

“Gut feelings” sobre el colon irritable

Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D.

Tópico: *El cerebro y el intestino tienen sistemas reguladores farmacológicos que también están entrelazados. Ya que el síndrome de colon irritable puede resultar de malfuncionamiento de estos sistemas, los futuros tratamientos pueden dirigirse simultáneamente a ambos cerebro e intestino.*

El psiquiatra al gastroenterólogo: “No es sorprendente cuántos neurotransmisores cerebrales están también en el intestino?” El gastroenterólogo al psiquiatra: “De ninguna manera, pero también es interesante cuántos neurotransmisores intestinales están en el cerebro.”

El cerebro y el intestino no sólo son sistemas farmacológicos paralelos, sino que ellos están también entrelazados. Este enlace no es sorprendente dado que el sistema nervioso entérico, que inerva al intestino, se deriva embriológicamente de la misma parte de la cresta neural que da origen al cerebro.¹⁻⁴ Así, el cerebro y el intestino van en direcciones separadas durante el desarrollo precoz pero preservan los enlaces que ejercen influencias reguladoras mutuas y recíprocas entre ellos. Por ello, el sistema nervioso entérico se llama a veces “pequeño cerebro”.³

Farmacología por debajo del diafragma

Varios neurotransmisores actúan en cerebro e intestino, tales como serotonina (5-HT), CCK, neuropéptido Y, leptina, norepinefrina, opiáceos, acetilcolina, y dopamina.⁴ Neurotransmisores y drogas pueden aumentar o disminuir la motilidad intestinal por jugar con esta farmacología (Tabla 1). Realmente, cerca del 90% de la 5-HT del cuerpo está en el intestino, específicamente en las células enterocromafines y las interneuronas mientéricas.⁴ Los receptores de serotonina están localizados a lo largo del tracto gastrointestinal, incluyendo en las neuronas aferentes y entéricas y neuronas autonómicas, donde juegan un rol en mediar las respuestas sensoriales y reflejas a estímulos en el intestino así como también en regular y mediar acciones como vómito, diarrea, dolor abdominal, reflejos GI y consumo de comida. Los subtipos específicos de receptores 5-HT son 5-HT₃, localizados en neuronas aferentes vagales que median sensaciones viscerales y reflejos GI, y los receptores 5-HT₄, probablemente localizados sobre neuronas colinérgicas presinápticas y neuronas motoras para actuar sobre la motilidad intestinal. Dada la prominencia de 5-HT y sus receptores en el intestino, no es sorprendente que las drogas que actúan sobre 5-HT o sus receptores pueden alterar las funciones GI (Tabla 1).

Enlaces psicofarmacológicos con el intestino

Tener un "gut feeling" es probablemente mucho más que una forma figurada de hablar. *Gut feelings* literalmente recaen sobre el cerebro; el cerebro luego responde con retroalimentación al intestino. Por ejemplo, alerta y temor son procesados por el cerebro y enviados al intestino vía *locus ceruleus*. Viceversa, la sensación de distensión intestinal se envía al locus ceruleus en el cerebro para interpretación y procesamiento.¹⁻³ Este arreglo puede llevar a veces a un círculo vicioso en el cual o el cerebro o el intestino comienzan un sistema de retroalimentación positiva produciendo un *distress* GI significativo de fuentes centrales así como significativo *distress* central de fuentes GI.

Este juego entre cerebro e intestino puede explicar la significativa asociación entre ansiedad y alteraciones afectivas con el síndrome de colon irritable (IBS). ¿Qué es el colon irritable? (ver referencia 5 para criterios diagnósticos). IBS fue clasificado una vez como enfermedad psicosomática, pero actualmente es conceptualizado como malfuncionamiento de las interacciones cerebro-intestino por alteraciones en las conexiones y alteraciones de los mecanismos regulatorios farmacológicos del intestino. Aunque la causa de IBS es desconocida, se sabe que está asociada con aumento de sensibilidad y actividad del tracto GI. Lo cual lleva a sensaciones anormales de dolor y actividad motora, es decir, los pacientes con colon irritable sienten más dolor y *discomfort* con la distensión rectal que los voluntarios normales.

La relación patofisiológica entre IBS y los ataques de pánico es resaltada por el hecho que hasta 40% de pacientes con ataques de pánico tienen IBS y hasta 30% de pacientes con IBS tiene ataques de pánico.¹⁻³ Además, los síntomas GI son la tercera forma más común de presentación de los ataques de pánico (después de los cardiorrespiratorios y presentaciones neurológicas). Observaciones que ataques de pánico e IBS tienden a remitir simultáneamente han llevado a sugerir que los tratamientos de alteraciones de pánico pueden ser efectivos en IBS, aun en ausencia de ataques de pánico. La alteración generalizada de ansiedad y alteración de ansiedad social son también muy comunes en pacientes con IBS, y cerca del 30% de pacientes con IBS pueden tener una alteración depresiva mayor y 60% distimia.^{6,7} Así, una relación profunda existe entre las alteraciones afectivas y de ansiedad y IBS, haciendo difícil determinar cuál vino primero.

Tratar alteraciones intestinales con psicotrópicos: ¿Dónde está el blanco?

El tratamiento de IBS es grandemente insatisfactorio e involucra el uso sintomático de relajantes del músculo liso, agentes que dan volumen a las heces, y antidiarreicos. La potencial efectividad de antidepresores en el manejo de IBS ha sido observada por más de 20 años, comenzando con antidepresores tricíclicos, y más recientemente los bloqueadores de recaptación de serotonina y mirtazapina.⁸⁻¹³ Aunque una alteración preexistente de ansiedad aparentemente no predice la respuesta a un bloqueador de recaptación de serotonina en IBS,¹³ no es todavía claro cuánto del potencial terapéutico de los antidepresores son debidos al alivio de la comorbilidad de ansiedad depresión, cuánto a una acción nociceptiva directa en el SNC, y cuánto a un cambio en la neurotransmisión serotoninérgica directamente en el intestino. La investigación que explora la eficacia

potencial de los antidepresores tradicionales y nuevos para IBS puede tener sentido para los *gut feelings*.

PUNTOS DE INTERÉS

- El intestino es controlado periféricamente por el “pequeño cerebro”, llamado sistema nervioso entérico, derivado de la misma cresta neural como el sistema nervioso central.
- La motilidad intestinal es regulada por neurotransmisores de neuronas entéricas que inervan el intestino y también por neurotransmisores en regiones cerebrales como el *locus ceruleus* y los centros vagales.
- El síndrome de colon irritable puede compartir una patofisiología común con la ansiedad y alteraciones afectivas, lo cual puede explicar también por qué es tan común la comorbilidad con ellas.
- Los tratamientos efectivos para ansiedad y alteraciones afectivas pueden aliviar también el colon irritable, por una acción farmacológica central y una acción farmacológica periférica directamente en el intestino

Table 1. Gut Pharmacology: Parallel and Analogous to the Brain^a

Speed Up (Prokinetic/Faster Emptying)	Examples	Slow Down (Constipating/Retention)	Examples
D ₂ blockade	Metoclopramide	D ₂ stimulation	Levodopa
Acetylcholine muscarinic stimulation	Cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine)	Muscarinic blockade	TCA's
5-HT ₃ stimulation	SSRIs	5-HT ₃ blockade	Alosetron ^b
5-HT ₄ stimulation	SSRIs	5-HT ₄ blockade	?
μ-Opiate blockade	?	μ-Opiate stimulation	Morphine
α ₁ Blockade	Tamsulosin	α ₁ Stimulation	Reboxetine

^aAbbreviations: D₂ = dopamine-2, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors, TCA = tricyclic antidepressant.

^bWithdrawn from marketing.

REFERENCIAS

1. Lydiard RB, Falsetti SA. Am J Med 1999;107:65S-73S
2. Lydiard RB, et al. Am J Psychiatry 1994;151:64
3. Lydiard RB. Psychiatr Ann 1992;22:612
4. Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. NY, NY: McGraw Hill; 1996

5. Thompson WG, et al. Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosis: Pathophysiology and Treatment. McLean, VA: Degnon Assoc; 1994:115-173
6. Tollefson GD, et al. Ann Clin Psychiatry 1991;3:215-222
7. Masand PS, et al. J Clin Psychiatry 1995;56:363-367
8. Jackson JL, et al. Am J Med 2000;108:65-72
9. Thomas SG. Am J Psychiatry 2000;157:1341-1342
10. Emmanuel NP, et al. Am J Psychiatry 1997;154:711-712
11. Kirsch MA, Louie AK. Am J Psychiatry 2000;157:1523-1524
12. Masand PS, et al. Presented at the 41st Annual Meeting of the NCDEU; May 28-31, 2001; Phoenix, Ariz. Session 1:95
13. Gupta S, et al. Does a preexisting anxiety disorder predict response to paroxetine in IBS? Presented at the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 5-10, 2001; New Orleans, LA

Brainstorms is a monthly section of The Journal of Clinical Psychiatry that provides updates of novel concepts emerging from the neurosciences that have relevance to the practitioner.

From the Neuroscience Education Institute in San Diego and the Department of Psychiatry at the University of California San Diego

Tomado y traducido de:

<http://www.psychiatrist.com/pcc/brainstorm/br6208.htm>

XP/05.