

# Síndrome de intestino irritable, un proceso inflamatorio de bajo grado. ¿Mito o realidad?

Caroll Beltrán M.<sup>1,2</sup>

## IBS, a low grade inflammatory process - myth or reality?

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most prevalent functional disorders in Chile impacting on socio-economic development due to significantly impaired quality of life of the individual. It is characterised by abdominal discomfort associated with alterations in bowel habit and increased visceral hypersensitivity. One of the outstanding features of IBS is the presence of a bi-directional imbalance of gut-brain interactions, which can induce alterations in the intestinal immune response. IBS is characterised by increased intestinal mast cell activity associated with alterations of para-cellular permeability and activation of sensory nerve endings. The increased proximity of mast cell to colonic nerves is correlated with abdominal pain and increased visceral hypersensitivity of the patients. In spite of the well-described role of mast cell in the induction of mucosal inflammation, in IBS only a low-grade inflammation is observed. The present review discusses the possible immune-regulatory mechanisms that are involved in IBS pathophysiology.

**Key words:** Irritable bowel syndrome, mast cells, low grade inflammation, gut-brain axis, intestinal mucosa.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 22 de abril de 2013  
Aceptado: 06 de junio de 2013

### Correspondencia a:

Dra. Caroll Beltrán M. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile  
Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Fono: (+56 2) 2978 8053  
E-mail: cbeltran@med.uchile.cl

## Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es uno de los trastornos de salud digestiva más frecuentes en Chile. Representa 28% de las consultas en gastroenterología, es de mayor prevalencia en mujeres y afecta predominantemente a sujetos entre los 30 y 50 años<sup>1</sup>. Se caracteriza por la presencia de dolor y/o malestar abdominal asociados a cambios en el hábito de la defecación, ya sea por un aumento o disminución en la frecuencia y/o en la consistencia de las deposiciones en los períodos de dolor, y por la presencia de dolor que se alivia con la defecación. Su diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos establecidos por la fundación Roma III, en ausencia de causas orgánicas que expliquen este cuadro. Pese a que es una enfermedad que no produce mortalidad, causa deterioro en la calidad de vida de los pacientes, repercutiendo en el bienestar social y económico del país. Si bien en estos últimos años han existido avances en la comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes a este trastorno, la diversidad de sus fenotipos ha dificultado alcanzar un consenso respecto a la identificación de los marcadores diagnósticos. Actualmente, se reconoce la existencia de alteraciones neuro-inmune en esta entidad clínica. Esta revisión tiene por finalidad establecer una discusión actualizada respecto a los mecanismos que pudieran estar detrás del denominado “bajo grado de inflamación” en el SII.

## Respuesta inmune en el SII

Si bien el SII es reconocido como una patología intestinal crónica de etiopatogenia multifactorial, muchos de los mecanismos fisiopatológicos involucrados no están claramente establecidos. Numerosas investigaciones otorgan un papel importante a episodios previos de gastroenteritis aguda y la consecuente activación inmune intestinal<sup>2</sup>. La existencia de una alteración inmune en el SII es apoyada no sólo por la asociación de diversos polimorfismos genéticos de citoquinas (IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ )<sup>3-5</sup> y de receptores de reconocimiento de patrones (Toll-like receptors, TLRs)<sup>6</sup>, sino también por los niveles de mediadores inflamatorios observados en la mucosa intestinal y en plasma, que indican la presencia de un compromiso inmunológico sistémico<sup>7</sup>. El aumento del número y la actividad de diversos tipos celulares inmunes en la mucosa intestinal es asociado al aumento de la permeabilidad epitelial intestinal<sup>8</sup>, lo que facilitaría el flujo de antígenos desde lumen hacia la lámina propia. Dentro de los componentes inmunes mayormente estudiados en el SII se destacan a los mastocitos, cuya aumentada actividad ha sido ampliamente relacionada con el aumento de la sintomatología de los pacientes SII<sup>9</sup>. Curiosamente, si bien los mastocitos han sido bien descritos en la iniciación y mantención de las respuestas inflamatorias en mucosas, relacionadas al aumento de la permeabilidad de los epitelios y secreción

## Artículos de Revisión

de mediadores pro-inflamatorios hacia el entorno, el tipo de inflamación observada en esta entidad clínica es de bajo grado (*low grade inflammation*). Este estado es reflejado tanto en la periferia como en la mucosa intestinal por niveles de marcadores inflamatorios levemente elevados sobre los valores normales fisiológicos<sup>9,10</sup>. Este curso de inflamación se traduce en una respuesta inmune adaptativa pobremente definida para el SII, si lo comparamos con la inflamación presentada por otras patologías intestinales (enfermedades inflamatorias intestinales), sugiriendo la existencia de mecanismos regulatorios inmunes en funcionamiento para este síndrome.

### **Papel del mastocito en la comunicación neuro-inmune del SII**

La interacción entre los factores psicosociales, culturales y biológicos es determinante para el desarrollo del SII. Se reconoce que el desequilibrio del eje intestino-cerebro afecta la relación entre el sistema nervioso y el sistema inmune intestinal. Al respecto, los mastocitos han sido descritos como células fundamentales en la comunicación neuro-inmunológica. Diversos estudios han demostrado la existencia de niveles aumentados de los mastocitos en biopsias de intestino de pacientes con SII correlacionados al grado de sintomatología visceral<sup>9,11</sup>. La activación directa no inmunogénica del mastocito, mediante la interacción con neurotransmisores, neuropéptidos y otros estímulos nerviosos<sup>12</sup>, a través de receptores localizados en su superficie, entre ellos el receptor para la sustancia P (SP), y neurokinina 1 (NK1R) ha sido ampliamente documentada<sup>13</sup>. Este mecanismo ha permitido postular al mastocito como la célula efectora de la alteración de eje cerebro-intestino en el SII.

El bajo grado de inflamación que caracteriza al SII está asociado al aumento de actividad de mastocitos intestinales. Hasta ahora, no existe evidencia de la relación que pudiese existir entre la interacción mastocito-sistema nervioso y los mecanismos de regulación inmune para este síndrome. Actualmente se reconoce la capacidad de regulación inmune del mastocito mediante interacción con linfocitos T reguladores (LTreg), vía IL-9<sup>14</sup>. Bajo este mecanismo, se induce el control de la respuesta inmune principalmente debido a la acción de IL-10 liberada por LTreg<sup>15</sup>. De este modo, el mastocito ejerce un efecto dual sobre la inflamación, cuya respuesta dependerá de la característica del estímulo patogénico, de la cinética de la respuesta inmune y del estado de sensibilización de los mastocitos<sup>16</sup>. En investigaciones recientes, presentadas en el Congreso de Gastroenterología DDW 2012, hemos reportado la ausencia de diferencias en la producción de IL-9 y en la expresión del receptor

IL-9R entre pacientes irlandeses con SII y sujetos sanos. Sin embargo, nuestras observaciones detectaron la presencia de un aumento de la expresión de algunos componentes de la vía de señalización del receptor de IL-9 (vía JAK/STAT), lo que sugeriría la existencia de diversos mediadores inmunes actuando en la activación de esta vía. La IL-10 ha sido descrita como una citoquina inmuno-reguladora, cuya deficiencia ha sido relacionada con la aparición de diversas patologías inflamatorias crónicas. Su participación en el SII ha sido controversial, debido a la falta de diferencias estadísticas respecto a sus niveles de expresión en esta entidad clínica en comparación con individuos sanos, describiéndose, en la mayoría de los trabajos, una expresión conservada<sup>17</sup>. Estos antecedentes nos sugieren que la existencia de mecanismos de control inmune se presenta como una respuesta activa en estos pacientes.

### **Papel del eje intestino-cerebro en la respuesta inmune del SII**

Es sabido que los factores psicosociales pueden afectar la respuesta inmune de un individuo, tanto a sus sistemas efectores como supresores. Dentro de las consecuencias que se observan a las alteraciones en estos factores, están la mayor susceptibilidad a infecciones, la reactivación de enfermedades virales que permanecen en estado latente en nuestro organismo, las dificultades en los procesos de reparación o cicatrización tisular, la predisposición a alergias, enfermedades autoinmunes, entre otras. Inversamente, los trastornos de la respuesta inmune aumentan la predisposición a desarrollar alteraciones neuro-psiquiátricas, tales como depresión y ansiedad, potenciando la dificultad de resolución de estas enfermedades<sup>18</sup>. La relación que existe entre estrés y depresión sobre las alteraciones funcionales digestivas está asociada con la inducción de un estado de disfunción en la inmuno-regulación. En este sentido, en el SII se ha observado que la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), mediada principalmente por la activación del receptor del factor liberador de corticotrofina (CRF), induce la elevación de los niveles de glucocorticoides a nivel sistémico, afectando tanto el equilibrio neuro-inmune intestinal, como el funcionamiento cognitivo de los pacientes<sup>19,20</sup>.

Debido a las características inmunosupresoras descritas para los glucocorticoides, resultaría interesante conocer si las alteraciones psicosociales pueden afectar los mecanismos de conversación cruzada entre estas hormonas y otros sistemas de regulación inmune activados en el SII. Si bien el uso de glucocorticoides como terapia antiinflamatoria logra reducir el número, la madurez y activación de los mastocitos en la mucosa, se desconoce el efecto de los niveles fisiológicos

de estas hormonas sobre las funciones de estas células y cómo un eventual aumento de sus niveles, en respuesta al desequilibrio del eje intestino-cerebro, bajo condiciones fisiopatológicas, afectaría las funciones de regulación inmune de mastocitos en el intestino.

## Conclusión

El síndrome de intestino irritable es una entidad clínica que involucra la participación de diversos factores que conducen a un desbalance en el eje intestino-cerebro. Factores psicológicos tales como estrés y depresión están involucrados en la susceptibilidad de este desorden afectando las funciones del sistema inmune en la mucosa intestinal. Estas condiciones inducen la liberación de factores neuro-inmunes que gatillan la activación del mastocito y el aumento de la permeabilidad del epitelio, mecanismos que determinan la respuesta inflamatoria en la mucosa.

El bajo grado inflamatorio en el SII sugiere la existencia de mecanismos de regulación inmune activos en esta entidad clínica. La activación de los mastocitos ha sido previamente relacionada con una capacidad reguladora de la inflamación, debido a su comunicación con linfocitos T reguladores; lo que plantea la posibilidad de un papel dual de este tipo celular en la respuesta inflamatoria intestinal. La elevación de los niveles de glucocorticoides producto de la hiper-reactividad del eje HPA sugiere además la participación de este mecanismo de control de la respuesta inmune en el SII.

El tipo de respuesta inflamatoria y la regulación de ésta, podría depender de las características individuales de los pacientes así como del fenotipo de al-

teración funcional presentada. La comprensión de los mecanismos que operan en la respuesta inmune en el SII sin duda resulta fundamental para la comprensión y diagnóstico de la enfermedad, así como en el diseño de futuras aplicaciones terapéuticas.

## Resumen

El síndrome de intestino irritable (SII) es considerado uno de los trastornos funcionales más prevalente en Chile, que impacta el desarrollo socio-económico del país debido al deterioro de la calidad de vida de los individuos que lo portan. Es caracterizado por molestias abdominales asociadas a alteraciones en el hábito de defecación e hipersensibilidad visceral. Una de las características más destacadas en el SII es la presencia de un desequilibrio de las interacciones en el eje intestino-cerebro, el cual puede inducir alteraciones en la respuesta inmune intestinal. El SII es caracterizado por una aumentada actividad de los mastocitos en el intestino, asociada con alteraciones en la permeabilidad para-celular epitelial y la activación de terminaciones nerviosas en la mucosa intestinal. El aumento de la cercanía de los mastocitos a nervios colónicos está relacionado con el dolor abdominal y la hipersensibilidad visceral de los pacientes. Pese a que está muy bien descrito el papel del mastocito en la inducción de la inflamación en mucosas, en el SII se observa sólo un bajo-grado de inflamación. En la presente revisión se discute los posibles mecanismos regulatorios inmunes que están involucrados en la fisiopatología del SII.

**Palabras claves:** Síndrome de intestino irritable, mastocitos, inflamación de bajo grado, eje intestino-cerebro, mucosa intestinal.

## Referencias

- Madrid AM, Quera R, Defilippi CI, Defilippi C, Olguin F. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: Estudio preliminar. *Gastroenterol latinoam* 2005; 16: 392.
- Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007; 42: 41-7.
- van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2510-6.
- Zucchelli M, Camillieri M, Andreasson AN, Bresso F, Dlugosz A, Halfvarson J, et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut* 2011; 60: 1671-7.
- Barkhordari E, Rezaei N, Ansari-pour B, Larki P, Alghardashi M, Ahmadi Ashtiani HR, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *J Clin Immunol* 2010; 30: 74-9.
- Villani AC, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1502-13.
- Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-20.
- Martinez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *American J Gastroenterol* 2012; 107: 736-46.
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-9.

**Artículos de Revisión**

- 10.- Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-73.
- 11.- 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.
- 12.- Coldwell JR, Phillis BD, Sutherland K, Howarth GS, Blackshaw LA. Increased responsiveness of rat colonic splanchnic afferents to 5-HT after inflammation and recovery. *J Physiol* 2007; 579: 203-13.
- 13.- Kleij HP, Bienenstock J. Significance of conversation between mast cells and nerves. *Allergy asthma Clin Immunol* 2005; 1: 65-80.
- 14.- Eller K, Wolf D, Huber JM, Metz M, Mayer G, McKenzie AN, et al. IL-9 production by regulatory T cells recruits mast cells that are essential for regulatory T cell-induced immune suppression. *J Immunol* 2011; 186: 83-91.
- 15.- Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 331-44.
- 16.- Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 440-52.
- 17.- Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D, Kasran A, Ceuppens JL, Bossuyt X, et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 389-98.
- 18.- Marshall GD Jr. The adverse effects of psychological stress on immunoregulatory balance: applications to human inflammatory diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31: 133-40.
- 19.- 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. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 149-59.
- 20.- Kennedy PJ, Clarke G, Quigley EM, Groeger JA, Dinan TG, Cryan JF. Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 310-40.