

REVISIÓN

Síndrome de intestino irritable y eventos adversos de la infancia: revisión de la literatura

Irritable bowel syndrome and adverse childhood events: a literature review

RESUMEN:

Introducción: Se define el síndrome de intestino irritable (SII) como un trastorno funcional y benigno del tubo digestivo sin correlato anatómico, caracterizado por dolor o malestar abdominal recurrente asociado con la defecación o con un cambio del hábito intestinal, ya sea diarrea, estreñimiento o alternancia de ambos, así como hinchazón o distensión abdominal. Los estudios demuestran que su prevalencia es mayor en mujeres, encontrando esta misma tendencia en la prevalencia de eventos adversos de la infancia (EAI). También existe evidencia de la relación entre la experiencia de EAI y un deterioro posterior en la salud mental y física. Resulta importante investigar sobre las variables planteadas para comprender los factores de vulnerabilidad que predisponen al SII y poder desarrollar estrategias de prevención y tratamiento adecuadas.

Objetivo: Realizar una revisión acerca de la relación que existe entre el SII y los EAI.

Material y método: Se condujo una revisión de estudios de resultados a través de las bases de datos bibliográficas Scielo, NCBI, Wiley Online Library, Pubmed y ScienceDirect publicados desde el 2018 hasta el 2022. Se incluyeron un total de $n = 7$ artículos.

Resultados: Se encontró un total de 242 estudios, de los cuales se desestimaron 235 por no cumplir con los siguientes criterios de inclusión: estudios primarios y de resultados en población infantil y adulta, publicados entre los años 2018 a 2022. Se consideraron como criterios de exclusión estudios cuya población incluya diagnósticos de trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos bipolares y dolor oncológico. Se incluyeron un total de 7 estudios.

AUTORES:

Marcela Ileana Kaplan¹, Valentina Barrios², Sofía Agostina Gioia Perez³, Aylen Prats² y Romina Verónica Fischman⁴

¹ITA Previ, Valencia, España. ²Grupo de Interés Especial en Dolor Crónico. ²Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ³Residencia de Salud Mental. Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornu. Buenos Aires, Argentina. ⁴Servicio de Medicina Digestiva Integral. Spa Digestivo. Buenos Aires, Argentina

CORRESPONDENCIA:

Valentina Barrios
lic.valentinabarrios@gmail.com

Conclusión: De los 7 estudios seleccionados, 4 encontraron correlación entre la vivencia de EAI y el posterior desarrollo del SII. Un estudio encontró que no todos los EAI influyen significativamente en el desarrollo del SII, como el caso del abuso físico. Otro estudio encontró asociaciones entre la presencia de antecedentes de EAI y los parámetros de sensibilidad visceral. Un último estudio descubrió que el miedo durante la vivencia de EAI no representa un factor relevante para la severidad del dolor del SII desarrollado posteriormente.

Los resultados arrojados indican una posible relación entre el SII y los EAI, así como una correlación entre ambos con la severidad del dolor y el sexo femenino. En base a los objetivos propuestos y los resultados analizados, nuestros hallazgos sugieren que existe evidencia de que los EAI podrían representar factores predisponentes para el desarrollo del SII aunque es necesaria mayor investigación al respecto.

ABSTRACT:

Introduction: Irritable bowel syndrome (IBS) is defined as a chronic functional and benign disorder of the digestive tract with no anatomical correlate, characterized by recurrent abdominal pain or discomfort associated with defecation or with a change in bowel habit, either diarrhea, constipation, or alternation of both, as well as abdominal bloating or distention. Studies show that its prevalence is higher in women, finding the same trend in the prevalence of adverse events in childhood. There is also evidence that adverse childhood events (ACEs) are associated with poor mental and physical health. It is important

to examine these variables in order to understand the vulnerability factors that predispose to IBS and to develop appropriate prevention and treatment strategies.

Aim: To realize a revision regarding the relation between IBS and ACEs.

Method: Primary electronic searches for studies published from 2018 to 2022 were performed in the Scielo, NCBI, Wiley Online Library, Pubmed and ScienceDirect databases. In total, n=7 articles were selected.

Results: A total of 242 studies were found, from which 235 were dismissed for not meeting the following inclusion criteria: primary and results studies in adult and child population, published between 2018 and 2022. The study of populations with psychotic disorder, personality disorder, bipolar disorder diagnostics or cancer pain, were considered as exclusion criteria. A total of N=7 studies were included.

Conclusion: Of the 7 selected studies, 4 found an association between the experience of ACEs and the subsequent development of IBS. One study found that not all ACEs significantly influenced the development of IBS, such as physical abuse. Another study found associations between the presence of a history of ACEs and visceral sensitivity parameters. A final study found that fear during the ACEs experience was not a relevant factor in the severity of IBS pain that subsequently developed.

The results suggest a possible relationship between IBS and ACEs, as well as a correlation between both pain severity and female sex. Based on the proposed objectives and the results analyzed, our findings suggest that there is evidence that ACEs may represent predisposing factors for the development of IBS, although further research is needed.

RECIBIDO: 2 / mayo / 2023

ACEPTADO: 17 / enero / 2024

DOI: 10.20986/mpj.2024.1055/2023

Palabras clave: *Síndrome de intestino irritable, severidad del dolor, eventos adversos de la infancia, dolor crónico primario visceral, diferencias de género-sexo.*

Key words: *Irritable bowel syndrome, pain severity, adverse childhood experiences, chronic primary visceral pain, sex-gender differences.*

Introducción

En la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED), capítulo de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), estamos comprometidos con la divulgación de todos los avances científicos para el diagnóstico y tratamiento del dolor. Es por este motivo que el Grupo de Interés en Dolor Crónico Primario ha realizado una revisión de la literatura de los últimos cinco años sobre la relación entre los eventos adversos de la infancia y el síndrome de intestino irritable, con el objetivo de promover la evaluación y tratamiento del mismo en la práctica clínica.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor como una experiencia sensorial y emocional asociada, o similar a la asociada, con un daño tisular real o potencial, o descrito en términos de ese daño (1).

Según la CIE-11 (2), para el diagnóstico del dolor crónico primario (DCP) se requiere que el dolor dure más de tres meses y que esté presente en una o más regiones anatómicas. La patología dolorosa genera un malestar emocional significativo que puede estar vinculado a sintomatología ansiosa o estado de ánimo negativo, así como a discapacidad funcional con interferencia en las actividades cotidianas y menor participación en actividades sociales. La etiología sería multifactorial, tratándose de un cuadro determinado por factores biológicos, psicológicos y sociales (2).

Dentro del DCP se incluye el dolor crónico generalizado, la fibromialgia, el síndrome de dolor regional complejo tipo 1, el dolor crónico orofacial (como los trastornos temporomandibulares, la cefalea tensional y las migrañas), el dolor crónico visceral, como el síndrome de intestino irritable, y el dolor crónico primario músculo-esquelético, como el dolor lumbar. Se diferencia del dolor crónico secundario, en el cual el dolor sería considerado un síntoma secundario a una enfermedad o lesión subyacente (3).

El síndrome de intestino irritable (SII) es el tercer trastorno digestivo funcional más frecuente, después del estreñimiento y la dispepsia funcional, con una incidencia global del 4,1 %. Su prevalencia es superior en mujeres (12 %) que en hombres (8,4 %) y presenta una mayor incidencia en población que supera los 50 años (4). Es un trastorno funcional crónico y benigno del tubo digestivo, sin correlación con ninguna alteración bioquímica o estructural

detectable hasta la actualidad. La fisiopatología del SII sigue siendo incierta. El estudio de este síndrome ha llevado a la determinación, en el año 2016, de una serie de criterios para la realización del diagnóstico, conocidos como criterios Roma IV. De acuerdo a los mismos, el SII se define como un trastorno intestinal caracterizado por dolor o malestar abdominal recurrente asociado con la defecación o con un cambio del hábito intestinal, ya sea diarrea, estreñimiento o alternancia de ambos, así como hinchazón o distensión abdominal. De acuerdo a su presentación, se clasifica al síndrome como: SII con predominio de estreñimiento (SII-E), SII con predominio de diarrea (SII-D), SII con hábito intestinal mixto (cuando el hábito incluye tanto diarrea como estreñimiento) o SII indeterminado (cuando el patrón intestinal no puede categorizarse en ninguno de los otros tres subtipos). Los síntomas deben ocurrir desde al menos 6 meses antes del diagnóstico y estar presentes durante los últimos 3 meses con un promedio de aparición de al menos un día por semana. El dolor o malestar abdominal debe cumplir con al menos dos de las siguientes condiciones: a) estar relacionado a la defecación; b) estar asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones, c) estar asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces (4,5).

Los EAI se definen como eventos potencialmente traumáticos ocurridos en la infancia que pueden tener efectos negativos de larga duración en la salud y el bienestar (6). Incluyen experiencias de maltrato y abuso, así como también el vivir en un ambiente dañino para el desarrollo. Este concepto se acuñó por primera vez en el año 1998, en el contexto del estudio conocido como *The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study* (6). El mismo buscó estudiar la relación entre experiencias de abuso de distinto tipo en los primeros años de vida con problemáticas de salud en la adultez. Los autores propusieron siete categorías para los EAI divididos en abuso y disfuncionalidad del hogar (6). Dentro del abuso, este puede ser físico, psicológico o sexual. La disfuncionalidad puede ser debido a abuso de sustancias, enfermedad mental, violencia hacia la madre o por presencia de conducta criminal de algún conviviente.

Se encontró que los EAI se relacionan directamente con la gravedad de los síntomas generales y el dolor en el SII. Esta asociación también es consistente con el hallazgo de un aumento del dolor por distensión rectal en pacientes con historia de abuso (7).

Se encontró que los EAI se relacionan directamente con la gravedad de los síntomas generales y el dolor en el SII

La exposición a EAI es considerada un factor clave para el desarrollo y el mantenimiento del dolor y la discapacidad en el SII (8).

Existe evidencia sobre cambios en la función de los sistemas biológicos en personas víctimas de EAI. En el sistema neuroendocrino, se ve afectada la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), lo cual sugiere que habría una disfunción de los receptores de glucocorticoides y, por lo tanto, una falla en la función del cortisol para mediar la retroalimentación negativa del eje HHS y regular su propia producción, así como para promover la respuesta antiinflamatoria (9).

En sujetos con antecedentes de EAI se observa una sensibilidad atenuada a los glucocorticoides, denominada resistencia a los glucocorticoides, con niveles elevados de cortisol y dehidroepiandrosterona (10-14). Estos mismos hallazgos están presentes en personas con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y, a su vez, el cortisol elevado podría funcionar como un factor de riesgo para desarrollar este trastorno (15-18).

Es creciente la evidencia que apoya la activación del sistema inmunológico y de procesos inflamatorios anormales en individuos con antecedentes de EAI. Específicamente, se observa una respuesta exagerada en estas personas cuando atraviesan una situación estresante, mostrando altos niveles de interleucina (IL)-1, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , factor nuclear (NF)- κ B, proteína C reactiva (PCR) e IL-6 e IL-8 (19-22). Estas alteraciones neuroendocrinas y neuroinmunes secundarias a los EAI aumentan significativamente la vulnerabilidad a la reactividad al estrés de por vida y el riesgo posterior de aparición de episodios depresivos (9).

La presencia de EAI también ha demostrado tener efectos en el desarrollo del cerebro. Actualmente se considera al cerebro como una organización estructural y funcional de redes complejas, siendo la psicopatología el resultado de alteraciones diversas en la organización de estas redes (23). En un estudio del año 2014, Teicher y cols. (24) encontraron que, en individuos traumatizados en la infancia, algunas de las regiones cerebrales presentaban reducciones en el volumen de materia gris, en el flujo sanguíneo o en la integridad neuronal (24). Las principales regiones afectadas fueron el giro cingulado anterior izquierdo (involucrado en los procesos atencionales y en la regulación de emociones e impulsos), el polo occipital derecho (encargado del procesamiento visual y la conciencia), el polo temporal izquierdo (cuyo rol se vincula a la

cognición social y a la teoría de la mente) y el giro frontal medio derecho (vinculado a la memoria de trabajo y la atención) (24).

Las afecciones estructurales en el cerebro de personas expuestas a EAI se concentran, entonces, en regiones vinculadas a la regulación emocional, la atención y la cognición social (24). De esta manera, los individuos expuestos a este tipo de experiencias podrían presentar dificultades en la capacidad de regular impulsos y emociones, en la atribución acertada de pensamientos, intenciones o creencias a otros a partir de la teoría de la mente, y en la autoconciencia en contextos sociales. Asimismo, los efectos de estas alteraciones estructurales podrían incluir una experiencia magnificada de emociones y *cravings* (24).

A lo largo de los años, los neurocientíficos han identificado la matriz del dolor, un conjunto de áreas del cerebro que incluyen la corteza cingulada anterior, el tálamo y la ínsula que responden constantemente a los estímulos dolorosos (23). El concepto de matriz del dolor define un grupo de estructuras cerebrales activadas conjuntamente por estímulos dolorosos (23). Este término se debe a la noción de neuromatriz, desarrollada por Ronald Melzack, quien propuso que el sustrato anatómico del yo físico es una red de neuronas que se extiende a lo largo de extensas áreas del cerebro (una neuromatriz) y genera patrones característicos de impulsos neurales que distinguen a cada uno de ellos (sensación corporal) (23).

A su vez, estudios de resonancia magnética funcional han demostrado que las áreas del cerebro que apoyan los componentes sensoriales del dolor físico, y que se activan frente a una herida física, son las mismas áreas que se activan frente al estrés emocional o sentimiento de rechazo social, demostrando que hay un solapamiento neuronal entre ambas experiencias (25,26).

Objetivos

Objetivo general: realizar una revisión de resultados de investigación sobre la relación que existe entre el síndrome de intestino irritable (SII) y los eventos adversos de la infancia (EAI).

Objetivos específicos:

- Examinar en los trabajos seleccionados si las personas con SII que tuvieron eventos adversos de la infancia presentan una mayor severidad del dolor.

Es creciente la evidencia que apoya la activación del sistema inmunológico y de procesos inflamatorios anormales en individuos con antecedentes de EAI

- Evaluar en los trabajos seleccionados la existencia, o no, de una correlación entre EAI, SII y sexo-género.

Material y método

El presente trabajo se lleva a cabo a través de una revisión de estudios de resultados al recopilar y proporcionar un resumen sobre la temática planteada.

El relevo del material se realizó a través de los siguientes buscadores: Scielo, NCBI, Wiley Online Library, Pubmed y ScienceDirect. Las palabras clave utilizadas fueron “Síndrome de Intestino Irritable”, “Severidad del dolor”, “Eventos adversos de la infancia”, “Dolor crónico primario visceral”, “Diferencias de género-sexo”, y sus equivalentes en inglés, “Irritable Bowel Syndrome”, “Pain severity”, “Adverse childhood experiences”, “Chronic primary visceral pain”, “Sex-gender differences”. La búsqueda se realizó entre marzo y mayo de 2022.

Resultados de las investigaciones revisadas

Berens y cols. (27) realizaron un estudio multicéntrico comparativo entre un grupo de pacientes con SII y un grupo control con el objetivo de estudiar las diferencias entre ambos de acuerdo con la exposición a eventos adversos de la infancia y por enfermedad en la adultez, considerando posibles diferencias por género. Los autores hallaron que las mujeres reportaron una cantidad significativamente mayor de EAI que los varones ($p < 0,001$). Considerando los resultados de puntaje de EAI para ambos sexos de manera comparativa entre grupos, se encontraron diferencias entre ambos solo en el caso de las mujeres ($p = 0,04$, $\eta^2 = 0,0180.035$), no así en los varones. Estos resultados indican un aumento de la prevalencia de EAI en pacientes con síndrome de intestino irritable, así como una correlación positiva entre el SII, los EAI y el género femenino.

Chandan y cols. (28) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo utilizando una base de datos de atención primaria del Reino Unido llamada “The Health Improvement Network”. El objetivo era explorar la asociación entre el maltrato infantil y el consecuente desarrollo de síndromes sensitivos centrales (SSC), tanto somáticos (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, trastor-

no temporomandibular, dolor crónico lumbar, dolor de cabeza, síndrome de dolor miofascial y síndrome de piernas inquietas) como viscerales (cistitis intersticial, vulvodinia, prostatitis crónica y síndrome de intestino irritable). Compararon a los pacientes adultos expuestos al maltrato infantil ($n = 80.657$) con aquellos que no presentaron esta exposición ($n = 161.314$). En los resultados, los autores encontraron un notable aumento del riesgo entre la exposición al maltrato infantil y el desarrollo de SSC somáticos, en particular de fibromialgia (aIRR 2,06; 95 % CI 1.712,48), síndrome de fatiga crónica (1,47; 1.082,00), dolor crónico lumbar (1,99; 1.682,35) y síndrome de piernas inquietas (1,82; 1.412,35). En cuanto a los SSC del subtipo visceral, encontraron que el maltrato infantil solo estaba asociado con el desarrollo del SII (1,15; 1.081,22), mientras que no hallaron una asociación estadística significativa con el desarrollo de cistitis intersticial (1,19; 0.512,74), vulvodinia (0,65; 0.341,26) y prostatitis crónica (0.34; 0.071,77). Este estudio parece apoyar la hipótesis de que existe una asociación entre el maltrato infantil y el posterior desarrollo del SII.

Por su parte, Ju y cols. (29) realizaron un estudio con el objetivo de identificar los factores de riesgo y protectores relacionados con los EAI que aumentan la probabilidad de tener SII y que tienen un efecto en la severidad de los síntomas. Se comparó a los participantes con SII ($n = 197$) con el grupo control de sujetos saludable ($n = 165$). En los hallazgos encontraron que en comparación con el grupo control, el grupo con SII informaba un mayor número de EAI. Observaron que experimentar un trauma sexual, ser víctima de violencia o experimentar cualquier otra perturbación grave estaba asociado con un aumento de probabilidad de tener SII. A su vez, encontraron asociaciones entre un aumento de la severidad del trauma con un aumento de los síntomas generales del SII y del dolor abdominal. Hallaron que la severidad percibida de los eventos traumáticos y el tipo de trauma estaban asociados con un aumento de las probabilidades de tener SII.

Callaghan y cols. (30) realizaron dos estudios prospectivos con un grupo de niños y adolescentes expuestos a EAI y otro grupo control que no presentaba tal exposición. En el primer estudio se encontró que la exposición a EAI se asoció con mayores niveles de distrés gastrointestinal y de enfermedades digestivas y que los síntomas gastrointestinales funcionan como mediadores en la relación entre el antecedente de EAI y los síntomas de ansie-

La severidad percibida de los eventos traumáticos y el tipo de trauma estaban asociados con un aumento de las probabilidades de tener SII

dad. En el segundo estudio, mediante una resonancia magnética funcional y una muestra de heces se obtuvieron pruebas de que el microbioma gastrointestinal fue alterado por EAI y que ese cambio se asociaba con reactividad cerebral dentro de las redes emocionales en el cerebro. Los autores concluyen que el microbioma podría ser un biomarcador o una huella dactilar de la exposición a la adversidad, ya que la presencia de primeras experiencias adversas en el cuidado durante la infancia aumentaría el riesgo de problemas gastrointestinales y de salud mental, además de estar asociado con cambios en el microbioma gastrointestinal, lo que sugiere que la infancia sería un periodo sensible para la maduración de los dos sistemas y que la afectación de uno podría repercutir en la maduración del otro.

Hashemi y su equipo (31) realizaron un estudio de caso y control en niños de Arak, Irán. Se comparó a los niños con ($n = 100$) y sin dolor abdominal funcional (DAF) ($n = 100$). En este estudio se observó que la negligencia y el maltrato emocional fueron más prevalentes en niños con DAF y que todos los tipos de abuso evaluados (emocional, físico y negligencia) fueron más frecuentes en el grupo de casos (presencia de DAF) que en los controles.

Harman Rahal y su equipo (32) evaluaron el impacto del miedo o la disociación experimentada durante el trauma vital antes de los 18 años y su asociación con el SII. El objetivo principal de este estudio fue probar la hipótesis de que entre aquellos con antecedentes de EAI, la presencia de miedo o disociación en el momento del trauma aumentaría el riesgo de desarrollar SII. Esta muestra incluyó 369 pacientes con SII y 445 controles sanos (76,9 % y 69,9 % mujeres). En comparación con los controles sanos, los sujetos con SII informaron una mayor prevalencia de miedo (60,4 % frente a 36,2 %, $p < 0,0005$) y disociación (23,5 % frente a 13,0 %, $p < 0,0005$) en el momento del EAI. El miedo no se asoció significativamente con la severidad del dolor abdominal en el SSI después de ajustar por comparaciones múltiples ($p = 0,14$; p sin ajustar = 0,04) y no se asoció con la ansiedad relacionada con los síntomas gastrointestinales.

Grinsvall y cols. (33) realizaron un estudio de cohortes con el objetivo de investigar las asociaciones entre los factores psicosociales y la sensibilidad visceral en el SII. Se incluyeron dos cohortes diferentes para evaluar la generalización de los hallazgos entre diferentes versiones de los criterios diagnósticos y diferen-

tes medidas de sensibilidad visceral. En la cohorte 1 se utilizaron criterios de Roma II ($n = 231$ individuos, 78,4 % mujeres) y en la cohorte 2 criterios de Roma III ($n = 141$, 70,9 % mujeres).

En los resultados de la cohorte 1, el aumento de la edad y el género femenino se asociaron de forma independiente con umbrales de dolor más altos, mientras que haber experimentado abuso sexual, así como la somatización, se asociaron de forma independiente con un umbral de dolor más bajo (es decir, una mayor sensibilidad).

En relación con la cohorte 2, la edad se asoció de forma independiente con umbrales de dolor más altos mientras que ser mujer y haber experimentado abuso sexual se asociaron de forma independiente con un umbral de dolor más bajo (mayor sensibilidad).

Conclusión

Esta revisión ha encontrado que todos los estudios seleccionados demuestran una asociación positiva entre la presencia de EAI y el desarrollo de SII (27-29,32). Este resultado coincide con la evidencia general con la que se cuenta a la fecha respecto de la correlación positiva entre EAI y SII (34,35). La relación entre ambas variables se encuentra aún en estudio, aunque existe suficiente evidencia para dar soporte a la noción de que los EAI pueden ser conceptualizados como factores de riesgo a mediano y largo plazo para la posterior aparición del SII. Particularmente, Berens y cols. (27) encontraron una prevalencia de SII un 20 % mayor en personas con historial de EAI que en el grupo control, lo que parece indicar una importante mediación por parte de estos sobre el desarrollo de SII. Por otro lado, existe alguna evidencia de que los EAI se vinculan más directamente con los SSC somáticos que con los SSC viscerales, a excepción del SII (28), aunque los mecanismos de mediación específicos aún necesitan ser estudiados y aislados. A partir de estos hallazgos se podría resaltar la importancia de estudiar las diferencias entre los mecanismos que diferencian al SII de los demás SSC viscerales en cuanto a la exposición al maltrato infantil y su consecuente desarrollo.

Todos estos datos son consistentes con otros trabajos que muestran que los EAI están asociados con una deficiente salud mental y física, con presencia de alucinaciones, depresión, enfer-

El microbioma podría ser un biomarcador o una huella dactilar de la exposición a la adversidad, ya que la presencia de primeras experiencias adversas en el cuidado durante la infancia aumentaría el riesgo de problemas gastrointestinales y de salud mental

medades cardiovasculares, diabetes, cáncer, SII, migraña, dolor pélvico crónico, lumbalgia o fibromialgia (36-41).

Esta información podría ser útil para predecir psicopatología en el futuro en personas con síntomas gastrointestinales en la infancia. Además, la asociación entre adversidad, microbioma, cerebro y ansiedad es un potencial foco de prevención de trastornos mentales teniendo en cuenta que las poblaciones microbianas son fácilmente manipulables con la dieta.

Existen datos que sugieren que la severidad sintomática del SII está positivamente relacionada con la presencia de EAI (29), lo que coincide con la modesta evidencia con la que se cuenta a la fecha (42).

Los estudios revisados aportan evidencia de que la presencia de trauma infantil y/o adulto produce alteraciones en el funcionamiento del eje HHS, involucrado en las respuestas ante el estrés (43-45). El área más afectada es la vinculada a la regulación de los niveles de cortisol, lo que dificulta la vuelta al estado basal en personas que han sido víctimas de diferentes tipos de abuso (46). Esta dificultad parece explicar parcialmente los hallazgos de uno de los estudios seleccionados (30) sobre el aumento de la severidad sintomática en personas con SII que presentan antecedentes de trauma infantil, así como el nivel de afectación del síndrome sobre la calidad de vida.

Dado que solo se encontró un estudio que exploró la relación entre EAI y severidad sintomática del SII, se considera necesaria mayor investigación en el área.

Si bien existe evidencia de que el SII es más frecuente en mujeres (47), de la peor calidad de vida en mujeres con SII que en hombres (48) y de las diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento (49,50), solo dos estudios evaluaron la variable sexo en cuanto a la relación entre SII y EAI. De acuerdo a los mismos, el sexo femenino se asociaría con mayor intensidad del dolor (42), existiendo una correlación positiva entre este, el SII y los EAI (27). Sería importante incluir esta variable en próximos estudios de investigación para poder diseñar un enfoque terapéutico individualizado.

Resulta necesario continuar estudiando los factores mediadores específicos entre EAI y SII, para lograr aislar los factores intervinientes. Sin embargo, existe evidencia que permite considerar a los EAI como factores de vulnerabilidad para el desarrollo de SII,

lo que justifica la necesidad de explorar la presencia de aquellos y tratarlos adecuadamente como estrategia para la prevención de SII. Mayor investigación en el área es necesaria en relación con la potencial influencia de la edad de ocurrencia de los eventos adversos, así como de la severidad de los mismos.

Limitaciones

Los hallazgos de esta revisión presentan algunas limitaciones. En primer lugar, los estudios se han focalizado en distintos grupos etarios. En segundo lugar, algunos de los diseños de los estudios son de cohortes, en los cuales no hay aleatorización, con lo cual resulta más difícil asegurar la comparación entre el grupo expuesto y el grupo no expuesto. A pesar de las limitaciones, la evidencia sobre los EAI como un factor predisponente para el SII es consistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. ICD-11: International classification of diseases (11th revision). Organización Mundial de la Salud: 2019; Disponible en: <https://icd.who.int/>
3. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001390.
4. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
5. Domingo SJJ. Síndrome del intestino irritable. *Medicina Clínica*. 2021;158(2):76-81.

6. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998;14(4):245-58. DOI: 10.1016/s0749-3797(98)00017-8.
7. Boullier M, Blair M. Adverse childhood experiences. *Paediatrics and Child Health.* 2018;28(3):132-7.
8. Yang PL, Heitkemper MM, Kamp KJ. Irritable bowel syndrome in midlife women: a narrative review. *Womens Midlife Health.* 2021;7(1):4. DOI: 10.1186/s40695-021-00064-5.
9. Nikkheslat N, McLaughlin AP, Hastings C, Zajkowska Z, Nettis MA, Mariani N, et al. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. *Brain Behav Immun.* 2020;87:229-37. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.11.024.
10. Pico-Alfonso MA, Garcia-Linares MI, Celda-Navarro N, Herbert J, Martinez M. Changes in cortisol and dehydroepiandrosterone in women victims of physical and psychological intimate partner violence. *Biol Psychiatry.* 2004;56(4):233-40. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.06.001.
11. Seedat S, Stein MB, Kennedy CM, Hauger RL. Plasma cortisol and neuropeptide Y in female victims of intimate partner violence. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(6):796-808. DOI: 10.1016/s0306-4530(02)00086-0.
12. De Bellis MD, Chrousos GP, Dorn LD, Burke L, Halmers K, Kling MA, Trickett PK, Putnam FW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(2):249-55. DOI: 10.1210/jcem.78.2.8106608.
13. Cicchetti D, Rogosch FA. The impact of child maltreatment and psychopathology on neuroendocrine functioning. *Dev Psychopathol.* 2001;13(4):783-804.
14. King JA, Mandansky D, King S, Fletcher KE, Brewer J. Early sexual abuse and low cortisol. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55(1):71-4. DOI: 10.1046/j.1440-1819.2001.00787.x.
15. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression. *N Engl J Med.* 1988;319(7):413-20.
16. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003;43(1):60-6. DOI: 10.1016/s0018-506x(02)00016-8.
17. Rubin RT, Phillips JJ, McCracken JT, Sadow TF. Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry.* 1996;40(2):89-97. DOI: 10.1016/0006-3223(95)00358-4.
18. Harris TO, Borsanyi S, Messari S, Stanford K, Cleary SE, Shiers HM, et al. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *Br J Psychiatry.* 2000;177:505-10. DOI: 10.1192/bjp.177.6.505.
19. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012;141(1):55-62. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.023.
20. Morris G, Maes M. A neuro-immune model of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Metab Brain Dis.* 2013;28(4):523-40. DOI: 10.1007/s11011-012-9324-8.
21. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(4):296-303. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.08.010.
22. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):17-22.
23. Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain.* 2013;154(Suppl 1):S29-S43. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.001.
24. Teicher MH, Anderson CM, Ohashi K, Polcari A. Childhood maltreatment: altered network centrality of cingulate, precuneus, temporal pole and insula. *Biol Psychiatry.* 2014;76(4):297-305. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.016.
25. Kross E, Berman MG, Mischel W, Smith EE, Wager TD. Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(15):6270-5. DOI: 10.1073/pnas.1102693108.
26. De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;130:125-46. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.013.
27. Berens S, Banzhaf P, Baumeister D, Gauss A, Eich W, Schaefer R, et al. Relationship between adverse childhood experiences

- and illness anxiety in irritable bowel syndrome - The impact of gender. *J Psychosom Res.* 2020;128:109846. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.109846.
28. Chandan JS, Keerthy D, Zemedikun DT, Okoth K, Gokhale KM, Raza K, et al. The association between exposure to childhood maltreatment and the subsequent development of functional somatic and visceral pain syndromes. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100392. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100392.
 29. Ju T, Naliboff BD, Shih W, Presson AP, Liu C, Gupta A, et al. Risk and Protective Factors Related to Early Adverse Life Events in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(1):63-9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001153.
 30. Callaghan BL, Fields A, Gee DG, Gabard-Durnam L, Caldera C, Humphreys KL, et al. Mind and gut: Associations between mood and gastrointestinal distress in children exposed to adversity. *Dev Psychopathol.* 2020;32(1):309-28. DOI: 10.1017/S0954579419000087.
 31. Hashemi SM, Yousefichaijan P, Salehi B, Almasi-Hashiani A, Rafiei M, Zahedi S, et al. Comparison of child abuse history in patients with and without functional abdominal pain: a case-control study. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):258. DOI: 10.1186/s12888-020-02675-0.
 32. Rahal H, Videlock EJ, Icenhour A, Shih W, Naliboff B, Gupta A, et al. Importance of trauma-related fear in patients with irritable bowel syndrome and early adverse life events. *Neurogastroenterology & Motility.* 2020;32(9).
 33. Grinsvall C, Törnblom H, Tack J, Van Oudenhove L, Simrén M. Relationships between psychological state, abuse, somatization and visceral pain sensitivity in irritable bowel syndrome. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):300-9. DOI: 10.1177/2050640617715851.
 34. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):68-73. DOI: 10.1111/jgh.14446.
 35. Joshee S, Wybrecht A, Lim L, Berriesford R, Riddle M. S533 Adverse Childhood Events (ACE) and Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Meta-Analysis on Prevalence of IBS in Those with a History of ACE. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):S242-3.
 36. You DS, Albu S, Lisenbardt H, Meagher MW. Cumulative Childhood Adversity as a Risk Factor for Common Chronic Pain Conditions in Young Adults. *Pain Med.* 2019;20(3):486-94. DOI: 10.1093/pm/pny106.
 37. Stickley A, Koyanagi A, Kawakami N; WHO World Mental Health Japan Survey Group. Childhood adversities and adult-onset chronic pain: Results from the World Mental Health Survey, Japan. *Eur J Pain.* 2015;19(10):1418-27. DOI: 10.1002/ejp.672.
 38. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(6):808-20. DOI: 10.1002/acr.20328.
 39. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, et al. Childhood maltreatment and migraine (part II). Emotional abuse as a risk factor for headache chronification. *Headache.* 2010;50(1):32-41. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01557.x.
 40. Boisset-Piolo MH, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1995;38(2):235-41. DOI: 10.1002/art.1780380212.
 41. Walling MK, Reiter RC, O'Hara MW, Milburn AK, Lilly G, Vincent SD. Abuse history and chronic pain in women: I. Prevalences of sexual abuse and physical abuse. *Obstet Gynecol.* 1994;84(2):193-9.
 42. Park SH, Videlock EJ, Shih W, Presson AP, Mayer EA, Chang L. Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(8):1252-60. DOI: 10.1111/nmo.12826.
 43. Speer KE, Semple S, Naumovski N, D'Cunha NM, McKune AJ. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: A systematic review. *Neurobiol Stress.* 2019;11:100180. DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100180.
 44. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(6):693-710. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008.

45. Gunnar MR, Quevedo KM. Early care experiences and HPA axis regulation in children: a mechanism for later trauma vulnerability. En: Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 2007 [citado 19 de noviembre de 2022]. p. 137-49. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612307670101>
46. Videlock EJ, Adeyemo M, Licudine A, Hirano M, Ohning G, Mayer M, et al. Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1954-62. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.058.
47. Houghton LA, Heitkemper M, Crowell M, Emmanuel A, Halpert A, McRoberts JA, et al. Age, Gender and Women's Health and the Patient. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00183-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.017.
48. Welén K, Faresjö A, Faresjö T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gend Med*. 2008;5(1):62-73. DOI: 10.1016/s1550-8579(08)80009-5.
49. Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):575-88. DOI: 10.5056/jnm16138.
50. Annandale E, Hammarström A. Constructing the 'gender-specific body': A critical discourse analysis of publications in the field of gender-specific medicine. *Health (London)*. 2011;15(6):571-87. DOI: 10.1177/1363459310364157.