que, posiblemente, contribuyen a la diarrea¹⁹.

Diferentes estudios han demostrado un aumento de los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 en los pacientes con SII, mientras que la presencia de comorbilidad extraintestinal se asocia con aumento de los niveles de IL-1 β y de TNF α ¹⁹. Un reciente estudio de la correlación entre el estado de ansiedad-depresión y citoquinas en una muestra de pacientes con SII-D ha demostrado que aquellos que cursan con ansiedad/depresión comórbida tienen niveles elevados de IL-1, y disminuidos los niveles de IL 10 (citoquina antiinflamatoria), en comparación con los controles¹⁹. Esto resulta en un desequilibrio de las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que puede conducir a la agravación del SII¹⁹.

La presencia de inflamación de bajo grado en la LP de la mucosa intestinal de algunos pacientes viene dada por un incremento en el número de LIE,

mastocitos y células enterocromafines, siendo más frecuente en pacientes con SII-D que con SII-E y SII-M^{10,19}. Estas células secretan mediadores (óxido nítrico, histamina y proteasas) capaces de estimular el sistema nervioso entérico, produciendo una respuesta motora y visceral anormal en el intestino⁹.

El incremento de células enterocromafines en la mucosa intestinal puede tener importancia fisiopatológica, ya que estas células constituyen la fuente principal de almacenamiento de serotonina (5-HT) en el organismo, y los pacientes con SII presentan incremento en la liberación de 5-HT¹⁰. El efecto procinético y secretorio de la 5-HT podría estar relacionado con la presencia de diarrea en el SII-D¹⁰.

2. PSICOPATOLOGÍA

La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en pacientes con SII es alta, aunque se cree que sólo ocurre en algunos subconjuntos de pacientes, que muestran hiperatención a sensaciones somáticas y tienen un umbral de dolor más bajo¹⁹. Ninguna patología psiquiátrica específica se ha asociado con SII, si bien los trastornos del estado de ánimo, ansiedad y trastornos somatomorfos han sido las condiciones más frecuentemente diagnosticadas¹⁹.

La comorbilidad entre el SII y los trastornos psiquiátricos parece ser bidireccional¹⁹. La tasa de prevalencia del SII es particularmente elevada en los pacientes diagnosticados con depresión, que también son más propensos a quejarse de síntomas de debilidad y síntomas gastrointestinales relacionados con el estrés¹⁹. Además, aproximadamente en la mitad de los pacientes, la enfermedad psiquiátrica precede a la aparición de SII¹⁹.

El modelo biopsicosocial del SII asume que los factores psicosociales, interactuando con mecanismos biológicos, pueden inducir y agravar los síntomas de SII, influir en la calidad de vida y afectar a la capacidad de respuesta al tratamiento y el resultado¹⁹. Sin embargo, no está claro cuáles de los factores psicológicos pueden explicar estos resultados¹⁹.

Además de las influencias directas de los estados psicológicos en la función fisiológica, los individuos estresados son más propensos a una peor calidad del sueño, mayor abuso de alcohol y/o drogas, peor nutrición, menor ejercicio, y estos comportamientos tienen consecuencias cardiovasculares, inmunológicas y endocrinológicas^{5,7,27}.

Ansiedad y depresión

Desde hace tiempo, se conoce la asociación de un trauma físico y/o sexual y el desarrollo futuro de los trastornos funcionales como SII¹². Hay una excelente evidencia de que la depresión y la ansiedad potencian la producción de

citoquinas proinflamatorias, un hallazgo importante relacionado con la morbimortalidad asociada a trastornos depresivos y ansiosos⁵.

En los pacientes con SII hay una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, particularmente ansiedad^{11,13}. A pesar de la discrepancia de los resultados, las personas depresivas presentan, en conjunto, un aumento del número de leucocitos sanguíneos (principalmente neutrófilos), un descenso del número de linfocitos, sobre todo T CD8+, y de la inmunidad celular (menor actividad de las células NK y menor proliferación linfocitaria)¹.

Otros trastornos psiquiátricos observados en pacientes con SII son trastorno de somatización y de pánico, fobia y dificultades de adaptación¹². Respecto a estos trastornos, se sabe que la alteración de la microbiota intestinal puede ocasionar un comportamiento de tipo ansioso¹¹.

Por otro lado, se ha demostrado que el estrés psicológico y la ansiedad pueden ocasionar un aumento significativo de la liberación de citoquinas proinflamatorias, existiendo una relación directa significativa entre el TNF α y la ansiedad^{11,12}. A su vez, algunos estudios han asociado la depresión con la aparición de un infiltrado inflamatorio de mastocitos en la mucosa colónica en pacientes con SII¹¹. Todo esto parece indicar que los factores psicológicos pueden estar unidos causalmente al desarrollo de los síntomas del SII¹¹.

Factores psicosociales

Los factores psicosociales podrían también influir en la expresión del SII⁹. Una hipótesis que implica el papel del estrés en el SII se basa en el factor liberador de la corticotropina (CRF), un péptido secretado por el núcleo paraventricular y cuya liberación se regula por la amígdala, que es parte del sistema límbico¹³, y que es considerado el mediador principal de la respuesta al estrés⁹. Se plantea que el exceso de actividad del CRF en el cerebro y su receptor podría contribuir a una mayor ansiedad y depresión⁹. En este sentido, la administración intravenosa de dicho factor aumenta el dolor abdominal y la motilidad colónica en pacientes con SII en un nivel superior que en los controles⁹.

Personalidad y relaciones sociales

El soporte proporcionado por las relaciones sociales puede servir como un amortiguador, tanto de estresantes agudos como crónicos, protegiendo de la desregulación inmune⁷. Un nivel bajo de soporte social se ha asociado a peor función inmune y peor actividad de las células NK. El estrés y las relaciones personales escasas o pobres parecen asociarse a una regulación a la baja de la inmunidad⁷, siendo el aislamiento social un factor de riesgo importante de morbimortalidad⁵.

Los individuos que exhiben comportamientos más hostiles o negativos muestran mayores descensos en la función inmune^{4,5}. El enlace entre las

relaciones personales y la función inmune es uno de los mayores hallazgos en el PNI^{4,5}.

La pérdida de un ser querido está asociado a un empeoramiento transitorio de la función inmune⁷. Aunque las buenas relaciones personales promueven un alto nivel de células NK y están asociadas con mejor funcionamiento del sistema inmune, las relaciones cercanas que son crónicamente estresantes o discordantes⁷ pueden provocar depresión y otras emociones negativas, así como desregulación inmune y endocrina persistente⁵, que puede persistir durante mucho tiempo⁷.

Las evidencias de la PNI confirman que las relaciones personales estrechas o la personalidad y las formas de afrontar situaciones positivas podrían potenciar la salud, en parte, a través de su impacto positivo en la regulación inmune y endocrina⁵.

Epigenética

Una creciente línea de investigación está convergiendo en la epigenética, el estudio de los cambios heredables en la expresión génica que se producen sin cambios en la secuencia del ADN¹⁹. Los mecanismos epigenéticos pueden cambiar la función del genoma bajo la influencia exógena¹⁹.

Desde un punto de vista epigenético, los factores ambientales y las experiencias tempranas de la vida se asocian con diferentes resultados en la salud a lo largo de toda la vida y las vías de comportamiento¹⁹.

En los seres humanos, el maltrato infantil se asocia significativamente con problemas psicopatológicos en la vida adulta¹⁹. Por otra parte, los estados emocionales maternos, como ansiedad, trastornos psicológicos y depresión, están asociados con la salud del niño, y los problemas de funcionamiento de los padres, como dar poco cariño y afecto, mal apoyo emocional y conflictos, se asocian con un peor bienestar físico de los niños y mayor incidencia de enfermedades crónicas¹⁹.

3. MICROBIOTA

La microbiota gastrointestinal es un ecosistema microbiano formado por billones de bacterias comensales²⁵ que desempeña un papel clave en el mantenimiento de las funciones fisiológicas del organismo, tales como la digestión, metabolismo, trofismo, función de barrera contra los agentes patógenos y el desarrollo de la mucosa y los sistemas inmunes^{19,23}.

La relación entre el huésped y el microbio es inmunológicamente compleja y, en condiciones normales, las cepas beneficiosas están en equilibrio con las que son perjudiciales para la salud^{23,25}. Cualquier interrupción en esta

homeostasis produce el predominio de especies patógenas sobre la microbiota intestinal normal^{23,25}.

En el SII, estas bacterias comensales producen los antígenos que desencadenan la activación inmune, pudiendo acceder e interactuar con el sistema inmune submucoso debido a un aumento de la permeabilidad intestinal, sobretodo en pacientes con SII-D^{11,18}. La composición de la microbiota intestinal en pacientes con SII está alterada (disbiosis), lo cual facilita la adhesión de patógenos entéricos en el intestino de estos pacientes¹⁰⁻¹³ y esta composición varía según el síntoma predominante^{9,23}.

Los pacientes con SII tienen una población disminuida o ausente de Bifidobacterias, Lactobacillus y Collinsella^{12,23} y un aumento de los estreptococos, coliformes y especies de Clostridium^{9,11-13,19}. De este modo, es posible que pacientes con SII-D se beneficien de ciertos probióticos que influyen en la composición y el metabolismo de esta microbiota⁹. Sin embargo, debido a la heterogeneidad del SII y al empleo de diferentes métodos para el estudio de la microbiota intestinal, no es posible aún establecer una composición microbiana característica presente en todos los pacientes con SII¹⁰.

En algunos estudios^{12,22}, se ha comprobado que el tratamiento con ciertos probióticos modifica la relación entre citoquinas pro-inflamatorias (IL-12) y anti-inflamatorias (IL-10), elevada en pacientes con SII-D, al disminuir las primeras y aumentar las segundas, lo que se asocia a una mejoría de los síntomas¹².

La traducción de un estímulo luminal en una respuesta inmunológica implica la comunicación entre microbiota y el sistema inmune¹². La capacidad de las células dendríticas del intestino para reconocer y responder de una manera altamente específica a diferentes bacterias ha dado pie a proponerse como uno de los objetivos de las terapias con probióticos¹². Parece que las bacterias comensales pueden ayudar a mantener un equilibrio antiinflamatorio entre IL-12 e IL-10 y que la interrupción de dicho equilibrio induce la inflamación^{12,22}.

Destacar que existen otros factores que influyen en la microbiota de estos pacientes, como el tipo de dieta (FODMAPS: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, cuyo uso se desaconseja en los pacientes con SII, hecho que mejora habitualmente la sintomatología) y el uso de antibióticos, que pueden aumentar aún más la disbiosis y la diarrea de los pacientes con SII^{10,13}. (Figura 2)

En el futuro, los sofisticados análisis de metagenómica y la base de datos de genes rRNA 16S permitirán una mayor caracterización y diagnóstico de la microbiota GI en el SII^{12,23}.

Eje cerebro-intestino

El sistema nervioso central y las bacterias comensales del intestino tienen una comunicación bidireccional llamada eje cerebro-intestino^{11,13,19}, que contribuye al mantenimiento de la estabilidad en la microbiota intestinal y modula algunas funciones cerebrales y de la conducta. Bienenstock y Collins afirman que la microbiota intestinal puede modular también la función del sistema nervioso entérico (SNE) e influir en la percepción del dolor por mecanismos que implican al sistema inmune: las vías inmune y nerviosa están íntimamente implicadas en la percepción del dolor visceral y la microbiota intestinal puede modularla^{11,13,19}.

Existen anomalías motoras del tracto gastrointestinal detectables en algunos pacientes con SII, como el aumento de la frecuencia e irregularidad de contracciones lumbales, prolongación del tiempo de tránsito en SII-E y una respuesta motora exagerada a la ingesta de comida en SII –D^{9,27}.

Gracias a la acumulación de pruebas a partir de estudios de imágenes cerebrales por Resonancia Magnética funcional¹³, se ha visto que el procesamiento neuronal de los estímulos viscerales está alterado en el SII¹⁷. En conjunto, estos resultados apoyan que, además de bajos umbrales de dolor mostrados por una gran cantidad de pacientes (hipersensibilidad visceral), la percepción del dolor parece estar alterada en SII¹⁷.

Múltiples estudios plantean que los pacientes con SII tienen cambios cualitativos en la microbiota colónica, y hay pacientes que pueden desarrollar una proliferación de especies bacterianas que producen más gas, específicamente metano^{10,23}. La presencia de esta flora metanogénica se ha asociado con un tránsito colónico más lento, hiposensibilidad rectal y alteraciones de la motilidad intestinal^{10,23}.

Los cambios de la microbiota influyen sobre la sensibilidad visceral y la motilidad gastrointestinal, especialmente a nivel antroduodenal y colorrectal. En cuanto a las alteraciones sensoriales, los estudios han mostrado que algunos pacientes con SII y disbiosis desarrollan hipersensibilidad rectal, uno de los hallazgos fisiopatológicos más característicos del SII^{10,13}.

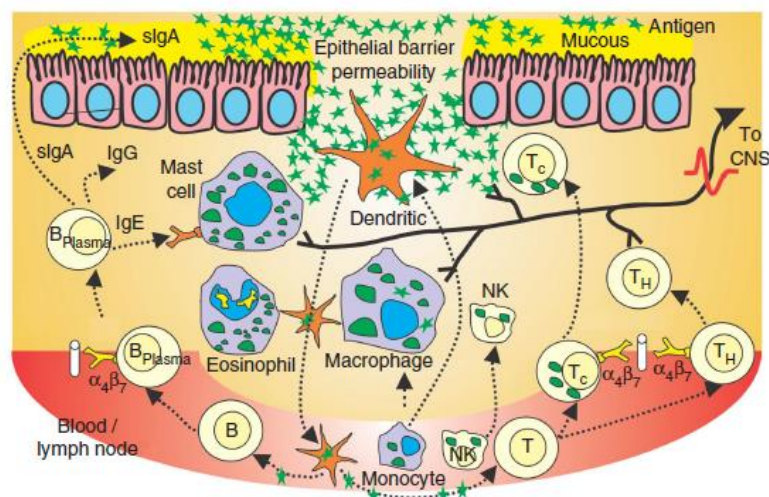


Figura 2. Alteraciones en el sistema inmune gastrointestinal en el SII¹². La defensa inespecífica es promovida por el mucus, la barrera epitelial y las células de la inmunidad innata, incluyendo macrófagos, células dendríticas, NK, mastocitos y eosinófilos. La defensa específica está mediada por respuestas de la inmunidad celular (linfocitos T) o humoral (linfocitos B) dirigidas contra la exposición repetida de un antígeno específico. Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos que fagocitan material antigénico en el lugar de infección y viajan a nódulos linfáticos donde presentan el antígeno a los linfocitos T, por lo que son mediadores clave entre la respuesta innata y la adaptativa. La exposición repetida a un antígeno activa la respuesta adaptativa de linfocitos B y T en nódulos linfáticos. Los nervios intestinales están regulados por mediadores de antígenos secretados por un número diferente de células inmunes. CNS= sistema nervioso central

Sobrecrecimiento bacteriano (SCB)

Algunos investigadores proponen la existencia de un sobrecrecimiento bacteriano, es decir, la presencia de un número anormalmente alto de bacterias en el intestino delgado como causa del SII, ya que se han observado resultados anormales en las pruebas de aliento de lactulosa o de hidrógeno espirado en pacientes con SII, con mejoría de los síntomas tras la toma de antibióticos^{10,12,19}. Sin embargo, no hay evidencias suficientes para recomendar el uso rutinario de estas pruebas para diagnosticar un posible SCB en SII^{10,12,19}.

Se ha propuesto que las alteraciones en la microbiota o SCB en el intestino delgado pueden incrementar la permeabilidad intestinal y activar los mecanismos inmunológicos de la submucosa, lo que llevaría a una inflamación de bajo grado¹⁰. Es más, los mediadores de esta activación inmunológica podrían estimular las terminales del sistema nervioso entérico y el sistema nervioso autónomo, desencadenando las alteraciones de la motilidad y sensibilidad visceral del SII¹⁰. No está claro si la hipersensibilidad intestinal está mediada por el sistema nervioso entérico, por el sistema nervioso central o ambos⁹.

SII-postinfeccioso (SII-PI)

La incidencia de este subgrupo de SII es del 10% y la prevalencia varía del 3 al 17%, según la región geográfica, siendo mayor si se valora en un tiempo cercano al brote infeccioso (3 meses)¹⁰.

Las bacterias más frecuentemente identificadas han sido E. coli, Campylobacter, Shigella y Salmonella^{9,10}. Aunque la etiología bacteriana ha sido la más estudiada, se cree que algunos virus, como Norovirus, y parásitos, como Giardia, también pueden estar relacionados con el SII-PI. Así mismo, la probabilidad de desarrollar un SII es 6 veces mayor en sujetos expuestos a una infección gastrointestinal que en sujetos no expuestos¹⁰. Factores de riesgo de desarrollar SII-PI incluyen: jóvenes, fiebre prolongada⁹, mujeres¹⁰, ansiedad y depresión asociadas, y la intensidad y duración de la infección inicial^{9,10}, entre otros.

4. LÍNEAS TERAPÉUTICAS

En el marco del modelo biopsicosocial de SII, y teniendo en cuenta la comunicación bidireccional cerebro-intestino, se pueden utilizar tratamientos de acción central, psicofarmacológicos o psicológicos, para reducir el impacto de los síntomas gastrointestinales¹⁹.

Psicofármacos

Los psicofármacos, fundamentalmente antidepresivos, se prescriben comúnmente en el SII¹⁹.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) han demostrado eficacia en la modulación de la percepción del dolor a través de mecanismos reguladores centrales¹⁹.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina parecen mejorar el dolor abdominal en algunos pacientes con SII, aunque su efecto antinociceptivo es cuestionable¹⁹. Aparte, aunque pueden tener un efecto procinético, al aumentar la disponibilidad intestinal de serotonina, con el consiguiente aumento de la motilidad, pueden también contribuir a mejorar la diarrea, por su efecto anticolinérgico asociado¹⁹.

El empleo de los ansiolíticos, principalmente benzodiazepinas (BZD), en el tratamiento del SII necesita más evaluación, por el riesgo de la tolerancia, el potencial de dependencia, y el rebote al retirarlas¹⁹.

Psicoterapia

Se ha evaluado el efecto de diversas técnicas psicoterápicas, como la terapia cognitivo conductual, psicoterapia interpersonal, la hipnoterapia, la relajación y manejo del estrés en el SII, pero no hay prueba de que sean superiores a placebo o de que sus efectos se mantengan a largo plazo¹⁹.

Antibióticos en el SII

La existencia de SII-PI, los cambios en la microbiota y la asociación con SCB en el SII han justificado el uso de antibióticos en el tratamiento del SII^{10,22}.

El antibiótico más estudiado en el SII ha sido la rifaximina, un análogo de la rifamicina con poca absorción gastrointestinal¹⁰, que ha demostrado cierta mejoría, sobre todo en paciente SII-D²⁵. Posee actividad de amplio espectro contra enteropatógenos Gram positivos y Gram negativos, aerobios y anaerobios^{10,25}. En ciclos cortos, ha demostrado ser efectiva, mejorando los síntomas globales y la distensión abdominal en SII, así como la consistencia de las evacuaciones durante el tratamiento y hasta 10 semanas después de finalizarlo¹⁰.

Probióticos en el SII

La manipulación del ecosistema microbiano con probióticos, preparados para restablecer el “equilibrio saludable comensal”, puede dar lugar a un alivio de los síntomas^{13,23,25}. Se ha demostrado que determinados probióticos modulan la respuesta inmune en SII, a través de varios efectos^{13,22}:

- Inhiben las citoquinas proinflamatorias.
- Mantienen la integridad de la barrera intestinal.
- Impiden la adhesión de patógenos entéricos a la pared del tracto gastrointestinal (GI).

En estudios recientes a largo plazo no han detectado una mejoría de los síntomas¹³. Hay estudios que demuestran que preparaciones de Bifidobacterias y Lactobacilos pueden modular la función inmune y mejorar los síntomas del SII^{12,22,25}.

5. VÍAS NEURONALES

Disfunción autonómica

Se ha descrito una hiperfunción relativa del Sistema Nervioso Simpático(SNS) junto con una hipofunción relativa del Sistema Nervioso Parasimpático (SNP) (bajo tono vagal) en los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, así como en pacientes con SII ^{13,19}. El SNS en el intestino es inhibitorio, por lo que ralentiza el tránsito GI y la secreción, mientras que el SNP es excitatorio y también media en la liberación de 5-HT en las células enterocromafines¹⁹.

Los últimos estudios sugieren la existencia de una disfunción autonómica en el SII y han mostrado correlaciones con los síntomas¹³. La baja actividad vagal puede conducir a la reducción de la motilidad y de las contracciones intestinales y, consecuentemente, al estreñimiento, mientras que la alta actividad vagal puede dar lugar a un aumento de las contracciones peristálticas y a la diarrea¹³. El equilibrio simpático-vagal se ha visto alterado en pacientes con SII en comparación con controles sanos¹³. Dada la estrecha asociación

entre el eje del estrés y el SNA, el aumento del tono SNS en el estreñimiento puede deberse al aumento de expresión de CRF¹³.

Hipersensibilidad visceral

La hipervigilancia puede justificar la hipersensibilidad visceral como parte de la patogenia del SII. Dorn et al. investigaron la contribución de la hipervigilancia en el SII^{12,19}. Como se preveía, los pacientes con SII tuvieron menores umbrales de dolor y urgencia al compararlos con controles sanos y una mayor tendencia a manifestar dolor¹². También se vio que la mayor sensibilidad del colon de pacientes con SII estaba causada por factores psicológicos, más que por factores fisiológicos¹².

Se han propuesto varias teorías neuronales para explicar este aumento de sensibilidad, incluyendo la sensibilización de las vías aferentes primarias, aumento de la actividad endógena del dolor y la reducción de la inhibición del dolor endógeno¹³. Los pacientes con SII tienen niveles significativamente elevados de ansiedad, sensibilidad interpersonal, depresión, hostilidad y somatización, efectos que pueden tener un impacto en la percepción del dolor¹³.

Algunos estudios sugieren la existencia de una modulación visceral del dolor por el estrés: los umbrales de dolor visceral durante estrés físico o psicológico son menores en los pacientes con SII¹².

Las últimas investigaciones corroboran la fuerte influencia de los afectos negativos, los procesos cognitivos, excitación, y acondicionamiento sobre la hipersensibilidad visceral¹⁹. La depresión, la ansiedad, el estrés y la anticipación, pueden aumentar la percepción del dolor visceral, mientras que la relajación y distracción pueden disminuirlo¹⁹. Los patrones de motilidad intestinal están alterados, con un mayor reflejo gastrocólico, alteración del vaciado gástrico, y las contracciones del intestino delgado tras eventos estresantes están presentes en la mayoría de los pacientes con SII¹⁹.

Papel de la serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que tiene un papel predominante en la fisiopatología del SII, concretamente en el eje cerebro-intestino, a través de una variedad de acciones ejercidas a nivel del sistema nervioso central y sistema nervioso entérico^{11,18,20}.

En el intestino, regula la secreción, motilidad y sensibilidad. En el sistema nervioso central, modula el estado de ánimo, la cognición y el sueño¹¹. La mayor parte de la serotonina (95%) en el organismo se encuentra en el tracto gastrointestinal (segundo cerebro)¹¹. Una reducción en el transporte de serotonina produce una alteración en el consumo intracelular y la degradación en las células epiteliales del intestino, con un aumento consecuente de la

disponibilidad de este neurotransmisor en la mucosa intestinal, con lo que aumenta enormemente la cantidad de serotonina disponible para sus receptores específicos¹¹.

Los estudios han demostrado que los pacientes con SII tienen bajas concentraciones de serotonina a nivel central¹¹. En este sentido, la función de transporte de la serotonina está reducida en los pacientes con SII, posiblemente como resultado de la producción aumentada de IFN γ , que induce la enzima indolamina 2-3 dioxigenasa (IDO), que metaboliza el triptófano en serotonina¹¹. Se han detectado niveles plasmáticos elevados de 5-HT en pacientes con SII-D, mientras que en pacientes con SII-E los niveles de 5-HT son relativamente bajos²⁰.

Los niveles de triptófano, precursor de la serotonina, están muy disminuidos en pacientes con síntomas graves del SII, en comparación con aquellos con síntomas leves y los controles¹¹. Los primeros tienen más del doble de probabilidades de sufrir depresión o ansiedad que los pacientes con síntomas de SII más leves¹¹. Esto parece ser debido a un peor funcionamiento serotoninérgico en este síndrome¹¹.

La disfunción del sistema nervioso central o periférico serotoninérgico puede ser un posible vínculo entre el SII y su alta comorbilidad con trastornos psiquiátricos, en los que una deficiencia de serotonina a nivel central parece jugar un papel esencial^{11,20}.

6. VÍAS ENDOCRINAS

El CRF es una hormona vital de estrés que activa el eje HPA en reacción a una serie de factores de estrés físico y psicológico, lo cual se traduce en mayores niveles de ACTH y cortisol en pacientes con SII en comparación con sujetos sanos¹³. CRF ejerce sus efectos biológicos a través de la activación de los receptores CRF1 y CRF2 (CRFR1 y CRFR2)¹³. CRFR1 es frecuente en regiones del cerebro asociadas con la afectividad, el estrés y lo nociceptivo, incluyendo el núcleo postero-ventral, el locus ceruleus y la amígdala¹³.

Aunque gran parte de la influencia del CRF en la función gastrointestinal está mediada de forma central, la presencia de ligandos de CRF y sus receptores en el colon sugiere que la activación órgano-específica de estos receptores también puede ser importante para los cambios inducidos por el estrés en la función intestinal¹³. CRFR1 se expresa en las neuronas entéricas y en la capa de la mucosa¹³.

A diferencia de los aumentos mediados por CRFR1 en la actividad contráctil gastrointestinal, la estimulación de CRFR2 produce la inhibición de la motilidad gastrointestinal y contribuye a la disfunción en la permeabilidad colónica inducida por el estrés¹³. La activación de CRFR1 y CRFR2 produce un aumento de permeabilidad e inflamación del colon¹³.

La fisiopatología de la exacerbación de los síntomas del SII inducida por el estrés puede ser debida a la hipersecreción central de CRF¹³. Además, el estrés aumenta la permeabilidad intestinal y la hipersensibilidad visceral, causando alteraciones en la motilidad gastrointestinal que conducen a la activación de los mastocitos, ocasionando la liberación de varios mediadores pro-inflamatorios¹³.

Williams et al. ilustran que el estrés aumenta la velocidad de tránsito del intestino grueso y estimula la defecación, asociándose con la activación (mediada por CRF) de los mastocitos de la mucosa¹³. Estos estudios demuestran que el eje cerebro-intestino de pacientes con SII tiene una respuesta magnificada al CRF¹³. Por ello, las moléculas de señalización del CRF se han propuesto como diana potencial del tratamiento del SII¹³. Sin embargo, hasta la fecha, no hay estudios clínicos alentadores en este sentido¹³.

7. CONVERGENCIA DE VIAS

Las interacciones complejas entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune son probablemente la base de la heterogeneidad de los síntomas en el SII (figura 3)¹³. Un factor de estrés, que precede a los síntomas, provoca respuestas del sistema inmune y de estrés¹³.

Los pacientes con SII son más sensibles a este estrés y exhiben un alto número de mastocitos en la mucosa del colon¹³. Además, presentan una regulación inmunológica al alza, así como un eje HPA hiperestimulado por CRF, que está relacionado con la elevación de los niveles de IL-6¹³.

El CRF también estimula el reclutamiento y la activación de los granulocitos y mastocitos de la mucosa intestinal¹³. Las células inmunes expresan receptores para diferentes péptidos relacionados con el estrés, incluyendo CRF¹³, que tiene acciones inmunomoduladoras potentes, como la degranulación de los mastocitos y la secreción de citoquinas¹³.

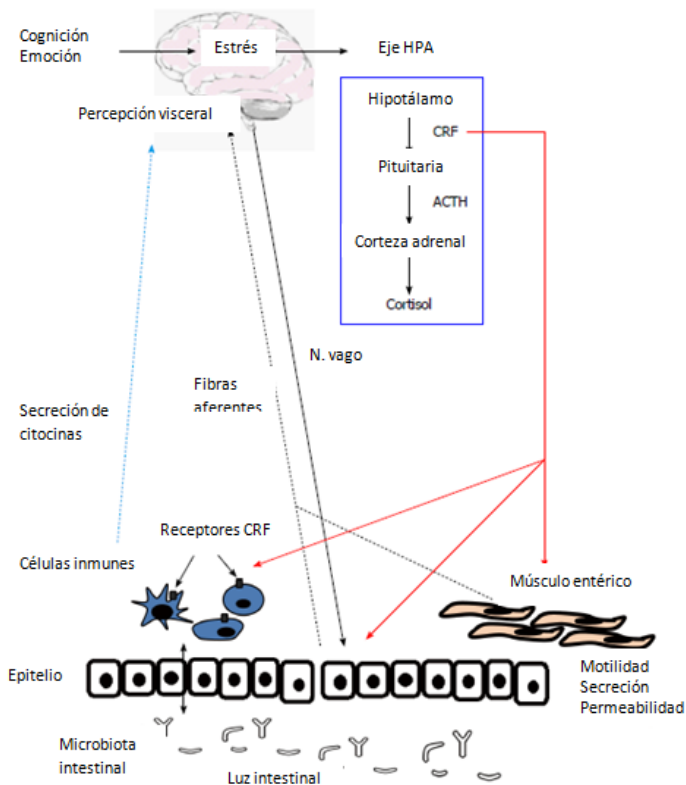


Figura 3. Convergencia de las vías neurales, endocrinas e inmunológicas en el SII¹³

Las neuronas entéricas parece que expresan tanto receptores de CRF como de IL-6¹³. Las citoquinas inflamatorias pueden causar la activación de neuronas secretomotoras de la submucosa, actuando así como factores neuromoduladores que puede influir directamente en funciones intestinales como la motilidad, absorción, secreción y el flujo de sangre¹³.

La vía colinérgica parece tener un efecto antiinflamatorio, dado que la estimulación del nervio vago inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que sugiere una restricción del efecto sobre la activación inmune¹².

Experimentos en animales con estimuladores del nervio vago han conseguido suprimir la inflamación mediada por citoquinas, corroborando esta vía antiinflamatoria¹².

Los estudios apuntan hacia la existencia de un vínculo entre la sensación visceral, activación inmunológica y microbiota entérica, donde la manipulación bacteriana con ciertos probióticos se asocia con una alteración tanto en las citoquinas de la mucosa como en la percepción visceral¹².

Arebi et al.¹² especularon sobre los cambios inducidos por los probióticos: las citoquinas inflamatorias pueden facilitar la entrada de bacterias patógenas, perpetuando el proceso inflamatorio y aumentando aún más la permeabilidad. Un cambio en la microbiota, producida por el uso de probióticos, puede alterar la interacción con las células inmunes de la mucosa para que sólo las bacterias

no dañinas (comensales) interactúen con las células presentadoras de antígenos, reduciendo al mínimo la inflamación¹².

Esta hipótesis uniría los diferentes elementos dentro de la PNI del SII, explicando cómo sucesos psiquiátricos o estresantes predisponen al SII, cómo las terapias psicológicas pueden reducir la activación del HPA y la permeabilidad intestinal, el papel de los probióticos y la sensación visceral agravada por los mediadores inflamatorios¹².

Hipótesis psiconeuroinmunológica del SII

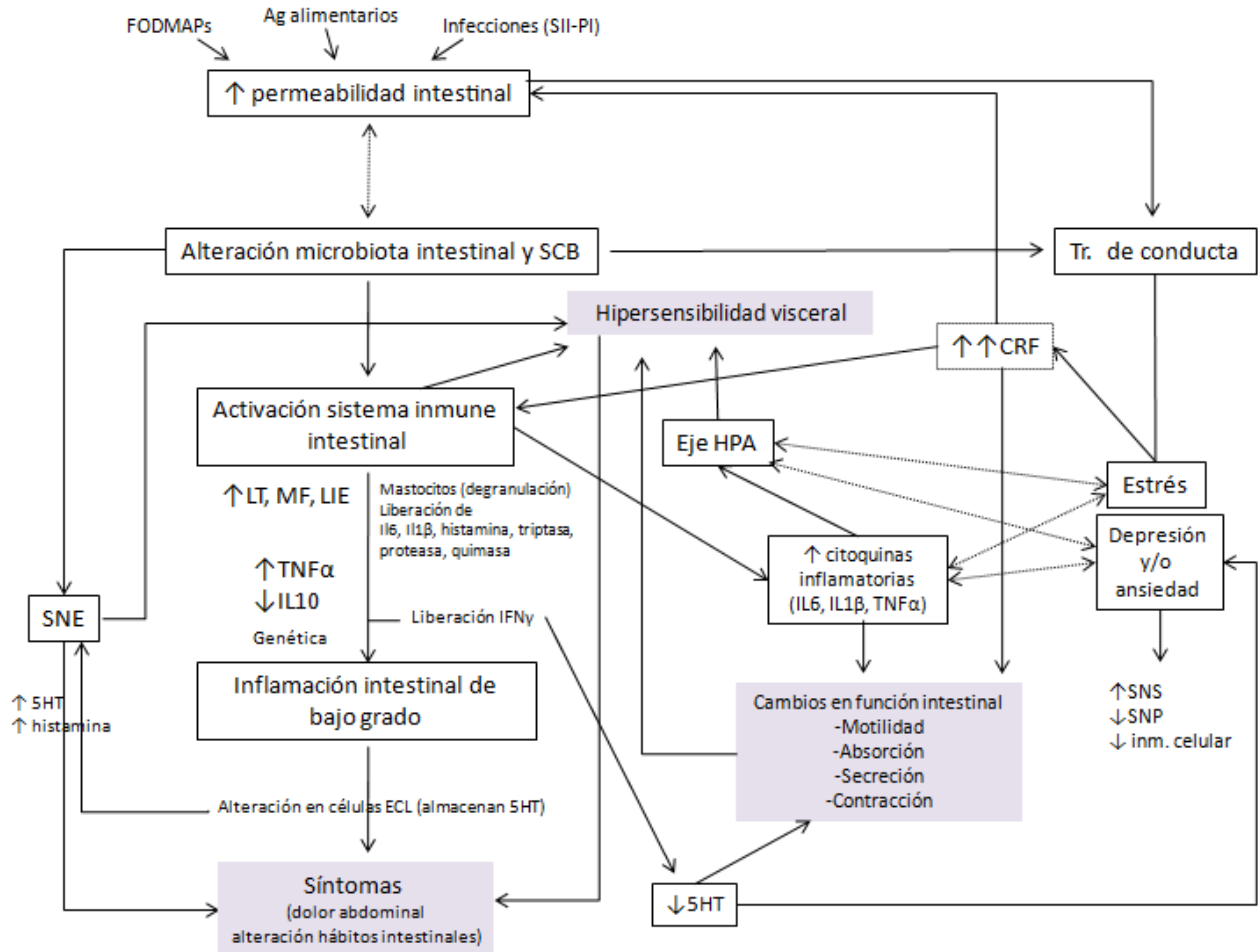


Figura 4. Hipótesis psiconeuroinmunológica del SII (basada en la hipótesis de Sebastián Domingo JJ y Sebastián Sánchez B.¹¹). Tras ciertas infecciones, antígenos alimentarios y dieta rica en FODMAPS, se produciría un aumento de la permeabilidad intestinal, que facilitaría la traslocación de la microbiota intestinal. Ésta produciría la activación del sistema inmune intestinal, tanto a nivel celular como de liberación de citoquinas inflamatorias. El resultado sería la aparición de inflamación intestinal de bajo grado y la activación del sistema nervioso entérico, que producirían los síntomas habituales del SII (dolor abdominal y diarrea). En el desencadenamiento de los síntomas tendrían también un papel importante la serotonina, así como las citoquinas inflamatorias, triptasa, histamina, proteasa y quimasa. A su vez, se libera IFN γ , capaz de producir una disminución de los niveles de serotonina a nivel central, lo cual provocaría tanto cambios en la función intestinal como la aparición de depresión y/o ansiedad y síntomas habituales del SII.

Por otro lado, la microbiota intestinal alterada (sobrecrecimiento bacteriano) y la activación del sistema inmune intestinal, pueden ser los responsables de los trastornos de conducta de los pacientes con SII. A su vez, se ha demostrado que el estrés, la ansiedad y depresión pueden determinar la liberación y activación de las citoquinas proinflamatorias (IL6, IL1 β y TNF α). De forma recíproca, estas citoquinas pueden desencadenar ansiedad y depresión (con la consiguiente disminución de la inmunidad celular, hiperactividad del SNS e hipoactividad del SNP), lo que justificaría la elevada comorbilidad psiquiátrica de estos pacientes. Además, estas citoquinas tienen la capacidad de activar el eje HPA y producir cambios en la motilidad, absorción, secreción y contracción intestinales, todo lo cual resultaría en una hipersensibilidad visceral. Respecto al estrés, produce un gran aumento del CRF, lo que se traduce en cambios en la función intestinal y en la activación del sistema inmune intestinal.

Finalmente, algunos casos de SII pueden tener una influencia genética, debido a la existencia de polimorfismos que determinan una elevada producción de TNF α y baja producción de IL-10 (citoquina antiinflamatoria).

FODMAPS: mono, di-, oligo-sacáridos y polioles fermentables; CRF: hormona liberadora de corticotropina; 5HT: serotonina; HPA: hipotálamo-pituitaria-adrenal; ECL: enterocromafines; SNS: sistema nervioso simpático; SNP: sistema nervioso parasimpático; SCB: sobrecrecimiento bacteriano; MF: macrófago; LIE: linfocitos intraepiteliales.

8. CONCLUSIONES

La psiconeuroinmunología está suponiendo un nuevo enfoque en el estudio de la fisiopatología del síndrome de intestino irritable.

Las evidencias más recientes han revelado que, en pacientes con SII, existe una respuesta inmune celular aumentada que conduce a una inflamación crónica de bajo grado en ausencia de inflamación macroscópica. Esto constituye uno de los pilares fundamentales de la fisiopatología del SII.

Existe un aumento en sangre de citoquinas proinflamatorias y un descenso de las antiinflamatorias en los pacientes con SII. Estos cambios en el perfil de las citoquinas producen alteraciones en la permeabilidad y motilidad intestinales y en la sensibilidad visceral.

La depresión, el estrés, las emociones negativas y las pobres relaciones sociales potencian la producción de citoquinas proinflamatorias, sobre todo de la IL6, alterando la respuesta inmune. Por el contrario, las relaciones personales estrechas mejoran la regulación inmune y endocrina.

Estos pacientes tienen una inmunidad celular deprimida y un menor número de linfocitos. El número de mastocitos cerca de las terminaciones nerviosas de colon, íleon terminal y yeyuno se correlaciona directamente con la gravedad del dolor. Cuando éstos se degranulan, liberan sustancias como la IL6, IL1 y la histamina, que modulan la actividad nerviosa intestinal, haciendo que aumente la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal.

Dicho aumento de la permeabilidad intestinal se debe a una secreción alterada de citoquinas proinflamatorias, que inician la respuesta inmunológica a nivel gastrointestinal con cambios en la función intestinal, contribuyendo todo ello al aumento de la sensibilidad visceral. La liberación de estas citoquinas también activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, pudiendo modular los síntomas psicológicos.

La relación entre el SII y los trastornos psiquiátricos es, probablemente, bidireccional. Por un lado, la depresión y la ansiedad potencian la producción de citoquinas inflamatorias, facilitando que el SII se perpetúe. Por otro, muchos de los pacientes que se diagnostican de SII ya tenían previamente depresión y/o ansiedad.

El CRF es el mediador principal en respuesta al estrés y se piensa que el exceso de actividad de este péptido puede contribuir a que se acrecienten la ansiedad y la depresión. Dicho péptido también activa el eje HPA, en reacción al estrés, y los receptores del CRF, que son los responsables del aumento de permeabilidad e inflamación de la mucosa del colon. Además, contribuye a la exacerbación de síntomas. Por tanto, en los pacientes con SII, está magnificada la respuesta al CRF a nivel del eje cerebro-intestino.

La serotonina es uno de los mediadores fundamentales en la fisiopatología del SII. Su disminución a nivel entérico es el responsable de los cambios en la función intestinal; asimismo, el descenso de la misma a nivel central, lo es de los estados comórbidos de ansiedad y/o depresión.

La microbiota intestinal en pacientes con SII está alterada, aunque todavía no se sabe bien de qué forma cambia la composición de la misma en estos pacientes. Estos cambios, pueden modificar la función del sistema nervioso entérico del eje cerebro-intestino, modulando, a su vez, la percepción del dolor visceral y ocasionando la hipersensibilidad visceral que tienen estos enfermos.

Teniendo en cuenta las alteraciones de la microbiota que exhiben estos enfermos, los probióticos han demostrado tener efectos moduladores de la respuesta inmune, inhibiendo las citoquinas proinflamatorias y manteniendo o mejorando la integridad de la barrera epitelial, aunque no todos los estudios demuestran una mejoría de los síntomas a largo plazo.

La comprensión de cómo las alteraciones en este complejo eje cerebro-intestino, que relaciona aspectos psicológicos, endocrinos e inmunológicos que conducen a la aparición de los síntomas, es fundamental para el desarrollo de nuevas terapias para el SII.

En base a todos los datos expuestos en este Trabajo actualmente, hay autores, como el Director de este Trabajo, que consideran el SII como un trastorno funcional con una base orgánica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal Gómez J. *Psiconeuroinmunología*. Barcelona 2006. Edicions Universitat.
2. Zachariae, R. *Psychoneuroimmunology: a bio-psycho-social approach to health and disease*. Scand J Psychol. 2009; 50: 645–651.
3. Fleshner M, Laudenslager ML. *Psychoneuroimmunology: then and now*. Behav Cogn Neurosci Rev. 2004; 3 (2): 114-30.
4. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. *Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future*. Psychosom Med. 2002; 64 (1): 15-28.
5. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. *Emotions, morbidity and mortality: new perspectives from Psychoneuroimmunology*. Annu Rev Psychol. 2002. 53:83–107.
6. Sebastián Domingo JJ. *The irritable bowel syndrome, should not be considered a functional disorder?* Med Clin (Barc). 2013;140:403---5.
7. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. *Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health*. J Consult Clin Psychol. 2002; 70 (3): 537-47.
8. Wald A, Talley NJ, Grover S. *Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults*. UpToDate. 2016.
9. Wald A, Talley NJ, Grover S. *Pathophysiology of irritable bowel syndrome*. UpToDate. 2016.
10. Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M et al. *Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. Una revisión basada en evidencias*. Rev Gastroenterol Mex. 2014; 79 (2): 96-134
11. Sebastián Domingo JJ, Sebastián Sánchez B. *Psiconeuroinmunología en el síndrome del intestino irritable* (editorial). Gastroenterol Hepatol. 2015; 38(7): 413-416
12. Arebi N, Gurmany S, Bullas D, Hobson A, Stagg A, Kamm M. *Review article: The psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome - an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations*. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28:830-40.
13. Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D. *Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome*. World J Gastroenterol 2014; 20(27): 8846-8858
14. Bienenstock J, Collins S. *99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Psychoneuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms*. Clin Exp Immunol. 2010;160:85-91.
15. Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. *Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: The role of lymphocytes and mast cells*. Rev Esp Enferm Dig. 2010;102:637---47.

16. Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. *Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: The role of cytokines*. Rev Esp Enferm Dig. 2010; 102:711--7.
17. Elsenbruch S. *Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms*. Brain Behav Immun. 2011; 25: 386-394
18. Fukudo S, Kanazawa M. *Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome*. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26 (3): 110-115
19. Muscatello MR, Bruno A, Scimeca G, Pandolfo G, Zoccali RA. *Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome*. World J Gastroenterol. 2014;20 (24):7570-86.
20. Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. *Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome*. Tech Coloproctol. 2014;18: 613---21.
21. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. *Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease*. Aliment Pharmacol Ther .2006; 24: 919-933
22. Collins SM. *Dysregulation of peripheral cytokine production in irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol. 2005; 100:2517---8.
23. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. *The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects*. Am J Gastroenterol. 2007;133:24---33.
24. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. *Immune activation in patients with irritable bowel syndrome*. Gastroenterology. 2007; 132:913---20.
25. Hughes PA, Zola H, Penttila IA, Blackshaw LA, Andrews JM, Krumbiegel D. *Immune activation in irritable bowel syndrome: Can neuroimmune interactions explain symptoms?* Am J Gastroenterol. 2013;108:1066---74.
26. Mearin F. *Síndrome del intestino irritable: nuevos criterios Roma III*. Med Clin. Barc. 2007; 128(9): 335
27. Lacy E, Mearin F, Chang L, Chey W, Lembo A. *Bowel Disorders*. Gastroenterology. 2016;150:1393–1407