



# **EFECTO DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**



*Trabajo Fin de Grado.  
Lucía Sánchez Porras  
Grado en Farmacia  
Departamento de Fisiología  
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla*



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

# **EFEECTO DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

Autor/a: Lucía Sánchez Porras  
Tutor/a: María Dolores Vázquez Carretero  
Departamento de Fisiología

Revisión bibliográfica  
Facultad de Farmacia. Sevilla, Junio 2022

## AGRADECIMIENTOS

*Quisiera, en esta instancia, agradecer a muchas personas que me han ayudado en la recta final hacia mi titulación. En primer lugar, a mi tutora, María Dolores Vázquez, por su apoyo y dedicación durante este proceso. Gracias por confiar en mí. También a mi familia y amigos, en especial a mis padres, por acompañarme y motivarme en todos los aspectos de mi vida, sin ellos, no lo hubiese conseguido.*

## RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es uno de los trastornos gastrointestinales funcionales más frecuentes, afectando a la vida cotidiana de muchos pacientes, así como causando un gran impacto económico en la sociedad. Estudios y pruebas convincentes avalan la diferencia en la prevalencia, fisiopatología, sintomatología y resultado en el tratamiento dependiente del sexo en dicha patología, siendo más prevalente en mujeres. Esto nos sugiere que las hormonas sexuales juegan un papel importante en la fisiopatología del SII.

De esta manera, la finalidad principal de esta memoria es esclarecer mediante un estudio observacional analítico, el papel y la correlación de las hormonas sexuales en la patología del SII. También se han propuesto varios modelos para estudiar el efecto de las hormonas sexuales en la microbiota intestinal, así como su papel sobre la motilidad gastrointestinal en la patología del SII. A su vez, también se ha analizado la correlación entre los síntomas del SII y el estado hormonal de la mujer, en situaciones como pueden ser el embarazo o la menopausia, en las cuales los niveles de hormonas se encuentran alterados.

Las hormonas sexuales influyen en los mecanismos reguladores del eje cerebro-intestino-microbiota implicados en el SII, lo que influye en diversos factores como pueden ser la sensibilidad visceral, en la activación inmunitaria o la motilidad. Al igual que varios estudios comprueban que el estrés y la microbiota intestinal pueden interactuar a través de factores complementarios u opuestos para influir en el comportamiento nociceptivo visceral implicado en la fisiopatología del SII.

Palabras clave: Síndrome del intestino irritable, microbiota, sensibilidad al dolor, hormonas sexuales.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
1.1. HORMONAS.....	4
1.1.1. <i>Hormonas sexuales femeninas</i> .....	5
1.1.2. <i>Hormonas sexuales masculinas</i> .....	8
1.2. PATOLOGÍA INTESTINAL.....	10
1.2.1. <i>Síndrome del intestino irritable</i> .....	10
1.2.1.1. <i>Diagnóstico y tratamiento</i> .....	11
1.3. EJE INTESTINO-CEREBRO.....	12
1.3.1. <i>Sistema nervioso autónomo</i> .....	14
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>15</b>
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	15
3.2. MATERIAL EMPLEADO.....	15
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>16</b>
4.1. DIFERENCIAS DE SEXO EN LA PREVALENCIA DEL SII.....	16
4.2. PAPEL DE LAS HORMONAS SEXUALES Y EL GÉNERO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	17
4.3. PAPEL DE LAS HORMONAS OVÁRICAS SOBRE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL EN EL SII.....	19
4.4. CORRELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS DEL SII Y EL ESTADO HORMONAL.....	21
4.4.1. <i>Ciclo menstrual</i> .....	21
4.4.2. <i>Embarazo</i> .....	22
4.4.3. <i>Menopausia</i> .....	22
4.4.4. <i>Suplementos hormonales</i> .....	23
4.4.5. <i>Hormonas sexuales masculinas</i> .....	23
4.5. EL ESTRÉS EN EL DOLOR VISCERAL Y RELEVANCIA EN EL SII.....	25
4.6. PERSPECTIVAS DE FUTURO Y FUTURAS INVESTIGACIONES.....	29

<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>31</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>36</b>
7.1. ABREVIATURAS.....	36

## 1. INTRODUCCIÓN:

### 1.1. HORMONAS:

Podemos definir las hormonas como los mensajeros químicos del cuerpo. Viajan a través del torrente sanguíneo hacia los tejidos y órganos. Ejercen su efecto lentamente y, con el tiempo, afectan a muchos procesos distintos, incluyendo:

- Crecimiento y desarrollo
- Metabolismo
- Función sexual
- Reproducción
- Estado de ánimo

Las glándulas endocrinas, que son un grupo especial de células, producen las hormonas. Las principales glándulas endocrinas son la hipófisis, el hipotálamo, la glándula pineal, el timo, el tiroides, las glándulas suprarrenales y el páncreas. Además de lo anterior, los hombres producen hormonas en los testículos y las mujeres en los ovarios. También debemos destacar el cuerpo lúteo y la placenta (Rodríguez y Mendieta, 2014) como órganos endocrinos en la mujer durante el embarazo.

Debemos destacar la glándula conocida como hipófisis o glándula pituitaria, ya que está considerada como la principal glándula del sistema endocrino, siendo primordial para nuestro organismo. Esta glándula es del tamaño de un guisante, ubicada por debajo del cerebro, al que se conecta mediante un tallo delgado. Está protegida por una estructura ósea. La glándula hipófisis está formada por dos tipos de tejido diferentes que se unen durante el desarrollo embrionario. La hipófisis anterior es una glándula endocrina verdadera de origen epitelial, derivada del tejido embrionario que forma el techo de la boca. También se denomina adenohipófisis. La hipófisis posterior o neurohipófisis, es una extensión del tejido neural del cerebro. Secreta neurohormonas sintetizadas en el hipotálamo, una región del cerebro que controla muchas funciones de homeostasis (Silverthorn, 2019).

Las hormonas son potentes, una característica de ellas es la capacidad de actuar en concentraciones del rango nanomolar o picomolar. Se necesita solamente una cantidad mínima para provocar grandes cambios en las células o inclusive en todo el cuerpo. Es por ello que el exceso o la falta de una hormona específica puede ser serio. En general, las hormonas son degradadas en el torrente sanguíneo y se convierten en metabolitos inactivos, por acción de enzimas del hígado y los riñones. Los metabolitos son excretados en la bilis o en la orina. Las hormonas unidas a receptores de membrana de la célula diana finalizan su actividad de varias maneras. Las enzimas presentes en el plasma pueden degradar las hormonas peptídicas unidas a receptores en la membrana celular. En algunos casos, el complejo receptor-membrana ingresa en la célula por endocitosis, y la hormona es digerida por los lisosomas (Silverthorn, 2019).

### **1.1.2 Hormonas sexuales femeninas:**

El ciclo menstrual se puede describir siguiendo los cambios que ocurren en los folículos ováricos, conocido como ciclo ovárico, o siguiendo los cambios que ocurren en el endometrio uterino, conocido como ciclo uterino (Silverthorn, 2019). Nótese que el ciclo ovárico se divide en tres fases (Figura 1):

1. Fase folicular. La primera parte del ciclo ovárico, conocida como fase folicular, es un periodo en el que crece el folículo en el ovario. Esta fase tiene una duración variable y puede durar de 10 a 21 días (Silverthorn, 2019).
2. Ovulación. Una vez que han madurado uno o más folículos, el ovario libera a el/los ovocitos durante la ovulación (Silverthorn, 2019).
3. Fase lútea. La fase del ciclo ovárico que sigue a la ovulación se conoce como fase posovulatoria o fase lútea. Este nombre deriva de la transformación de un folículo roto en el cuerpo lúteo, que contiene pigmento amarillo y depósitos de lípidos. El cuerpo lúteo secreta hormonas que continúan la preparación para el embarazo. Si no se produce en el embarazo, el cuerpo lúteo cesa de funcionar luego de dos semanas, y el ciclo ovárico vuelve a comenzar (Silverthorn, 2019).

El revestimiento endometrial del útero también tiene un ciclo, el ciclo uterino, regulado por las hormonas ováricas.

1. Menstruación. El comienzo de la fase folicular en el ovario corresponde al sangrado menstrual del útero (Silverthorn, 2019).
2. Fase proliferativa. La última parte de la fase folicular del ovario corresponde a la fase proliferativa del útero, durante la cual se agrega una nueva capa de células al endometrio para prepararse para el embarazo (Silverthorn, 2019).
3. Fase secretora. Luego de la ovulación, las hormonas del cuerpo lúteo convierten al endometrio engrosado en una estructura secretora. Esto significa que la fase lútea del ciclo ovárico corresponde a la fase secretora del ciclo uterino. Si no se produce el embarazo, las capas superficiales del endometrio secretor se desprenden durante la menstruación y el ciclo uterino comienza nuevamente (Silverthorn, 2019).

Los ciclos ovárico y uterino están controlados por varias hormonas:

- GnRH del hipotálamo.
- FSH y LH de la hipófisis anterior.
- Estrógeno, progesterona, inhibina y antimuleriana del ovario.

Como podemos observar en la figura 1, el hipotálamo libera la hormona GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas o gonadoliberina, que, como su nombre indica, estimula a la adenohipófisis para que sintetice dos gonadotropinas, la LH (hormona leuteinizante), y la FSH (hormona estimulante del folículo o foliculoestimulante), ambas gonadotropinas actúan directamente sobre el ovario, en este momento lo que ocurre es que un grupo de folículos o pequeños ovocitos, se van a desarrollar, creciendo en tamaño, formando el folículo primario, el cual se irá desarrollando hacia un folículo de mayor tamaño (Silverthorn, 2019).

En el folículo primario, hay dos tipos principales de células, las células de Teca, que están en los bordes del folículo en crecimiento, las cuales fabrican o producen andrógenos, y

son estimulados principalmente por la hormona LH, sin embargo, en el interior, tenemos las células de la granulosa, que son estimuladas por la hormona adenohipofisiaria FSH (Silverthorn,2019).

Las células de la granulosa, a su vez, son estimuladas por los andrógenos para que produzcan estradiol principalmente (Silverthorn, 2019).

Además, estas células van a liberar otras dos hormonas, la hormona antimuleriana, encargada de la inhibición de la proliferación de más folículos, y otra es la inhibina (Silverthorn,2019). Tanto el estradiol como la inhibina están ejerciendo una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis (Silverthorn,2019). Llega un momento del ciclo, en el cual, el estradiol acumulado en el interior del folículo va a ejercer una retroalimentación positiva sobre la adenohipófisis, haciendo que esta, libere grandes cantidades de estas gonadotropinas, habrá un aumento (pico) de la LH y de la FSH, las cuales estimularán que el folículo libere colagenasa y prostaglandina, estas serán las que van a promover la ovulación (Silverthorn, 2019).

Este folículo que ha liberado el ovocito, se va a convertir en el cuerpo lúteo, el cual, también libera hormonas. Libera una gran cantidad de progesterona, estrógenos más estradiol e inhibina. Estas hormonas ejercen una fuerte retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, de manera que en este momento del ciclo no tenemos ni FSH ni LH. Por supuesto, tampoco tenemos GnRH, ya que esta retroalimentación negativa llega hasta el hipotálamo (Silverthorn,2019). Lo que ocurre es que el cuerpo lúteo se va degenerando, hasta dejar de liberar hormonas. La caída de las hormonas ováricas, hace que se pierda la retroalimentación negativa y vuelva a empezar el ciclo (Figura 1).

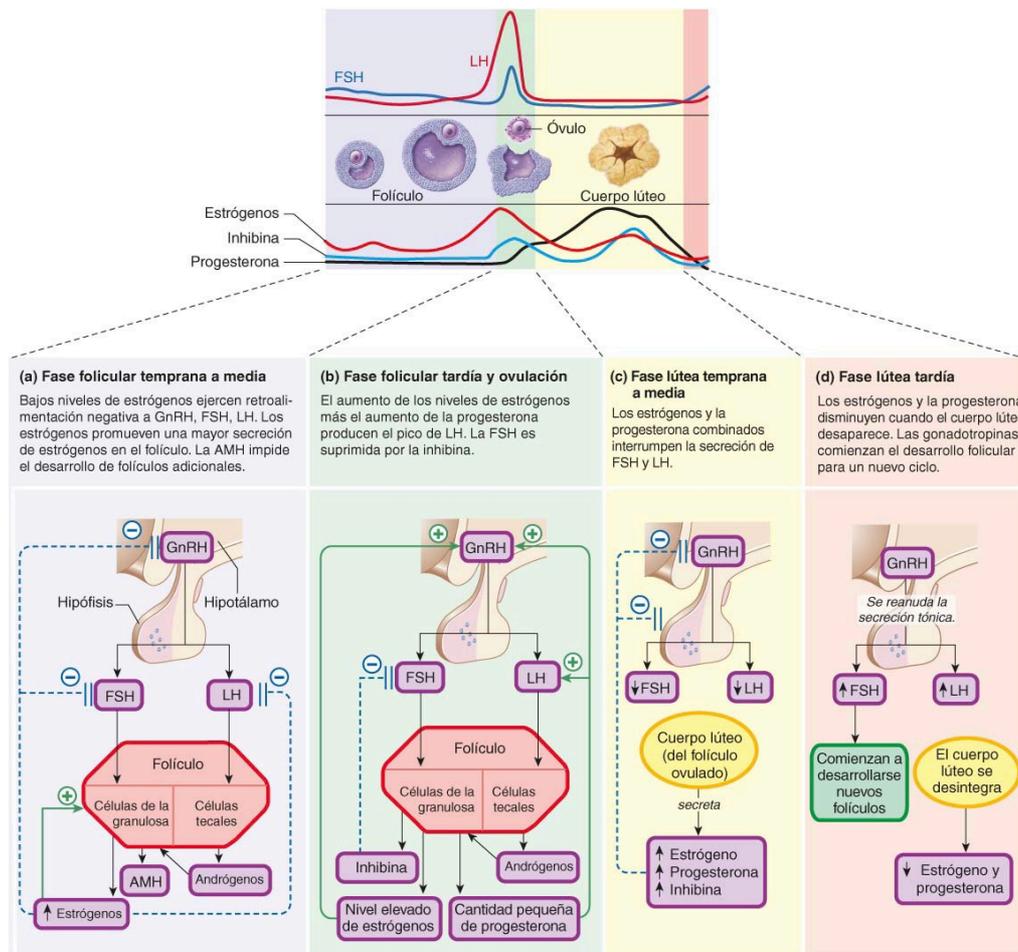
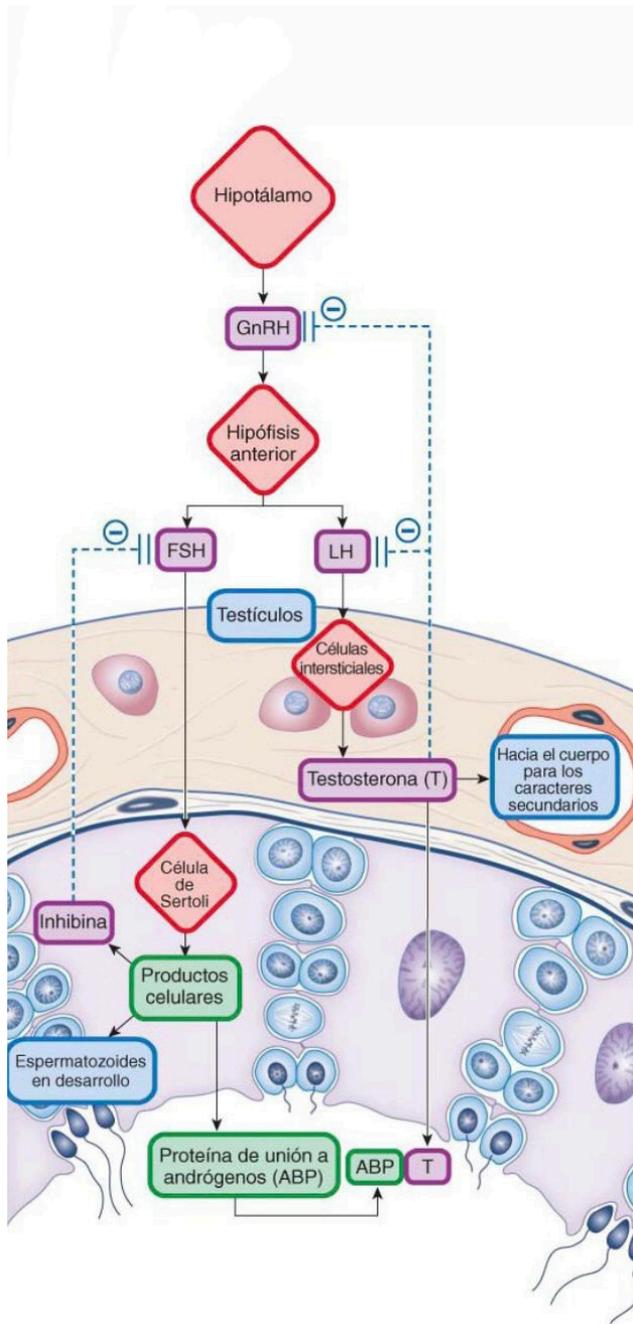


Figura 1. Resumen fases de ambos ciclos y variaciones de los niveles de hormonas en cada uno de ellos. (Goldman, 2020)

### 1.1.3 Hormonas sexuales masculinas:

Todo comienza por la liberación en el hipotálamo de la hormona GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas, que se libera en intervalos de 1 a 3 horas a partir de la pubertad. Esta hormona actúa sobre la adenohipófisis, haciendo que libere sus gonadotropinas, que son dos, la hormona FSH y la hormona LH, (podemos observar que su nombre se debe a su función en las gónadas femeninas), pero igualmente estas hormonas existen y actúan sobre las gónadas masculinas, que en este caso son los testículos (Silverthorn, 2019).

La hormona FSH, como vemos en la Figura 2, va a actuar sobre receptores presentes en las células de Sertoli, en el interior de los túbulos seminíferos. Mientras que la hormona LH actúa principalmente sobre las células de Leydig o células intersticiales, haciendo que estas produzcan la hormona sexual que es la testosterona (Figura 2). La cual, sale a



través de los vasos sanguíneos hacia el resto del organismo, y va a ser la responsable de los caracteres sexuales primarios y secundarios en los varones. Pero además, esta testosterona va a entrar en el interior de los túbulos seminíferos. Por otro lado, la FSH va a hacer que las células de Sertoli liberen hormonas como la inhibina, además sustancias paracrinas, que van a actuar directamente sobre los espermatozoides y van a ser las responsables de la espermatogénesis. Pero además, las células de Sertoli, van a liberar la proteína ABP, la cual se va a unir a la testosterona, con la función de mantenerla más tiempo en el interior del conducto seminífero y la testosterona más la proteína ABP va a actuar sobre la espermatogénesis (Silverthorn,2019).

Indicar también que tanto la testosterona como la inhibina, están haciendo retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis y el hipotálamo (Figura 2).

Figura 2. Control hormonal de la espermatogénesis. (Goldman, 2020)

## **1.2. PATOLOGÍA INTESTINAL:**

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TFGID), según los criterios de Roma IV, se definen como combinaciones variables de signos y síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes sin alteraciones estructurales o bioquímicas. Se estima que la prevalencia de estos trastornos en la población es de un tercio. Estos trastornos se han estudiado en gran medida durante las últimas décadas y se cree que ocurren después de la interacción cerebro-intestino. Los síntomas se generan en base a una interacción compleja entre factores como la disbiosis microbiana dentro del intestino, la función inmune alterada de la mucosa, la señalización intestinal alterada (hipersensibilidad visceral) y la desregulación del sistema nervioso central de la modulación de la señalización intestinal y la función motora (Bortoli et al., 2018).

Aunque estas enfermedades afectan a diferentes regiones del tracto digestivo, se ha observado que parecen ocurrir con frecuencia en el mismo paciente. El síndrome del intestino irritable (SII), en el cual nos centraremos a lo largo de esta revisión y la dispepsia funcional (DF), se consideran los TFGI más frecuentes (Bortoli et al., 2018).

### **1.2.1. Síndrome del intestino irritable:**

El SII, como hemos mencionado antes, es uno de los trastornos gastrointestinales funcionales más frecuentes, tiene un gran impacto en la vida cotidiana de los pacientes, a la vez que un impacto económico sustancial en la sociedad. Es una patología caracterizada por dolor abdominal crónico y recurrente, usualmente referido en el hipogastrio o en los flancos, asociado a una alteración en el ritmo defecatorio, es decir a la presencia de estreñimiento o diarrea. También incluye meteorismo (exceso de gas dentro del intestino) y distensión abdominal. Su etiopatogenia y mecanismo fisiopatológico son desconocidos (Domingo, 2022). En muchas personas con esta patología, el sistema digestivo es especialmente sensible a una gran cantidad de estímulos. Aunque los cambios en la motilidad intestinal que se producen en dicho síndrome parecen estar relacionadas con contracciones intestinales anómalas, no todas las personas que padecen este trastorno tienen dichas contracciones, y en muchas

ocasiones, las personas que sí tienen estas contracciones anómalas, no siempre coinciden con síntomas. Otras características importantes de este síndrome es que estas molestias tienen que estar presentes por lo menos 12 semanas, no necesariamente continuas, en los últimos doce meses y que encuentran alivio temporal con la defecación. En el SII se puede identificar cuatro subgrupos, aquel en el que predomina el dolor, aquel en el que predomina la diarrea, otro en el que predomina el estreñimiento y aquel grupo en el que alternan diarrea y estreñimiento (Goldman, 2020).

El SII es una condición muy común, en Estados Unidos, el 10-20 % de la población la padece, afectando tres veces más a mujeres que a varones (Zolezzi, 2007) y en la mayoría de las personas, cuenta con un curso de recaídas y remisiones (Domingo, 2022). Este síndrome tiende a comenzar entre la adolescencia y los 20 años de edad. El comienzo de los síntomas en fases más tardías de la vida adulta es menos frecuente, pero no raro. Las crisis casi siempre se producen mientras la persona está despierta, y es infrecuente que despierten a la persona afectada.

#### **1.2.1.1. Diagnóstico y tratamiento.**

Hasta hace un tiempo, el diagnóstico del síndrome del intestino irritable se realizaba por exclusión, por descarte de otras patologías intestinales. Pero en la actualidad, esto ya no es así. Su diagnóstico cuenta con un gran número de pruebas complementarias, así como análisis, mayormente de sangre y heces, y pruebas de diagnóstico por imagen como son ecografías del abdomen, radiografías del intestino o colonoscopias. También se hace una valoración médica basada en los criterios de Roma (Moleski et al.,2020). Los médicos emplean estos criterios para diagnosticar el síndrome del intestino irritable en personas que han sufrido dolor abdominal durante 1 día a la semana por lo menos en los últimos 3 meses junto con 2 o más de los síntomas siguientes (Moleski et al.,2020):

- Dolor relacionado con la defecación.
- El dolor se asocia a un cambio en la frecuencia de las deposiciones (estreñimiento o diarrea).
- El dolor está asociado a un cambio en la consistencia de las heces.

Cuando al paciente se le diagnostica esta patología, se instaura un tratamiento enfocado en aliviar los síntomas, para hacer su vida lo más normal y llevadera posible. Los signos y síntomas leves a menudo se pueden controlar reduciendo el estrés y haciendo cambios en la dieta y en el estilo de vida. Hay veces que estos cambios no son suficientes, por lo que hay que incluir una terapia farmacológica. Algunos de los fármacos más empleados son laxantes, para los episodios de estreñimiento, anticolinérgicos, para aliviar el dolor abdominal y los antidiarreicos para los episodios de diarrea. Los probióticos también ayudan a aliviar los síntomas del SII, en particular la hinchazón (Moleski et al.,2020).

### **1.3. EJE INTESTINO-CEREBRO**

Para comprender bien cómo funciona y que es esto que llamamos eje intestino-cerebro, primero debemos saber qué es la microbiota, la cual, en los últimos años se ha convertido en un componente clave en la regulación de los procesos y el comportamiento del cerebro. Denominamos microbiota al conjunto de millones de microorganismos que viven de manera simbiótica en nuestro organismo (Figura 3), se distribuye a lo largo de los distintos órganos en función de las propiedades químicas, pero se localiza principalmente en el tracto digestivo. Debemos destacar su papel bidireccional en el tracto digestivo y en el sistema nervioso central, que es lo que denominamos, eje intestino-cerebro. Esta comunicación se establece por tres vías: a través del sistema inmune, de la vía sistémica (liberación de neurotransmisores, metabolitos, hormonas...) y a través del nervio vago. Aún se desconocen muchos aspectos sobre su funcionamiento, pero se sabe que tiene un papel crucial en el sistema inmunitario, metabólico y hormonal, así como en el eje intestino-cerebro (Gómez-Eguílaz et al., 2019).

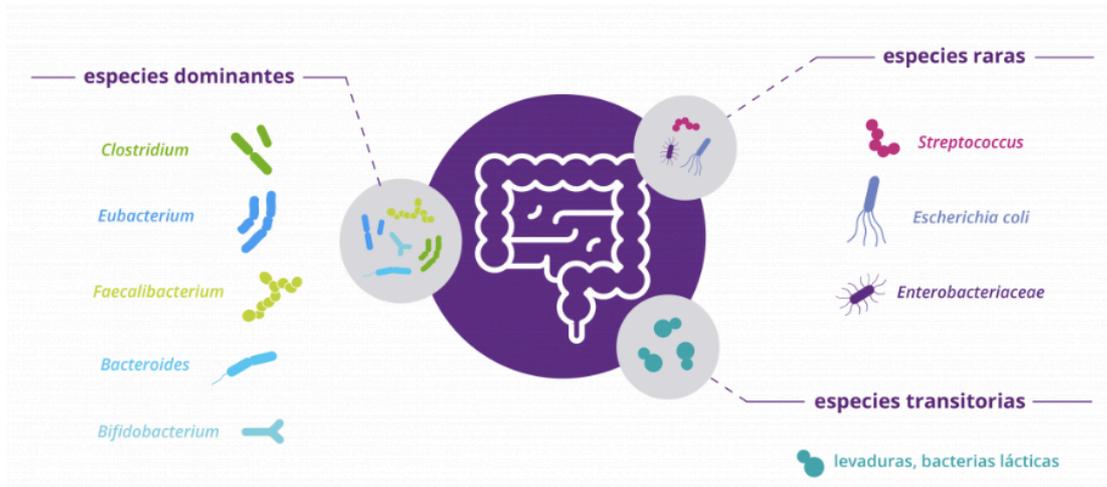
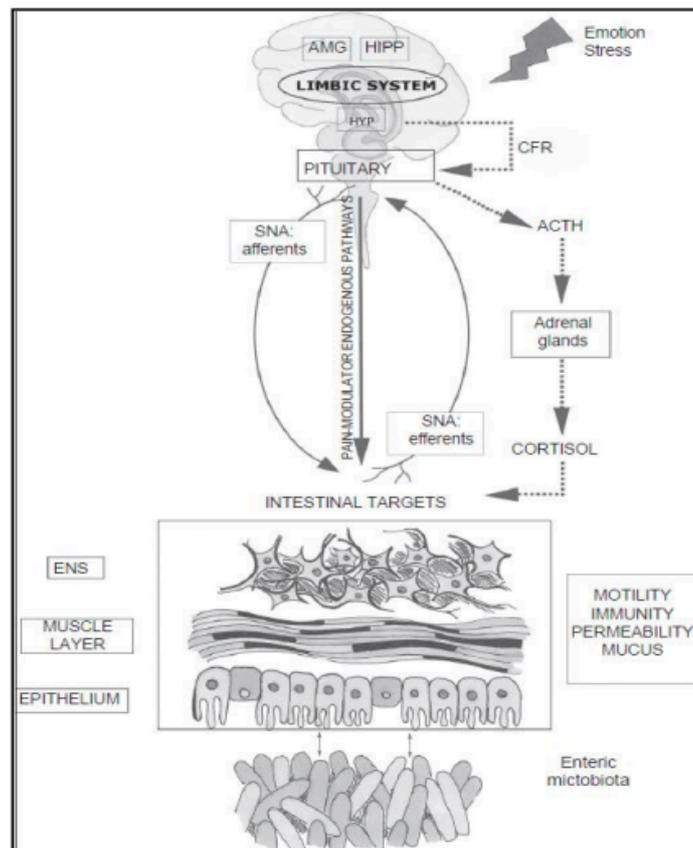


Figura 3. Composición microbiota intestinal (Biocodex, 2022).

Así pues, como observamos en la Figura 4, el eje intestino-cerebro está formado por la microbiota, tal como se acaba de decir, y además por el sistema nervioso entérico, el cual se encarga del funcionamiento básico gastrointestinal, el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central (Pérez de Arce et al., 2021).



AMG: amígdala, HIPP: hipófisis, HYP: hipotálamo, CFR: factor liberado de corticotropina, ACTH: hormona adrenocorticotropa, SNA: sistema nervioso autónomo.

*Figura 4. Eje intestino-cerebro (García et al., 2015).*

### **1.3.1. Sistema nervioso autónomo**

El sistema nervioso autónomo es la parte del sistema nervioso que inerva los órganos internos, incluidos los vasos sanguíneos, el intestino, los genitales, las glándulas salivares, digestivas... (Low, 2021).

Este sistema, como antes hemos mencionado, tiene dos divisiones principales, la simpática, el cual prepara al organismo para situaciones estresantes o de emergencia, es decir, para la lucha o la huida, aumentando la frecuencia cardíaca y la fuerza de las contracciones del músculo cardíaco. Y la parasimpática, la cual controla los procesos corporales durante situaciones ordinarias. Habitualmente, el sistema parasimpático se dedica a conservar y restaurar. Retarda la frecuencia cardíaca y disminuye la presión arterial (Low, 2021).

Después de recibir información sobre el organismo y el medio externo, el sistema nervioso autónomo responde estimulando los procesos del organismo, habitualmente a través del sistema simpático, o inhibiéndolos, en general a través del sistema parasimpático (Low, 2021).

## **2. OBJETIVOS**

Por todo lo expuesto, se plantea como objetivo general de este trabajo determinar el papel y la correlación de las hormonas sexuales en la patología del Síndrome del Intestino Irritable.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- Determinar el estado de conocimiento sobre el papel de las hormonas sexuales en las disfunciones sensoriomotoras del Síndrome de Intestino Irritable.

- Conocer los cambios en la sintomatología del Síndrome del Intestino Irritable dependientes del estado hormonal en la mujer.
- Establecer las acciones moduladoras que ejercen las hormonas sexuales en los distintos niveles del eje cerebro-intestino-microbiota en el Síndrome del Intestino Irritable.

### **3. METODOLOGÍA:**

#### **3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Este trabajo de revisión bibliográfica consiste en un estudio observacional analítico, puesto que su finalidad es descubrir una hipotética relación entre algún factor de riesgo y un determinado efecto, es decir, pretende establecer una relación causal entre dos fenómenos naturales.

Además, se trata de un estudio longitudinal, ya que los estudios analíticos se consideran longitudinales por definición.

#### **3.2. MATERIAL EMPLEADO**

Para aclarar las ideas expuestas en la introducción, se ha recurrido a la plataforma de UpToDate<sup>®</sup>, que recopila datos e información actualizada sobre distintos temas de medicina.

Por otro lado, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos médicas como Medline (a través de PubMed), Cochrane y SciELO. También se han obtenido artículos de Google Académico, así como de libros y revistas de fisiología, tanto en formato electrónico como en papel.

La búsqueda en la base de datos PubMed se ha realizado empleando un lenguaje controlado. Algunas de las palabras claves utilizadas para la recopilación de artículos han sido: microbiota, hormonas sexuales, síndrome del intestino irritable...

Los criterios de inclusión que se han tenido en cuenta para la selección de los artículos encontrados han sido: la disponibilidad del artículo en inglés o en español, su publicación en los últimos 15 años (salvo excepciones para información básica, o en aquellos casos en los que no se dispusiera de información actualizada sobre un tema muy específico).

Esta revisión ha sido realizada desde el mes de febrero de 2022 al mes de junio de 2022.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. DIFERENCIAS DE SEXO EN LA PREVALENCIA DEL SII**

En los países occidentales, la proporción de mujeres que padece o tiene síntomas del Síndrome del intestino irritable supera a los hombres aproximadamente en 2:1. Dentro de la población de pacientes en entornos de atención primaria o terciaria, las mujeres superan en número a los pacientes masculinos en una proporción de 3:1 a 5:1, respectivamente. Sin embargo, en muchos países del Este, como India, China y Corea del Sur, no se observa un predominio femenino entre los pacientes con SII (Mulak et al., 2014). Estos datos nos sugieren que las diferencias socioculturales y de género deben ser tenidas en cuenta para la valoración de la prevalencia de los síntomas en el SII.

Las principales diferencias respecto a la prevalencia del SII en hombres y mujeres empiezan a ser significativas en la pubertad, aumentando dicha diferencia en los primeros años de la edad adulta. En las mujeres, el periodo comprendido entre el final de la adolescencia hasta mediados de los cuarenta, es en el que con más frecuencia se da este síndrome, lo que nos sugiere que las hormonas reproductivas juegan un papel en la fisiopatología de la enfermedad. Al aumentar la edad, la incidencia del SII en las

mujeres disminuye y se acerca a la tasa entre los hombres de alrededor de 70 años o más, en los cuales, vemos más o menos constante la incidencia dentro del rango de edad de 20 a 70 años. También, hay que destacar el predominio femenino y la correlación síntomas-estado hormonal de otras patologías de dolor crónico que frecuentemente se superponen con el SII, como son el síndrome de fatiga crónica, la migraña, la fibromialgia y el dolor pélvico crónico (Mulak y Taché, 2010).

#### 4.2. PAPEL DE LAS HORMONAS SEXUALES Y EL GÉNERO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL.

La composición y distribución de la microbiota intestinal varía según el género y la edad (Figura 5), jugando un papel importante después de la pubertad, por ejemplo, la proporción de bacterias a células humanas es diferente entre los géneros, siendo más alta en mujeres (Yoon y Kim, 2021). La microbiota se considera un órgano separado para el metabolismo. Últimamente, se han sugerido diferencias de sexo en las enfermedades gastrointestinales y su relación con la microbiota intestinal. También, se ha informado que el metabolismo, excreción y circulación de los andrógenos y los estrógenos está relacionado con el microbioma intestinal. Por todo ello, ha surgido un nuevo término, “microgeneroma”, el cual relaciona el papel de las hormonas sexuales con la microbiota intestinal (Yoon y Kim, 2021).

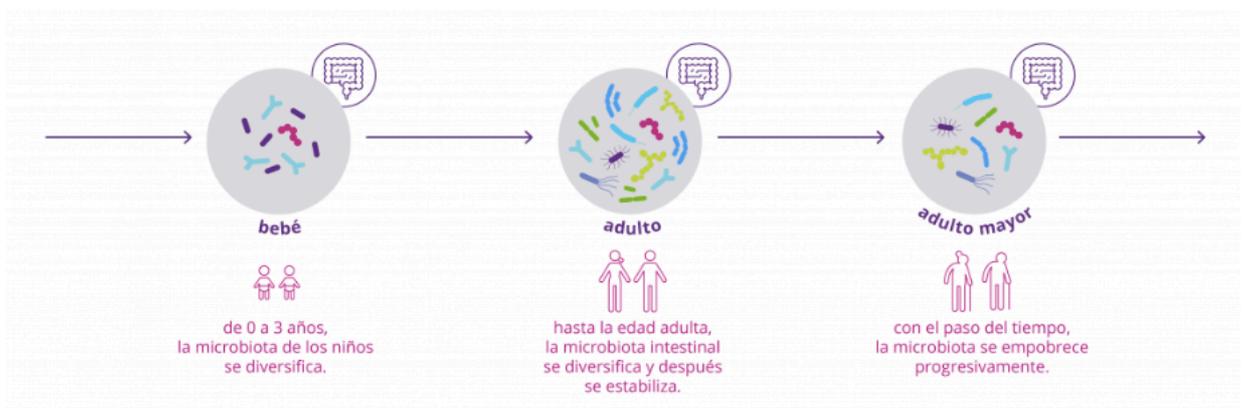


Figura 5. Evolución de la microbiota en función de la edad (Biocodex, 2022).

La comunicación bidireccional entre las bacterias intestinales y el cerebro se produce a través de las vías neuronales, inmunitarias y endocrinas que pueden ser moduladas por las hormonas sexuales, en particular los estrógenos. De igual manera, se ha informado recientemente que el eje microbioma-intestino-cerebro durante los primeros años de vida regula el sistema serotoninérgico del hipocampo de manera dependiente del sexo (Mulak et al., 2014).

Se ha demostrado que un desequilibrio en el microbioma gastrointestinal puede afectar a muchas enfermedades tales como el cáncer de colon, la enfermedad inflamatoria intestinal y el SII, lo cual nos hace pensar que hay una interacción entre las hormonas sexuales, el género y la microbiota, explicándose de la siguiente manera:

Como mencionamos en la introducción, la función endocrina reproductiva involucra gran variedad de hormonas controladas por complicados mecanismos de retroalimentación. Los ovarios, las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo producen estrógenos. Estas hormonas, bien producidas por el cuerpo o bien ingeridos a través de la dieta como alimento, pueden ser metabolizados por microbios intestinales, influyendo los metabolitos resultantes en el huésped. Pues bien, las hormonas sexuales modulan directamente el metabolismo de las bacterias a través de los receptores de esteroides, entre los que encontramos al receptor de estrógenos beta. Entretanto, el microbioma intestinal con actividad b-glucuronidasa desconjuga los estrógenos circulantes conjugados excretados con la bilis, convirtiéndolos en su forma activa. La desconjugación permite el proceso de reabsorción de estrógenos en el sistema. Estos estrógenos desconjugados circulan y afectan a múltiples órganos, no sólo reproductivos, sino también cardiovasculares, esqueléticos y nerviosos centrales a través de los receptores de estrógeno, los cuales, suelen ser nucleares, provocando dicha unión un cambio conformacional. Además, se ha informado que la duración del tránsito GI varía según el ciclo menstrual, el embarazo y el posparto (Yoon y Kim, 2021).

Por otro lado, también debemos hablar de los andrógenos, la testosterona y la microbiota, entre los cuales se ha demostrado una relación. En los hombres, la testosterona muestra un efecto inhibitorio sobre la proliferación de las células T. A diferencia del estradiol, la testosterona no altera la barrera intestinal, aunque sus

niveles en sangre están correlacionados con la microbiota intestinal. Además, en un estudio realizado por Yurkovetskiy et al. demostraron que la diferencia de sexo se revertía con la castración masculina de ratas, lo que confirmó el efecto de los andrógenos sobre la microbiota (Yoon y Kim, 2021).

Mencionar también, que el exceso de andrógenos representado por el síndrome del ovario poliquístico (SOP) se asocia con alteraciones de la microbiota intestinal (Yoon y Kim, 2021).

También encontramos el caso contrario, que la microbiota intestinal desempeña un papel central en la regulación de los niveles de estrógeno, influyendo en el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades relacionadas con las hormonas. Cuando la microbiota intestinal está sana, el cuerpo produce la cantidad necesaria de la enzima  $\beta$ -glucuronidasa (especialmente en los ovarios), responsable de regular los niveles de estrógeno. Sin embargo, una microbiota dañada puede modificar la actividad de esta enzima, lo que provoca un suministro insuficiente o excesivo de estrógenos libres. Las enfermedades que pueden derivarse de ello son la endometriosis, el cáncer de mama y de próstata y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Koudelka, 2022).

#### **4.3. PAPEL DE LAS HORMONAS OVARICAS SOBRE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL EN EL SII.**

Por norma general, en comparación con los hombres, las mujeres presentan un tránsito intestinal más lento, prolongándose aún más durante la fase lútea y al inicio de la menstruación, con un vaciado gástrico retrasado y un tiempo de tránsito colónico reducido, lo que hace pensar que esta diferencia de género en la motilidad intestinal podría deberse en parte de las variaciones de hormonas ováricas durante el ciclo menstrual (Matricon, 2014). Esta idea se respalda con el hecho de que el tiempo de tránsito gastrointestinal se prolonga significativamente en el tercer trimestre del embarazo, cuando los niveles de hormonas ováricas aumentan (Matricon, 2014).

Las molestias gastrointestinales durante el ciclo menstrual pueden estar relacionadas con cambios en la motilidad y/o percepción alterada de los eventos motores

intestinales. Estas anomalías pueden estar mediadas, al menos en parte, por variaciones en los niveles de hormonas ováricas, como lo demuestran estudios clínicos y en animales que destacan un papel diferencial de estas hormonas en la motilidad gastrointestinal (Matricon, 2014). A partir de estos estudios mencionados, se demostró que:

- Los estrógenos inhiben la contractilidad del músculo liso del colon a través de un mecanismo no genómico como lo sugiere el inicio rápido y la acción reversible de los esteroides ováricos/sexuales. Teniendo también una acción periférica sobre la contractibilidad del músculo liso (Matricon, 2014).
- El estradiol no tuvo efectos sobre la disminución de la motilidad inducida por la oxitocina en el colon proximal, lo que sugiere una fina regulación de la motilidad intestinal por parte de las hormonas ováricas en función de los segmentos GI (Matricon, 2014).
- La progesterona tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad del tracto gastrointestinal. Sin embargo, cabe señalar que, dependiendo de la dosis, la progesterona muestra efectos opuestos. De hecho, mientras que una disminución en la motilidad GI generalmente se describe con dosis altas, la dosis baja de progesterona parece inducir un aumento de la motilidad (Matricon, 2014).
- La interacción entre la progesterona y el sistema serotoninérgico también podría ser la base de los hábitos intestinales alterados en las mujeres. Se sabe que la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) desempeña un papel clave en la función motora del tracto gastrointestinal al regular la contractilidad del músculo liso (Matricon, 2014).

Los estudios citados con anterioridad se realizaron en voluntarios sanos, animales u órganos aislados, pocos de ellos evalúan los efectos de las hormonas ováricas sobre la motilidad intestinal en pacientes con SII o en modelos animales con motilidad alterada.

Las mujeres con SII son más propensas a informar síntomas relacionados con el estreñimiento, como distensión abdominal, heces poco frecuentes y heces duras que los hombres con SII. Por el contrario, los hombres informan con mayor frecuencia síntomas relacionados con la diarrea de heces blandas y aumento de la frecuencia de las heces. Curiosamente, en el momento de la menstruación, cuando las hormonas ováricas son bajas, los síntomas de diarrea se vuelven más frecuentes en las mujeres que el estreñimiento. Es importante notar que los efectos del ciclo menstrual sobre los síntomas de motilidad fueron similares en mujeres sanas y pacientes con SII, pero la gravedad de los síntomas fue mayor en mujeres con SII (Matricon, 2014).

Se ha demostrado que el sistema 5-HT juega un papel fundamental en el deterioro de la motilidad asociado con el SII, ya que la concentración plasmática de 5-HT posprandial con depleción de plaquetas estaba anormalmente elevada en pacientes con SII con diarrea pero reducido en pacientes con SII con estreñimiento en comparación con voluntarios sanos (Matricon, 2014).

#### **4.4. CORRELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS DEL SII Y EL ESTADO HORMONAL**

##### **4.4.1. Ciclo menstrual**

Como mencionamos en la introducción, el ciclo menstrual se divide en tres fases: la folicular, la ovulación y la lútea. Los niveles de estrógenos aumentan durante la fase folicular media y luego caen precipitadamente después de la ovulación (Mulak et al., 2014). A esto le sigue un aumento secundario en los niveles de estrógeno durante la fase lútea media, con una disminución antes de la menstruación. Las variaciones en los niveles de hormonas durante el ciclo menstrual influyen en el tránsito, la función inmunitaria, la secreción, la sensibilidad visceral y la contractibilidad gastrointestinal. La

gravedad de los síntomas gastrointestinales, como malestar abdominal o dolor, hábitos intestinales alterados e hinchazón, varía según las fases del ciclo menstrual (Tabla 1). Por lo que el ciclo menstrual proporciona un modelo natural para explorar los efectos de las hormonas ováricas sobre la función intestinal (Mulak y Taché, 2014).

Hay estudios que indican que una disminución de los niveles de hormonas ováricas, como es en el caso de la menstruación, puede ayudar a la aparición o incremento de los síntomas intestinales. También se ha encontrado que alrededor del 40 % de las mujeres con SII informaron una influencia del ciclo menstrual en sus síntomas (Mulak y Taché, 2014).

#### **4.4.2. Embarazo**

El embarazo también es un buen momento para examinar el efecto de las hormonas ováricas en los síntomas de la patología del SII, ya que en este momento de la vida de la mujer, dichas hormonas se encuentran elevadas, al igual que la anticoncepción mediada por opioides. Se ha demostrado que durante el embarazo el umbral del dolor somático está elevado, en este periodo se tiene menos sensibilidad, especialmente en el tercer trimestre. Durante este periodo de hiperestrogenemia e hiperprogesteronemia fisiológica se alivian algunos síntomas como la migraña. También se observa un tránsito gastrointestinal prolongado (Tabla 1), por lo que la mayoría de mujeres embarazadas se quejan de estreñimiento, aunque para esta última afirmación, también hay que considerar el efecto directo del feto sobre la función intestinal (Heitkemper y Chang, 2012).

#### **4.4.3. Menopausia**

El proceso natural de la menopausia proporciona otro modelo para abordar la cuestión que estamos estudiando. Durante la menopausia, como ya hemos comentado en otras ocasiones, disminuyen los niveles de hormonas ováricas. No se ha demostrado claramente si dicha disminución en los niveles de hormonas ováricas está asociada a una disminución en la incidencia del SII, aunque sí se observan exacerbación en los síntomas relacionados con el dolor gastrointestinal, como hinchazón y distensión abdominal

(Tabla 1). Por el contrario, durante el periodo postmenopáusico sí que se ha observado que disminuye significativamente la incidencia de dicha patología (Mulak y Taché, 2014).

#### **4.4.4. Suplementos hormonales**

Contando con la hipótesis de que los síntomas intestinales del SII aumentan durante la fase previa a la menstruación y durante ésta debido a la disminución de hormonas ováricas durante estas fases (fase lútea tardía), sería lógico pensar que aquellas mujeres que tienen los niveles de hormonas regulados mediante la toma de anticonceptivos orales (AO) no experimentarían este aumento en la frecuencia de los síntomas. Sin embargo, en un estudio comparativo prospectivo en mujeres con SII (n = 149) que tomaban AO (preparados monofásicos o trifásicos), los sujetos continuaron experimentando un aumento de los síntomas gastrointestinales durante la menstruación (Heitkemper y Chang, 2012). Sin embargo, aquellas mujeres con SII que tomaban anticonceptivos orales que contenían tanto estrógeno como progestina, parecían tener reducidos los síntomas gastrointestinales (Tabla 1) en comparación con las mujeres con SII que no tomaban anticonceptivos orales (Mulak y Taché, 2014).

#### **4.4.5. Hormonas sexuales masculinas**

En los apartados anteriores, nos hemos centrado principalmente en las mujeres, ya que estas pueden ser más susceptibles, prestándole menos atención a los hombres. Debemos mencionar que las hormonas sexuales masculinas pueden proteger contra los trastornos del dolor, incluido el SII. Los andrógenos, más altos en hombres que en mujeres, parecen proteger contra el desarrollo de trastornos de dolor crónico en humanos, y la testosterona ejerce un efecto analgésico en modelos experimentales de dolor, tanto en hombres como en mujeres. Es cierto que hay pocos estudios sobre la influencia de las hormonas sexuales masculinas en pacientes con SII, pero se ha demostrado que los niveles de testosterona, aunque similares en los grupos de pacientes y de control, se correlacionaron negativamente con los umbrales de percepción de distensión rectal y el bienestar general en pacientes con SII. En el mismo estudio, se encontró que los pacientes varones de mediana edad con SII tendían a tener niveles más bajos de hormona luteinizante en comparación con los sujetos de control masculinos. Una vez más, estos hallazgos respaldan los datos experimentales y clínicos

que sugieren que las hormonas esteroides sexuales juegan un papel crucial en la percepción y modulación del dolor (Mulak et al.,2014).

*Tabla 1. Correlación entre el estado hormonal y la expresión de los síntomas del SII.  
(Mulak y Taché, 2014)*

<b>Estado</b>	<b>Niveles hormonales</b>	<b>SII y expresión de síntomas relacionados con el dolor</b>
Fase lútea tardía (premenstruales)	disminución rápida de los niveles de estrógeno y progesterona	exacerbación de los síntomas intestinales, aumento de la hinchazón
Menstruación (menstruación)	niveles más bajos de estrógeno y progesterona	exacerbación de los síntomas intestinales, aumento del dolor/malestar abdominal, umbral de sensibilidad rectal más bajo
dismenorrea	alteraciones en las interacciones hormonales a diferentes niveles reguladores (nivel más bajo de progesterona)	exacerbación de los síntomas intestinales
Anticonceptivos orales	administración de estrógenos y progestágenos	reducción de los síntomas abdominales en la menstruación
El embarazo	hiperestrogenemia fisiológica e hiperprogesteronemia	reducción de la sensibilidad al dolor y alivio de muchos síndromes de dolor crónico, exacerbación del estreñimiento (tránsito gastrointestinal prolongado)
Menopausia	disminución de las hormonas ováricas	disminución de la incidencia de SII, alta prevalencia de estreñimiento y síndromes de malestar somático
Hombres con SII	nivel más bajo de hormona luteinizante en hombres de mediana edad nivel elevado de globulina transportadora de hormonas sexuales en hombres jóvenes	diarrea generalmente más frecuente (en comparación con mujeres con SII)

#### **4.5. EL ESTRÉS EN EL DOLOR VISCERAL Y RELEVANCIA EN EL SII**

Podemos definir el dolor visceral como aquel que se origina en los órganos internos del cuerpo, producido por una excitación anormal de los nociceptores viscerales. Es un dolor que se localiza mal, es continuo y profundo. También puede irradiarse a otras zonas alejadas de donde se originó (dolor referido). Afecta a una gran proporción de la población y podemos afirmar que es una característica común en los trastornos gastrointestinales funcionales (FGID) como el síndrome del intestino irritable (Moloney et al., 2016), que nos ocupa en la presente revisión.

Como bien comentamos en la introducción, el SII es una patología multifactorial, sin poder destacar una etiología única que la explique, pero cabe resaltar que muchos pacientes presentan trastornos conductuales comórbidos, como puede ser la depresión o la ansiedad, por tanto, podríamos describir el SII como un trastorno del eje intestino-cerebro (Moloney et al., 2016).

El estrés, el cual podemos definir como la reacción del cuerpo a una situación de desafío o demanda, en general, a cualquier estímulo nocivo, está implicado en el desarrollo y la exacerbación de los trastornos de dolor visceral. El estrés crónico puede modificar el circuito del dolor central, así como cambiar la motilidad y la permeabilidad en todo el tracto gastrointestinal (GI) (Moloney et al., 2016). Como se ha mencionado anteriormente en esta revisión, ha surgido el papel de la microbiota intestinal en la comunicación bidireccional a lo largo del eje intestino-cerebro y los cambios posteriores en el comportamiento. Por lo tanto, el estrés y la microbiota intestinal pueden interactuar a través de factores complementarios u opuestos para influir en los comportamientos nociceptivos viscerales (Moloney et al., 2016).

Los estrógenos pueden actuar en el SNC a través de múltiples vías modulando la producción y la acción de los neurotransmisores, influyendo en la excitabilidad eléctrica y la función sináptica, y cambiando las características morfológicas de los elementos neurales involucrados en la función. Se ha documentado que los estrógenos ejercen efectos diferenciales, a veces opuestos, sobre el dolor (Tabla 2). Tanto las respuestas

analgésicas como las hiperalgésicas pueden ser inducidas por los estrógenos según las condiciones experimentales. Un aumento rápido en los niveles de estrógeno se asocia con alteraciones en la excitabilidad de las fibras nerviosas y las células cerebrales, incluidas aquellas que pueden contribuir a la sensación de dolor. Los niveles elevados de estrógenos en mujeres fértiles se han asociado con un mayor número de receptores opioides  $\mu$  en las regiones del cerebro relacionadas con el procesamiento del dolor. Hay evidencia acumulada de que los estrógenos tienen un impacto significativo en el proceso relacionado con la plasticidad neuronal y mejoran la recuperación después del estrés crónico, ya que se ha demostrado que los esteroides ováricos pueden modificar la actividad relacionada con el estrés de los receptores colónicos de taquiquinina NK1, lo que afecta a la transducción del dolor (Mulak y Taché, 2014).

Tabla 2. Modulación del eje cerebro-intestino por hormonas ováricas (Mulak y Taché, 2014).

<b>Nivel del eje cerebro-intestino</b>	<b>Estrógeno</b>	<b>Progesterona</b>
Sistema nervioso central	efecto analgésico o hiperalgésico acción excitatoria en las neuronas aumento inducido por estrógenos en el número de receptores $\mu$ -opioides mejora de la respuesta postsináptica serotoninérgica en el cerebro interacción central con las vías de señalización de CRF - modulación del estrés capacidad de respuesta influencia en los procesos relacionados con la plasticidad neuronal	activación de los receptores del ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA), los principales receptores inhibidores en el cerebro
Sistema nervioso autónomo	atenuación de la capacidad de respuesta simpática	capacidad de respuesta colinérgica reducida
Sistema nervioso entérico//sistema inmunológico	expresión de receptores de estrógeno en neuronas entéricas - regulación de reflejos neurogénicos mejora de la señalización visceral después de la inflamación del colon aumento de la secreción de mastocitos efectos en las vías proinflamatorias y antiinflamatorias interacción periférica con CRF vías de señalización: modulación de las respuestas motoras y sensoriales del colon al estrés	inhibición de la motilidad gastrointestinal inhibición de la señalización visceral después de la inflamación del colon inhibición de la desgranulación de los mastocitos

CRF - factor liberador de corticotropina

Los estrógenos también pueden contribuir a las importantes diferencias sexuales en la respuesta del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) relacionada con el estrés que se han documentado en una serie de estudios clínicos y experimentales. En un estudio reciente de imágenes de resonancia magnética funcional, se demostró que las diferencias sexuales significativas en la actividad cerebral en los circuitos de respuesta al estrés dependían de la fase del ciclo menstrual de las mujeres. Además, el tratamiento crónico con estrógenos modula los circuitos cerebrales que responden al estrés (Mulak et al., 2014).

Todas las afirmaciones hechas anteriormente nos sugieren mecanismos mediados por estrógenos para mantener la hipersensibilidad visceral, especialmente, en la patología del SII (Mulak et al., 2014).

También debemos mencionar, que el sistema serotoninérgico representa otra contribución potencial a las diferencias sexuales en la modulación del dolor. En el SNC, la serotonina (5-HT) generalmente se ha asociado con la inhibición descendente del dolor, mientras que en la periferia, la 5-HT es un mediador inflamatorio y generalmente es pronociceptiva y procinética. Los estrógenos mejoran la capacidad de respuesta postsináptica serotoninérgica en el cerebro. Además, los estrógenos mejoran la síntesis de 5-HT en la mayor parte del cerebro al aumentar la expresión de la enzima triptófano hidroxilasa y disminuir la expresión del transportador de recaptación de serotonina. Los sistemas serotoninérgico y endocrino reproductivo también están involucrados de manera prominente tanto en la regulación del estado de ánimo como en los estados de comportamiento (Mulak et al., 2014). Estudios recientes evidencian diferencias respecto a polimorfismo genético relacionado con la serotonina en pacientes con SII, centrándose en la ansiedad y trastornos depresivos, los cuales, son una vez más, más frecuentes en mujeres (Mizuno et al., 2006).

#### 4.6. PERSPECTIVAS DE FUTURO Y FUTURAS INVESTIGACIONES.

- Estudios epidemiológicos que esclarezcan la relación del SII con otros trastornos funcionales digestivos y extradigestivos (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).
- Análisis epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos para establecer si el SII es o no una única entidad (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).
- Estudios observacionales que nos ayuden a conocer la etiología natural del SII (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).
- Implantación del nuevo test de diagnóstico RAID-Dx, menos invasivo y con resultados más rápidos a nivel de atención primaria (Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron, 2022).
- Investigación de nuevos mediadores de motilidad y sensibilidad, y su posible modulación (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).
- Implementación de métodos más sencillos y asequibles para evaluar la sensibilidad visceral (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).
- Investigación sobre la verdadera importancia de los aspectos psicológicos en el SII, y la utilidad de la psicoterapia en su tratamiento mediante estudios comparativos aleatorizados (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).
- Nuevas investigaciones que esclarezcan el papel de las hormonas sexuales en los distintos niveles de la fisiopatología del SII (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).
- Generación de equipos multidisciplinares tanto de investigación como de atención del SII (Asociación Española de Gastroenterología, 2005).

## 5. CONCLUSIONES

- Resultados de estudios epidemiológicos y de observaciones clínicas confirman diferencias significativas por sexo en la prevalencia y sintomatología del SII.
- Un creciente número de datos clínicos respaldan el papel crucial de las hormonas sexuales en los mecanismos reguladores en los distintos niveles del eje cerebro-intestino-microbiota en la fisiopatología del SII.
- La naturaleza de las acciones de las hormonas sexuales en el SII es compleja, ya que pueden inducir efectos duales, tanto analgésicos como hiperalgésicos como proinflamatorios o antiinflamatorios.
- La fluctuación fisiológica de las hormonas ováricas puede provocar respuestas diferentes en pacientes con SII en comparación con mujeres sanas.
- Una mejor comprensión del papel de las hormonas sexuales en la fisiopatología del SII y su influencia a distintos niveles debería permitir un enfoque terapéutico más eficaz y adaptado al sexo en el SII.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. El dolor visceral, ¿un gran desconocido o un gran olvidado? Med Fam SEMERGEN. 1 de marzo de 2021;47(2):e9-11.
2. Ancona A, Petito C, Iavarone I, Petito V, Galasso L, Leonetti A, et al. The gut-brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. marzo de 2021;53(3):298-305.
3. Ayala Rios S, Pichilingue Prieto O, Capcha Loyola T, Alba Rodriguez ME, Pichilingue Reto C. Dispepsia: características clínicas, hallazgos endoscópicos e histológicos en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú, durante el año 2010. Rev Gastroenterol Perú. enero de 2013;33(1):28-33.
4. Biocodex Microbiota Institute. La microbiota intestinal [Internet]. [Consultado en Mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/la-microbiota-intestinal>
5. Bixquert Jiménez M. Criterios actuales en el diagnóstico del síndrome de intestino irritable: ¿una herramienta útil? Med Integral. 15 de marzo de 2001;37(6):257-69.
6. Bixquert Jiménez M. Dispepsia funcional. Rev Esp Enfermedades Dig. junio de 2004;96(6):427-427.
7. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. Ann Gastroenterol. 2018;31(6):639-48.

8. Elsevier. La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo [Internet]. [Consultado en Mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-la-placenta-como-organo-endocrino-S221431061530025X>
9. Heitkemper MM, Chang L. Do Fluctuations in Ovarian Hormones Affect Gastrointestinal Symptoms in Women With Irritable Bowel Syndrome? *Gend Med.* 2009;6(Suppl 2):152-67.
10. Laboratorio de Motilidad Digestiva. ¿Tienen los estrógenos un papel relevante en el Síndrome de Intestino Irritable? [Internet]. [Consultado en Febrero de 2022]. Disponible en: <https://funcionales.es/tienen-los-estrogenos-un-papel-relevante-en-el-sindrome-de-intestino-irritable/>
11. Manual MSD. Introducción al sistema nervioso autónomo - Enfermedades cerebrales, medulares y nerviosas [Internet]. [Consultado en Marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/trastornos-del-sistema-nervioso-aut%C3%B3nomo/introducci%C3%B3n-al-sistema-nervioso-aut%C3%B3nomo>
12. Manual MSD. Síndrome del intestino irritable - Trastornos gastrointestinales 2022 [Internet]. [Consultado en Marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-gastrointestinales/s%C3%ADndrome-del-intestino-irritable/s%C3%ADndrome-del-intestino-irritable>
13. Mayer EA. Trastornos gastrointestinales funcionales: síndrome del intestino irritable, dispepsia, dolor torácico esofágico y acidez estomacal. *Medicina Goldman-Cecil* . 26ª edición. Filadelfia, Pensilvania: Elsevier; 2020: cap 128.

14. Mayo Clinic . Síndrome de intestino irritable - Diagnóstico y tratamiento [Internet]. [Consultado en Marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/irritable-bowel-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20360064>
15. MedlinePlus enciclopedia médica. El estrés y su salud [Internet]. [Consultado en Abril de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003211.htm>
16. Meleine M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: Potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol WJG*. 14 de junio de 2014;20(22):6725-43.
17. Mizuno T, Aoki M, Shimada Y, Inoue M, Nakaya K, Takahashi T, et al. Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety. *J Psychosom Res*. enero de 2006;60(1):91-7.
18. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota–Gut–Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther*. 10 de diciembre de 2015;22(2):102-17.
19. Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol WJG*. 14 de marzo de 2014;20(10):2433-48.
20. Mulak A, Taché Y. Sex difference in irritable bowel syndrome: do gonadal hormones play a role? *Gastroenterol Pol Organ Pol Tow Gastroenterol*. 2010;17(2):89-97.
21. National Library of Medicine. Hormonas [Internet]. [Consultado en Febrero de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/hormones.html>

22. Nutribiótica. Estroboloma, bacterias y hormonas. [Internet]. 2021 [Consultado en Febrero de 2022]. Disponible en: <https://nutribiotica.es/salud-femenina/estroboloma-disbiosis/>
23. OMNi-BiOTiC®. La microbiota intestinal y las hormonas [Internet]. 2022 [Consultado en Marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.omni-biotic.com/es/blog/la-microbiota-intestinal-y-las-hormonas/>
24. Pérez de Arce E, Quera R, Beltrán CJ, Madrid AM, Nos P. Irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease. Synergy in alterations of the gut-brain axis *Gastroenterol Hepatol.* enero de 2022;45(1):66-76.
25. Pfaffl MW, Lange IG, Meyer HHD. The gastrointestinal tract as target of steroid hormone action: quantification of steroid receptor mRNA expression (AR, ERalpha, ERbeta and PR) in 10 bovine gastrointestinal tract compartments by kinetic RT-PCR. *J Steroid Biochem Mol Biol.* febrero de 2003;84(2-3):159-66.
26. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncol Barc.* marzo de 2005;28(3):33-7.
27. S.L.U 2022 Viguera Editores. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones : *Neurología.com* [Internet]. [Consultado en Abril de 2022]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2018223>
28. Sebastián Domingo JJ. Dispepsia funcional. Descripción y tratamiento. *Farm Prof.* 1 de mayo de 2002;16(5):58-64.
29. Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome. *Med Clin (Barc).* 21 de enero de 2022;158(2):76-81.
30. Silverthorn, Dee Unglaub., William C. Ober, Claire W. Garrison, Andrew C. Silverthorn, y Bruce R. Johnson. *Fisiología Humana: Un Enfoque Integrado.* 4a. ed. Buenos Aires ; Madrid: Médica Panamericana, 2019.

31. Universidad de Chile. Cuerpo Lúteo [Internet]. [Consultado en Mayo de 2022]. Disponible en:  
[http://www.histologia.uchile.cl/contenidos/ovario/cuerpo\\_luteo/cuerpo\\_luteo.htm](http://www.histologia.uchile.cl/contenidos/ovario/cuerpo_luteo/cuerpo_luteo.htm)
32. UpToDate. Male reproductive physiology [Internet]. [Consultado en Marzo de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/male-reproductive-physiology?search=hormonas%20sexuales&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/male-reproductive-physiology?search=hormonas%20sexuales&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)
33. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Vall d'Hebron y GoodGut estudian la implementación del primer test diagnóstico no invasivo para el síndrome del intestino irritable [Internet]. [Consultado en Junio de 2022]. Disponible en:  
<https://www.vallhebron.com/es/actualidad/noticias/vall-dhebron-y-goodgut-estudian-la-implementacion-del-primer-test-diagnostico-no-invasivo-para-el-sindrome-del-intestino-irritable>
34. Whitehead WE, Cheskin U, Heller BR, Robinson JC, Crowell MD, Benjamin C, Schuster MM. Evidence for exacerbation of irritable bowel syndrome during menses. *Gastroenterology*. 1990;98:1485–1489
35. Yoon K, Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 de julio de 2021;27(3):314-25.
36. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*. 22 de agosto de 2013;39(2):10.1016/j.immuni.2013.08.013.

## 7. ANEXOS

### 7.1. ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

AMG: Amígdala

AO: Anticonceptivos orales

CRF: Factor liberador de corticotropina

DF: Dispepsia funcional

FSH: Hormona foliculoestimulante

GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico

GI: Gastrointestinales

GnRh: Hormona liberadora de gonadotropinas

HIPP: Hipófisis

HPA: Hipotálamo-pituitario-suprarrenal

HYP: Hipotálamo

LH: Hormona leutinizante

SII: Síndrome del intestino irritable

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema nervioso central

SOP: Síndrome del ovario poliquístico

TFGID: Trastornos gastrointestinales funcionales