

Mindfulness en el síndrome de intestino irritable

Caroll Beltrán M.⁽¹⁾, Catherine Iribarne W.⁽²⁾, Felipe Valenzuela M.⁽²⁾, César Navea S.⁽¹⁾, Edith Pérez de Arce O.⁽³⁾, Ana María Madrid S.⁽³⁾

⁽¹⁾Laboratorio Inmunogastroenterología, Servicio de Gastroenterología, HCUCH.

⁽²⁾Servicio de Gastroenterología, HCUCH.

⁽³⁾Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas y Motilidad, Servicio de Gastroenterología, HCUCH.

SUMMARY

The Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a functional digestive disorder recognised as a Biopsychosocial model, because psychological, social and biological factors influence the development of its symptomatology. A high psychiatric comorbidity is frequently observed in patients with IBS associated to an increase in the severity of symptoms and a low-grade of inflammatory response. Although its pathophysiological mechanism has not been fully understood, an imbalance in bidirectional communication is described in the gut-brain axis that affects psychoneuroimmune status of IBS patients. Diverse psychotherapeutic interventions have been shown to be effective in reducing the psychosocial impact in IBS patients, as well as in reducing their intestinal symptoms. However, at the clinical practice, it is not routinely applied because of its high cost. The Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) is an alternative program that shown to be effective in reducing the clinical severity and improving the quality of life of patients with IBS. Although MBSR has demonstrated to reduce the levels of pro-inflammatory cytokines, including IL-6, in healthy subjects and cancer's patients, its effect on the immune response in IBS patients remains unknown. This review discusses the pathophysiological mechanisms underlying the relationship between psychosocial disturbances, clinical symptomatology and low-grade inflammation in IBS. Based on that, we present the arguments that allow proposing the use of MBSR for the IBS treatment.

Fecha recepción: marzo 2017 | Fecha aceptación: mayo 2017

INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es uno de los trastornos digestivos funcionales más frecuentes en el mundo, cuya prevalencia internacional ha sido registrada en un 11.2%, en un rango

entre 1,1-44%, dependiendo de la población estudiada⁽¹⁾. Pese a que en Chile los estudios de prevalencia son escasos, Madrid AM. y cols. observaron que alrededor de un 28,6% de los visitantes a centros comerciales de la Región Metropolitana presentaron síntomas de SII bajo criterios Roma

II, mostrando una frecuencia mayor en comparación a lo reportado para la mayoría de los países de Sudamérica⁽²⁾. Si bien el SII no causa mortalidad, provoca un gran deterioro en la calidad de vida de quienes lo padecen⁽³⁾, lo que está relacionado a altos índices de ausentismo laboral y elevados gastos en salud pública⁽⁴⁻⁷⁾. Su diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos definidos en la actualidad por la fundación Roma IV basados en la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a la defecación o a cambios en la frecuencia y/o apariencia de las deposiciones; distinguiéndose 4 subtipos de SII, según el hábito defecatorio predominante: predominio diarreico (SII-D), predominio estreñimiento o constipación (SII-E ó -C), mixto (SII-M) e inclasificado (SII-I)⁽⁸⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a este síndrome no están completamente definidos; sin embargo, se reconoce la existencia de un desequilibrio en la comunicación del eje cerebro-intestino que involucra alteraciones fisiológicas que afectan el estado inmune de los pacientes. El elevado número y grado de activación de células inmunes, el aumento de la permeabilidad epitelial intestinal y de los niveles de citoquinas en plasma y mucosa intestinal, entre ellas IL-6 como la más documentada, demuestran que la presencia de un bajo grado de inflamación es un factor cardinal en este síndrome. Este estado además es favorecido por una susceptibilidad génica asociada a la presencia de polimorfismos genéticos para receptores inmunes⁽¹⁾.

Hasta ahora, no existe una terapia única adecuada para el manejo de los síntomas crónicos y recurrentes observados en pacientes con SII; sin embargo, diversas medidas farmacológicas orientadas principalmente al alivio del dolor y molestias intestinales, han sido utilizadas con buenos resultados clínicos⁽⁹⁾, pese a que éstas no logran la remisión total de la sintomatología de los pacientes. Intere-

santemente, publicaciones recientes han demostrado que el placebo tiene impacto significativo en el alivio de los síntomas de los pacientes con SII^(10,11), lo que sugiere la participación de un componente psicológico en el desarrollo de los síntomas. A esto se suma que un importante número de pacientes considera terapias alternativas, tales como meditación, relajación y yoga, muchas de las cuales han demostrado ser efectivas en la mejoría de su condición clínica⁽¹²⁾.

Esta revisión tiene por objetivo describir los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la interrelación entre las alteraciones psicosociales, la sintomatología clínica y la respuesta inflamatoria de bajo grado en el SII de pacientes con SII, y que sustentan el modelo biopsicosocial de este desorden funcional. Basados en la evidencia expondremos las razones que llevan a plantear el uso del programa de reducción de estrés basado en la atención plena o *mindfulness* (MBSR, Mindfulness-Based Stress Reduction), como una intervención psicoterapéutica complementaria al manejo clínico de los pacientes con SII.

ETIOPATOGENIA DEL SII: EL EJE CEREBRO-INTESTINO

El avance en el conocimiento científico de los últimos años ha reconocido que la compleja interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales están involucrados en la patología del SII, por lo que se le ha considerado como un modelo biopsicosocial⁽¹³⁾. Es así como se ha descrito que los trastornos psiquiátricos son comorbilidades comunes en el SII fuertemente asociadas con el aumento de la severidad de los síntomas digestivos funcionales. Frecuentemente, entre estos trastornos se han observado niveles elevados de ansiedad y depresión en diversas poblaciones de pacientes con SII, asociado a un impacto negativo en la calidad de vida⁽¹⁴⁾, hallazgos confirmados

por nuestro grupo de investigación⁽¹⁵⁾. Además, diversos estudios han relacionado la aparición de las manifestaciones clínicas de los pacientes a historias de episodios de trauma infantil, abuso psicológico y sexual, así como sucesos de violencia de pareja, lo que ha permitido postular que los eventos estresantes a edad temprana contribuirían a la predisposición de este desorden^(16,17).

La relación entre los síntomas de pacientes con SII y los factores psicosociales se basa en las alteraciones de la comunicación bidireccional del eje cerebro-intestino, en donde se ha descrito que las funciones intestinales son afectadas por cambios en la estructura y actividad cerebral a través de la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y el sistema nervioso autónomo (SNA). Por otra parte, en el sentido inverso, las alteraciones locales intestinales tales como cambios secreto-motores, aumento de la permeabilidad epitelial, activación de la respuesta inmune y cambios en la composición microbiana, muchas de ellas comunes a pacientes con SII, son capaces de influir en las funciones cerebrales y su grado de respuesta frente a estímulos agudos⁽¹⁸⁾. Diversos modelos animales y estudios en humanos han podido confirmar esta interacción bidireccional, pudiendo ser este mecanismo regulado no solo mediante el uso de agentes moduladores de las funciones intestinales (probióticos, prebióticos, tratamiento farmacológico entre otros), sino también a través de intervenciones psicoterapéuticas⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El tratamiento psiquiátrico y el uso de terapia psicológica en el SII han demostrado ser efectivos en la reducción de los síntomas de los pacientes⁽²²⁾. Efectivamente, se ha visto que la psicoterapia puede mejorar el dolor visceral en pacientes con SII no solo a través de mecanismos autonómicos derivados de información aferente del eje cerebro-intestino, sino también debido a la modulación de interconexiones centrales de las vías sensoriales

aferentes que tienen que ver con circuitos emocionales y corticales comprometidos en la percepción consciente del dolor⁽¹³⁾.

MINDFULNESS EN EL SII

La fuerte relación entre los componentes psicológicos y emocionales en el desarrollo de la sintomatología del SII refuerza la necesidad de incluir tanto terapias psiquiátricas como intervenciones psicológicas en la práctica clínica de estos pacientes. Si bien una parte de ellos responden positivamente a intervenciones menores, tales como una buena relación médico-paciente y el apoyo emocional, la gran mayoría de los pacientes con SII con síntomas más severos requieren apoyo profesional psiquiátrico para evitar un mayor deterioro psicológico⁽²³⁾.

Diversas terapias psicológicas basadas en distintos modelos teóricos han sido aplicadas para pacientes con SII. Los modelos más documentados incluyen psicoanálisis, terapia cognitivo-conductual, manejo psicósomático e hipnosis dirigida al intestino⁽²²⁾. Si bien se desconocen los mecanismos exactos que permitan explicar los efectos clínicos de estos enfoques psicoterapéuticos, diversas investigaciones han demostrado que éstas logran reducir la severidad de síntomas digestivos, mejoran la calidad de vida y la forma en cómo los pacientes interpretan su enfermedad, ya sea a través de la reducción de la somatización, la hipervigilancia y el pensamiento catastrófico, siendo la terapia cognitiva conductual y la hipnosis dirigida al intestino entre las más reportadas^(24,25).

Pese a la evidencia de los efectos benéficos de estas psicoterapias, su implementación en la práctica clínica se hace difícil debido a sus altos costos y la necesidad de disponer de personal especializado. A esto se suma que la terapia cognitivo conductual particularmente ha probado ser efectiva en tiempos más acotados, lo que hace

necesario extender el número de consultas para ofrecer un mayor beneficio a los pacientes a lo largo del tiempo⁽²⁶⁾.

La función alterada del eje HHS observada en los pacientes con SII, asociada a hiperactividad del sistema nervioso autónomo, sugiere considerar además a enfoques psicoterapéuticos que promuevan la activación de ramas parasimpáticas⁽¹⁸⁾, destacándose entre ellas terapias basadas en *mindfulness*⁽²⁷⁾.

El *mindfulness* es una intervención psicológica originada en países asiáticos derivada de ejercicios budistas de meditación, caracterizada por producir un aumento en la capacidad y calidad para atender a aspectos relevantes de la experiencia a través de la inducción de la atención plena de una manera no crítica, centrando la atención en el momento presente⁽²⁸⁾. Su aplicación en distintas condiciones médicas ha demostrado ser efectiva en restaurar el manejo emocional y la reactividad somática ante estresores habituales⁽²⁹⁾.

Numerosos estudios han evidenciado los beneficios del programa MBSR en la disminución de la severidad clínica y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con SII^(27,30), proponiendo a esta intervención como una efectiva herramienta terapéutica. En este aspecto, MBSR presenta ventajas comparativas respecto a otras intervenciones psicológicas, ya que no intenta cambiar el contenido del pensamiento del individuo, ni alterar la percepción de las sensaciones viscerales, como es el caso de la terapia cognitivo conductual y la hipnosis. Mejor aún, el programa de MBSR se realiza de manera grupal, a diferencia de otras intervenciones psicológicas individuales, lo que la convierte en una técnica segura y costo-efectiva, además de promover la autonomía de quienes la utilizan. Progresivamente, mediante la aceptación de la experiencia se ha observado que MBSR es capaz

de cultivar un estado no reactivo hacia las sensaciones y pensamientos relacionados al intestino y su aplicación en el SII aumenta la no reactividad frente a la ansiedad asociada al intestino mismo, disminuyendo pensamientos obsesivos sobre la salud intestinal, reduciendo la respuesta psicológica de estrés. Debe destacarse que pese a que ha sido demostrado que intervenciones basadas en la meditación son capaces de inducir cambios estructurales en áreas cerebrales que se activan con el dolor visceral, tales como la corteza media prefrontal⁽³¹⁾, son escasos los estudios orientados a observar los efectos de MBSR sobre la actividad cerebral en pacientes con SII.

RESPUESTA INMUNE FRENTE AL ESTRÉS EN EL SII Y MBSR

El estrés psicológico se inicia en un individuo cuando éste percibe que las demandas provenientes de su ambiente lo superan y/o exceden su capacidad de resolverlas. Esta condición produce distintos efectos psicológicos y orgánicos que varían entre los individuos⁽³²⁾, dependiendo de las necesidades de cada uno de ellos, determinadas por el ambiente en el que la persona está inserta. El eje HHS es la estructura responsable de la respuesta al estrés y su entendimiento permite explicar la interacción que ocurre detrás de la comunicación psiconeuroinmune. Durante la respuesta al estrés, es liberada la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), así como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), desde el hipotálamo y la hipófisis, respectivamente. Paralelamente, neurotransmisores y hormonas, tales como glucocorticoides, catecolaminas y neuropéptidos, son secretados como resultado de la activación del sistema nervioso simpático. Diversas células inmunes expresan receptores para neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas en sus membranas que al interactuar con su ligando conducen a la activación de comportamientos específicos.

Mientras que el estrés agudo promueve respuestas inmunitarias dirigidas a mecanismos de supervivencia, una condición de estrés crónico está relacionada con la desregulación o supresión de la función inmune⁽³³⁾. La presencia de estrés crónico ha sido descrita para pacientes con SII, correlacionado a un desequilibrio del eje HHS⁽³⁴⁾ y la exacerbación de su sintomatología⁽³⁵⁾.

En el SII se destaca la presencia de un bajo grado de inflamación. Se ha descrito que gran parte de los pacientes con SII presentan una aumentada permeabilidad epitelial intestinal y una elevación en el número y activación de diversos componentes celulares inmunes, entre ellos mastocitos y linfocitos T y B⁽¹⁾, cuya estrecha cercanía a terminaciones nerviosas en el intestino postulan a este mecanismo como responsable de la hipersensibilidad visceral de los pacientes⁽³⁶⁾. A esto contribuye que para un subgrupo de pacientes con SII se ha observado niveles elevados de citoquinas inflamatorias en plasma, entre ellas IL-6, IL-8 y TNF- α y una tendencia a la disminución de IL-10^(37,38), lo que refuerza la hipótesis de un estado inflamatorio sistémico secundario a una excesiva respuesta del eje HHS a CRH en el SII⁽³⁴⁾. Más aún, en una cohorte de sujetos con niveles elevados de ansiedad se observó una alta frecuencia de metilación global del ADN en células mononucleares periféricas asociado a un exceso de mRNA para IL-6⁽³⁹⁾, reforzando la idea de que niveles alterados de esta citoquina forman parte de las consecuencias somáticas de las afecciones psicológicas de estos pacientes. En esta línea, nuestro grupo de investigación ha demostrado que pacientes chilenos con SII presentan niveles elevados de ansiedad y depresión, así como una reducida calidad de vida física y mental, asociado a niveles elevados de IL-6 e IL-8 plasmáticos^(40,41).

Estudios dirigidos a evaluar los efectos de MBSR sobre la respuesta inmune en diversos modelos de enfermedad, son escasos; sin embargo, en

un trabajo realizado a pacientes con cáncer y sus cuidadores, se observó que MBSR no sólo logró disminuir el estrés, la ansiedad y la sintomatología clínica, sino que también produjo cambios los niveles de cortisol y CRH, así como disminuir el contenido de IL-6 en plasma⁽⁴²⁾. Similares resultados fueron observados en mujeres que sufrieron eventos traumáticos interpersonales, que al ser tratadas con MBSR redujeron de manera significativa los niveles sistémicos de IL-6⁽⁴³⁾. Por otro lado, en sujetos sanos se ha observado que MBSR no sólo logra disminuir los niveles de IL-6, sino también normaliza la presión arterial, modifica la expresión de enzimas de regulación epigenética, tales como HDACs (deacetilasas de histona), mejora la atención y fortalece la conducta compasiva^(44,45), sugiriendo un papel modulador sobre diversos mecanismos biológicos en el individuo. Pese a que diversos estudios han logrado demostrar efectos benéficos en el uso de MBSR en la reducción de la severidad sintomatológica de pacientes con SII, sus consecuencias fisiológicas, específicamente en lo que a respuesta inmune se refiere, aun son desconocidas.

CONCLUSIÓN

La fisiopatología del SII se basa en el modelo biopsicosocial, cuyos mecanismos se fundamentan en las alteraciones al eje cerebro-intestino. El desarrollo de la sintomatología clínica en los pacientes con SII se asocia a la presencia de alteraciones psicosociales y a la presencia de un bajo grado de inflamación, caracterizado por elevados niveles de citoquinas inflamatorias a nivel sistémico, siendo IL-6 una de las más documentadas. Diversas terapias psicológicas han resultado ser útiles en estos pacientes en la disminución de los niveles de ansiedad y depresión, así como en reducir la severidad de los síntomas digestivos; sin embargo, pocos han evaluado sus efectos sobre la respuesta inmune. Las diferencias en la duración

de los tratamientos psicológicos, así como el alto costo de su implementación impulsan a la búsqueda de nuevas intervenciones psicoterapéuticas o psicoeducativas, entre ellas el uso de MBSR. Caracterizado por sus efectos a largo plazo, se le postula como una estrategia terapéutica de fácil acceso en la práctica clínica. Hasta hoy no existen investigaciones dirigidas a estudiar el papel de MBSR en el manejo de los síntomas intestinales de pacientes chilenos con SII, de manera que

avances científicos en esta área nos permitirán no solo entender la influencia y el manejo de la condición psicosocial sobre el desarrollo clínico del los pacientes con SII, sino también su relación con el estado inmune del individuo. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los efectos terapéuticos de MBSR fortalecerá su uso como terapia complementaria para el manejo clínico no solo de los pacientes con SII, sino de otros trastornos funcionales digestivos.

REFERENCIAS

1. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA *et al.* Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014.
2. Madrid-Silva AM, Defilippi-Caffri C, Landskron-Ramos G, Olguin-Herrera F, Reyes-Ponce A, Castro-Lara A *et al.* [The prevalence of irritable bowel symptoms in a population of shopping mall visitors in Santiago de Chile]. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:203-10.
3. Monnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011;45 Suppl:S98-101.
4. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharm Ther* 2014;40:1023-34.
5. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM *et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104 Suppl 1:S1-35.
6. Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, Damiao A, Francisconi C, Frugone L *et al.* [Latin-American consensus document on irritable bowel syndrome]. *Gastroent Hepat-Barc* 2004;27:325-43.
7. Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, Kano M, Hongo M, Fukudo S. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Digest Dis Sci* 2004;49:1046-53.
8. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M *et al.* Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016.
9. Camilleri M, Bueno L, Andresen V, De Ponti F, Choi MG, Lembo A. Pharmacological, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016.
10. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, *et al.* Placebos without deception: a randomized

- controlled trial in irritable bowel syndrome. *PloS one* 2010;5:e15591.
11. Kim SE, Kubomoto S, Chua K, Amichai MM, Pimentel M. "Pre-cebo": an unrecognized issue in the interpretation of adequate relief during irritable bowel syndrome drug trials. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:686-90.
 12. Li CY, Ain Mohd Tahir N, Li SC. A systematic review of integrated traditional Chinese and Western medicine for managing irritable bowel syndrome. *Am J Chin Med* 2015;43:385-406.
 13. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, *et al.* Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016.
 14. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, *et al.* Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:651-60.
 15. Beltrán CJ. VD, Torres V., Portillo Hugo, Jara A., Hoyos F., Cortés A., Pérez de Arce E., Madrid AM. Relación entre la inflamación sistémica, la severidad clínica y las alteraciones psicosociales de pacientes con Síndrome de intestino irritable. In: *Gastroenterología SCd*, editor. XLIII Congreso Chileno de Gastroenterología; Nov 2016; Viña del Mar, Chile: *Gastroenterología Latinoamericana*; 2016. p. S144.
 16. Bradford K, Shih W, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA *et al.* Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:385-90.
 17. Drossman DA, Talley NJ, Leserman J, Olden KW, Barreiro MA. Sexual and physical abuse and gastrointestinal illness. Review and recommendations. *Ann Intern Med* 1995;123:782-94.
 18. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:453-66.
 19. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.
 20. Chang FY. Irritable bowel syndrome: the evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. *World J Gastroenterol* 2014;20:2499-514.
 21. Halland M, Saito YA. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ* 2015;350:h1622.
 22. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR *et al.* Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1350-65.
 23. Hungin AP, Becher A, Cayley B, Heidelbaugh JJ, Muris JW, Rubin G *et al.* Irritable bowel syndrome: an integrated explanatory model for clinical practice. *Neurogastroenterology and motility, J Neurogastroenterol* 2015;27:750-63.
 24. Surdea-Blaga T, Baban A, Nedelcu L, Dumitrascu DL. Psychological interventions for irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25:359-66.
 25. Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017;51:142-52.

26. Zomorodi S, Abdi S, Tabatabaee SK. Comparison of long-term effects of cognitive-behavioral therapy versus mindfulness-based therapy on reduction of symptoms among patients suffering from irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014;7:118-24.
27. Aucoin M, Lalonde-Parsi MJ, Cooley K. Mindfulness-based therapies in the treatment of functional gastrointestinal disorders: a meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2014;2014:140724.
28. Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living*. New York: Delacorte. 1990.
29. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *J Psychosom Res* 2004;57:35-43.
30. Gaylord SA, Palsson OS, Garland EL, Faurrot KR, Coble RS, Mann JD *et al*. Mindfulness training reduces the severity of irritable bowel syndrome in women: results of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1678-88.
31. Holzel BK, Ott U, Hempel H, Hackl A, Wolf K, Stark R, *et al*. Differential engagement of anterior cingulate and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and non-meditators. *Neurosci Lett* 2007;421:16-21.
32. Baqutayan S. Stress and social support. *Indian J Psychol Med* 2011;33:29-34.
33. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 2014;58:193-210.
34. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L *et al*. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006;130:304-11.
35. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton PA, Baldi P, Licudine A *et al*. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol* 2009;21:149-59.
36. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D *et al*. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693-702.
37. Martin-Vinas JJ, Quigley EM. Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators. *J Dig Dis* 2016;17:572-81.
38. Bennet SM, Polster A, Tornblom H, Isaksson S, Capronnier S, Tessier A *et al*. Global Cytokine Profiles and Association With Clinical Characteristics in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1165-76.
39. Murphy TM, O'Donovan A, Mullins N, O'Farrelly C, McCann A, Malone K. Anxiety is associated with higher levels of global DNA methylation and altered expression of epigenetic and interleukin-6 genes. *Psychiat Genet* 2015;25:71-8.
40. Espinoza M, Miranda A, Madrid AM, Landskron G, Parra I, Carreño L *et al*. The increase of inflammatory response is related to anxiety symptoms in Chilean patients with IBS. *J Neurogastroenterol* 2014;26:57.
41. Beltrán CJ VD, Torres V, Portillo H, Jara A, Hoyos F, Cortés A *et al*. Relación entre la inflamación sistémica, la severidad clínica y las alteraciones psicosociales de pacientes con síndrome de intestino irritable. *Gastroenterol Latinoam* 2016;27.
42. Lengacher CA, Kip KE, Barta M, Post-White J, Jacobsen PB, Groer M *et al*. A pilot study evaluating the effect of mindfulness-

- based stress reduction on psychological status, physical status, salivary cortisol, and interleukin-6 among advanced-stage cancer patients and their caregivers. *J Holistic Nursing* 2012;30:170-85.
43. Gallegos AM, Lytle MC, Moynihan JA, Talbot NL. Mindfulness-based stress reduction to enhance psychological functioning and improve inflammatory biomarkers in trauma-exposed women: A pilot study. *Psychol Trauma* 2015;7:525-32.
44. Solcia E, Sessa F, Rindi G, Villani L, Riva C, Buffa R *et al.* Classification and histogenesis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Eur J Clin Invest* 1990;20 Suppl 1:S72-81.
45. Kaliman P, Alvarez-Lopez MJ, Cosin-Tomas M, Rosenkranz MA, Lutz A, Davidson RJ. Rapid changes in histone deacetylases and inflammatory gene expression in expert meditators. *Psychoneuroendocrinology* 2014;40:96-107.

CORRESPONDENCIA

Caroll Beltrán Muñoz, QF. PhD.
Servicio de Gastroenterología,
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8350
E-mail: carollbeltranm@gmail.com

