

## Sistema nervioso y sistema digestivo

Dr. *Renato Palma* (1) , Dr. *Pablo Sanhueza* (2)

(1) *Unidad de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago-Chile*

(2) *Departamento de Psiquiatría, Universidad de Toronto. Canadá*

En los últimos años han habido importantes avances en el conocimiento de los Trastornos Digestivos Funcionales (TDF), que ha permitido entender mejor el rol de los aspectos psicológicos en estas enfermedades y las alteraciones fisiológicas gastrointestinales que las caracterizan.

Esto ha sido posible entre otras cosas gracias al progreso en el conocimiento de las relaciones del eje Sistema Nervioso Central-Tubo Digestivo. En esta comunicación pretendemos entregar algunas nociones de neuroanatomía y neurofisiología gastrointestinal que sirvan de base para incorporar la nueva información sobre todo lo que se refiere a hiperalgesia visceral.

Mayor profundidad se puede encontrar en varias revisiones recientes (1-5) .

### Neuroanatomía

Las funciones digestivas globales requieren del funcionamiento coordinado e integrado de varios subsistemas del tubo digestivo como son: el epitelio mucoso, la musculatura y la vasculatura sanguínea y linfática y las glándulas anexas. A cada instante en el curso del día estos componentes sufren modificaciones en su estado funcional, adecuados a los cambios impuestos por diversas condiciones como son el estado de ayuno, cualidades y composición de la dieta, agentes nocivos, factores sensoriales, emocionales, estrés.

Una compleja red neural cuyos centros se encuentran en la pared del tubo digestivo (inervación intrínseca) y que está comunicada con el sistema nervioso central (inervación extrínseca) son los encargados de mantener una actividad integrada de todos los subcomponentes del tubo digestivo. Hace excepción a esto el tercio superior del esófago y faringe, que sólo tienen innervación extrínseca (3) .

Otros subcomponentes importantes del tubo digestivo como son el sistema endocrino y el sistema inmunológico también tienen relaciones estructurales y funcionales con el sistema neural, modulándose mutuamente entre sí.

#### 1. Inervación intrínseca

El sistema nervioso entérico (SNE) es una estructura altamente compleja cuyas características morfológicas y funcionales lo hacen muy semejante al sistema nervioso central y muy diferente de los ganglios del sistema nervioso autónomo.

Los cuerpos celulares de las neuronas del SNE se encuentran aglutinadas en estructuras ganglionares las que, a su vez, se interconectan entre sí formando dos grandes plexos nerviosos: el plexo mientérico o plexo de Auerbach ubicado entre las

capas musculares circular y longitudinal del tubo digestivo se extiende desde el tercio medio del esófago hasta el canal anal, y el plexo submucoso o plexo de Meissner, ubicado por debajo de la muscularis mucosa; éste último se encuentra particularmente desarrollado en el intestino delgado y colon. Ambos plexos mantienen estrechas conexiones entre sí.

Al igual que el sistema nervioso central el sistema nervioso entérico tiene tres clases de neuronas de acuerdo a su funcionalidad (Figura 1).

a. *Neuronas sensoriales*, cuyas áreas receptoras se encuentran en la musculatura de la pared y en el corion de la mucosa. Las terminaciones libres de estas neuronas tienen receptores capaces de responder a cambios de energía química, térmica o mecánica, transformando estos cambios en señales eléctricas.

b. *Interneuronas*, múltiples sinapsis entre sí dando lugar a circuitos integrados "lógicos". Estos circuitos integrados son capaces de descifrar y procesar la información proveniente de las neuronas sensoriales y generar programas de respuestas reflejas motoras complejas coherentes con la funcionalidad global del órgano.

c. *Neuronas motoras*, que son el brazo efector del sistema que transmite las señales a los distintos efectores: vascular, muscular y epitelio, pudiendo ejercer acciones estimuladoras e inhibitorias en ellos.

La lista de neurotransmisores presentes en el SNE es larguísima y son los mismos que se encuentran presentes en el sistema nervioso central. Los más importantes neurotransmisores liberados por las neuronas motoras excitatorias son Acetilcolina (AcC) y sustancia P (SP). Los neurotransmisores más importantes presentes en las neuronas inhibitorias son VIP, ATP y Oxido nítrico (ON).

El SNE que contiene 80 a 100 millones de neuronas (iguales a lo que tiene la médula espinal), controla variadas funciones de la musculatura lisa, de la microcirculación local y del transporte transepitelial, además de ser responsable de importantes reflejos como son el reflejo peristáltico y el complejo motor migratorio. Aunque es altamente autónomo, el SNE mantiene estrechas conexiones con el SNC.

## 2. Inervación extrínseca (Figura 1)

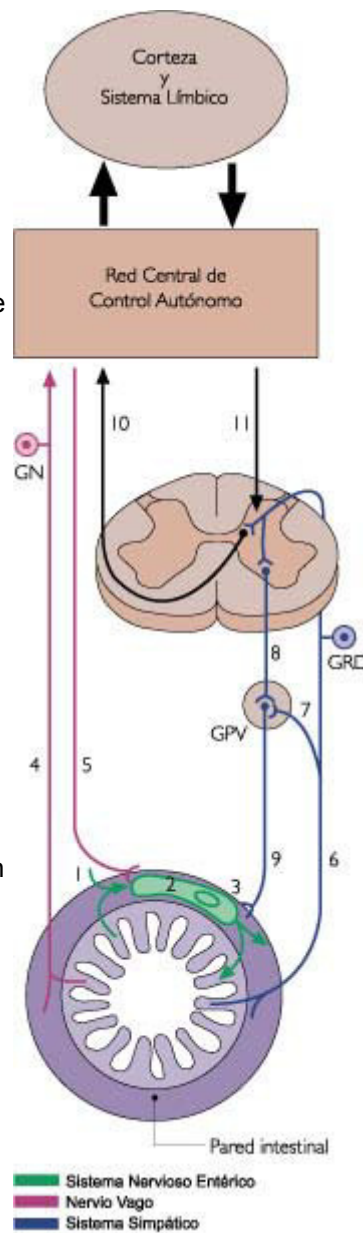


Figura 1. Inervación del tubo digestivo. Sistema Nervioso Entérico: 1) neurona sensorial, 2) interneuronas. 3) neuronas motoras. Nervio vago: 4) vía aferente. 5) vía eferente preganglionar. GN (ganglio nodoso). Sistema simpático: 6) vía aferente. 7) comunicación a la vía eferente. 8), vía eferente preganglionar. 9) vía eferente postganglionar. GDR: ganglio de la raíz dorsal GPV: ganglios prevertebrales 10 y 11) vía espinal ascendente y descendente. El sistema parasimpático sacro no está dibujado.

El tubo digestivo tiene una doble inervación extrínseca a través de los sistemas parasimpático y simpático. Ambos contienen fibras aferentes, sensoriales que transmiten información al sistema nervioso central, y fibras eferentes motoras que inervan los órganos efectores.

Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes del sistema parasimpático vagal se encuentran en el ganglio nodoso por debajo del foramen yugular, y las del sistema parasimpático sacro en los ganglios en la raíz dorsal de los nervios pelvianos en los segmentos S1 a S5 (Figura 2). La vía aferente vagal que representa el 80 a 90% de todas las fibras del nervio vago, inerva todo el tubo digestivo desde el esófago hasta el colon proximal. El sistema parasimpático sacro inerva el colon distal y recto. Los campos receptivos de las terminaciones vagales y sacras se encuentran en la mucosa,

submucosa y capas musculares del tubo digestivo. Sus terminaciones contienen mecano, quimio y termo receptores. En general un mismo receptor responde a distintas clases de estímulos por lo que se le considera receptor polimodal.

La proyección central de la vía vagal termina en el núcleo del tracto solitario (NTS) (Figura 2) en la médula espinal, núcleo al cual convergen impulsos somáticos y viscerales de otras partes del organismo, contribuyendo, junto a otras estructuras, a la integración de la información sensorial somática y visceral y a la respuesta autonómica. El conjunto de estas estructuras que incluyen además el tálamo y el hipotálamo se las denomina la red autonómica neural central (6) (Figura 1).

La proyección central de los nervios sacros entran a la médula por la raíz posterior de los nervios pélvicos para terminar en el cuerno posterior de la médula espinal donde se bifurcan: una rama hace sinapsis con las neuronas ascendentes de segundo orden que llevan información a los centros superiores, y la otra comunica con las neuronas eferentes preganglionares. Estas últimas salen por la raíz anterior de los nervios pélvicos para hacer sinapsis con las neuronas postganglionares en los ganglios pélvicos o inervar directamente los plexos intra murales (Figura 2).

La vía eferente vagal que va al tracto digestivo nace del núcleo ambiguo y del núcleo motor dorsal en la médula espinal, este último íntimamente relacionado con el NTS. Las fibras eferentes pre-ganglionares vagales no inervan directamente los efectores sino que inervan los circuitos integrados de las interneuronas de los plexos mientéricos. Esto explica que un número relativamente bajo de fibras eferentes (10 a 20% del total de las fibras vagales) tenga efectos sobre un área tan extensa, influyendo simultáneamente en cambios de la motilidad, secreción y circulación.

La vía aferente simpática llamada también vía aferente visceral espinal tiene sus cuerpos celulares en las cadenas de los ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales, en las regiones cervical, torácica y lumbar (Figura 2). Ellas inervan todo el tracto digestivo y sus campos receptivos se encuentran fundamentalmente en las capas musculares, en la serosa peritoneal, mesenterio y ligamentos peritoneales. También contienen receptores polimodales. La proyección central de estas neuronas entran a la médula por la raíz dorsal de los nervios espinales para hacer sinapsis en el cuerno posterior de la médula con las neuronas ascendentes de segundo orden. Estas neuronas transmiten información a los centros superiores a través de cinco ases nerviosos: espino-talámico, retículo talámico, espinomesencefálico, cérvico-talámico y espino hipotalámico (Figura 2). Las neuronas aferentes envían también señales directamente a las fibras eferentes pre-ganglionares así como a los ganglios pre-vertebrales participando en reflejos locales autonómicos (Figura 1).

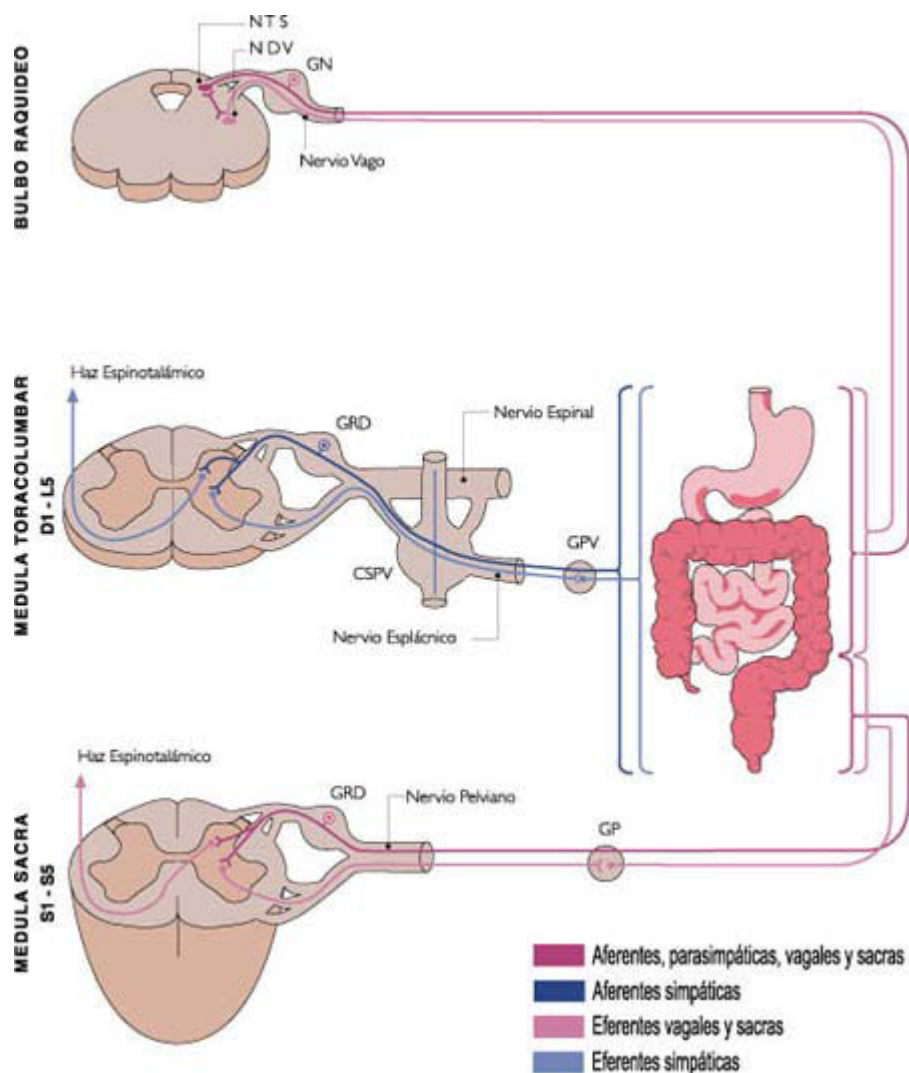


Figura 2.

Vías aferentes y eferentes de los sistemas simpático y parasimpático. Aferentes, parasimpáticos, vagales y sacras. GN: ganglio nodoso. NTS: núcleo del tracto solitario. GRD: ganglio de la raíz dorsal. Aferentes simpáticos. CSPV: cadena simpática paravertebral GRD: ganglio de la raíz dorsal. Eferentes vagales y sacras. NDV: núcleo dorsal del vago. GP: ganglio pélvico. Eferentes simpáticos. GPV: ganglios prevertebrales (celíaco, m. superior, m. inferior, pélvico)

La vía eferente simpática envía impulsos a todo el tracto gastro-intestinal. Las neuronas preganglionares tienen sus cuerpos celulares en la zona intermedia gris de la médula espinal en los segmentos cervical, torácico y lumbar, y salen por la raíz anterior de los nervios espinales. Las neuronas que van al esófago y glándulas salivales hacen sinapsis con las neuronas post-ganglionares en los ganglios de la cadena simpática para-vertebral. Las que van al estómago, intestino delgado, colon, recto, hígado y páncreas hacen sinapsis con las neuronas post-ganglionares en los ganglios pre-vertebrales: celiacos, mesentéricos superior e inferior, y ganglios pelvianos (Figura 2). Las fibras postganglionares terminan directamente en las inter-neuronas de los plexos mientéricos o en las estructuras efectoras (epitelios, vasos sanguíneos, etc).

El principal neuro-transmisor de las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas es la Acetilcolina. Las fibras post-ganglionares simpáticas tienen como mediadora la Noradrenalina y las parasimpáticas a la Acetilcolina. Además, tanto en las terminaciones pre-ganglionares como post-ganglionares los neurotransmisores mencionados coexisten con un gran número de péptidos como son por ejemplo: VIP, SP, Dinorfina, "Calcitonin Gene-related Peptide" (CGRP) y muchos otros, los cuales ejercen funciones moduladoras de la neurotransmisión.

La información transmitida por las vías aferentes al sistema nervioso central son integradas con impulsos somáticos y viscerales en la red autonómica neural central donde se coordina la respuesta autónoma del organismo y la regulación de la homeostasis.

Adicionalmente parte de esta información es transmitida a centros superiores corticales (corteza somatosensorial, sistema límbico y corteza pre-frontal), involucrados en la percepción somática discriminativa, así como con los componentes emocionales y afectivos de nuestras sensaciones particularmente el dolor. A su vez los centros superiores tienen proyecciones descendentes hacia los centros del diencefalo, tronco y médula espinal (Figura 1).

De este modo, la información sensorial recogida por las fibras aferentes del sistema nervioso entérico y de los sistemas simpático y parasimpático participan en la generación de numerosos reflejos que regulan las funciones digestivas y cuya sinapsis se encuentra a distintos niveles: la pared intestinal, ganglios pre-vertebrales, ganglios de la cadena simpática y médula espinal (Figura 1).

Proyecciones descendentes de los centros superiores hace que la respuesta a estos reflejos no esté dada sólo por la magnitud y naturaleza de los estímulos, sino que además está modulada por impulsos originados en los centros superiores por estímulos volitivos y no volitivos.

## Fisiología sensorial

Una vasta población de neuronas sensoriales pertenecientes al SNE y al sistema nervioso extrínseco mantienen un monitoreo continuo de lo que ocurre en el lumen y en la pared del tubo digestivo. A través de receptores, a menudo polimodales, responden a cambios de temperatura (termorreceptores) de la tensión de las capas de la pared visceral (mecano receptores) y cambios químicos como pH, osmolaridad, concentración de nutrientes, mediadores de la inflamación, etc. (quimiorreceptores).

Los principios biofísicos que gobiernan la traducción de estos estímulos a señales eléctricas es similar a lo que ocurre en órganos somáticos. Los receptores son proteínas que abarcan el espesor de la membrana celular que, al sufrir cambios en su configuración, permiten el flujo intra o extracelular de iones (canales iónicos), generándose así potenciales de acción. La magnitud, duración y la frecuencia de éstos son los códigos que traducen el carácter y la intensidad del estímulo.

Los mecanorreceptores son activados por cambios en la tensión de la pared muscular y por los movimientos y deformación que sufren las vellosidades intestinales al contacto con el contenido luminal. Estos cambios mecánicos ejercen presión sobre las proteínas receptoras produciendo una deformación de ellas, abriendo así los canales iónicos sensibles al estiramiento. La traducción de la energía química a eléctrica por otro lado, se origina cuando el ligando apropiado se une a una proteína receptora, las que están acopladas a proteínas G en la membrana, las que a su vez activan un segundo mensajero (por ejemplo: cAMP), el cual es el responsable de la apertura de los canales iónicos.

Los impulsos nerviosos generados en la periferia son transmitidos a la médula espinal a través de fibras C no mielénicas de baja velocidad de conducción y fibras mielénicas A delta. Los nervios espinales carecen de fibras mielénicas de mayor diámetro y mayor velocidad de conducción como son las fibras A alfa y A beta, presentes en los nervios somáticos. El principal neurotransmisor a este nivel es glutamato, junto a neuropéptidos: SP y CGRP (7).

*Percepción visceral.* En condiciones fisiológicas la información generada por los



diversos estímulos participan en la generación de reflejos nerviosos que regulan múltiples funciones del tracto gastrointestinal, así también como en el control autonómico de la homeostasis. Normalmente nosotros no somos conscientes de estos procesos, salvo las sensaciones de saciedad y hambre. Sin embargo, ya sea por aumento de la intensidad de ciertos estímulos, disminución del umbral de excitabilidad de las neuronas o aparición de estímulos nocivos, percibimos una gama de sensaciones como son: sensación de saciedad precoz, sensación de evacuación incompleta, sensación de plenitud y, por último, dolor con sus variadas características. Estos síntomas inespecíficos son los que en forma continua o recurrente aquejan a los pacientes con TDF y constituyen su motivo de consulta. La neuroanatomía y neurofisiología de la percepción visceral consciente es sólo parcialmente conocida (4,7-9).

El daño tisular a nivel de la piel u órganos músculo-esqueléticos activa receptores conocidos como nocirreceptores (del latín *nocere*, que significa dañar), de los que se conocen 3 categorías: mecano, quimio y termo nocirreceptores. Los primeros son activados sólo cuando se ejercen grandes presiones sobre la piel. Los nocirreceptores térmicos sólo se activan a temperaturas extremas como son menos de 5°C y más de 45°C.

Ha existido gran debate acerca de si las vísceras poseen nocirreceptores semejantes a los descritos, es decir, receptores cuya activación generan señales que sólo son percibidas como dolorosas. Hasta ahora el único órgano que parece poseer este tipo de receptores es la vesícula biliar.

La distensión progresiva de otras vísceras como estómago y colon despierta una gama de sensaciones que van desde una vaga sensación de plenitud hasta dolor que puede ser de gran intensidad. Parece ser que, dependiendo de la magnitud, naturaleza y duración del estímulo, se ponen en juego diversos mecanismos neurofisiológicos tanto a nivel periférico como central responsables de la percepción consciente (4).

Como se señaló anteriormente, la mayoría de los receptores del tubo digestivo son receptores polimodales, que responden tanto a estímulos mecánicos como a estímulos químicos. Parece existir una gama de ellos en cuanto a su umbral de activación.

Estudios electrofisiológicos en animales de experimentación han demostrado que en el colon existen 2 tipos de fibras aferentes que responden a señales generadas por mecano-receptores: fibras de bajo umbral de excitación, predominantemente fibras A delta y fibras C no miélicas de alto umbral de excitación. Las primeras serían activadas por estímulos en el rango fisiológico no nocivos, y las segundas lo hacen sólo cuando las presiones generadas sobrepasan ciertos niveles, típicamente por encima de los 30 mmHg. Alrededor del 30% de las fibras aferentes espinales corresponden a la segunda categoría (10).

Los impulsos aferentes convergen al cuerno dorsal de la médula espinal, el cual se subdivide en 6 capas o láminas de acuerdo a las características citológicas de las neuronas que allí residen. Diferentes neuronas aferentes, que transportan diversas modalidades de estímulos terminan en diferentes láminas del cuerno dorsal, donde hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden que proyectan las señales a los centros superiores. Entre estas últimas se ha demostrado ampliamente la existencia de neuronas multirreceptivas (neuronas de amplio rango dinámico), que responden de manera gradual a estímulos mecánicos fisiológicos inocuos y a estímulos nocivos.

En condiciones fisiológicas se activarían sólo las neuronas primarias de bajo umbral, que transmiten señales no dolorosas, no conscientes, y que intervienen en la génesis de reflejos reguladores. Mayores estímulos, suprafisiológicos activarían las neuronas de alto umbral al mismo tiempo que aumentan la actividad de las de bajo umbral. Estos impulsos sumados son ahora capaces de activar las neuronas nocirreceptoras de segundo orden de la médula espinal, generando sensaciones de malestar y dolor frente

a estímulos inocuos y nocivos (8-10) .

Además, en el colon se ha podido establecer también la existencia de una proporción de fibras que no responden ni a los mayores estímulos mecánicos. Estos, llamados nocirreceptores silenciosos, disminuyen drásticamente su umbral en contacto con diversos agentes mediadores de la inflamación (citoquinas y prostaglandinas), respondiendo a partir de ese momento con sensación de dolor a estímulos previamente inocuos, actuando así como verdaderos sensores de daño tisular (11) . La activación de estos receptores silenciosos podría contribuir a la sensibilización central e hiperalgesia secundaria, fenómeno presente en los trastornos funcionales del tubo digestivo.

Al cuerno posterior de la médula espinal convergen, junto con los aferentes espinales viscerales, fibras somáticas sensoriales, de modo que una neurona puede recibir impulsos somáticos y viscerales al mismo tiempo. Esto explicaría el fenómeno de la referencia de ciertos tipos de dolor visceral, ya que en estas condiciones el sistema nervioso central no reconocería el punto de origen del estímulo del dolor, refiriendo su origen tanto a la víscera que lo genera como al área inervada por el nervio somático correspondiente (Figura 3).

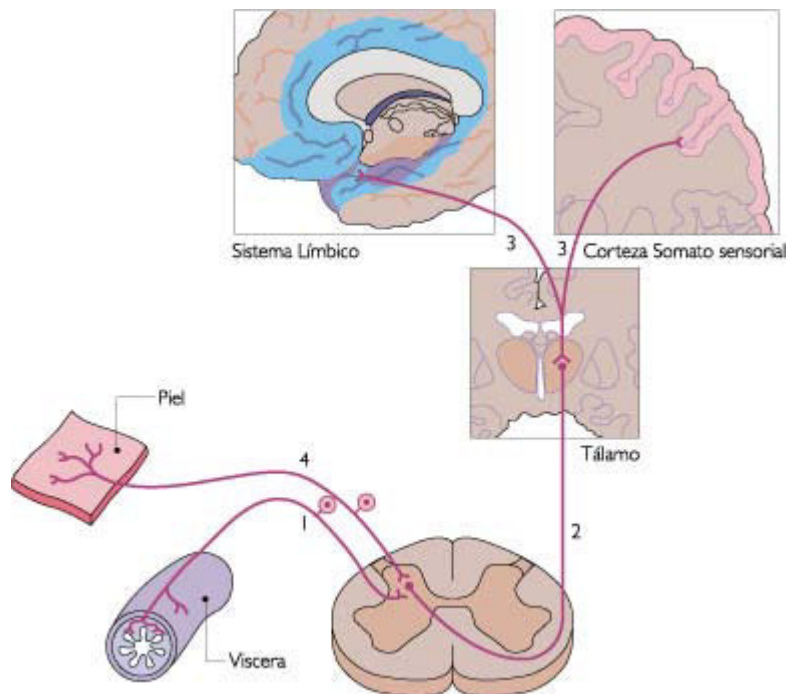


Figura 3.  
Vía ascendente del dolor. 1) Neurona sensorial visceral de 1er orden. 2) neurona de 2º orden (sólo está dibujado el haz espinotalámico). 3) neurona de 3er orden. Algunas neuronas de 2º orden reciben impulsos también de: 4) neurona somática sensorial, base del dolor referido (adaptado de Basbaum AI et al. Ref N° 7).

La información generada por estímulos nocivos es transmitida a través de 5 haces, a diversos centros subcorticales como son, entre otros, tálamo, hipotálamo y sustancia reticular. Las proyecciones al centro de control autonómico participan en la génesis de las complejas respuestas cardiovasculares y neuroendocrina que acompañan al dolor agudo. De estos centros se generan a su vez impulsos que a través de neuronas de tercer orden alcanzan la corteza somatosensorial involucrada en la percepción discriminativa que nos informa acerca del sitio de origen del dolor, su carácter y su intensidad (7) .

Estudios de imagen de cerebro humano con tomografía de emisión de protones ha demostrado que, en respuesta a estímulos dolorosos se activan estructuras del sistema



límbico y corteza prefrontal, áreas reconocidas como centros de procesamiento de las emociones. En esta área radican los aspectos cognitivos, emocionales y motivacionales del dolor. Esto le da al dolor el carácter de experiencia única, individual y subjetiva. Nuestra biografía, experiencia previa, estados afectivos, contexto, etc, contribuyen significativamente a modular nuestra percepción del dolor, a la respuesta emocional a él y a la conducta que adoptaremos frente a él. Esto es especialmente pertinente a los enfermos con TDF, quienes además de alteraciones motoras y sensoriales tienen una inadecuada respuesta a la enfermedad (*illness behaviour*). Por otra parte las emociones, sentimientos y estados de ánimo, además de su representación consciente tienen una expresión somática, periférica, que se traduce por cambios funcionales en diversos sistemas: cardiovascular, endocrino, digestivo y músculo esquelético(12) . La respuesta del tubo digestivo a estímulos negativos (*stress*) induce cambios en la motilidad, secreción, perfusión y sistema inmune a través de la inervación extrínseca e intrínseca. Es ampliamente conocido que el *stress* también influye en la percepción a estímulos dolorosos.

**Control Central del Dolor.** En el curso de los últimos años se ha podido establecer que el sistema nervioso central tiene mecanismos para regular la percepción del dolor. El primer nivel en que esto ocurre es en la médula espinal, donde operan 2 mecanismos: uno estrictamente local, producto del balance de la interacción de neuronas nociceptivas y no nociceptivas, la llamada "teoría de la puerta de control". Un segundo mecanismo está mediado por impulsos descendentes del tronco cerebral a través de la liberación de opioides endógenos en el cuerno posterior de la médula, que inducen analgesia. El primer mecanismo, que ha servido de base para algunos tratamientos del dolor somático, como es la estimulación eléctrica transcutánea, probablemente no es operativo en el caso del dolor visceral.

**Vía descendente del control del dolor.** Neuronas que nacen en la sustancia gris periductal mantienen conducciones excitatorias con algunos centros serotoninérgicos del bulbo espinal, desde donde nacen a su vez proyecciones neuronales que hacen conexiones inhibitorias con neuronas de las láminas I, II y V del cuerno dorsal medular. Otra vía descendente inhibitoria nace en centros adrenérgicos del puente y médula, para terminar en las láminas I y V. Ambas vías, serotoninérgicas y adrenérgicas, activan interneuronas del cuerno dorsal liberando opiáceos endógenos (7) .

Los opioides actúan inhibiendo la transmisión sináptica a través de un bloqueo de la liberación de glutamato y neuropéptidos por parte de las neuronas aferentes, por un lado, y, por otro, disminuyendo la excitabilidad de las neuronas de segundo orden.

Existe abundante información experimental en animales, y también evidencias en seres humanos que señalan que diversos estímulos de ambas vías producen importante analgesia o aumento de la percepción del dolor.

**Hipersensibilización, Hiperalgia y Alodinia.** En el curso de los últimos años se ha acumulado gran volumen de evidencia que muestra que los enfermos con TDF han desarrollado un trastorno de la percepción sensorial visceral.

Numerosos estudios muestran que una gran proporción de pacientes con trastornos funcionales responden con sensaciones de malestar o dolor a grados de distensión visceral que son inocuos en sujetos normales (alodinia), o bien, la respuesta a estímulos dolorosos es mucho más intensa y duradera (hiperalgia). En esta última situación se ha podido constatar además que el área de referencia somática se altera, se hace más extensa en superficie y aun puede aparecer en zonas atípicas alejadas de la cavidad abdominal, lo que puede inducir a confusiones diagnósticas (13-24) .

Esta alteración de la percepción puede ser la resultante de procesos cognitivos que llevan al paciente a exagerar la descripción de sus sensaciones, o bien a errores en el procesamiento central de la información, hechos que han sido poco estudiados hasta ahora. En cambio hay bastante información que apunta hacia la existencia de

alteraciones de la fisiología de las vías viscerales aferentes, fenómeno ampliamente estudiado en la percepción somática del dolor, y que parece compartir algunos mecanismos similares con la percepción visceral. La alteración tiene 2 orígenes, uno primario periférico por sensibilización de los nociceptores y uno central por hiperexcitabilidad de las neuronas de segundo orden del cuerno dorsal de la médula espinal (4,12,25,26) .

Estímulos nocivos intensos, repetidos o prolongados, como ocurre con la inflamación, por ejemplo, producen una disminución del umbral de excitabilidad de los nociceptores y un aumento en la descarga de señales eléctricas frente a cualquier estímulo independientemente de su intensidad. Este fenómeno conocido como sensibilización ocurre porque en el tejido dañado se libera una gran variedad de sustancias que reconocidamente aumentan la excitabilidad o activan directamente a los nociceptores. Estas son entre otras prostaglandinas, bradiquininas, histamina, serotonina, SP, etc, las que se originan en varias células como son el endotelio capilar, plaquetas, *mast cells* y en las propias terminaciones nerviosas a través de reflejos de axon, como es el caso de la SP y del CGRP. En su conjunto, ellas son responsables de los cambios tisulares que acompañan a la inflamación además de inducir hiperalgesia primaria. Una vez resuelto el proceso inflamatorio, la hiperalgesia primaria en general tiende a desaparecer.

En el tracto gastrointestinal, además de los cambios tisulares propios de la inflamación o activación del sistema inmune, ocurren también alteraciones de la motilidad intestinal, transporte transepitelial y percepción sensorial, lo que constituye la base fisiopatológica de los síntomas presentes en estas condiciones. Esto ha sido extensamente estudiado en diversos modelos experimentales de colitis, así como en enfermedades inflamatorias intestinales que afectan a seres humanos. Estos estudios han ido revelando las mutuas y recíprocas influencias entre el sistema inmune, la musculatura lisa y el sistema neural.

Uno de los modelos más estudiados ha sido la respuesta inmune en roedores a ciertos antígenos parasitarios o alimenticios. Estos han demostrado el rol intermediario de las *mast cells* en los cambios fisiológicos observados a nivel epitelial y neuromuscular. El mediador de la acción neural parece ser la histamina.

Por otro lado, hay claras evidencias tanto estructurales como bioquímicas de terminaciones nerviosas que a través de la liberación de sustancia P inducen degranulación de estas células. En animales de experimentación y en el hombre hay evidencias de que el stress y estímulos centrales inducen activación de las *mast cells*.

Vale la pena recordar que otras células del sistema inmune también son activadas por neuropeptidos locales y que la histamina es sólo uno de los múltiples mediadores de la inflamación, que son capaces además de inducir fenómenos de hipersensibilización nerviosa. Para mayor información acerca de las relaciones del sistema inmune y sistema neural recomendamos las referencias N°s 27 y 28.

Por otro lado, estímulos intensos y repetidos también inducen hipersensibilidad central aumentando la excitabilidad de las neuronas de segundo orden a nivel de la médula espinal (hiperalgesia secundaria), cambios que pueden hacerse permanentes y cuyos mecanismos moleculares están relativamente bien conocidos y son semejantes a lo que ocurre en otras regiones del cerebro en los procesos que tiene que ver con habituación y memoria, en los que opera un mecanismo de amplificación de la respuesta post-sináptica conocido como potenciación sináptica duradera.

Este proceso requiere la simultánea activación de las terminaciones pre-sinápticas y post-sinápticas. Ello depende de 4 factores que ocurren en las terminales post-sinápticas (7) :

- a) Los receptores no-NMDA (N-metil-D-Aspartato) para glutamato, así como receptores para SP y CGRP son activados induciendo depolarización de la

membrana.

- b) Esta depolarización desbloquea los receptores NMDA para glutamato, permitiendo flujo intracelular de calcio, lo que lleva a:
- c) Activación de segundos mensajeros calcio-dependientes, y
- d) Generación de mediadores, entre ellos óxido nítrico responsables de la excitabilidad de la neurona. El óxido nítrico además difunde al espacio extracelular retroalimentando y aumentando la liberación de nuevos neuropéptidos y neurotransmisores por parte de la terminación presináptica.

Adicionalmente, en estas condiciones se observa también una rápida inducción de factores como son proteínas c-fos, involucradas en la regulación de la transcripción de genes que codifican la síntesis de neurotransmisores y neuropéptidos(29).

Todo esto en su conjunto lleva a una "*Up regulation*" del proceso de excitabilidad de las neuronas creándose una memoria del dolor, situación que eventualmente puede hacerse permanente, como sucede en el caso del síndrome de la extremidad fantasma, donde el paciente percibe dolores que parecen originarse en la extremidad que ha sido amputada.

Los trastornos funcionales digestivos son condiciones crónicas recurrentes o continuas en que, junto al dolor, hay asociadas otras sensaciones de malestar (náuseas, sensación de plenitud, sensación de evacuación incompleta, etc). Frecuentemente estos enfermos exhiben síntomas atribuibles tanto a la parte alta del tubo digestivo (dispepsia no ulcerosa) como baja (colon irritable). También es frecuente en ellos presencia de síntomas urogenitales como son dolor pelviano crónico, dispareunia y urgencia vesical, y otros raros síntomas referidos a otras partes del cuerpo como son: ardor en las extremidades, frío a la espalda, etc. También se ha señalado la frecuente asociación de trastornos funcionales digestivos con fibromialgia.

Como se mencionó anteriormente, estos pacientes tienen un menor umbral a estímulos no dolorosos, mayor respuesta a estímulos dolorosos, aumento del área de referencia del dolor visceral y alteraciones de algunas respuestas reflejas a estímulos fisiológicos.

A medida que se han ido conociendo mejor los mecanismos de alodinia e hiperalgesia y visceral, parece ser que la mejor explicación para las observaciones descritas es una sensibilización de las neuronas ascendentes espinotalámicas, del segmento toracolumbar de la médula. Estas son neuronas de amplio rango dinámico que responden a estímulos periféricos de alta y baja intensidad y a las que convergen neuronas somáticas de diversas áreas del cuerpo, así como también neuronas viscerales de diversos órganos(4).

El desarrollo de hiperalgesia visceral muy probablemente es multifactorial, habiendo varios mecanismos posibles que, actuando solos o en combinación ayuden a explicarlo. La edad a la cual ocurren algunos eventos, físicos o psicológicos, podría ser uno de ellos. En los mamíferos, incluido el hombre, el sistema nervioso del recién nacido está en una etapa de maduración, es más sensible al daño y es más susceptible a desarrollar cambios neuroplásticos permanentes.

Por ejemplo se ha demostrado que la estimulación rectal, mecánica y química en ratas recién nacidas induce cambios permanentes de la sensibilidad de las neuronas viscerosensoriales en la médula espinal con características de alodinia e hiperalgesia, semejante a lo que se observa en pacientes con síndrome de colon irritable. Esto no ocurre cuando la estimulación se realiza en ratas adultas (30). Sin embargo, éste no es siempre así. Alrededor del 25% de pacientes que hacen un episodio de gastroenteritis aguda en la edad adulta, desarrollan un cuadro clínico de colon irritable (31). Si bien la presencia de alteraciones de la motilidad y sensibilidad colorrectal es frecuente en el período post-infeccioso alejado de todos los infectados, quienes parecen desarrollar síntomas de enfermedad son sólo aquellos con mayores perturbaciones psicológicas lo

que es concordante con la conceptualización actual de estas enfermedades (30).

Los TDF se consideran hoy día la resultante de disfunciones del eje sistema nervioso central - tracto gastrointestinal, que producen alteraciones motoras y sensoriales. Los factores psicosociales influyen notablemente en la percepción de la enfermedad y la conducta que los pacientes adoptan frente a ella, pero no es esa su única contribución. El stress y la respuesta emocional que lo acompaña, así como diversos estados afectivos, inducen cambios en la fisiología motora y sensorial del tubo digestivo, y es altamente probable que modulen también la actividad de las células que participan en la respuesta inflamatoria.

Es todavía necesario mayor investigación para lograr integrar los diversos componentes presentes en estas enfermedades, como son factores genéticos, disfunción motora, disfunción sensorial, mediadores de la inflamación, factores psicosociales, etc.

## Bibliografía

1. Wood JD, Alpers DH, Andrews PR. *Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Sciences In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE eds. Rome 11. The Functional Gastrointestinal Disorders 2nd edition. Degon Ass. Mc Lean VA USA 2000; 31-90.*
2. Azir Q, Thompson DG. *Brain-Gut axis in health and disease. Gastroenterology 1998; 114: 559-71.*
3. Goyal RJ, Hirano L *The enteric nervous systems. New Eng J Med 1996; 334: 11056.*
4. Mayer EA, Gebhart GF. *Basic and clinical aspects of visceral hyperplasia Gastroenterology 1996; 107: 271-93.*
5. Costa M, Glise H, Sjødahl R eds. *The enteric nervous system in health and disease. Gut 2000; 47 (Suppl. IV): IVI-IV88.*
6. Iversen S, Iversen L, Saper CB. *The Autonomic Nervous System and the Hypothalamus. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. Principles of Neural Sciences 4th edition. NY. Mc Graw Hill 2000; 472-91.*
7. Basbaum AI, Jessell TM. *The Perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. Principles of Neural. Sciences. 4th edition. NY. Mc Graw Hill 2000; 472-91.*
8. Cervero F, Jänning W. *Visceral nociceptors: A new world order? Trends Neurosc 1992; 15: 374-8.*
9. Willis D. *Mechanical allodynia: A role for sensitized nociceptive tract cells with convergent input from mechanoreceptors and nociceptors? Am Pain Soc J 1993; 2: 23-33.*
10. Gebhart GF. *Visceral pain. Peripheral sensitisation. Gut 2000; 47 (Suppl. IV): IV54-IV56.*
11. Sengupta JN, Gebhart GF. *Gastrointestinal afferents fibers and sensation. In: Johnson LR ed. Physiology of the Gastrointestinal tract. New York, Raven Press 1994; 483-519.*
12. Iversen S, Kupfermann I, Kandel ER. *Emotional states and feelings. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. Principles of Neural Sciences 4th edition NY. Mc Graw Hill 2000; 472-91.*

13. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14: 125-32.
14. Ritcher JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986; 91: 845-52.
15. Whitehead WE, Holtkoller B, Enck P et al. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187-92.
16. Lemann M, Dederling JP, Flourie B et al. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1249-54.
17. Kellow JE, Eckersley CM, Jones MP. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101: 1621-7.
18. Ness TJ, Metcalf AM, Gebhart GF. A psychophysiological study in humans using phasic colonic distension as a noxious visceral stimulus. *Pain* 1990; 43: 377-86.
19. Bradette M, Pare P, Douville P, Morin A. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 52-8.
20. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991; 101: 999-1006.
21. Munakata J, Naliboff B, Harraf F et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: 55-63.
22. Mertz H, Fullerton S, Nabiboff, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-32.
23. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut* 1990; 31: 458-626.
24. Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. Physiological and psychological differences between diarrhoea-predominant and constipation predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 404-13.
25. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-Methyl-D-aspartic acid receptor activation. Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
26. Gebhart GF. Peripheral contributions to visceral hyperalgesia (review). *Can J Gastroenterol* 1999; 13 (Suppl. A): 37A-41A.
27. Collins SM. The immunomodulation of Enteric Neuromuscular Function: Implications for Motility and Inflammatory Disorders. *Gastroenterology* 1996; 111: 1683-99.
28. Santos J, Perdue MH. Stress and neuroimmune regulation of gut mucosal function. *Gut* 2000; 47 (Suppl IV): IV49-IV51.
29. Traub RJ, Pechman P, Iadarola MJ, Gebhart GF. Fos-like proteins in the lumbosacral spinal cord following noxious and non-noxious colorectal distension in the rat. *Pain* 1993; 52: 127-36.
30. Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during post-natal development.

*Gastroenterology* 2000; 119: 1276-85.

31. Gwee KA, Llong YL, Graham C, Mc Kendrick MW et al. The role of psychological and biological factors in post infective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44; 400-6.

32. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 Suppl II: II1-II15.