



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**AVANCES EN LA ETIOPATOGENIA DEL
SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

**ADVANCES IN THE ETIOPATHOGENESIS OF
IRRITABLE BOWEL SYNDROME**

Autor: Marta Bueno Rodríguez

GRADO EN BIOLOGÍA

Septiembre, 2020

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	1
3. METODOLOGÍA	2
4. SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (SII).....	2
4.1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL SII	2
4.2. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES.....	5
4.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL SII	6
5. ETIOPATOGENIA DEL SII.....	7
5.1. ALTERACIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL.....	8
5.2. INFLAMACIÓN INTESTINAL Y ACTIVACIÓN INMUNITARIA.....	11
5.3. ALTERACIÓN DEL EJE INTESTINO-CEREBRO	14
5.4. ESTRÉS.....	17
5.5. ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	19
5.6. OTROS MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS DEL SII.....	24
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFÍA	27
8. ANEXO	31

RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es el trastorno gastrointestinal funcional más común en la población a nivel mundial y tiene un gran impacto económico en la sociedad. La enfermedad se caracteriza por dolor abdominal, distensión abdominal y cambios en los hábitos intestinales, pero además presenta una alta asociación con otras comorbilidades, sobre todo psicológicas. El diagnóstico se realiza en base a la sintomatología y a la exclusión de otras patologías orgánicas. Aunque la etiopatogenia del SII es multifactorial y está lejos de entenderse completamente, existen importantes evidencias del papel de diversos factores que se combinan entre sí. En esta revisión se mostrarán los principales mecanismos subyacentes a la enfermedad, como son la alteración de la barrera intestinal, la inflamación de bajo grado y la activación del sistema inmune, la alteración del eje intestino-cerebro, los efectos producidos por el estrés, la alteración de la microbiota intestinal, y la predisposición genética. Sin embargo, aún se necesita mucha investigación en esta área de estudio con el fin de mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de los individuos con SII.

Palabras clave: barrera intestinal, eje intestino-cerebro, etiopatogenia, microbiota intestinal, síndrome del intestino irritable.

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional gastrointestinal disorder in the worldwide population and has a great economic impact on society. The disease is characterized by abdominal pain, abdominal bloating and changes in bowel habits, but it also has a high association with other comorbidities, especially psychological. Diagnosis is based on symptomatology and the exclusion of other organic pathologies. Although the etiopathogenesis of IBS is multifactorial and far from being fully understood, there is important evidence of the role of various factors that combine with each other. This review will show the main mechanisms underlying the disease, such as alteration of the intestinal barrier, low-grade inflammation and activation of the immune system, alteration of the gut-brain axis, the effects produced by stress, alteration of the intestinal microbiota and genetic predisposition. However, much research is still needed in this area of study to improve the diagnosis, treatment and quality of life of individuals with IBS.

Key words: intestinal barrier, brain-gut axis, etiopathogenesis, intestinal microbiota, irritable bowel syndrome.

Firma del alumno/a:



ABREVIATURAS

ACTH:	Hormona adrenocorticotropa
AGCC:	Ácidos grasos de cadena corta
CRF:	Factor liberador de corticotropina
CRFR:	Receptor del factor liberador de corticotropina
EC:	Células enterocromafines
GBA:	Eje intestino-cerebro
GI:	Gastrointestinal
HHA:	Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
5-HT:	5-hidroxitriptamina o serotonina
IFN:	Interferón
IL:	Interleucina
SERT:	Transportador de recaptación de serotonina
SII:	Síndrome del Intestino Irritable
SII-C:	SII con predominio de estreñimiento
SII-D:	SII con predominio de diarrea
SII-M:	SII de tipo mixto
SII-PI:	SII postinfeccioso
SII-U:	SII no clasificado
SNA:	Sistema nervioso autónomo
SNC:	Sistema nervioso central
SNE:	Sistema nervioso entérico
TLR:	Receptor tipo toll
TNF:	Factor de necrosis tumoral
TGIF:	Trastorno gastrointestinal funcional
UE:	Unión estrecha

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional (TGIF) crónico y recurrente caracterizado por dolor abdominal, distensión y cambios en los hábitos intestinales en ausencia de una explicación estructural o anatómica conocida.

Esta enfermedad multifactorial actualmente se considera desde un enfoque biopsicosocial, como un trastorno de la interacción intestino-cerebro (Black y Ford, 2020). Sin embargo, a pesar del aumento en el número de investigaciones en los últimos años, su compleja etiopatogenia aún es incierta y no se conoce completamente.

El diagnóstico se realiza en base a los criterios de Roma IV y por exclusión de patologías orgánicas, mientras que el tratamiento consiste en medidas dietéticas, terapias psicológicas en algunos casos y el control de la sintomatología, enfocándose en el dolor, la diarrea y/o estreñimiento.

El SII constituye uno de los trastornos más importantes de hoy en día, siendo uno de los principales motivos de consulta tanto en la atención primaria de salud como en el especialista de gastroenterología (Enck *et al.*, 2016). Afecta con mayor frecuencia a mujeres e individuos jóvenes, y entre otros factores de riesgo se incluyen casos previos de gastroenteritis infecciosa, estrés, problemas psicológicos y la dieta. Esta enfermedad presenta una alta prevalencia a nivel mundial y tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Aunque el SII no se asocia con un aumento de la mortalidad, sí es cierto que puede inducir una discapacidad grave (Holtmann *et al.*, 2016), y por consiguiente, el impacto sobre la sociedad y la economía también es sustancial.

En la actualidad el manejo de la enfermedad resulta complicado, el diagnóstico dura meses e incluso años, los tratamientos son ineficaces en muchos de los casos y por consiguiente la calidad de vida del paciente no mejora. Además, se ha visto que la naturaleza crónica del trastorno y el reto que supone controlar sus síntomas resulta frustrante tanto para los pacientes como para los médicos, y el estrés afecta tanto al curso clínico de la enfermedad como a los resultados del tratamiento.

2. OBJETIVOS

Por ello, el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es proporcionar una actualización del conocimiento sobre los factores etiopatogénicos del SII, ya que resulta de vital importancia la identificación y comprensión de los mecanismos subyacentes a la enfermedad para el

desarrollo de biomarcadores de diagnóstico efectivos, tratamientos eficaces y especializados en los síntomas de cada paciente y un mejor manejo de la enfermedad.

Otros objetivos de esta revisión son: ampliar el conocimiento de este complejo síndrome y reconocer su gran importancia a nivel mundial, proporcionar un resumen del progreso de los últimos años en el diagnóstico llevado a cabo y abordar los problemas actuales relacionados con el SII.

3. METODOLOGÍA

En la búsqueda de artículos científicos para la revisión bibliográfica fueron utilizados PubMed, Google Académico y ScienceDirect. Los términos utilizados como palabras clave fueron: “irritable bowel syndrome”, “functional gastrointestinal disorder”, “diagnosis”, “mechanisms”, “pathogenesis”, “pathophysiology”, “etiopathogenesis”, “barrier”, “intestinal permeability”, “inflammation”, “brain-gut axis”, “stress”, “brain-gut-microbiota axis” y “microbiota”. Se restringió la búsqueda a artículos en español o inglés, revisiones y una fecha de publicación comprendida entre 2010 y 2020. No obstante, se añadió un artículo de 2007 por su relevancia en el tema. De acuerdo con estos criterios, se analizaron y evaluaron más de 1.000 publicaciones. De todas ellas, se seleccionaron las de mayor interés y cuya información era relevante en relación a los objetivos del trabajo, trabajando con un número final de 71 artículos. Además de estos artículos, se obtuvo información de un capítulo de un libro.

4. SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (SII)

4.1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL SII

Los TGIF representan un grupo de afecciones crónicas muy diversas relevantes en el ámbito de la salud pública por su gran prevalencia, su impacto económico y social y el deterioro de la calidad de vida de los afectados (Soares, 2014). Estos desórdenes se diagnostican en ausencia de una enfermedad morfológica u orgánica, detectada por medio de pruebas bioquímicas y microbiológicas a nivel micro y macropatológico (Hellström y Benno, 2019). El SII es el TGIF más común en la población a nivel mundial y también la causa más frecuente de atención en clínicas de gastroenterología, representando hasta el 50% de las visitas al gastroenterólogo (Soares, 2014; Gazouli *et al.*, 2016; Defrees y Bailey, 2017).

A pesar de ser la afección del aparato digestivo más frecuentemente diagnosticada, el SII sigue siendo un reto clínico en el siglo XXI. Se trata de un trastorno multifactorial, recurrente y

remitente del tracto gastrointestinal (GI) de etiología desconocida (Hellström, 2019). Se caracteriza por dolor abdominal crónico o reiterado, irregularidad en la forma y paso de las heces y distensión abdominal reiterada (Vaipoulou *et al.*, 2014; Rahman *et al.*, 2017). Sin embargo, los síntomas no solo son gastrointestinales, sino también extraintestinales. Los pacientes también presentan otras comorbilidades viscerales, somáticas y psiquiátricas, como fatiga, ansiedad y depresión, lo que ha llevado en los últimos años a muchos expertos a clasificar el SII como un trastorno de la interacción intestino-cerebro (Saha, 2014; Holtmann *et al.*, 2016; Black y Ford, 2020). Los signos y síntomas cambian de leves a severos periódicamente y su gravedad varía notablemente en función de unos pacientes u otros.

El diagnóstico de este trastorno ha variado considerablemente a lo largo de los años. A principios del siglo XIX, cuando aparecen los primeros informes del SII, el diagnóstico se realizaba mediante la exclusión de enfermedades malignas, infecciosas o inflamatorias tras cirugías extensas sin éxito. Así, permaneció frecuentemente mal diagnosticado y entendido, hasta que en 1978 Manning publicó el primer conjunto de criterios formales para el diagnóstico del SII. Consistía en una combinación de síntomas que tenía como objetivo definir el SII, con el fin de reducir la cirugía innecesaria y las investigaciones exhaustivas para discriminar otras enfermedades gastrointestinales orgánicas (Canavan *et al.*, 2014). En 1989, la Fundación Roma (organización independiente sin ánimo de lucro) publicó los criterios de Roma I, tras lograr reunir científicos y médicos de todo el mundo expertos en TGIF. Esta asociación ayudó a los científicos clínicos al diagnóstico y tratamiento de este tipo de trastornos en la práctica clínica y en la investigación, específicamente del SII. Posteriormente, se crearon 3 versiones diferentes actualizadas: Roma II (1999), Roma III (2006) y Roma IV (2016), los cuales han implementado el conocimiento acumulado hasta ahora sobre el SII (Hellström y Benno, 2019).

En Roma IV, el microambiente del intestino (incluida la microbiota), la dieta, la edad, el género y aspectos multiculturales se han tenido en cuenta para mejorar la comprensión de los trastornos gastrointestinales funcionales. Como resultado de numerosos trabajos de investigación y diferentes hallazgos en este campo, en los criterios de Roma IV se visualiza una importante modificación en la definición de los TGIF. Define los TGIF como trastornos de la interacción intestino-cerebro, caracterizados por síntomas gastrointestinales relacionados con: hipersensibilidad visceral, trastornos de la motilidad intestinal, alteración de la función mucosa e inmune, alteración del procesamiento del sistema nervioso central (SNC) y modificación de la función y composición de la microbiota intestinal (Hellström y Benno, 2019). Por ello, el

consenso de Roma IV declara que el enfoque biopsicosocial es el mejor modo de manejo de los TGIF. Este modelo integra los distintos factores ambientales (traumas infantiles, infecciones, etc.), genéticos y psicológicos que actúan sinérgicamente para producir la sintomatología (Bellini *et al.*, 2014), por lo que su introducción ha constituido un gran avance en el tratamiento del SII.

Actualmente, el diagnóstico del SII en la práctica clínica habitual se realiza en base a síntomas clínicos, atendiendo a los criterios de Roma IV (Tabla 1). Pero también se basa en la exclusión de otras enfermedades orgánicas conocidas con síntomas similares, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o la enfermedad celíaca. Sin embargo, en el diagnóstico del SII basado en los criterios de Roma IV no se han establecido criterios de exclusión que no sean anomalías obvias en pruebas de rutina como análisis químicos de sangre, endoscopias con histopatología o radiologías. En consecuencia, puede no distinguirse el SII de otras enfermedades gastrointestinales orgánicas que cumplen también estos criterios de diagnóstico, y existe un alto riesgo de desatender diagnósticos específicos como la dispepsia provocada por *Helicobacter* o la insuficiencia pancreática exocrina, ambos trastornos tratables con síntomas específicos del intestino superior. Pero, a pesar de que el diagnóstico podría mejorarse con el uso de biomarcadores bioquímicos adicionales, las herramientas de diagnóstico seguras, precisas y menos costosas aún no están disponibles. Por tanto, la utilización de los criterios de Roma IV sigue siendo la mejor opción para el diagnóstico del SII (Canavan *et al.*, 2014; Enck *et al.*, 2016; Holtmann *et al.*, 2016; Camilleri *et al.*, 2017; Hellström y Benno, 2019).

Tabla 1. Los criterios diagnósticos actuales de Roma IV del SII (Adaptación de Sinagra *et al.*, 2017).

Dolor o molestia abdominal recurrente, al menos 1 día por semana, en promedio, en los últimos 3 meses, asociado con dos o más de las siguientes características:
▪ Asociado con la defecación
▪ Relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
▪ Asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las heces
*Estos criterios se deben cumplir durante los últimos 3 meses con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

De acuerdo con estos criterios, el SII se clasifica en 4 subtipos en función del hábito intestinal predominante: SII con estreñimiento (SII-C), SII con diarrea (SII-D), SII de tipo mixto (SII-M) y SII no clasificado (SII-U), que se considera un conjunto de síntomas relacionados con la gravedad, intensidad y abundancia de los síntomas gastrointestinales (Gazouli *et al.*, 2016; Defrees y Bailey, 2017; Hellström y Benno, 2019). La identificación del tipo de hábito

intestinal se realiza con la descripción del paciente de la forma de las heces, siguiendo como referencia la escala de heces de Bristol. Además, los pacientes con SII pueden clasificarse en esporádicos (causa inespecífica) y asociados con la EII (EII-SII) o postinfecciosos (SII-PI) (Sinagra *et al.*, 2017).

El SII-PI resulta como consecuencia de uno de los factores de riesgo más importantes del SII, las infecciones gastrointestinales previas de origen viral, bacteriano u otro. Otros factores relevantes en el desarrollo de la sintomatología característica del SII son el estrés, la dieta, la edad más joven (prevalencia menor en individuos con más de 50 años), el género femenino y trastornos en el microbioma intestinal (Soares, 2014; Enck *et al.*, 2016; Black y Ford, 2020). Además, el riesgo relativo de SII es el doble en individuos con un pariente biológico con SII (Canavan *et al.*, 2014), por lo que el factor genético resulta también de gran importancia.

4.2. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

A menudo resulta complicado diagnosticar el subtipo de SII, ya que frecuentemente se superponen. Además, se ha descubierto que el 50% de las personas afectadas de SII presentan al menos una queja somática comórbida, y muchos de los pacientes cumplen los criterios de diagnóstico de otros TGIF y trastornos extraintestinales (Sperber y Dekel, 2010).

Estudios poblacionales informan de una superposición sustancial de $\geq 20\%$ con otros TGIF, como pueden ser: el ardor de estómago, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, incontinencia, disinergia del suelo pélvico y la dispepsia funcional, que resulta ser la asociación más común (un grado de superposición entre un 15 y un 42 %) (Enck *et al.*, 2016).

Otros trastornos asociados con el SII incluyen síndromes funcionales no gastrointestinales, como el síndrome premenstrual, síndrome de dolor prostático, disfunción sexual, vulvodinia, dolor pélvico crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, migrañas, trastornos alimentarios, intolerancias nutricionales, dolor de espalda y trastornos del sueño, entre otros. Por otra parte, un gran número de los estudios de epidemiología señalan la asociación del SII con comorbilidades psiquiátricas como la depresión, la ansiedad, el neuroticismo, el trastorno de somatización o el trastorno de estrés postraumático (Bellini *et al.*, 2014; Enck *et al.*, 2016).

Muchos de estos trastornos funcionales tienen características importantes en común: mayor prevalencia en el sexo femenino, diagnóstico basado en la sintomatología, papel central de la relación médico-paciente en la terapia, modos de terapia comunes y la fisiopatología

(hipersensibilidad, inflamación, procesamiento central alterado de la información sensorial aferente, papel de la serotonina, angustia psicológica, somatización y el papel del estrés). A medida que los trastornos funcionales se superponen y tienen más similitudes en cuanto a las características del paciente, se ha propuesto la posibilidad de una patogénesis común (Sperber y Dekel, 2010). Si esto fuera cierto, el tratamiento y la calidad de vida del paciente mejorarían considerablemente, pero aún no ha sido demostrado mediante investigaciones exhaustivas.

4.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL SII

Según diferentes estudios poblacionales de países de todo el mundo, las tasas de prevalencia del SII varían entre 1,1% y 45%, pero también dentro de cada país (Enck *et al.*, 2016).

En 2012 se publicó un metaanálisis que calculó una prevalencia global combinada del SII del 11,2% (Lovell y Ford, 2012), aunque esta cifra ha sido cuestionada debido a la heterogeneidad sustancial entre los estudios publicados (Harris y Baffy, 2017; Rahman *et al.*, 2017). En 2017, la Fundación Roma publicó una revisión sistemática actualizada, pero de nuevo la prevalencia informada del SII varió notablemente (Black y Ford, 2020). La explicación a las variaciones en las tasas de prevalencia mostradas se encuentra en los diferentes criterios de diagnóstico adoptados para definir el SII, las muestras de población utilizadas en el estudio epidemiológico y las diferencias en la metodología del estudio (Canavan *et al.*, 2014; Soares, 2014). Sin embargo, también es probable que la variación en la prevalencia sea un reflejo de la fisiopatología diversa de la afección y los factores de riesgo para el SII, así como a diversos factores que varían en función de la región geográfica, como son: la dieta, los factores socioculturales, los factores psicosociales, las creencias religiosas y la percepción de síntomas (Rahman *et al.*, 2017).

La prevalencia varía notablemente en función de ciertos factores de riesgo como son la edad y el género femenino; así disminuye significativamente con el aumento de la edad, pero es similar en niños y adolescentes en comparación con los adultos, y es algo mayor en mujeres que en hombres (Black y Ford, 2020). En los países occidentales, la prevalencia en las mujeres supera a la de los hombres en proporción 2:1, y en las poblaciones que presentan consulta médica de atención primaria las mujeres superan a los hombres en 3:1 (Sinagra *et al.*, 2017). Esto puede explicarse por diferencias en la regulación hormonal de las funciones intestinales y a que las mujeres generalmente informan más síntomas que los hombres (Canavan *et al.*, 2014; Enck *et al.*, 2016).

5. ETIOPATOGENIA DEL SII

Durante muchos años las investigaciones sobre el SII se han centrado en las alteraciones de la motilidad GI y la función sensorial como responsables de la sintomatología del trastorno. Sin embargo, hoy en día se cree que estas perturbaciones tan solo son el resultado de la combinación de varios factores etiopatogénicos que interactúan entre sí, combinándose de un modo diferente en función del subtipo de SII y de cada paciente en particular (Holtmann *et al.*, 2017; Radovanovic-Dinic *et al.*, 2018). Estas interacciones involucran el sistema nervioso, el sistema endocrino, el sistema inmunitario, la microbiota intestinal, el ambiente intestinal y el medio externo, derivando en un trastorno de gran complejidad y del que aún se tiene un conocimiento escaso. Se detallan en la Tabla 2 los efectos de los principales factores involucrados en la etiopatogenia del SII.

Tabla 2. Principales factores etiopatogénicos del SII y sus efectos en la enfermedad, tanto sintomatológicos como anatómicos y fisiológicos.

Factor etiopatogénico	Efectos en el SII
Alteración de la barrera intestinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento de permeabilidad intestinal ▪ Infiltración de patógenos u otras sustancias ▪ Inflamación de la mucosa intestinal ▪ Hipersensibilidad visceral ▪ Activación del sistema inmunitario a nivel intestinal ▪ Alteración de la microbiota intestinal
Inflamación y activación del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración de la barrera intestinal ▪ Hipersensibilidad visceral ▪ Alteración del peristaltismo intestinal
Alteración del eje intestino-cerebro	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manifestaciones psicológicas ▪ Alteración de la microbiota intestinal ▪ Hipersensibilidad visceral ▪ Activación del sistema inmune ▪ Alteración de la motilidad ▪ Inflamación intestinal ▪ Cambios en la secreción digestiva
Estrés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración de la barrera intestinal ▪ Alteración de la motilidad intestinal ▪ Alteración de la función inmune ▪ Alteración de la microbiota intestinal ▪ Alteración del eje intestino-cerebro ▪ Hipersensibilidad visceral ▪ Hiperactividad del eje HHA ▪ Inflamación intestinal
Alteración de la microbiota intestinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor abdominal ▪ Inflamación intestinal ▪ Distensión abdominal ▪ Alteración de la función inmune ▪ Dismotilidad intestinal ▪ Alteración del eje intestino-cerebro ▪ Alteración de la barrera intestinal ▪ Manifestaciones psicológicas
Intolerancias alimentarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor abdominal ▪ Distensión abdominal ▪ Flatulencias ▪ Alteración de la motilidad ▪ Alteración de la barrera intestinal ▪ Activación del sistema inmune a nivel intestinal ▪ Sensibilidad visceral
Alteración del metabolismo de ácidos biliares	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activación del sistema inmune en el intestino ▪ Estreñimiento ▪ Hipersensibilidad visceral ▪ Diarrea

Factores genéticos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración de la función inmune ▪ Alteración de la señalización serotoninérgica ▪ Alteración de la barrera intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración de la función neural ▪ Alteración de la síntesis de ácidos biliares
Epigenética	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desregulación del eje HHA 	

HHA: eje hipotalámico-hipofisario-adrenal

A continuación, se muestra una actualización del conocimiento científico respecto a los mecanismos etiopatogénicos del SII más investigados hasta el momento.

5.1. ALTERACIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal ha constituido durante varios años un foco de investigación en el ámbito de la gastroenterología por su papel clave en las enfermedades digestivas y en el mantenimiento de la homeostasis intestinal (Oświęcimska *et al.*, 2017). Se ha descubierto que la disfunción de la barrera intestinal y por consiguiente el aumento de la permeabilidad intestinal desempeña un papel patogénico en el SII, relacionándolo con la diarrea y la sensibilidad al dolor tan característico (Bischoff *et al.*, 2014; Marlicz *et al.*, 2017). Un gran número de estudios lo demuestran en pacientes con SII-D y SII-PI, pero también otros informes lo describen en el SII-C y en el SII-M, pudiendo concluirse que es un factor común en todos los pacientes afectados del trastorno (Sinagra *et al.*, 2017).

Esta barrera constituye una entidad funcional que consta de elementos físicos (capa mucosa y epitelio), componentes humorales (inmunoglobulinas, defensinas), elementos del sistema inmune (linfocitos, células inmunes innatas), componentes del sistema nervioso entérico (SNE), células musculares y vasos sanguíneos. Su función consiste en prevenir la pérdida de agua y electrolitos y la entrada de agentes nocivos (patógenos y diferentes antígenos) en el cuerpo, al tiempo que permite el intercambio de moléculas entre el medio interno y el entorno externo y la absorción de nutrientes (Bischoff *et al.*, 2014; Enck *et al.*, 2016).

Los enterocitos del epitelio intestinal se unen mediante uniones GAP, desmosomas, uniones adherentes y uniones estrechas (UE). Las UE son las que presentan mayor relevancia en el flujo paracelular y en el mantenimiento de la barrera intestinal, ya que regulan el flujo de iones, pequeñas moléculas solubles y antígenos lumbales (microorganismos y sus toxinas, antígenos alimentarios) en función del tamaño y la carga (Odenwald y Turner, 2013; Salvo-Romero *et al.*, 2015). La permeabilidad de la barrera intestinal en el epitelio a través de UE está determinada por diversas vías, entre ellas la regulada por la ZO-1, ocludina y la quinasa de

cadena ligera de miosina (MLCK), una enzima que regula la contracción del citoesqueleto (Odenwald y Turner, 2013; Marlicz *et al.*, 2017).

Las causas de los cambios morfológicos y funcionales de la barrera intestinal y por consiguiente, del aumento de la permeabilidad, aún no se conocen completamente, pero se postula que puede deberse a factores genéticos, factores epigenéticos, alteración de la microbiota intestinal, infecciones entéricas, inflamación e intolerancias alimentarias (Bischoff *et al.*, 2014; Enck *et al.*, 2016; Oświęcimska *et al.*, 2017). Los modelos animales y algunos estudios humanos han demostrado ciertos mecanismos que se proponen como posibles desencadenantes de la pérdida de integridad de la barrera intestinal (Camilleri *et al.*, 2012):

- Alteraciones en la expresión y distribución de proteínas. Esto puede producirse mediante la expresión anormal de los genes y proteínas de UE de las células epiteliales intestinales, como por ejemplo la reducción de la expresión de la proteína ocludina y la ZO-1 (zonula occludens-1), el incremento en la expresión de claudina-2 y el aumento de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina (Salvo-Romero *et al.*, 2015; Devanarayana y Rajindrajith, 2018). También se ha demostrado que los microorganismos alteran directamente la expresión y/o localización de las proteínas de UE tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*, a través de la liberación de péptidos o toxinas solubles, por los componentes estructurales celulares o por metabolitos (Camilleri *et al.*, 2012).
- Alteración de la microbiota intestinal que resulta en la falta de señales para mantener la función de barrera, así como el aumento en las señales que rompen la barrera. Por ejemplo, la activación de la inmunidad e inflamación de la mucosa impulsada por una alteración de la microbiota aumenta la permeabilidad de la mucosa (Lee y Lee, 2014).
- Infecciones. Así, se ha indicado que la gastroenteritis infecciosa aumenta la permeabilidad intestinal y, además, se mantiene elevada en individuos con SII-PI después de 4 meses a 4 años después del inicio de la infección (Camilleri *et al.*, 2012).
- Alteración de la capa de moco. Los patógenos y el uso de antibióticos pueden alterar la capa de moco intestinal, ya sea aumentando su degradación o inhibiendo los productores comensales normales de moco (Bischoff *et al.*, 2014; Bhattarai *et al.*, 2016).
- Las intolerancias alimentarias. Se han detectado, mediante endomicroscopía láser confocal de la mucosa duodenal de pacientes con SII, roturas epiteliales y un aumento de los espacios intervellosos después de la exposición a alimentos a los que los pacientes informaron tener intolerancia (Enck *et al.*, 2016).

- Degradación de las proteínas que constituyen las UE por el aumento de la actividad del proteasoma (Buckley *et al.*, 2014).
- Disminución de la actividad de la glutamina sintetasa (Oświęimska *et al.*, 2017). La disminución de los niveles de glutamina resulta en una escasez de suministro de energía para las células epiteliales intestinales, produciendo atrofia y aumentando la permeabilidad intestinal (Camilleri *et al.*, 2012).
- Inflamación de la mucosa y activación del sistema inmune, con el consiguiente aumento de citocinas proinflamatorias debido a diferentes causas, como puede ser el estrés. Se produce el aumento y activación de mastocitos y mediadores que producen reordenamientos en las UE, como por ejemplo el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el interferón gamma (IFN)- γ , serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), interleucina (IL)-8 o IL-10, que por consiguiente, pueden inducir una función sensorial y motora anormal (Buckley *et al.*, 2014; Lee y Lee, 2014; Salvo-Romero *et al.*, 2015; Sinagra *et al.*, 2017).
- El exceso de liberación de catecolaminas, produciéndose una reducción en la producción de mucina y mucopolisacáridos ácidos de la mucosa, y por consiguiente reduciendo el grosor de esta barrera (Oświęimska *et al.*, 2017).
- Incremento de la activación de MLCK, conllevando a una mayor contracción/condensación del citoesqueleto de los enterocitos y por tanto aumentando el transporte paracelular (Odenwald y Turner, 2013; Bischoff *et al.*, 2014; Marlicz *et al.*, 2017).
- Disminución de la actividad proteolítica en la luz intestinal causada por enzimas pancreáticas o proteasas bacterianas (Oświęimska *et al.*, 2017).

Independientemente de la causa, en sujetos genéticamente susceptibles se ha propuesto que el aumento de permeabilidad intestinal da lugar a una mayor infiltración de sustancias antigénicas que activan el sistema inmunitario de la barrera intestinal (Figura 1), produciéndose una respuesta inmunológica e inflamatoria desregulada que persiste a lo largo del tiempo y produce algunos de los síntomas característicos del SII como pueden ser la hinchazón, el dolor abdominal y la hipersensibilidad visceral (Chong *et al.*, 2019), pero que a su vez puede amplificar la alteración de la barrera intestinal y prolongar más el proceso de inflamación (Salvo-Romero *et al.*, 2015). Sin embargo, aún no se sabe si es una manifestación temprana de la enfermedad o secundaria a otro mecanismo etiopatogénico, ya que los estudios se han centrado en la correlación, sin distinguir entre causa y efecto (Camilleri *et al.*, 2012).

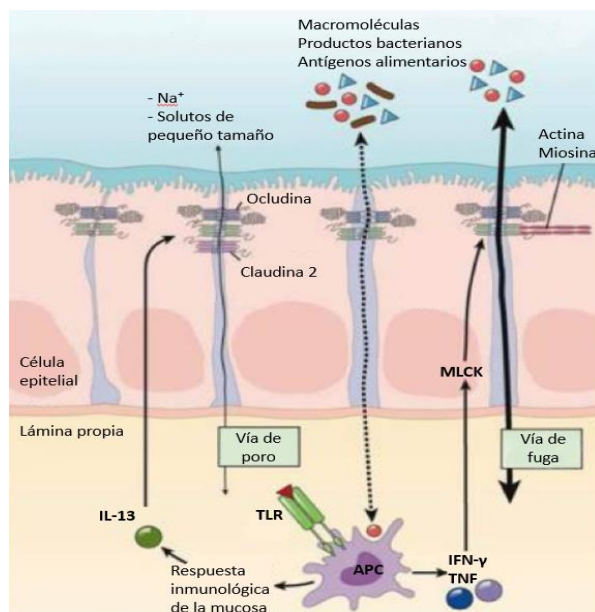


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la alteración de la permeabilidad intestinal. En el epitelio intestinal un pequeño porcentaje de macromoléculas, productos bacterianos y antígenos alimentarios puede atravesar la unión estrecha (flecha discontinua). En sujetos genéticamente susceptibles algunos compuestos luminales pueden translocarse y desencadenar una activación exagerada del sistema inmunitario en la mucosa, con la producción de citocinas. Las vías de poro (flecha delgada) se activan por IL-13 y las vías de fuga (flecha en negrita) por TNF. APC: célula presentadora de antígeno; IFN- γ : interferón gamma; IL-13: interleucina-13; TNF: factor de necrosis tumoral; MLCK: quinasa de cadena ligera de miosina (Adaptación de Odenwald y Turner, 2013).

5.2. INFLAMACIÓN INTESTINAL Y ACTIVACIÓN INMUNITARIA

En las dos últimas décadas la comunidad científica se ha centrado en la inflamación de la mucosa intestinal y la activación del sistema inmunitario como posibles mecanismos etiopatogénicos del SII. Se ha demostrado principalmente en pacientes con SII-PI, reconociéndose como los principales mecanismos patogénicos de este subtipo, pero también se ha demostrado en pacientes y modelos animales con SII en ausencia de un episodio de gastroenteritis aguda, por lo que puede considerarse un factor etiopatogénico común de todos los subtipos de SII (Lee y Lee, 2014). Se ha establecido que la inflamación intestinal puede causar hipersensibilidad visceral, disfunción de la barrera epitelial y neuromuscular, alteración en la motilidad intestinal, aumento de la secreción intestinal y diarrea (Muscatello *et al.*, 2014; Raskov *et al.*, 2016; Chong *et al.*, 2019).

En la reacción inmunitaria de la mucosa intestinal propia del SII están implicados diferentes tipos celulares del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo, mediante el incremento o disminución en sus poblaciones, así como en la liberación de diferentes mediadores inflamatorios (Öhman y Simrén, 2010). Se ha evidenciado mediante pruebas inmunohistológicas de muestras de biopsias colonoscópicas de individuos con SII un aumento

en la infiltración de linfocitos B, células natural killer, neutrófilos y mastocitos en la lámina propia de la mucosa intestinal, así como de linfocitos T (Feng *et al.*, 2012; Lee y Park, 2014; O'Malley, 2016; Sinagra *et al.*, 2016).

En el caso de los mastocitos, varios estudios demuestran su importancia como componentes clave en la activación inmunitaria en el SII, y por ello han sido sujeto de numerosas investigaciones. Su activación funcional se produce mediante degranulación, lo que conduce a la liberación de diversos mediadores como prostaglandinas, histaminas, citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α) y proteasas (triptasa y quimasa), que desencadenan respuestas inflamatorias como defensa frente a patógenos y activan neuronas entéricas aferentes primarias (Cashman *et al.*, 2016; O'Malley, 2016; Sinagra *et al.*, 2016; Marlicz *et al.*, 2017). Un estudio reciente encontró que el 77% de los pacientes con SII mostraron un aumento de mastocitos en la mucosa en comparación con los controles. También se observaron mayores proporciones de mastocitos en un estado de degranulación en las biopsias de colon de pacientes con SII y un aumento en las cantidades de mediadores de mastocitos en los sobrenadantes de biopsia de pacientes con SII en comparación con las muestras de control (Enck *et al.*, 2016; Hellström, 2019). Otros estudios han demostrado una correlación significativa entre la proximidad de los mastocitos activados a los nervios en la mucosa colónica con la percepción del dolor visceral (molestias abdominales), debido a la sensibilización y activación de los nervios entéricos aferentes, lo que sugiere que la hipersensibilidad visceral podría ser secundaria a la inflamación de bajo grado (Feng *et al.*, 2012; Spiller y Lam, 2012; Marlicz *et al.*, 2017; Devanarayana y Rajindrajith, 2018).

En el plasma y en células mononucleares de sangre periférica aisladas de pacientes con SII se ha observado un aumento en las concentraciones de citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8 en comparación con controles sanos (Malone, 2011; Feng *et al.*, 2012; Mayer *et al.*, 2015; O'Malley, 2016). Mientras que, citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) disminuyeron en las biopsias de colon y recto de individuos con SII (Buckley *et al.*, 2014). También se ha observado un aumento en la concentración del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la mucosa intestinal en comparación con los controles (Defrees y Bailey, 2017).

Las causas de la alteración y activación del sistema inmune en la mucosa intestinal aún no están claras, pero se cree que son consecuencia de infecciones entéricas, alteración de la microbiota intestinal, estrés, un defecto en la integridad de la barrera intestinal, mala absorción de ácidos

biliares, susceptibilidad genética y alergias alimentarias (Öhman y Simrén, 2007; Sinagra *et al.*, 2017; Chong *et al.*, 2019). Esta diversidad de factores que pueden iniciar la respuesta inmunitaria se debe a la conexión del sistema inmune con otros sistemas fisiológicos del cuerpo, lo que le hace susceptible a los efectos de neurotransmisores, hormonas y otro tipo de mediadores (Muscatello *et al.*, 2014).

La alteración de la barrera intestinal resulta ser el factor causal mejor documentado y más probable para esta respuesta inmune en la mucosa intestinal (Buckley *et al.*, 2014; Soares, 2014; O'Malley, 2016), ya que es el principal causante del movimiento de antígenos a través de la mucosa intestinal y facilita el acceso a patógenos (Lee y Park, 2014). Estos agentes infecciosos son detectados por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), entre los que destacan los receptores tipo toll (TLR), situados en la superficie de las células presentadoras de antígeno (en este caso neuronas del SNE, células enteroendocrinas e inmunes) por medio de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS), incluidos lipopolisacáridos bacterianos, lipoproteínas, ácido lipoteicoico y flagelina, entre otros (Camilleri *et al.*, 2012; Hadjivasilis *et al.*, 2019). Los TLR se activan e inducen una respuesta inflamatoria, desencadenándose la respuesta inmunitaria al activar la producción de mediadores inflamatorios como IL, IFN y TNF- α . Además, las terminaciones del nervio vago y neuronas medulares pueden ser estimuladas, produciendo efectos indirectos en el cerebro y conduciendo a la aparición de trastornos psiquiátricos, lo que evidencia la relación entre los trastornos psicológicos y el SII (Oświęcimska *et al.*, 2017). En el caso específico de los mastocitos que se encuentran en la lámina propia de la barrera epitelial, al ser activados por los TLR liberan otros mediadores inflamatorios como histamina, proteasas y 5-HT, que interactúan con los receptores de histamina (H1, H2.H3 y H4), el receptor 2 activado por proteasa (PAR2) y los receptores de 5-HT (5-HT₃ y 5-HT₄), respectivamente. Esta señalización produce contracción del músculo liso y excitación neural, provocando alteración del tránsito intestinal y dolor abdominal (Bhattarai *et al.*, 2016; Holtmann *et al.*, 2016). Sin embargo, se ha demostrado que esta inflamación de la mucosa y activación del sistema inmune también puede ser la causa del aumento de permeabilidad intestinal en pacientes con SII (Buckley *et al.*, 2014).

Es importante resaltar que, si bien la inflamación y la activación inmunitaria se consideran mecanismos involucrados en la patogenia del SII, son necesarios más estudios sobre los procesos subyacentes, ya que aún queda por dilucidar si resultan ser la causa de la sintomatología o mecanismos secundarios.

5.3. ALTERACIÓN DEL EJE INTESTINO-CEREBRO

El eje intestino-cerebro (GBA, del inglés gut-brain axis) es un concepto que se refiere al intercambio bidireccional de información entre el intestino y el cerebro. Surge de las evidencias que demuestran que el cerebro mantiene y coordina las funciones gastrointestinales, a la vez que el intestino ejerce efectos sobre el estado de ánimo, el comportamiento y las funciones cognitivas superiores (Foster *et al.*, 2017).

Este sistema complejo de comunicación está formado por componentes del sistema inmunológico, neurales, endocrinos y gastrointestinales (Chong *et al.*, 2019). Incluye las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA), el SNC, el SNE, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), la vía de señalización neuroendocrina y la vía de señalización neuroinmune (Foster *et al.*, 2017; Oświęcimska *et al.*, 2017). El eje HHA interviene en la digestión y en la función inmunológica, y también regula el estrés a través de la liberación de corticosteroides y catecolaminas como la adrenalina y la noradrenalina (Collins *et al.*, 2012; Hadjivasilis *et al.*, 2019). El nervio vago, décimo nervio craneal, es la vía más importante que conecta el intestino y el cerebro, y su extensa inervación presenta fibras nerviosas aferentes (80%) y eferentes (20%) (Coss-Adame y Rao, 2014; Cryan *et al.*, 2019).

En los últimos años, los estudios han demostrado que el papel del GBA en el SII es importante, y su alteración a nivel fisiológico, celular y molecular ha sido identificado en humanos y modelos animales murinos (Mayer *et al.*, 2015).

Para explicar la sintomatología y desarrollo del SII con relación al GBA se han propuesto dos modelos en base a las evidencias. El “modelo de abajo hacia arriba” propone que las alteraciones en el SNC son secundarias a las irregularidades intestinales, como pueden ser las infecciones intestinales, alergias alimentarias y alteraciones de la microbiota intestinal, entre otras. El “modelo de arriba hacia abajo” sugiere que son las alteraciones en el SNC, producidas por factores estresantes las que en último término provocan irregularidades en el intestino a través del GBA, lo que explicaría cómo el estrés, la ansiedad, la depresión y otras emociones están involucradas en la sintomatología del SII (Collins *et al.*, 2012; Eriksson *et al.*, 2015; Devanarayana y Rajindrajith, 2018). Aunque se desconoce cuál es el modelo válido, su propuesta ha permitido direccionar investigaciones acerca de la patogenia y fisiopatología del SII.

Existen varias evidencias de la alteración del GBA en pacientes con SII. En pacientes con SII, disminuye la actividad nerviosa parasimpática y aumenta la actividad simpática en comparación

con sujetos sanos (Öhman y Simrén, 2007; Hellström, 2019). También se ha constatado, mediante la utilización de técnicas de neuroimagen funcional, una mayor activación de regiones cerebrales como el tálamo, la corteza cingulada anterior, la ínsula y la corteza prefrontal, en pacientes con SII en comparación con controles sanos durante la distensión con globo del colon distal (Öhman y Simrén, 2007; Lee y Park, 2014). Estas regiones cerebrales se corresponden con áreas de procesamiento del dolor, y, por consiguiente, se sugiere que estas alteraciones podrían explicar la percepción alterada del dolor característica del SII. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos se necesita una mayor investigación para dilucidar los resultados de estos estudios, ya que muchos de ellos resultan contradictorios.

Aunque no se conocen completamente los mecanismos implicados en la alteración del GBA, se han postulado diversos factores, como son el estrés, la liberación y procesamiento del factor liberador de corticotropina (CRF), la señalización y liberación de 5-HT, y anomalías en las concentraciones de neurotransmisores, entre otros (Coss-Adame y Rao, 2014). Estos factores producen cambios fisiológicos en el intestino como hipersensibilidad visceral, alteración de la motilidad, aumento de permeabilidad intestinal, cambios en la secreción digestiva, cambios en la función de centros nerviosos, reacciones inmunes y alteración de la microbiota intestinal (Bellini *et al.*, 2014; Oświęćimska *et al.*, 2017; Devanarayana y Rajindrajith, 2018).

Papel del sistema neuroendocrino en el GBA

El sistema neuroendocrino se encuentra fuertemente involucrado en la patogénesis del SII a través de la interacción en el GBA. En el tracto GI está compuesto por células endocrinas que se distribuyen entre las células epiteliales de la mucosa digestiva (a excepción del esófago) y las fibras nerviosas del SNE (Khan y Ghia, 2010; Bellini *et al.*, 2014). Sin embargo, también se ha observado que estas células interactúan con las fibras nerviosas aferentes y eferentes del SNA. Este sistema afecta a la motilidad, secreción, absorción y microcirculación en el tracto GI mediante la liberación de mediadores con funciones endocrinas, autocrinas, paracrinas y neuroendocrinas, y que son liberados por las células enteroendocrinas en respuesta a cambios en el contenido luminal (Bellini *et al.*, 2014; El-Salhy *et al.*, 2014; Mazzawi y El-Salhy, 2017). Además, parece estar involucrado en la activación inmune y en la inflamación intestinal, aunque los mecanismos exactos aún no se conocen con claridad.

Se ha descubierto que alteraciones en las funciones y densidades de las células endocrinas del tracto GI están asociadas con el SII (Tabla I, ANEXO), causando hipersensibilidad visceral, secreción anormal y dismotilidad intestinal (Khan y Ghia, 2010; Sinagra *et al.*, 2016; Mazzawi

y El-Salhy, 2017). Se cree que una respuesta inflamatoria anormal derivada del estrés, intolerancias alimentarias e infecciones, entre otros, podrían ser los causantes de estos cambios en las densidades celulares de la mucosa intestinal (Bellini *et al.*, 2014).

También se ha postulado que anomalías en las concentraciones de neurotransmisores, causadas en ocasiones por una alteración de la microbiota intestinal, tienen un papel principal en la patogénesis del SII (Mearin y Montoro, 2012; Distrutti *et al.*, 2016). Esto se debe a que resultan una pieza esencial en la regulación y modulación del tránsito intestinal ya que, a través de su liberación el SNC junto con el SNE, mantienen la homeostasis en el intestino y coordinan las funciones digestivas (Salvo-Romero *et al.*, 2015; Sayuk y Gyawali, 2015). En este sentido, 5-HT representa la molécula de señalización más importante implicada en la sintomatología característica del SII, por lo que en los últimos años se ha convertido en un foco de investigación importante. Ha sido bien estudiada por su abundante presencia en el tracto GI y su papel en el GBA (Saito, 2011; Makker *et al.*, 2015). En el intestino, la 5-HT es sintetizada, almacenada y liberada en respuesta a estímulos luminales por las células enterocromafines (EC). Este neurotransmisor tiene funciones reguladoras en el SNC del estado de ánimo y la cognición, pero en el intestino ejerce un papel importante en la regulación de la motilidad, la sensibilidad y la secreción (Öhman y Simrén, 2007; Lee y Park, 2014; Foster *et al.*, 2017). Además, la 5-HT tiene la capacidad de modular la permeabilidad intestinal, ya que se ha descrito que puede actuar como mediador proinflamatorio activando células inmunes como células dendríticas, macrófagos y linfocitos, lo que indica que una interacción entre el sistema inmune y el sistema endocrino a nivel intestinal podría desempeñar un papel clave en la patogenia del SII (Khan y Ghia, 2010; Bischoff *et al.*, 2014).

La 5-HT es producida a partir de triptófano mediante la enzima triptófano hidrolasa (TPH). Una vez liberada, se dirige a enterocitos, células del músculo liso y neuronas entéricas, donde actúa a través de receptores específicos de 5-HT (hay 7 identificados hasta ahora, pero actúa particularmente a través de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ en el intestino). La 5-HT activa estas neuronas aferentes primarias intrínsecas y extrínsecas, inicia reflejos peristálticos y secretores y envía información al SNC (Soares, 2014). Esta señalización es inactivada por el transportador de recaptación de serotonina (SERT) en los enterocitos o neuronas, mediante la conversión de 5-HT en ácido 5-hidroxiindolacético (Khan y Ghia, 2010; Hungin *et al.*, 2015; Holtmann *et al.*, 2016). Esta inactivación de la señalización serotoninérgica es tan importante como la liberación de 5-HT para mantener el equilibrio dinámico intestinal (Jin *et al.*, 2016).

Se ha observado un aumento en la liberación de 5-HT y una recaptación reducida en individuos con SII con diarrea predominante y SII-PI, y una alteración de su liberación en pacientes con SII-C (Öhman y Simrén, 2007; Lee y Park, 2014). También se ha demostrado un aumento de células EC secretoras de 5-HT en pacientes con SII en comparación con sujetos sanos y un nivel de expresión mucho menor de SERT en la barrera intestinal. Estas y otras evidencias de la existencia de una alteración en la señalización serotoninérgica entérica en pacientes con SII y de su importancia en el desarrollo de la enfermedad, indican que podría ser la base de síntomas extraintestinales e intestinales tales como la dismotilidad intestinal, la hipersensibilidad, la alteración de la secreción en el intestino, la inflamación de bajo grado, la alteración de la barrera intestinal y diversas manifestaciones psicológicas (Makker *et al.*, 2015; Distrutti *et al.*, 2016; Jin *et al.*, 2016).

Aunque los mecanismos implicados en esta alteración de la señalización de 5-HT aún no se conocen completamente, se cree que podría ser debida a factores genéticos y a la alteración de células EC y de la expresión de SERT. Pero también se ha demostrado en los últimos años que la microbiota puede regular la síntesis de 5-HT en el intestino, concretamente a través de la modulación de TPH por bacterias comensales formadoras de esporas pertenecientes al orden *Clostridiales*, las cuales se encuentran en mayor número en pacientes con SII, por lo que la alteración de la microbiota intestinal también podría considerarse una causa de la modificación de la señalización serotoninérgica (Enck *et al.*, 2016; Foster *et al.*, 2017; Cryan *et al.*, 2019).

Por tanto, se necesita más investigación enfocada en la señalización serotoninérgica, ya que se ha demostrado que agentes terapéuticos dirigidos a los receptores 5-HT, como agonistas y antagonistas selectivos, al igual que inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden ser un tratamiento efectivo para el SII.

5.4. ESTRÉS

Numerosos estudios han evidenciado que los pacientes con SII presentan una mayor reactividad al estrés que los sujetos sanos. Se ha demostrado que el estrés está asociado con la aparición de síntomas característicos del SII, la gravedad de la sintomatología y el dolor visceral, pero además se ha descubierto que puede alterar el curso clínico de la enfermedad y los resultados del tratamiento (Chang, 2011; Muscatello *et al.*, 2014; Hellström, 2019).

El estrés puede ser agudo o crónico, a la vez que se clasifica en psicológico (origen central) o físico (origen periférico). El estrés agudo provoca síntomas característicos del SII, pero en esta enfermedad se ha estudiado el efecto del estrés crónico o recurrente. El mecanismo patogénico

comienza con la activación del eje HHA por factores estresantes. La activación de este eje produce un aumento en la secreción del CRF por el núcleo paraventricular del hipotálamo, que estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la hipófisis a través de los receptores de CRF (CRFR1) y por consiguiente la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. El cortisol liberado y la ACTH actúan activando las neuronas primarias aferentes extrínsecas del tracto GI, produciendo sensibilización periférica. También activan las células inmunitarias, de manera que se produce un aumento de citocinas proinflamatorias circulantes, que a su vez activan el eje HHA a nivel de la hipófisis (Kennedy *et al.*, 2014; Carabotti *et al.*, 2015; Oświęcimska *et al.*, 2017; Devanarayana y Rajindrajith, 2018). Entre otros mecanismos a través de los cuales el estrés produce sintomatología propia del SII se encuentra: el aumento del dolor abdominal, mediante la señalización mediada por CRF y la activación de mastocitos (Spiller y Lam, 2012); la liberación de mediadores proinflamatorios a través de la degranulación de mastocitos (O'Malley, 2016); la inhibición del nervio vago que favorece la inflamación a nivel periférico, ya que este nervio presenta efectos antiinflamatorios (Bonaz *et al.*, 2018); y la afectación de la amígdala, que produce un aumento en la sensibilidad a estímulos viscerales y comportamientos similares a la ansiedad (Oświęcimska *et al.*, 2017). A su vez se ha demostrado que el estrés influye en la integridad de la barrera intestinal e hiperactiva el eje HHA, pero además altera la motilidad intestinal, produce hipersensibilidad visceral y se cree que es el causante del aumento del tono simpático mediante el aumento de expresión de CRF (Buckley *et al.*, 2014; Bhattarai *et al.*, 2016; Chong *et al.*, 2019). Así mismo, existen evidencias del papel del estrés en la alteración de la composición y actividad de la microbiota intestinal, mediante la alteración del epitelio intestinal, la modificación en la secreción y producción de mucina, y a través de la liberación de catecolaminas, al interferir con la señalización bacteriana y con la expresión de genes de virulencia de bacterias (Collins *et al.*, 2012).

La señalización mediada por CRF se considera una pieza clave en la sintomatología del SII asociada al estrés y otras comorbilidades psicológicas como por ejemplo la depresión y la ansiedad. Se ha demostrado que la administración de un antagonista de CRF bloquea los efectos del estrés tales como el aumento de motilidad colónica, el bajo estado de ánimo y la sensibilidad visceral, a la vez que se ha indicado un aumento de CRF en tejidos o líquido cefalorraquídeo en sujetos con estrés postraumático, ansiedad y depresión, entre otros factores (Lee y Park, 2014; Cashman *et al.*, 2016).

Los efectos del estrés en pacientes con SII se ha evidenciado principalmente por la alta comorbilidad de trastornos del estado de ánimo asociados al estrés en pacientes con SII, pero

también mediante el aumento de los niveles serológicos de cortisol y de la ACTH (O'Malley, 2016; Radovanovic-Dinic *et al.*, 2018). Además, se ha visto en estudios con roedores cómo la administración de corticosterona en la amígdala induce hipersensibilidad y alteración del tránsito colónico a través de los receptores de corticosteroides, hormonas que median la acción del cortisol. Otros estudios han demostrado un aumento de la motilidad del colon mediante la administración de CRF mucho mayor en pacientes con SII que en sujetos sanos, una disminución de la motilidad y el dolor abdominal mediante la administración de antagonistas del CRFR1, y una producción de síntomas característicos del SII en sujetos sanos y un empeoramiento de la sintomatología en pacientes con SII tras la administración de CRF (Buckley *et al.*, 2014; Cashman *et al.*, 2016; Hellström, 2019).

Por tanto, aunque se requiere mayor investigación sobre los mecanismos a través de los cuales el estrés altera el GBA y produce síntomas característicos del SII, los últimos estudios demuestran su papel clave en esta patología, por lo que un tratamiento enfocado en el manejo del estrés, y más concretamente en la señalización mediada por CRF, se cree que mejoraría la calidad de vida de los pacientes con SII.

5.5. ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

En los últimos años, numerosos estudios han respaldado la importancia de la microbiota intestinal en la patogenia del SII, y se ha considerado un factor clave en el desarrollo de la enfermedad (Foster *et al.*, 2017; Rodiño-Janeiro *et al.*, 2018). Se ha evidenciado una mayor inestabilidad temporal o permanente y una pérdida de diversidad de microbiota intestinal en más del 70% de pacientes con SII en comparación con sujetos sanos, por lo que se ha propuesto como un factor causal en el inicio y desarrollo de la enfermedad (Kennedy *et al.*, 2014; Raskov *et al.*, 2016; Salem *et al.*, 2018). De hecho, en 2013 el grupo de trabajo del equipo de Roma concluyó oficialmente que la perturbación de la microbiota intestinal es un factor implicado en el SII (Distrutti *et al.*, 2016; Oświęcimska *et al.*, 2017).

La microbiota intestinal humana es un ecosistema formado por 10^{13} - 10^{14} microorganismos que colonizan el tracto GI y resulta imprescindible para mantener la homeostasis GI mediante diversas funciones tales como: producción de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta (AGCC); síntesis de aminoácidos; procesamiento y digestión de nutrientes; fermentación de productos no digeridos; metabolismo de ácidos biliares; defensa frente a patógenos en la mucosa intestinal; mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial; desarrollo y mantenimiento del sistema inmunitario entérico; y modulación de vías metabólicas mediante la

producción de hormonas y neurotransmisores (Bischoff *et al.*, 2014; Lee y Lee, 2014; Bhattarai *et al.*, 2016; Raskov *et al.*, 2016; Salem *et al.*, 2018).

La actividad metabólica y la composición de la microbiota intestinal difiere entre individuos, debido a factores como el tipo de parto, dieta, estilo de vida, etc. (Lee y Lee, 2014). Pero también la microbiota intestinal varía según la región del tracto GI en un mismo individuo, y puede cambiar de forma cuantitativa y cualitativamente a lo largo de los años. Entre las causas de esta variación se encuentra el uso de fármacos tales como antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones, alteraciones psicológicas, procedimientos médicos invasivos, una dieta alta en carbohidratos, el aseo, contaminación, predisposición genética, el estrés, episodios traumáticos en la infancia, infecciones entéricas previas y patógenos que producen reacciones inmunes intensas en el intestino, entre otros (Bhattarai *et al.*, 2016; Distrutti *et al.*, 2016; Marlicz *et al.*, 2017; Oświęimska *et al.*, 2017; Chong *et al.*, 2019).

Todos estos factores, pueden producir lo que se conoce como disbiosis, término que hace referencia a la condición de desequilibrio en la comunidad microbiana que produce una alteración en la composición y diversidad de la microbiota (Chong *et al.*, 2019). Entre las evidencias de la importancia de la disbiosis en el SII se encuentra la gran incidencia del desarrollo de SII después de un episodio de gastroenteritis infecciosa (SII-PI), de hasta un 10% de los casos según algunos estudios (Bolino y Bercik, 2010; Bhattarai *et al.*, 2016) y hasta un 30% en otros (Muscatello *et al.*, 2014; Sayuk y Gyawali, 2015; Malagelada y Malagelada, 2016). Otras evidencias se corresponden con la mejora de los síntomas tras el tratamiento con antibióticos como la rifaximina, la mejora de algunos síntomas como la función de la barrera intestinal mediante el uso de probióticos, así como estudios sobre composición bacteriana de la microbiota intestinal que muestran diferencias entre pacientes con SII y sujetos sanos (Malone, 2011; Camilleri *et al.*, 2012; Hyland *et al.*, 2014; Kennedy *et al.*, 2014). Sin embargo, una de las mayores evidencias del importante papel de la disbiosis en el SII hasta ahora ha sido un estudio reciente que ha demostrado la eficacia del trasplante de microbiota fecal como tratamiento en pacientes con SII (independientemente del subtipo), en el que se han obtenido resultados prometedores, como la mejora de los síntomas abdominales, la fatiga y la calidad de vida del individuo (El-Salhy *et al.*, 2020).

Como consecuencia de la disbiosis, las funciones de la microbiota intestinal pueden estar alteradas, lo que provoca síntomas característicos del SII. La disbiosis en pacientes con SII

parece influir en el aumento de la permeabilidad intestinal, la inflamación de bajo grado, la alteración de la función inmune, la señalización neuroinmune, la modulación de la función neuromuscular intestinal y en el GBA, ya que se ha confirmado que interviene en la señalización del SNP y el SNC (Kennedy *et al.*, 2014; Radovanovic-Dinic *et al.*, 2018; Chong *et al.*, 2019). También interviene en la motilidad GI y el dolor visceral, aunque se necesitan más estudios para confirmar los mecanismos implicados (Lee y Lee, 2014; Devanarayana y Rajindrajith, 2018). A su vez, estas anormalidades producidas en el SII afectan a la microbiota, de manera que se perpetúan aún más los cambios que dan lugar a la sintomatología característica (Bolino y Bercik, 2010; Distrutti *et al.*, 2016).

A pesar de los numerosos resultados contradictorios en los diferentes estudios sobre microbiota intestinal, se ha observado en pacientes con SII en comparación con sujetos sanos una serie de cambios cuantitativos consistentes en diferentes taxones microbianos (Tabla 3). Sin embargo, un alto número de modificaciones que se producen en la composición de la microbiota intestinal resultan ser diferentes según el subtipo de SII (Salem *et al.*, 2018), que junto a las diferentes técnicas de análisis y tipos de muestras utilizadas (fecales, de mucosa o biopsias de colon) puede ser la causa de las divergencias entre las distintas investigaciones (El-Salhy, 2015; Bhattarai *et al.*, 2016).

Tabla 3. Cambios cuantitativos producidos en la microbiota intestinal en pacientes con SII en comparación con sujetos sanos.

Cambio cuantitativo	Microorganismos	Referencias
Aumento	<i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Clostridium coccooides</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Ruminococcus torques</i> , <i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Eubacterium rectale</i> y <i>Pesudomonas aeruginosa</i> .	(Spiller y Lam, 2012; Lee y Lee, 2014; El-Salhy, 2015; Bhattarai <i>et al.</i> , 2016; Rodiño-Janeiro <i>et al.</i> , 2018; Salem <i>et al.</i> , 2018; Chong <i>et al.</i> , 2019; Cryan <i>et al.</i> , 2019; Hadjivasilis <i>et al.</i> , 2019)
Disminución	<i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Coprococcus</i> y <i>Faecalibacterium</i> spp.	

Entre los resultados más evidentes en muestras de mucosa y heces de pacientes con SII se encuentra la disminución de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, géneros de algunas especies que tienen la capacidad de modular el sistema inmunitario del hospedador y que secretan bacteriocinas que actúan contra patógenos como *Salmonella* o *Listeria monocytogenes* (Rodiño-Janeiro *et al.*, 2018). Así mismo, se ha observado un aumento de *Streptococcus* spp. (bacterias patógenas que producen un aumento en los niveles de IL-6), de especies degradantes de mucina del género *Ruminococcus* y de especies del orden

Clostridiales, involucradas en la modulación de la síntesis de 5-HT (Chong *et al.*, 2019; Cryan *et al.*, 2019).

Además de las variaciones mostradas en la tabla 3, se han detallado otra serie de cambios en pacientes con SII en comparación con sujetos sanos, como una mayor relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, que resulta ser un indicador aproximado de los cambios producidos en la composición bacteriana de la microbiota, y que parece estar correlacionado con la ansiedad y la depresión (Mayer *et al.*, 2015). Otras observaciones han sido la disminución de coliformes (Spiller y Lam, 2012), una relación entre la disminución de *Prevotella* y la gravedad del SII (Bhattarai *et al.*, 2016; Tap *et al.*, 2017), una abundancia relativa de especies bacterianas proinflamatorias como *Enterobacteriaceae* que estimulan la activación celular y la producción de citocinas proinflamatorias y un aumento significativo de *Haemophilus parainfluenzae* en niños, entre otros (Oświęcimska *et al.*, 2017; Devanarayana y Rajindrajith, 2018; Rodiño-Janeiro *et al.*, 2018). Además, en un estudio reciente se demostró que la gravedad del SII se asocia con una riqueza microbiana baja, niveles bajos de metano exhalado, enterotipos enriquecidos con *Bacteroides* y ausencia de *Methanobacteriales* (Tap *et al.*, 2017).

Uno de los hallazgos más interesantes ha sido la relación entre la producción de metano y el SII, ya que se ha observado una mayor producción del gas en SII-C y unos niveles menores en el SII-D (Rodiño-Janeiro *et al.*, 2018). El aumento en la producción de metano a nivel intestinal en pacientes con SII-C se cree que puede deberse al aumento de especies como *Methanobrevibacter smithii*, que es el microorganismo metanógeno más abundante en el intestino (Chong *et al.*, 2019; Salem *et al.*, 2018), mientras que la disminución de producción de metano en pacientes con SII-D se asocia con la disminución de metanógenos (Rodiño-Janeiro *et al.*, 2018). Esta relación se basa en la función de la microbiota intestinal de fermentar carbohidratos no digeribles, como por ejemplo los llamados FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables). Esta fermentación produce gases como dióxido de carbono, hidrógeno, sulfuro de hidrógeno y metano. En condiciones normales las concentraciones de estos gases se mantienen equilibradas, pero la disbiosis puede alterar estas proporciones y causar efectos perjudiciales como la distensión y dolor abdominal (El-Salhy, 2015). En pacientes con SII-C el aumento de la producción de metano ralentiza el tránsito intestinal y contribuye al estreñimiento (Lee y Lee, 2014; Holtmann *et al.*, 2016). Además, también se asocia el aumento de *Clostridium* con la hinchazón y el dolor abdominal, ya que se encarga de fermentar fibra y carbohidratos de cadena corta, y por consiguiente produce gases (Mazzawi y El-Salhy, 2017).

Ahora bien, mediante la fermentación mediada por la microbiota intestinal, también se generan AGCC, que tienen funciones antiinflamatorias y proporcionan energía a los colonocitos (Mazzawi y El-Salhy, 2017; Cryan *et al.*, 2019). Sin embargo, una fermentación alterada puede conllevar a un desequilibrio en la producción de AGCC, lo que conduce a una liberación de 5-HT y una aceleración del tránsito intestinal, contribuyendo a la sintomatología del SII (Lee y Lee, 2014; Salem *et al.*, 2018). De hecho, en pacientes con SII se ha observado un aumento de *Veillonella*, que es una bacteria productora de AGCC.

Por otra parte, debido al descubrimiento del importante papel de la microbiota en el GBA en la última década, se ha generado un nuevo concepto, el eje microbiota-intestino-cerebro (Qin *et al.*, 2014; Carabotti *et al.*, 2015; Martin *et al.*, 2018). Aunque es un concepto relativamente nuevo, se acepta cada vez más que las perturbaciones en este eje constituyen un factor importante en la etiopatogenia del SII, como un modelo que integra a su vez diferentes factores implicados en la enfermedad. Existen evidencias de que la alteración de la microbiota intestinal desencadena el desarrollo de anomalías centrales y periféricas de la función motora y sensorial características del SII al interferir de forma directa o indirecta en la función normal de este eje (Distrutti *et al.*, 2016). Esto se produce a través de las vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro (Figura 2), mediante la liberación y estimulación de la secreción de hormonas, neurotransmisores (ácido γ -aminobutírico, 5-HT, etc.) y otros metabolitos (por ejemplo, AGCC, ácidos biliares secundarios, metabolitos de triptófano, etc.) (Martin *et al.*, 2018; Cryan *et al.*, 2019). Sin embargo, aún se necesitan muchos estudios en esta área de investigación, ya que el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales la microbiota ejerce su función es escaso y controvertido.

A pesar de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, la asociación entre los diferentes taxones microbianos y los síntomas del SII aún es incierta, así como las vías que permiten la interacción entre la microbiota y el hospedador, tanto a nivel intestinal como cerebral. Por ello, se necesita una mayor investigación en este campo con una metodología rigurosa y estandarizada, con el fin de desarrollar terapias enfocadas en la microbiota intestinal que resulten eficaces en el tratamiento del SII.

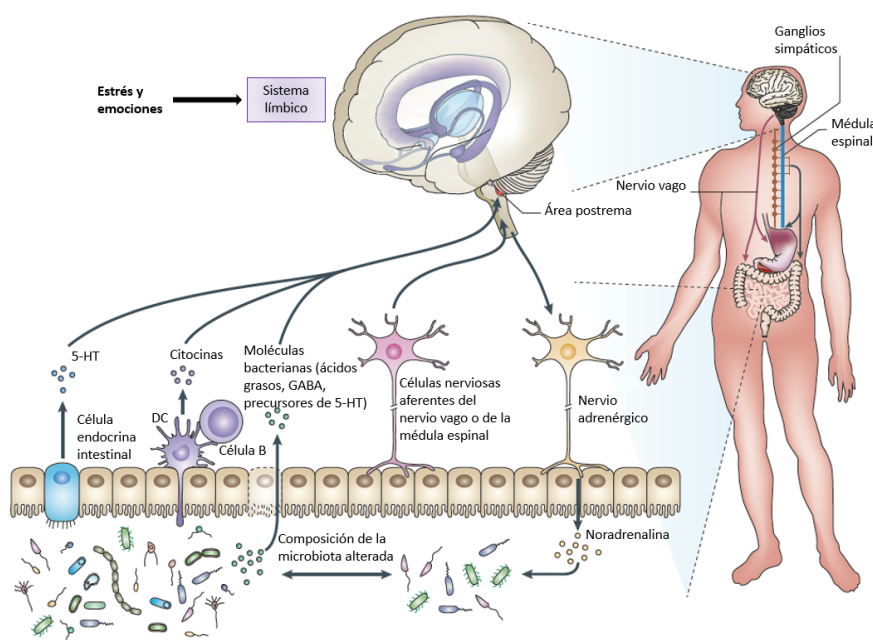


Figura 2. Representación del eje microbiota-intestino-cerebro, mostrándose las vías inmunológicas (citocinas), neurales (nervio vago y médula espinal), endocrinas (eje HHA) y metabólicas por las que la microbiota influye en el cerebro y viceversa en el SII. La microbiota puede influir en el comportamiento y el estado de ánimo. Por el contrario, es posible que factores externos, como el estrés y las emociones, afecten la composición de la microbiota intestinal. DC: célula dendrítica; GABA, ácido γ -aminobutírico (Collins *et al.*, 2012).

5.6. OTROS MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS DEL SII

Existen evidencias de la implicación de otros factores en la etiopatogenia del SII. Entre ellos, se encuentra la intolerancia alimentaria, siendo uno de los factores más comunes que causan sintomatología del SII, mostrándose hasta en un 89% de los pacientes como indican algunos estudios (Hadjivasilis *et al.*, 2019). Ha sido descrito un empeoramiento de la sintomatología en los pacientes con SII tras la ingesta de comida, quedando demostrada una relación entre la enfermedad y los alimentos, y de hecho, en los últimos años la modificación de la dieta ha sido uno de los principales tratamientos efectivos en el SII (Harris y Baffy, 2017). En concreto, se está investigando el papel del gluten en el SII. Algunas investigaciones han evidenciado una mejora de la sintomatología en pacientes con SII (en ausencia de enfermedad celiaca) después de eliminarlo de la dieta y un posterior empeoramiento cuando se volvió a introducir. Otros estudios han mostrado que el gluten puede afectar la integridad de la barrera intestinal. Aunque parece que muchos pacientes con SII padecen sensibilidad al gluten, es cierto que los mecanismos subyacentes no se conocen, y se han obtenido resultados contradictorios (Sayuk y Gyawali, 2015; Hadjivasilis *et al.*, 2019). También se ha encontrado una relación entre el SII y los alimentos que contienen FODMAP, ya que su ingesta parece producir distensión abdominal, dolor abdominal, flatulencias, alteraciones en la motilidad y sensibilidad visceral mediante fermentación bacteriana en el colon como se indicó anteriormente, pero también mediante

efectos metabólicos de los AGCC y partículas osmóticamente activas que conducen a la retención de agua (Cashman *et al.*, 2016; Devanarayana y Rajindrajith, 2018). A pesar de estos resultados sobre las intolerancias alimentarias, los mecanismos subyacentes son poco conocidos, y las evidencias de su papel en el SII son escasas, por lo que se requiere una mayor investigación en esta área.

La alteración del metabolismo de los ácidos biliares también ha sido considerada un posible factor etiopatogénico del SII, ya sea por una hipersecreción o por una mala absorción. Entre los síntomas provocados se encuentra diarrea, estreñimiento e hipersensibilidad visceral, y se cree que la causa es de origen genético (Malagelada y Malagelada, 2016).

Recientemente, el factor genético y la epigenética han sido considerados dos posibles factores etiopatogénicos del SII (Vaiopoulou *et al.*, 2014; Hungin *et al.*, 2015; Sayuk y Gyawali, 2015). La predisposición genética del SII surge de la observación de agregación familiar (hasta en el 33% de los pacientes) y estudios con gemelos monocigóticos y dicigóticos que muestran que tanto la herencia como el medio ambiente contribuyen al desarrollo del trastorno (Makker *et al.*, 2015; Jin *et al.*, 2016; Radovanovic-Dinic *et al.*, 2018). Se han estudiado más de 60 genes candidatos para el SII y algunos han sido identificados como potenciales marcadores de susceptibilidad a desarrollar SII (Mearin y Montoro, 2012) (Tabla 4). Hasta ahora se han encontrado variantes genéticas en el sistema serotoninérgico, relacionadas con la función neuronal y que afectan a la función de barrera intestinal, síntesis de ácidos biliares e inflamación (Lee y Park, 2014; Gazouli *et al.*, 2016).

Tabla 4. Genes identificados como potenciales marcadores de susceptibilidad a desarrollar SII, con exclusividad de subtipos de SII y otros que se superponen (Adaptación de Saito, 2011).

SII y subtipos	SII	SII-D	SII-C	SII-M	SII-PI
Asociación genética según el fenotipo	<i>TDO2</i> <i>HTR2A</i> <i>HTR3B</i> <i>HTR7</i> <i>SLC64A</i> <i>IL10</i> <i>TNFα</i> <i>IL1R</i> <i>IL6</i>	<i>HTR2A</i> <i>HTR3A</i> <i>HTR3C</i> <i>HTR3E</i> <i>SCN5A</i> <i>FAAH</i> <i>OPRM1</i> <i>ADRA2A</i>	<i>HTR4</i> <i>HTR7</i> <i>CCK1R</i> <i>COMT</i> <i>ADRA2C</i> <i>ADRA2A</i> <i>SLC64A</i>	<i>FAAH</i> <i>OPRM1</i>	<i>TLR9</i> <i>CDH1</i> <i>IL6</i>

Así mismo, factores ambientales tales como las experiencias adversas en la infancia, el estrés físico o psicológico, la exposición a patógenos y cambios en la microbiota intestinal también pueden tener un papel clave en la patogenia del SII a través de los mecanismos moleculares epigenéticos, que están implicados en la desregulación del eje HHA relacionada con el estrés y otros cambios en el SNC y SNE (Gazouli *et al.*, 2016; Malagelada y Malagelada, 2016).

Estos resultados sugieren que la predisposición genética es muy importante en el desarrollo del SII. Sin embargo, la evidencia aún es limitada y se necesita un gran número de estudios con el fin de desarrollar biomarcadores que permitan mejorar la terapia en pacientes con SII.

6. CONCLUSIONES

El SII es un trastorno que requiere de especial atención por su elevada prevalencia a nivel mundial y las repercusiones económicas, sociales y en lo que a la calidad de vida de los pacientes se refiere. A lo largo de los años se ha progresado mucho en los métodos de diagnóstico, pero aún resultan ineficientes en la práctica clínica y se deben desarrollar nuevos enfoques que permitan confirmar el trastorno basándose en la identificación de la causa de la enfermedad.

La etiopatogenia del SII es realmente compleja, se basa en la combinación de varios factores que interaccionan entre sí, son diferentes en cada subtipo de SII y en cada paciente, dando lugar a sintomatologías y respuestas a los tratamientos muy variadas. No obstante, numerosas investigaciones permiten concluir que el SII resulta fundamentalmente de la alteración del eje microbiota-intestino-cerebro mediante interacciones mediadas por el sistema nervioso, endocrino e inmunitario.

El conocimiento sobre los mecanismos etiopatogénicos del SII ha ido aumentando a lo largo de los años, pero muchas de las vías de conexión entre las diferentes alteraciones, así como los mecanismos moleculares y celulares, no son totalmente conocidos, además del gran número de resultados contradictorios existentes entre los diferentes estudios. Por lo tanto, aún se requieren estudios rigurosos, cuya finalidad sea desarrollar biomarcadores de diagnóstico eficientes e identificar dianas terapéuticas con el objeto del desarrollo de estrategias terapéuticas individualizadas eficaces.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Bellini, M., Gambaccini, D., Stasi, C., Urbano, M. T., Marchi, S. y Usai-Satta, P. (2014) "Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy", *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), pp. 8807-8820.
- Bhattarai, Y., Muniz Pedrogo, D. A. y Kashyap, P. C. (2016) "Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?", *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(1), pp. G52-G62.
- Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M., Tilg, H., Watson, A. y Wells, J. M. (2014) "Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy", *BMC Gastroenterology*, 14(1), pp. 189.
- Black, C. J. y Ford, A. C. (2020) "Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors", *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17, pp. 473-486.
- Bolino, C. M. y Bercik, P. (2010) "Pathogenic factors involved in the development of irritable bowel syndrome: Focus on a Microbial Role", *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(4), pp. 961-975.
- Bonaz, B., Bazin, T. y Pellissier, S. (2018) "The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis", *Frontiers in Neuroscience*, 12, pp. 49.
- Buckley, M. M., O'Mahony, S. M. y O'Malley, D. (2014) "Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), pp. 8846-8858.
- Camilleri, M., Halawi, H. y Oduyebo, I. (2017) "Biomarkers as a diagnostic tool for irritable bowel syndrome: where are we?", *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(4), pp. 303-316.
- Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B. G. y Verne, G. N. (2012) "Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease", *Neurogastroenterology and Motility*, 24(6), pp. 503-512.
- Canavan, C., West, J. y Card, T. (2014) "The epidemiology of irritable bowel syndrome", *Clinical Epidemiology*, 6(1), pp. 71-80.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A. y Severi, C. (2015) "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems", *Annals of Gastroenterology*, 28(2), pp. 203-209.
- Cashman, M. D., Martin, D. K., Dhillon, S. y Puli, S. R. (2016) "Irritable bowel syndrome: a clinical review", *Current Rheumatology Reviews*, 12(1), pp. 13-26.
- Chang, L. (2011) "The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome", *Gastroenterology*, 140(3), pp. 761.
- Chong, P. P., Chin, V. K., Looi, C. Y., Wong, W. F., Madhavan, P. y Yong, V. C. (2019) "The microbiome and irritable bowel syndrome - a review on the pathophysiology, current research and future therapy", *Frontiers in Microbiology*, 10, pp. 1136.
- Collins, S. M., Surette, M. y Bercik, P. (2012) "The interplay between the intestinal microbiota and the brain", *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), pp. 735-742.
- Coss-Adame, E. y Rao, S. S. C. (2014) "Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings", *Current Gastroenterology Reports*, 16(4), pp. 379.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira, J. S., Peterson, V. L., Rea, K., Ritz, N. L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E. M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A. P., Wallace-Fitzsimons, S. E., Hyland, N., Clarke, G. y Dinan, T. G. (2019) "The microbiota-gut-brain axis", *Physiological Reviews*, 99(4), pp. 1877-2013.
- Defrees, D. N. y Bailey, J. (2017) "Irritable bowel syndrome", *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 44(4), pp. 655-671.

- Devanarayana, N. M. y Rajindrajith, S. (2018) "Irritable bowel syndrome in children: current knowledge, challenges and opportunities", *World Journal of Gastroenterology*, 24(21), pp. 2211-2235.
- Distrutti, E., Monaldi, L., Ricci, P. y Fiorucci, S. (2016) "Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies", *World Journal of Gastroenterology*, 22(7), pp. 2219-2241.
- El-Salhy, M. (2015) "Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 21(22), pp. 7621-7636.
- El-Salhy, M., Gundersen, D., Gilja, O. H., Hatlebakk, J. G. y Hausken, T. (2014) "Is irritable bowel syndrome an organic disorder?", *World Journal of Gastroenterology*, 20(2), pp. 384-400.
- El-Salhy, M., Hatlebakk, J. G., Kristoffersen, A. B. y Hausken, T. (2020) "Gut microbiota efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study", *Gut*, 69, pp. 859-867.
- Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A. D., Fukudo, S., Mayer, E. A., Niesler, B., Quigley, E. M. M., Rajilić-Stojanović, M., Schemann, M., Schille-Kiuntke, J., Simren, M., Zipfel, S. y Spiller, R. C. (2016) "Irritable bowel syndrome", *Nature Reviews Disease Primers*, 2, pp. 1-24.
- Eriksson, E. M., Andrén, K. I., Kurlberg, G. K. y Eriksson, H. T. (2015) "Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), pp. 11439-11449.
- Feng, B., La, J. H., Schwartz, E. S. y Gebhart, G. F. (2012) "Neural and neuro-immune mechanisms of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome", *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 302(10), pp. G1085-1097.
- Foster, J. A., Rinaman, L. y Cryan, J. F. (2017) "Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome", *Neurobiology of Stress*, 7, pp. 124-136.
- Gazouli, M., Wouters, M. M., Kapur-Pojskić, L., Bengtson, M. B., Friedman, E., Nikčević, G., Demetriou, C. A., Mulak, A., Santos, J. y Niesler, B. (2016) "Lessons learned - resolving the enigma of genetic factors in IBS", *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(2), pp. 77-87.
- Hadjivasilis, A., Tsioutis, C., Michalinos, A., Ntourakis, D., Christodoulou, D. K. y Agouridis, A. P. (2019) "New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment", *Annals of Gastroenterology*, 32(6), pp. 554-564.
- Harris, L. A. y Baffy, N. (2017) "Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome", *Postgraduate Medicine*, 129(8), pp. 872-888.
- Hellström, P. M. (2019) "Pathophysiology of the irritable bowel syndrome - reflections of today", *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, pp. 101620.
- Hellström, P. M. y Benno, P. (2019) "The Rome IV: Irritable bowel syndrome - a functional disorder", *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 40-41, pp. 101634.
- Holtmann, G. J., Ford, A. C. y Talley, N. J. (2016) "Pathophysiology of irritable bowel syndrome", *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 1(2) pp. 133-146.
- Holtmann, G., Shah, A. y Morrison, M. (2017) "Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview", *Digestive Diseases*, 35(1), pp. 5-13.
- Hungin, A. P. S., Becher, A., Cayley, B., Heidelbaugh, J. J., Muris, J. W. M., Rubin, G., Seifert, B., Russell, A. y De Wit, N. J. (2015) "Irritable bowel syndrome: an integrated explanatory model for clinical practice", *Neurogastroenterology & Motility*, 27(6), pp. 750-763.
- Hyland, N. P., Quigley, E. M. M. y Brint, E. (2014) "Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions", *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), pp. 8859-8866.

- Jin, D. C., Cao, H. L., Xu, M. Q., Wang, S. N., Wang, Y. M., Yan, F. y Wang, B. M. (2016) "Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 22(36), pp. 8137-8148.
- Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G. y Clarke, G. (2014) "Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder?", *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), pp. 14105-14125.
- Khan, W. I. y Ghia, J. E. (2010) "Gut hormones: Emerging role in immune activation and inflammation", *Clinical and Experimental Immunology*, 161(1), pp. 19-27.
- Lee, K. N. y Lee, O. Y. (2014) "Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), pp. 8886-8897.
- Lee, Y. J. y Park, K. S. (2014) "Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology", *World Journal of Gastroenterology*, 20(10), pp. 2456-2469.
- Lovell, R. M. y Ford, A. C. (2012) "Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(7), pp. 712-721.
- Makker, J., Chilimuri, S. y Bella, J. N. (2015) "Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), pp. 11353-11361.
- Malagelada, J. R. y Malagelada, C. (2016) "Mechanism-oriented therapy of irritable bowel syndrome", *Advances in Therapy*, 33(6), pp. 877-893.
- Malone, M. A. (2011) "Irritable bowel syndrome", *Primary Care*, 38(3), pp. 433-447.
- Marlicz, W., Yung, D. E., Skonieczna-Żydecka, K., Loniewski, I., van Hemert, S., Loniewska, B. and Koulaouzidis, A. (2017) "From clinical uncertainties to precision medicine: the emerging role of the gut barrier and microbiome in small bowel functional diseases", *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(10), pp. 961-978.
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A. y Mayer, E. A. (2018) "The brain-gut-microbiome axis", *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 6(2), pp. 133-148.
- Mayer, E. A., Labus, J. S., Tillisch, K., Cole, S. W. y Baldi, P. (2015) "Towards a systems view of IBS", *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(10), pp. 592-605.
- Mazzawi, T. y El-Salhy, M. (2017) "Effect of diet and individual dietary guidance on gastrointestinal endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome (review)", *International Journal of Molecular Medicine*, 40(4), pp. 943-952.
- Mearin, F. y Montoro, M. A. (2012) "Síndrome de intestino irritable", en Montoro, M. A. y García-Pagán, J. C. (eds.) *Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª ed. Madrid: Jarpyo Editores, pp. 523-568.
- Muscattello, M. R. A., Bruno, A., Scimeca, G., Pandolfo, G. and Zoccali, R. A. (2014) "Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 20(24), pp. 7570-7586.
- O'Malley, D. (2016) "Neuroimmune cross talk in the gut. Neuroendocrine and neuroimmune pathways contribute to the pathophysiology of irritable bowel syndrome", *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 311(5), pp. G934-G941.
- Odenwald, M. A. y Turner, J. R. (2013) "Intestinal permeability defects: is it time to treat?", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(9), pp. 1075-1083.
- Öhman, L. y Simrén, M. (2007) "New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome", *Digestive and Liver Disease*, 39(3), pp. 201-215.
- Öhman, L. y Simrén, M. (2010) "Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions", *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 7(3), pp. 163-173.
- Oświęcimska, J., Szymlak, A., Rocznik, W., Girczys-Poędniok, K. y Kwiecień, J. (2017) "New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome", *Advances in Medical Sciences*, 62(1), pp. 17-30.

- Qin, H. Y., Cheng, C. W., Tang, X. D. y Bian, Z. X. (2014) "Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome", *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), pp. 14126-14131.
- Radovanovic-Dinic, B., Tesic-Rajkovic, S., Grgov, S., Petrovic, G. y Zivkovic, V. (2018) "Irritable bowel syndrome - from etiopathogenesis to therapy", *Biomedical papers*, 162(1), pp. 1-9.
- Rahman, M. M., Mahadeva, S. y Ghoshal, U. C. (2017) "Epidemiological and clinical perspectives on irritable bowel syndrome in India, Bangladesh and Malaysia: A review", *World Journal of Gastroenterology*, 23(37), pp. 6788-6801.
- Raskov, H., Burcharth, J., Pommegaard, H. C. y Rosenberg, J. (2016) "Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis", *Gut Microbes*, 7(5), pp. 365-383.
- Rodiño-Janeiro, B. K., Vicario, M., Alonso-Cotoner, C., Pascua-García, R. y Santos, J. (2018) "A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies", *Advances in Therapy*, 35(3), pp. 289-310.
- Saha, L. (2014) "Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine", *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), pp. 6759-6773.
- Saito, Y. A. (2011) "The role of genetics in IBS", *Gastroenterology Clinics of North America*, 40(1), pp. 45-67.
- Salem, A. E., Singh, R., Ayoub, Y. K., Khairy, A. M. y Mullin, G. E. (2018) "The gut microbiome and irritable bowel syndrome: state of art review", *Arab Journal of Gastroenterology*, 19(3), pp. 136-141.
- Salvo-Romero, E., Alonso-Cotoner, C., Pardo-Camacho, C., Casado-Bedmar, M. y Vicario, M. (2015) "Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas", *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 107(11), pp. 686-696.
- Sayuk, G. S. y Gyawali, C. P. (2015) "Irritable bowel syndrome: modern concepts and management options", *American Journal of Medicine*, 128(8), pp. 817-827.
- Sinagra, E., Morreale, G. C., Mohammadian, G., Fusco, G., Guarnotta, V., Tomasello, G., Cappello, F., Rossi, F., Amvrosiadis, G. y Raimondo, D. (2017) "New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond", *World Journal of Gastroenterology*, 23(36), pp. 6593-6627.
- Sinagra, E., Pompei, G., Tomasello, G., Cappello, F., Morreale, G. C., Amvrosiadis, G., Rossi, F., Lo Monte, A. I., Rizzo, A. G. y Raimondo, D. (2016) "Inflammation in irritable bowel syndrome: myth or new treatment target?", *World Journal of Gastroenterology*, 22(7), pp. 2242-2255.
- Soares, R. L. S. (2014) "Irritable bowel syndrome: a clinical review", *World Journal of Gastroenterology*, 20(34), pp. 12144-12160.
- Sperber, A. D. y Dekel, R. (2010) "Irritable bowel syndrome and co-morbid gastrointestinal and extra-gastrointestinal functional syndromes", *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 16(2), pp. 113-119.
- Spiller, R. y Lam, C. (2012) "An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome", *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 18(3), pp. 258-268.
- Tap, J., Derrien, M., Törnblom, H., Brazeilles, R., Cools-Portier, S., Doré, J., Störsrud, S., Le Nevé, B., Öhman, L. y Simrén, M. (2017) "Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome", *Gastroenterology*, 152(1), pp. 111-123.

8. ANEXO

Tabla I. Alteraciones en las densidades de las células endocrinas o paracrinas del tracto GI en sujetos con SII esporádico (Adaptación de El-Salhy *et al.*, 2014).

Segmento GI	Contenido del tipo de célula endocrina	SII-D	SII-M	SII-C
Estómago				
Mucosa oxíntica	Grelina	Alto	Normal	Bajo
	Serotonina	Alto	Normal	Bajo
	Somatostatina	Bajo	Bajo	Alto
	Cromogranina A	Normal	Normal	Alto
Antro	Serotonina	Normal	Bajo	Alto
	Gastrina	Alto	Alto	Alto
	Somatostatina	Bajo	Bajo	Bajo
	Cromogranina A	Normal	Bajo	Alto
Intestino delgado				
Duodeno	Serotonina	Normal	-	Normal
	CCK	Bajo	-	Normal
	Secretina	Bajo	-	Normal
	GIP	Bajo	-	Bajo
	Somatostatina	Bajo	-	Bajo
	Cromogranina A	Bajo	-	Bajo
Íleon	Serotonina	Bajo	Bajo	Bajo
	PYY	Normal	Normal	Alto
	Cromogranina A	Bajo	Bajo	Bajo
Intestino grueso				
Colon	Serotonina	Bajo	-	Bajo
	PYY	Bajo	-	Bajo
	Cromogranina A	Bajo	-	Bajo
Recto	Serotonina	Normal	-	Normal
	PYY	Bajo	-	Bajo
	GLP	Bajo	-	Bajo
	Somatostatina	Alto	-	Alto
	Cromogranina A	Normal	-	Normal

CCK: colecistoquinina; PYY: péptido YY; GIP: péptido inhibidor gástrico; GLP: péptido similar al glucagón.
 -: No hay datos.