



EDITORIAL

Psiconeuroinmunología en el síndrome del intestino irritable



Psychoneuroimmunology in irritable bowel syndrome

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional del intestino delgado y grueso que se caracteriza por dolor/malestar abdominal, meteorismo con distensión abdominal y alteración en las evacuaciones intestinales, con predominio de diarrea, estreñimiento o alternancia de estos signos, los cuales no pueden ser explicados por una anomalía estructural o bioquímica¹.

Se desconoce su etiopatogenia y su mecanismo fisiopatológico. Se han propuesto diferentes factores patogénicos responsables del mismo²; sin embargo, ninguno de ellos parece que explique de forma clara los verdaderos mecanismos que desencadenan el síndrome.

Diferentes estudios^{3,4} demuestran la *activación del sistema inmune innato* (linfocitos T [CD3+, CD4+ y CD8+] y mastocitos) y objetivan *signos inflamatorios de bajo grado persistentes* en la mucosa intestinal en pacientes con SII, en ausencia de signos macroscópicos de inflamación.

En distintas investigaciones^{3,5-7}, se ha encontrado un desequilibrio en la regulación genética de la secreción de citocinas que favorecería la actividad inflamatoria, en virtud de una *excesiva producción de citocinas proinflamatorias* (IL-6 y TNF- α) y una baja secreción de citocinas antiinflamatorias (IL-10).

Nuestro grupo de investigación ha realizado sendas revisiones sistemáticas sobre el papel de los linfocitos y mastocitos⁸, así como de las citocinas⁹ en el SII, encontrando los mismos hallazgos.

En las enfermedades inflamatorias intestinales se espera encontrar una alteración en el nivel y perfil de las citocinas; sin embargo, en el SII, que, por definición, no tiene cambios estructurales, cualquier cambio en los niveles de citocinas sugieren inflamación o una posible respuesta inmune a nivel celular¹⁰.

Las mujeres con SII, comparadas con mujeres control, presentan *altos niveles circulantes de TNF- α* , lo que sugiere un papel prominente de las citocinas proinflamatorias en la fisiopatología de dicho síndrome. A su vez, los varones con SII exhiben niveles circulantes de IL-10 significativamente

más bajos en comparación con varones control¹¹. Lo que no está claro es si estas alteraciones en el perfil de las citocinas en pacientes con SII está genéticamente determinado o es adquirido.

Los referidos cambios en el perfil de las citocinas a nivel de los diferentes tejidos de la pared intestinal pueden promover cambios en la secreción, permeabilidad, motilidad y sensibilidad viscerales, que pueden ocasionar los síntomas del SII, particularmente el tipo con predominio de diarrea y dolor abdominal⁵.

Evidencias científicas actuales, cada vez más numerosas, sobre el SII ponen en relación aspectos psicológicos, inmunes y la microbiota intestinal. En este sentido, la *Psiconeuroinmunología*, que estudia la correlación entre el sistema nervioso central, el comportamiento y el sistema inmune¹², podría explicar los mecanismos fisiopatológicos por los que coexisten frecuentemente síntomas intestinales y desórdenes psicológicos y psiquiátricos (depresión, somatización, ansiedad) en los pacientes con SII. Las posibles interacciones entre todos los factores implicados en este proceso (psicología, hipersensibilidad visceral, inmunología, sistema inmunológico intestinal, microbiota y probióticos) podrían entenderse y explicarse desde el ámbito de esta disciplina¹³.

En los pacientes con SII hay una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, particularmente ansiedad. Por otro lado, se ha demostrado que el estrés psicológico y la ansiedad pueden ocasionar un aumento significativo de la liberación de citocinas proinflamatorias, existiendo una asociación significativa entre el TNF- α y la ansiedad³.

En este orden de cosas, se ha encontrado que la depresión está asociada con un infiltrado inflamatorio, en particular de mastocitos, en la mucosa colónica de los pacientes con SII¹³. Todo esto parece indicar que los factores psicológicos pueden estar unidos causalmente al desarrollo de los síntomas del SII.

Por otro lado, la fuente más probable de los antígenos que desencadenarían la referida activación inmune serían

las bacterias comensales (microbiota), las cuales podrían acceder e interactuar con el sistema inmune mucoso debido a un aumento de la permeabilidad intestinal, fenómeno que se ha descrito en pacientes con SII-D¹⁴. Así, se ha descrito una microbiota alterada en estos pacientes, con disminución de *bifidobacterias* y *lactobacillus*¹⁵.

En la 99 Conferencia de Dahlem sobre infección, inflamación y trastornos inflamatorios crónicos¹⁶, se habló de que es probable que el sistema nervioso central y las bacterias comensales del intestino se comuniquen entre sí. Se especuló que ello puede contribuir a la homeostasis que mantiene la estabilidad dentro de la microbiota intestinal y modular, potencialmente, algunas funciones cerebrales y la conducta. En esta misma conferencia, Bienstock y

Collins¹⁶, de la Universidad de McMaster, en Canadá, 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 modular aquél.

Respecto a los trastornos psiquiátricos que se asocian al SII, es bien sabido que la alteración de la microbiota intestinal puede ocasionar un comportamiento de tipo ansioso¹⁷.

Por otro lado, los niveles de triptófano, substrato para la biosíntesis de la serotonina, están muy disminuidos en pacientes con síntomas graves del SII, en comparación con el de aquellos con síntomas menos graves y los controles. Los

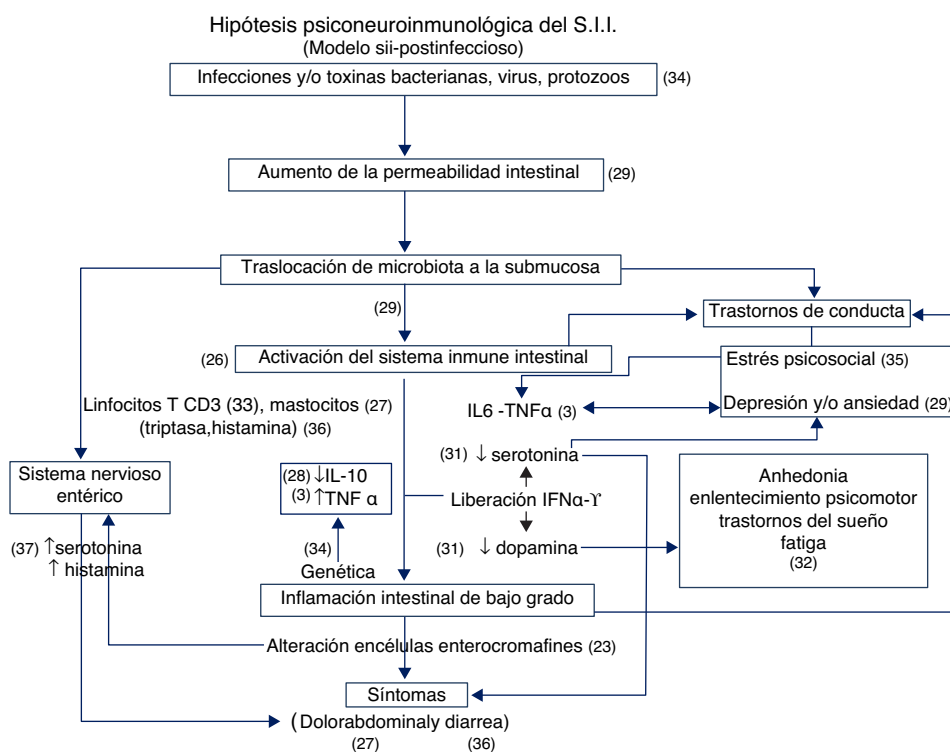


Figura 1 Hipótesis psiconeuroinmunológica del SII (modelo SII-PI). PI: postinfeccioso.

Según el modelo psiconeuroinmunológico del SII, tras ciertas infecciones bacterianas —particularmente por *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp., *Salmonella enteritidis*—, toxinas bacterianas (*E. coli* enterotoxigénica), ciertos virus o protozoos (*Giardias*) se produciría un aumento de la permeabilidad intestinal, que facilitarí la traslocación de la microbiota a la submucosa. Esta última produciría la activación del sistema inmune intestinal, tanto a nivel celular (linfocitos T CD3 y mastocitos), así como liberación de citocinas inflamatorias (IL6 y TNF- α e interferón α y γ). El resultado de todo ello sería la aparición de inflamación intestinal de bajo grado que determinaría la aparición de los síntomas habituales del SII, en concreto, dolor abdominal y diarrea.

En el desencadenamiento de los síntomas jugarían también un papel importante la serotonina, liberada por las células enterocromafines del intestino, interactuando con los receptores 5-HT, y la histamina y triptasa, liberadas por la degranulación de los mastocitos.

Por otro lado, la microbiota, traslocada en la submucosa, y la misma activación del sistema inmune intestinal, pueden ser los responsables de los trastornos de conducta que manifiestan los pacientes con SII. A su vez, se ha demostrado que el estrés psicossocial y la ansiedad y depresión pueden determinar la liberación y activación de la IL-6 y el TNF- α . De forma recíproca, estas citocinas pueden desencadenar ansiedad y depresión, lo que justificaría la elevada comorbilidad psiquiátrica de estos pacientes.

Se ha demostrado que los IFN- α y γ ocasionan una disminución de los niveles de serotonina a nivel central, lo que se asocia a la aparición de ansiedad y depresión, así como una disminución de los niveles de dopamina, que puede explicar los síntomas neurovegetativos que presentan estos pacientes, incluyendo anhedonia, enlentecimiento psicomotor, trastornos de sueño y fatiga que también presentan los enfermos con SII.

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 de IL-10, citocina antiinflamatoria.

primeros tienen más del doble de probabilidades de sufrir depresión o ansiedad que los pacientes con síntomas de SII menos graves. Ello parece ser debido a un peor funcionamiento serotoninérgico en este síndrome¹⁸.

La serotonina es un neurotransmisor importante en el sistema nervioso central y entérico. En el intestino, regula la secreción, motilidad y sensibilidad; en el sistema nervioso central, modula el estado de ánimo, la cognición y el sueño. Los problemas neuropsiquiátricos han sido atribuidos a demasiada o a muy poca serotonina¹⁹.

La mayor parte de la serotonina (95%) en el organismo se encuentra en el tracto gastrointestinal (segundo cerebro). Curiosamente, los estudios han demostrado que los pacientes con SII tienen bajas concentraciones de serotonina²⁰. 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 interferón gamma (INF- γ), que induce la enzima indolamina 2-3 dioxigenasa (IDO), que es la que metaboliza el triptófano en serotonina²¹.

La serotonina es un importante modulador del eje cerebro-intestino. Un *sistema serotoninérgico disfuncional* puede proporcionar 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 causal²².

Una reducción en el transporte de serotonina ocasiona un consumo intracelular y una degradación alterados de la misma, en las células epiteliales del intestino, con un aumento consecuente de la disponibilidad de este neurotransmisor dentro de la mucosa intestinal. Una disminución en el transporte de serotonina aumentaría notablemente la cantidad de serotonina disponible para sus receptores específicos. A su vez, un aumento de la serotonina unida a los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) de las neuronas sensoriales del sistema nervioso entérico activaría los nervios sensoriales, transmitiéndose la información nociceptiva hasta el sistema nervioso central^{23,24}.

Con todo lo dicho, diferentes autores²³, entre los que nos incluimos²⁵, consideran que el SII es un trastorno funcional con una base orgánica.

En la *figura 1* se esquematiza el modelo psiconeuroinmunológico del SII, incluyendo las referencias bibliográficas.

Bibliografía

- Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int.* 1989;2:92-5.
- Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014;14:12144-60.
- Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132:913-20.
- Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, de Giorgio R, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: Gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:392-400.
- Collins SM. Dysregulation of peripheral cytokine production in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2517-8.
- van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaet HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2510-6.
- Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A, Bairead E, Sherlock G, Tiesman J, et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:1467-76.
- 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.
- 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.
- Hughes PA, Zola H, Penttilä 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.
- Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Ohman L, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1036-48.
- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet.* 1995;345:99-103.
- 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.
- Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003;124:1662-71.
- Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007;133:24-33.
- Bienenstock J, Collins S. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2010;160:85-91.
- Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology.* 2009;136:2003-14.
- Fitzgerald P, Cassidy Eugene M, Clarke G, Scully P, Barry S, Quigley Eamonn MM, et al. Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: Relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1291-7.
- Berstad A, Raa J, Valeur J. Tryptophan: "Essential" for the pathogenesis of irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:1493-8.
- Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, Kruijmel JW, Leue C, Masclee AA. Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients: Relation to serotonin and psychological state. *J Psychosom Res.* 2013;74:501-4.
- Foley KF, Pantano C, Ciolino A, Mawe GM. IFN-gamma and TNF-alpha decrease serotonin transporter function and expression in Caco2 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292:G779-84.
- Blanchard EB, Scharff L, Schwartz SP, Suls JM, Barlow DH. The role of anxiety and depression in the irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther.* 1990;28:401-5.
- El-Salhy M, Gundersen D, Gilja OH, Hatlebakk JG, Hausken T. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20:384-400.
- 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.

25. Sebastián Domingo JJ. The irritable bowel syndrome, should not be considered a functional disorder? *Med Clin (Barc)*. 2013;140:403–5.
26. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122:1778–83.
27. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693–702.
28. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: Evidence for an inflammatory component? *Gut*. 2003;52:91–3.
29. Stagg AJ, Hart AL, Knight SC, Kamm MA. Microbial-gut interactions in health and disease. Interactions between dendritic cells and bacteria in the regulation of intestinal immunity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:255–70.
30. Goehler LE, Lyte M, Gaykema RP. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: Implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun*. 2007;21:721–6.
31. Miller AH, Timmie WP. Mechanisms of Cytokine-Induced Behavioral Changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface norman cousins lecture. *Brain Behav Immun*. 2009;23:149–58.
32. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: Lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*. 2004;56:819–24.
33. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:1626–35.
34. Spiller R, Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18:258–68.
35. Spence MJ, Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: A prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut*. 2007;56:1066–71.
36. Santos J, Saperas E, Nogueiras C, Mourelle M, Antolín M, Cadahia A, et al. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. *Gastroenterology*. 1998;114:640–8.
37. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: Alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19 Suppl 2:S25–31.

Juan José Sebastián Domingo^{a,*} y Beatriz Sebastián Sánchez^b

^a *Servicio de Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España*

^b *Psicóloga, Universidad de Zaragoza, Campus Universitario de Teruel, Zaragoza, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjsebastian@salud.aragon.es
(J.J. Sebastián Domingo).