Revista Latinoamericana de
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
1(2)-2025. abril - junio

Artículo de Revisión

Mecanismos por los cuales el estrés exacerba la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión actualizada

Mechanisms by which stress exacerbates inflammatory bowel disease: An updated review

Roy Quesada-Mora
Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica.
Correo electrónico: rquesadaalonso@gmail.com

Resumen

Objetivo: Revisar las hipótesis actuales que explican los mecanismos por los cuales el estrés exacerba la enfermedad inflamatoria intestinal. **Metodología:** Revisión sistemática de literatura bajo protocolo PRISMA, de acuerdo a investigaciones en idiomas inglés y español con antigüedad de diez años. **Conclusión:** Las explicaciones en las investigaciones más recientes plantean que, el estrés favorece la permeabilidad "Intestinal" y la translocación bacteriana, permitiendo el paso de antígenos luminales y toxinas al torrente sanguíneo generando respuestas inmunológicas locales exacerbando la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Otra hipótesis es la activación del eje cerebro-intestino, en este modelo el estrés puede provocar un desequilibrio en el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, que activa los niveles de cortisol aumentando el riesgo de EII. Otra tendencia es la influencia del estrés en los cambios de la mucosa intestinal esto puede alterar los tejidos intestinales incluidos cambios en la hormona liberadora de corticotropina, la actividad de los mastocitos, la neurotransmisión en el sistema nervioso autónomo y la función de la barrera intestinal. Por último, el estrés afecta los mecanismos de afrontamiento y la calidad de vida, esto provoca reacciones adaptativas de orden conductual que afectan aspectos como la alimentación, la calidad del sueño, la formación

Abstract

Objective: the present study aims to provide a comprehensive review of the current hypotheses that explain the mechanisms by which stress exacerbates inflammatory bowel disease. **Methodology:** A systematic review of literature was conducted in accordance with the PRISMA protocol, encompassing ten years of research in both English and Spanish. **Conclusion:** Recent research findings indicate that elevated levels of stress may contribute to an enhancement in intestinal permeability and bacterial translocation. This process enables the translocation of luminal antigens and toxins into the bloodstream, thereby instigating local immune responses and exacerbating the severity of inflammatory bowel disease (IBD). Another hypothesis that can be put forward is the activation of the brain-gut axis. In this model, stress is believed to cause an imbalance in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which, in turn, activates cortisol levels, thereby increasing the risk of IBD. A further trend that has been identified is the influence of stress on intestinal mucosal changes, which have the potential to alter intestinal tissues. Such changes may be evidenced by alterations in corticotropin-releasing hormone, mast cell activity, neurotransmission in the autonomic nervous system and intestinal barrier function. Finally, stress has been demonstrated to affect

de adicciones a fármacos, o hábitos de cuidado erróneo que lejos de mitigar la EII, potencian sus síntomas y empeoran los cuadros clínicos.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), Estrés, Permeabilidad intestinal, *Eje cerebro-intestino.*

the coping mechanisms and quality of life of patients, causing behavioral adaptive reactions that affect aspects such as diet, quality of sleep, the formation of drug addictions, or erroneous care habits. These, far from mitigating IBD, enhance its symptoms and worsen the clinical pictures.

Keywords: inflammatory bowel disease, stress, intestinal permeability, brain-gut axis.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que abarca la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU), se caracteriza por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal[1]. Si bien la etiología exacta de la EII se desconoce, la investigación ha arrojado luz sobre la compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales que contribuyen a su desarrollo y curso[2]. Entre estos factores ambientales, el estrés ha cobrado especial relevancia en los últimos años, posicionándose como un elemento crucial que exacerba los síntomas de la enfermedad y dificulta el manejo clínico[3].

Las principales hipótesis sobre los mecanismos activados por el estrés en la EII giran en torno al impacto del estrés sobre el sistema nervioso entérico (SNE) y las posteriores respuestas inflamatorias en el tracto gastrointestinal. Las investigaciones sugieren que el estrés crónico puede exacerbar la EII al afectar el SNE, lo que provoca inflamación intestinal y dismotilidad[4]. Las hormonas del estrés interactúan con las neuronas y las células de la glía en el intestino, provocando un aumento de señales pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la acumulación de glóbulos blancos, particularmente monocitos. Esta cascada de eventos desencadena inflamación intestinal y empeora los síntomas de la EII en condiciones de estrés[5].

Así mismo, se sospecha que el estrés crónico impulsa la generación de un subconjunto inflamatorio de la glía entérica y causa inmadurez transcripcional en las neuronas entéricas, lo que conduce a una deficiencia de acetilcolina y dismotilidad en el intestino[6]. El SNE actúa como relevo entre el estrés psicológico y la inflamación intestinal, destacando el papel crucial del manejo del estrés en la atención de la EII. Los mecanismos por los cuales el estrés afecta la EII involucran el eje cerebro-intestino, la hormona liberadora de corticotropina, la actividad de los mastocitos y la producción de citocinas pro inflamatoria como la interleucina-8, la interleucina-1beta y la interleucina-6[7].Aunado a esto, estos estímulos pueden promover la permeabilidad intestinal, aumentar la translocación bacteriana y afectar negativamente la reactividad inmune, todo lo cual contribuye a la exacerbación de los síntomas de la EII[8].

Esta revisión tiene como objetivo profundizar en los mecanismos por los cuales el estrés empeora la EII. Se abordan las vías biológicas y psicológicas que subyacen a esta asociación, destacando el papel del eje cerebro-intestino, el microbiota intestinal, la respuesta inflamatoria y los factores psicosociales.

Metodología

El estudio se conforma de una revisión sistemática de literatura científica sobre la temática del estrés relacionado con la EII. Se enfoca en estudios publicados en revistas internacionales de amplio

reconocimiento, en idiomas inglés, español y portugués. Se ha tomado en consideración lo publicado en los últimos 10 años a partir de 2014.

El modelo de revisión sigue el protocolo PRISMA para revisiones sistemáticas de literatura. En el mismo se siguen tres fases fundamentales: identificación, recopilación e inclusión final. Se aplicaron una serie de acciones lógicas ordenadas con base en criterios de selección. La búsqueda se realizó en plataformas de divulgación científica como Taylor & Francis, Springer, CORE, PubMed y Scielo. En los motores de búsqueda virtuales se aplicaron descriptores específicos tales como: estrés + enfermedad inflamatoria intestinal; estrés + fisiología de EII; factores psicosociales + EII; y sus alternativos en los otros idiomas seleccionados.

Como criterios de inclusión se establecieron artículos científicos tipo: revisiones de literatura, meta análisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios descriptivos y reporte de casos. Para la evaluación de la calidad de los artículos se consideró la escala OXFORD de nivel de evidencia científica[9].

Con relación a la presentación, se seleccionaron artículos publicados en versión completa en el formato de la publicación original. Para el análisis de los mismos se utilizó una matriz de análisis de contenido que registra: títulos, fechas, país de procedencia, objetivos, métodos, resultados, conclusiones y principal aporte. Estos rasgos permitieron analizar los estudios seleccionados y formular el análisis crítico respectivo.

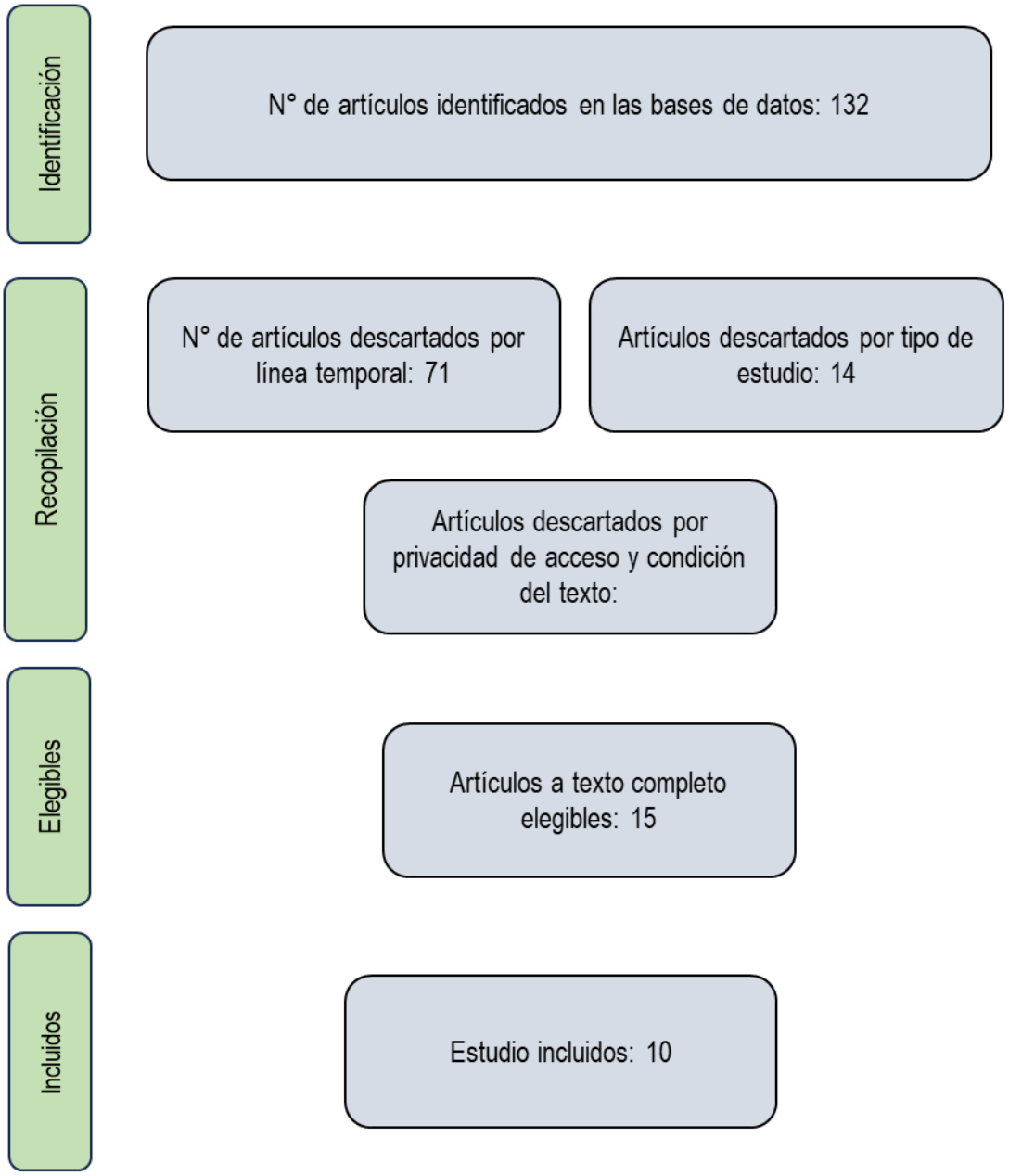


Figura 1. **Diagrama de resultados de selección PRISMA**

Resultados

La Tabla 1 muestra matriz de análisis de contenido que comprende la revisión de los artículos seleccionados para el estudio.

Tabla 1. Matriz de análisis de artículos científicos

Titulo	Metodología	Conclusiones	Autor Fecha
Estrés psicológico y actividad patológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio transversal multicéntrico	Estudio observacional multicéntrico en el que participaron 20 instituciones. Los datos se recopilaron mediante formularios de encuesta para médicos y cuestionarios para pacientes, y se investigó la asociación del estrés psicológico con parámetros clínicos.	Un empeoramiento del estado mental se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con EII, especialmente en aquellos que creen que su enfermedad se ve agravada por el estrés psicológico.	Araki et al., [19]
Carga psicológica y calidad de vida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de reciente diagnóstico	Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en pacientes con diagnóstico de EII de nuevo ingreso (≤6 meses).	La ansiedad, la depresión y el deterioro de la calidad de vida son frecuentes en pacientes con diagnóstico reciente de EII.	Bernabeu et al., [11]
Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): papel del eje cerebro-intestino	Revisión de literatura.	El estrés agudo o crónico aumenta la permeabilidad intestinal, debilitando las uniones estrechas y aumentando la translocación bacteriana hacia la pared intestinal. Una mayor carga microbiana en el tejido colónico, una liberación excesiva de citocinas y una reactividad inmunitaria parcialmente atenuada en respuesta al estrés tienen un efecto negativo sobre la EII.	Brzozowski et al., [6]
El eje microbiota-intestino-cerebro en el estrés y la depresión	Revisión de literatura.	El eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro vincula el estrés con la depresión: la percepción del estrés moldea el microbiota a través del eje eferente cerebro-intestino, y el microbiota intestinal en consecuencia modula los circuitos neuronales a través del eje aferente intestino-cerebro.	Tan [13]

Tabla 1. Matriz de análisis de artículos científicos (cont.)

Titulo	Metodología	Conclusiones	Autor Fecha
El estrés y el eje intestino-cerebro: regulación por el microbioma	Revisión de literatura.	Se cree que el eje microbiota-cerebro-intestino se comunica no solo a través de estas vías neuronales, sino también a través de moléculas de señalización humoral y componentes hormonales.	Foster et al., [14]
Más allá de la actividad de la enfermedad: la influencia de la ansiedad y la carga económica médica en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal	Estudio de cohorte transversal de pacientes que acudieron a un centro terciario de EII.	Los factores psicológicos y los costos de la atención médica afectan considerablemente la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con EII, independientemente de la actividad de la enfermedad. Se debe considerar la posibilidad de integrar programas de asesoramiento psicológico y apoyo socioeconómico en el tratamiento de los pacientes con EII.	Luo et al., [20]
Estrategias de afrontamiento y enfermedad inflamatoria intestinal	Revisión de literatura.	Los resultados indican que las estrategias pasivas son la respuesta de afrontamiento predominante entre las personas con síntomas depresivos, mientras que las estrategias activas son las más efectivas para mejorar el funcionamiento físico	Popa et al., [18]
Los circuitos cerebro-intestino activados por el estrés alteran la integridad de la barrera intestinal y el comportamiento social	Revisión de literatura.	Los circuitos cerebro-intestino activados por el estrés descritos en este estudio representan objetivos potencialmente novedosos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés, en un tejido que es más accesible para la intervención farmacológica que el cerebro.	Russo et al., [12]

Tabla 1. Matriz de análisis de artículos científicos (cont.)

Titulo	Metodología	Conclusiones	Autor Fecha
El papel del estrés en las enfermedades inflamatorias intestinales	Revisión de literatura.	La incidencia de trastornos emocionales es mayor en la EC y la CU comparadas a la población en general. Además, la depresión y la ansiedad influyen en el curso y la gravedad de la enfermedad subyacente. enfermedad intestinal. Por lo tanto, es importante considerar una terapia psicológica adecuada en los pacientes con EII.	Sgambato et al., [8]
El impacto del estrés agudo y crónico en la fisiología y la función gastrointestinal: una perspectiva del eje microbiota-intestino-cerebro	Revisión de literatura.	Si bien está claro que el microbioma intestinal se ve alterado, particularmente por la exposición crónica al estrés, estos efectos son muy variables entre los estudios, incluso con una metodología y un diseño experimentales similares.	Leigh et al., [16]

Nota: CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Discusión

Relación entre estrés y enfermedad inflamatoria intestinal

El proceso de revisión de estudios ha arrojado información sobre las principales hipótesis explicativas sobre la relación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el estrés emocional. Las investigaciones a nivel mundial reportan modelos que asocian la activación de mecanismos fisiológicos con respuestas neurológicas producto de situaciones de estrés.

El estrés mejora la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana

El estrés crónico se ha relacionado con una mayor permeabilidad intestinal, lo que puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Esta permeabilidad mejorada permite la translocación de antígenos luminales y toxinas al tejido subepitelial y al torrente sanguíneo, lo que genera respuestas inmunes locales y sistémicas y potencialmente exacerba los síntomas de la EII[6].

Entre los mecanismos involucrados se consideró la activación de los mastocitos. El estrés desencadena la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual activa los mastocitos. Estas células liberan histamina, lo que aumenta la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana[10]. También se reportó asociación entre la liberación de cortisol y la motilidad intestinal. El estrés crónico eleva los niveles de cortisol, lo que puede ralentizar la motilidad intestinal y aumentar el tiempo que las toxinas y los antígenos están en contacto con la pared intestinal,

mejorando aún más la permeabilidad y la translocación[11]. El estrés puede alterar la composición del microbiota intestinal, provocando cambios en el equilibrio de bacterias beneficiosas y patógenas. Este cambio puede contribuir a una mayor permeabilidad intestinal y al desarrollo de EII[8].

Activación eje cerebro - intestino

Otra línea explicativa de la asociación entre el estrés y la EII, es la activación del eje cerebro-intestino. El mismo es un sistema de comunicación complejo que implica interacciones bidireccionales entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso entérico[12]. Este eje juega un papel crucial en la regulación de diversos procesos fisiológicos, incluida la respuesta al estrés, el estado de ánimo y la función cognitiva[13].

El eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) es un componente clave del eje cerebro-intestino; coordina las respuestas adaptativas contra el estrés, incluidas la activación de la memoria y los centros emocionales en el sistema límbico del cerebro[14]. El estrés crónico puede provocar un desequilibrio en el eje HPA, lo que resulta en un aumento de los niveles de cortisol hiperactividad del eje. El estrés activa el eje hipotálamo-hipófisis y el sistema nervioso autónomo, lo que provoca un aumento de los niveles de cortisol y citocinas pro inflamatorias, como el TNF alfa, la interleucina-8, la interleucina-1beta y la interleucina-6, que pueden exacerbar la EII[12,14].

El microbiota intestinal produce neurotransmisores como la serotonina, dopamina y ácido gama-aminobutírico (GABA), que desempeñan un papel crucial en la regulación del estado de ánimo, el apetito y el sueño. El estrés puede alterar el equilibrio de estos neurotransmisores, provocando cambios en la función intestinal y potencialmente exacerbando las condiciones de salud mental[13].

A menudo se hace referencia al SNE como el "pequeño cerebro" del intestino debido a su capacidad para funcionar independientemente del SNC. El estrés activa el SNE, que a su vez influye en la motilidad intestinal, la secreción y el flujo sanguíneo, lo que provoca cambios en la función intestinal y contribuye potencialmente al desarrollo de trastornos gastrointestinales funcionales[14].

El estrés influye en la fisiopatología de la mucosa intestinal

El estrés crónico puede estar implicado en el desarrollo de la EII al alterar la fisiología de la mucosa intestinal, incluidos cambios en la hormona liberadora de corticotropina, la actividad de los mastocitos, la neurotransmisión en el sistema nervioso autónomo y la función de la barrera intestinal[15], estos fenómenos se han visto en diversos trastornos gastrointestinales la EII y el síndrome del intestino irritable (SII)[16].

Se ha propuesto que ocurre una alteración en las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que provoca un aumento de la permeabilidad y la translocación de antígenos y toxinas luminales al tejido subepitelial y al torrente sanguíneo. El estrés puede activar el sistema inmunológico, lo que lleva a una mayor producción de citoquinas inflamatorias y al reclutamiento de células inmunes en la mucosa intestinal. Esto puede exacerbar la inflamación existente y contribuir al desarrollo de trastornos gastrointestinales crónicos[17].

Además, se puede alterar el equilibrio del microbiota intestinal, provocando cambios en la composición y función de la misma. Este cambio puede contribuir al desarrollo de trastornos gastrointestinales crónicos y exacerbar las condiciones existentes[15].

El estrés puede influir en la regulación de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y el GABA, que desempeñan un papel crucial en la regulación de la función intestinal y el estado

de ánimo. Los cambios en estos neurotransmisores pueden contribuir al desarrollo de trastornos gastrointestinales y afecciones de salud mental[16,17].

El estrés afecta los mecanismos de afrontamiento y la calidad de vida

Los pacientes con EII experimentan niveles más altos de estrés percibido, lo que puede conducir al desarrollo de estrategias de afrontamiento centradas en el problema e impactar negativamente en su calidad de vida. El estrés juega un papel importante a la hora de influir en los mecanismos de afrontamiento y la calidad de vida de las personas con EII[18]. Puede conducir a estrategias de afrontamiento desadaptativas, que pueden afectar negativamente la calidad de vida y exacerbar los síntomas de la EII. Estas estrategias de afrontamiento desadaptativas pueden ser la evitación, la negación y la supresión emocional. Estas estrategias pueden empeorar los síntomas e impactar negativamente la calidad de vida[2].

El estrés también puede conducir a estrategias de afrontamiento centradas en el problema, que implica abordarlo activamente. Este enfoque puede ser eficaz para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida[3].

Conclusiones

Los episodios de estrés importantes pueden ser un indicador de la prevalencia de la actividad de la enfermedad en la EII, y al cronificar puede contribuir al desarrollo de exacerbaciones de la enfermedad[19].

El estrés podría actuar sobre diversos blancos que influyen en historia natural de la EII, principalmente: inducir hiperactivación del eje HPA, lo que aumenta los niveles de cortisol, lo que puede exacerbar la inflamación y contribuir a la actividad de la enfermedad[16]. Además podría modular el sistema inmunológico, provocando cambios en el equilibrio de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, que pueden influir en la actividad de la enfermedad[20]. Por último, podría actuar sobre el microbiota intestinal, provocando cambios en su composición y función.

Las hipótesis descritas sugieren colectivamente que el estrés juega un papel importante en la patogénesis y la progresión de la EII, y que controlar el estrés a través de mecanismos de afrontamiento y otras intervenciones puede tener un impacto positivo en la calidad de vida y los resultados de la enfermedad de los pacientes con EII[18].

El estrés afecta los mecanismos de afrontamiento y la calidad de vida puede conducir a estrategias de afrontamiento desadaptativas, lo que afecta negativamente la calidad de vida y exacerba los síntomas. Comprender los mecanismos por los cuales el estrés influye en la EII es crucial para desarrollar estrategias efectivas de manejo del estrés y mejorar el bienestar general de los pacientes con EII. Al reconocer el impacto del estrés en la EII, los proveedores de atención médica pueden ayudar mejor a los pacientes a controlar sus síntomas y mejorar su calidad de vida.

Referencias

1. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin Las Condes. 2019 Jul 1;30(4):273-82.

2. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin Las Condes. 2019 Jul 1;30(4):257-61.

3. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin Las Condes. 2019 Jul 1;30(4):262-72.

4. Galdamez J. Primer consenso centroamericano y del Caribe del síndrome de intestino irritable. 2024 Feb 5;142(4):e115.

5. Schneider KM, Blank N, Álvarez Y, Thum K, Lundgren P, Litichevskiy L, et al. The enteric nervous system relays psychological stress to intestinal inflammation. Cell. 2023 Jun 22;186(13):2823-38.

6. Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, Kwiecien S, Bilski J, Zwolinska-Wcislo M, et al. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. Curr Neuropharmacol. 2016;14(8):892-900.

7. Oligschlaeger Y, Yadati T, Houben T, Condello Oliván CM, Shiri-Sverdlov R. Inflammatory Bowel Disease: A Stressed "Gut/Feeling". Cells. 2019 Jul;8(7):659.

8. Sgambato D, Miranda A, Renaldo R, Federico A, Romano M. The Role of Stress in Inflammatory Bowel Diseases. Curr Pharm Des. 2017;23(27):3997-4002.

9. Mella M, Zamora P, Ballester J. Niveles de evidencia de Oxford. Rev S Andal Traumatol Ortop. 2012;29(1):59-72.

10. Keefer L, Keshavarzian A, Mutlu E. Reconsidering the methodology of "stress" research in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2008 Sep 1;2(3):193-201.

11. Bernabeu P, Belén-Galipienso O, van-der Hofstadt C, Gutiérrez A, Madero-Velázquez L, García del Castillo G, et al. Psychological burden and quality of life in newly diagnosed Inflammatory Bowel Disease patients. Front Psychol. 2024 Jun 9;4(15):e133379.

12. Russo S, Chan K, Li L, Parise L, Cathomas F, LeClair K, et al. Stress-activated brain-gut circuits disrupt intestinal barrier integrity and social behaviour. Res Sq. 2023 Oct 27;rs.3.rs-3459170.

13. Tan HE. The microbiota-gut-brain axis in stress and depression. Front Neurosci. 2023 Apr 14;17:1189417.

14. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. Neurobiol Stress. 2017 Mar 19;7:124-36.

15. Konturek P, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the Gut: Pathophysiology, Clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J Physiol Pharmacol. 2011 Dec 1;62(6):591-9.

16. Leigh SJ, Uhlig F, Wilmes L, Sanchez-Diaz P, Gheorghe CE, Goodson MS, et al. The impact of acute and chronic stress on gastrointestinal physiology and function: a microbiota-gut-brain axis perspective. J Physiol. 2023;601(20):4491-538.

17. Allen JM, Mackos AR, Jaggers RM, Brewster PC, Webb M, Lin CH, et al. Psychological stress disrupts intestinal epithelial cell function and mucosal integrity through microbe and host-directed processes. Gut Microbes. 2022;14(1):e2035661.

18. Popa SL, Fadgyas Stanculete M, Grad S, Brata VD, Duse TA, Badulescu AV, et al. Coping Strategies and Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review. J Clin Med. 2024 Mar 12;13(6):1630.

19. Araki M, Shinzaki S, Yamada T, Arimitsu S, Komori M, Shibukawa N, et al. Psychologic stress and disease activity in patients with Inflammatory Bowel Disease: A multicenter cross-sectional study. PLoS One. 2020 May 26;15(5):e0233365.

20. Luo J, Ajaxon I, Ginebra MP, Engqvist H, Persson C. Compressive, diametral tensile and biaxial flexural strength of cutting-edge calcium phosphate cements. J Mech Behav Biomed Mater. 2016 Jul 1;60:617-27.