

PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿alguna conexión?

Fermín Mearin*, Antonia Perelló y Agustín Balboa

Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos, Servicio de Aparato Digestivo, Centro Médico Teknon, Barcelona, España

Recibido el 25 de septiembre de 2008; aceptado el 18 de diciembre de 2008
Disponible en Internet el 12 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Síndrome del intestino irritable;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Gastroenteritis aguda;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn

Resumen

El síndrome del intestino irritable (SII) es uno de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes y con mayor impacto socioeconómico en el mundo. Su diagnóstico se basa en el cumplimiento de unos criterios clínicos que han ido modificándose en el tiempo. Los criterios de Roma III son los que están actualmente en vigencia. Algunos de los síntomas del SII son similares a los que tienen los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lo que puede dificultar o demorar el diagnóstico. La utilización de marcadores de inflamación en heces (como la calprotectina) puede resultar de ayuda para discriminar entre ambas enfermedades. La posible conexión entre SII y EII se puede sustentar en 5 puntos: en primer lugar, ambas enfermedades presentan síntomas semejantes; en segundo lugar, con frecuencia los síntomas se solapan en un mismo paciente; en tercer lugar, tienen una agregación familiar común; en cuarto lugar, participan de ciertos factores predisponentes comunes, como el antecedente de una gastroenteritis aguda, y en quinto lugar (y fundamental), se demuestran signos microinflamatorios en el intestino de enfermos con SII. Con respecto a este último punto, se ha demostrado un aumento de las células inflamatorias en la mucosa intestinal de pacientes con SII y, más concretamente, se ha constatado un aumento de mastocitos en yeyuno y en colon y de linfocitos intraepiteliales de tipo CD3 y de tipo CD25 en colon. Además, se ha observado un aumento de los mastocitos activados en la proximidad de las terminaciones nerviosas en pacientes con SII, hallazgo que se ha correlacionado con la intensidad de los síntomas tanto intestinales (dolor abdominal) como incluso psicológicos (depresión y fatiga). Un buen modelo de microinflamación es el SII postinfeccioso, ya que se puede conocer el momento de aparición del proceso infeccioso. En los pacientes con SII postinfeccioso se ha demostrado inicialmente un aumento de los linfocitos intraepiteliales y de las células enterocromafines que aparentemente se atenúa con el tiempo, de manera que, pese a la persistencia de los síntomas de SII, se ha observado que al cabo de 3 años no se detectan diferencias en el número de células inflamatorias entre los pacientes con SII y los

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fmearinm@meditex.es, mearin@dr.teknon.es (F. Mearin).

controles. Entre los diversos factores que pueden favorecer el desarrollo del SII en estos pacientes, son 2 mecanismos dependientes del huésped los que tienen más implicaciones en la fisiopatología del SII: el polimorfismo de los genes que codifican las citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias y los factores psicológicos, como ansiedad, depresión, somatización y neuroticismo en el momento de la infección aguda. Por todo lo anteriormente comentado, es probable que haya algo más que una mera coincidencia de síntomas entre el SII y la EII. Quizás se esté ante manifestaciones distintas de un amplio espectro de inflamación en el colon.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Irritable bowel syndrome;
Inflammatory bowel disease;
Acute gastroenteritis;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease

Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a connection?

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders and is that with the greatest socioeconomic impact worldwide. Diagnosis of IBS is based on clinical criteria that have been modified over time, the Rome II criteria being those that are currently followed. Some of the symptoms of IBS are similar to those in patients with inflammatory bowel disease (IBD), which can hamper or delay diagnosis. The use of inflammatory markers in stools (such as calprotectin) may help to distinguish between these two entities. A possible connection between IBS and IBD could be based on five points: (i) both disorders have similar symptoms; (ii) symptoms often overlap in the same patients; (iii) IBS and IBD have a common familial aggregation; (iv) some predisposing factors, such as a history of acute gastroenteritis, play a role in both disorders, and (v) importantly, signs of microinflammation are found in the bowels of patients with IBS. With regard to this latter point, an increase in inflammatory cells has been found in the intestinal mucosa of patients with IBS and, more specifically, mastocytes have been found to be increased in the jejunum and colon while CD3 and CD25 intraepithelial lymphocytes have been observed to be increased in the colon. Moreover, activated mastocytes are increased near to nerve endings in patients with IBS and this finding has been correlated with the intensity of both intestinal symptoms (abdominal pain) and psychological symptoms (depression and fatigue). A good model of microinflammation is post-infectious IBS, since the timing of the onset of the infectious process is known. In patients with post-infectious IBS, an increase in intraepithelial lymphocytes and enterochromaffin cells is initially found, which is reduced over time; consequently, although the symptoms of IBS persist, after 3 years no differences are detected in the number of inflammatory cells between IBS patients and controls. Among the various factors that can favor the development of IBS in these patients, two host-dependent mechanisms are most closely implicated in the physiopathology of IBS: polymorphism of the genes codifying pro- or anti-inflammatory cytokines and psychological factors such as anxiety, depression, somatization and neuroticism at the time of the acute infection. In view of all of the above, the similarities between IBS and IBD are probably more than mere coincidence and may reflect distinct manifestations of a broad spectrum of inflammation in the colon.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La prevalencia del síndrome del intestino irritable (SII) es muy elevada, lo que comporta una gran repercusión sanitaria, social y económica. El número de consultas médicas, de pruebas diagnósticas (en este caso no diagnósticas) y de prescripciones terapéuticas es muy grande, con el consiguiente gasto de recursos. Representa, además, una de las primeras causas de absentismo laboral. Por otra parte, si bien el SII no pone en riesgo la vida del paciente, sí condiciona de forma considerable su calidad de vida.

Se han publicado diversos estudios epidemiológicos sobre la prevalencia del SII y ésta oscila entre un 5 y un 20%, dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos empleados¹. En cualquier caso, el SII está presente en todos los países y es una causa importante de

frecuentación médica. Desde hace mucho tiempo se ha dicho que sólo la tercera parte de los sujetos con SII buscaba atención médica. Estos datos procedían de investigaciones en Estados Unidos², pero datos obtenidos de la población española demuestran que en España más de las 2 terceras partes de personas con SII acude al médico³. Los motivos por los que unas personas buscan asistencia sanitaria y otras no lo hacen no están del todo claros. Algunos estudios parecen indicar que la razón fundamental es la intensidad de las molestias, mientras que en otros son los factores psicosociales los determinantes. Otro de los factores que sin duda influyen en la decisión de consultar al médico es la facilidad de acceso y gratuidad del sistema sanitario en el que se encuentra el paciente. Así, en España, el 58% de los sujetos

con SII con estreñimiento y el 67% de SII con diarrea busca atención sanitaria⁴.

De acuerdo con los datos anteriores es obvio que la repercusión económica del SII es muy grande. Para su cálculo, han de tenerse en cuenta tanto los costes directos (p. ej., visitas médicas, procedimientos diagnósticos, precio del tratamiento, visitas de urgencia o ingresos hospitalarios) como los costes indirectos (p. ej., absentismo laboral, disminución en la productividad o cirugía innecesaria). Durante el año 2000, en Estados Unidos los costes directos del SII fueron de 1.353 millones de dólares y los costes indirectos fueron de 205 millones de dólares⁵. A esta enorme cantidad habría que sumarle todas aquellas medicaciones que no precisan prescripción médica y también los gastos paramédicos que corren a cargo del enfermo.

Además, los estudios que han comparado la repercusión de la enfermedad en la calidad de vida han constatado que el deterioro es similar en los pacientes con SII y en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII)⁶. ¿Puede alguien seguir pensando que el SII es una enfermedad de segunda? ¿Es poco importante porque el intestino de los pacientes que lo experimentan no está (visiblemente) inflamado? ¿Es sólo el hermano pobre —y aún sin adoptar— de la EII?

Diagnóstico clínico del síndrome del intestino irritable

Con el objetivo de buscar un diagnóstico positivo del SII y no solamente un diagnóstico de exclusión se han descrito diversos criterios que agrupan diferentes síntomas considerados como fundamentales. Esta aproximación al diagnóstico no es nueva de la enfermedad digestiva, ya que se ha utilizado previamente con mucha frecuencia tanto para enfermedades reumatológicas como para trastornos psiquiátricos. En el caso del SII, gran parte del mérito se le debe a Manning et al, que en 1978 publicaron los primeros criterios⁷. Posteriormente, en 1989, se establecieron unos criterios más precisos, fueron los llamados criterios de Roma⁸; aquí se incluían síntomas de posible estreñimiento, y no sólo de diarrea, como hacían los de Manning. Los iniciales criterios de Roma se modificaron, y se añadió la necesidad de una duración mínima de los síntomas de 3 meses⁹. Con el tiempo, en 1999, un grupo de expertos decidió que había que acotar más la temporalidad del síndrome para establecer el diagnóstico y decidieron que los síntomas debían estar presentes, al menos, durante 12 semanas (no necesariamente consecutivas) durante los últimos 12 meses; habían nacido los criterios de Roma II¹⁰. En la actualidad, desde el 2006, el diagnóstico clínico del SII se debe seguir según los criterios de Roma III, en los que tan sólo se necesita tener molestias 3 días al mes en los últimos 3 meses, aunque con un inicio de síntomas de al menos 6 meses antes¹¹.

Probablemente los criterios de Roma sean importantes (e inexcusables) a la hora de incluir pacientes en estudios de investigación. No obstante, hay muchos enfermos en los que los síntomas están presentes pero no cumplen los citados criterios; ellos también deben beneficiarse de los avances fisiopatológicos y terapéuticos de aquéllos en los que se cumplen todos los criterios y se establece el diagnóstico¹².

Otro posible defecto de los actuales criterios diagnósticos es que no tienen en cuenta aspectos que con enorme frecuencia acompañan al síndrome: las manifestaciones extradigestivas y los trastornos psicológicos. Si verdaderamente se considera al SII en la esfera biopsicosocial parece lógico incluir alguno de estos aspectos en su valoración diagnóstica.

Posibles conexiones entre el síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal

Las enfermedades se conocen inicialmente por sus manifestaciones clínicas. Después, el estudio de sus mecanismos fisiopatológicos y sus respectivas respuestas terapéuticas hace que se clasifiquen de una u otra manera. De tal forma, si un(a) paciente tiene dolor abdominal y diarrea puede estar afectado(a) tanto por un SII como por una EII. Naturalmente, al realizar las exploraciones complementarias se demostrará si hay o no lesiones morfológicas evidentes y si el diagnóstico final es de SII o de EII. Pero, ¿y si la causa de ambas fuese común?, ¿y si fuesen los extremos opuestos del espectro de la inflamación intestinal, la microinflamación y la macroinflamación?, ¿y si la EII es la expresión inflamatoria de una causa común y en los pacientes con SII no se pueden desarrollar esos mecanismos inflamatorios? Naturalmente, éstas no son más que especulaciones, pero hay algunos datos que hacen que esta hipótesis no sea totalmente descabellada. La posible conexión entre SII y EII se puede sustentar en 5 puntos: en primer lugar, ambas enfermedades presentan síntomas semejantes; en segundo lugar, con frecuencia los síntomas se solapan en un mismo paciente; en tercer lugar, tienen una agregación familiar común; en cuarto lugar, participan de ciertos factores predisponentes comunes, como el antecedente de una gastroenteritis aguda, y en quinto lugar (y fundamental), se demuestran signos microinflamatorios en el intestino de enfermos con SII.

El solapamiento entre SII y EII se ha analizado en diferentes estudios. En todos ellos se ha puesto de manifiesto que la prevalencia de SII en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en fase de quiescencia es entre 2 y 3 veces superior a la de la población general¹³⁻¹⁵. Estos datos apoyan la hipótesis de que los brotes inflamatorios pueden tener un papel fisiopatológico en el desarrollo de SII. Por otra parte, se ha podido comprobar que es muy frecuente que los pacientes con EII presenten síntomas compatibles con SII durante años antes del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria. De hecho, la presencia de un cuadro compatible con trastorno funcional digestivo (TFD) puede comportar un retraso en el diagnóstico de la EII¹⁶.

En los pacientes que presentan solapamiento entre las 2 entidades, es fundamental establecer un diagnóstico preciso del origen de los síntomas en cada momento de la evolución para, así, evitar tratamientos innecesarios (p. ej., esteroides o inmunomoduladores) o para no retrasar la introducción de éstos cuando verdaderamente son necesarios. Este aspecto representa un reto importante para el médico y, en muchas ocasiones, se precisa de la realización de pruebas molestas e invasivas, como la endoscopia, para establecer el diagnóstico diferencial. Actualmente, en un intento de

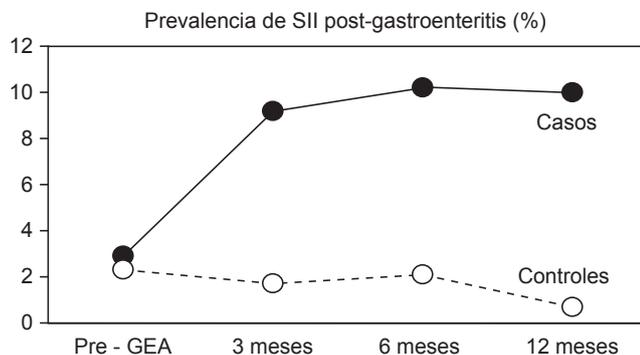


Figura 1 La prevalencia del síndrome del intestino irritable (SII) aumentó de forma muy considerable durante el primer año de evolución en los pacientes que tuvieron una gastroenteritis aguda (GEA) por *Salmonella*, mientras que se mantuvo estable en los sujetos controles que no tuvieron la infección¹⁹.

prescindir de la endoscopia se están desarrollando y validando pruebas basadas en marcadores de inflamación en sangre y heces con capacidad para discriminar entre SII y EII activa¹⁷.

Por otra parte, se ha comprobado que los familiares de primer grado de enfermos con EII presentan 2 veces más TFD que un grupo control de similares características¹⁸. Además, tanto en el SII como en la EII el antecedente de una gastroenteritis aguda es un factor de riesgo de la enfermedad^{19,20} (fig. 1). Además, desde hace muchos años se especula con la posibilidad de que en el SII haya cambios inflamatorios mínimos, de difícil demostración, que fuesen los causantes del síndrome. Esta posibilidad convertiría a este TFD en una «forma menor» de EII.

Hallazgos inflamatorios presentes en el síndrome del intestino irritable

Los signos macroscópicos de inflamación, como el edema y el eritema de la mucosa o la presencia de aftas o úlceras, o los signos microscópicos compatibles con colitis linfocítica o colágena obligan a descartar el diagnóstico de SII. Por tanto, durante años se ha considerado que no había hallazgos inflamatorios en la mucosa intestinal en pacientes con SII, y que su presencia descartaba por completo el diagnóstico. A su vez, la investigación en la fisiopatología del SII se ha centrado en el estudio de las alteraciones de la motilidad y de la sensibilidad visceral. Así, se ha comprobado que el incremento de la percepción a los estímulos generados en la pared gastrointestinal o hipersensibilidad visceral es un mecanismo fisiopatológico fundamental en el SII. Sin embargo, en los últimos años, la constatación de que la presencia o actividad de las células inmunitarias en la mucosa de pacientes con SII puede ser diferente a la de los individuos sanos ha llevado a postular que la inflamación de bajo grado o activación inmunitaria tenga un papel patogénico en el SII (tabla 1). Se especula que los cambios microinflamatorios podrían ser el origen de la hipersensibilización de las terminales nerviosas en el tejido intestinal y contribuirían a establecer o perpetuar la hipersensibilidad visceral²¹. Esta hipótesis se ve reforzada por los estudios

realizados en animales de experimentación en los que se ha podido comprobar que incluso una inflamación leve o muy alejada anatómicamente puede provocar cambios persistentes en los nervios entéricos y en la función muscular digestiva, siendo el mecanismo causante de la sensibilización de las terminaciones aferentes de la pared intestinal²²⁻²⁴.

El primer trabajo acerca de los fenómenos inflamatorios en el SII fue el publicado por Salzman et al²⁵ en 1989, en el que cuantificaron la celularidad global de la lámina propia en sujetos con SII. De forma global, los 62 casos con SII presentaban un aumento significativo de la celularidad en la mucosa en comparación con sujetos sanos, siendo este incremento más marcado en aquellos casos de SII con predominio de diarrea. Sin embargo, en este estudio no se determinaron los tipos celulares implicados. Posteriormente, 2 grupos investigadores independientes coincidieron en el hallazgo de un incremento del número de mastocitos en la mucosa ileal²⁶ y en el ciego²⁷ en pacientes con SII no seleccionados de acuerdo con su hábito deposicional.

Un enfoque más temerario y controvertido consistió en el estudio de las biopsias transmurales del yeyuno proximal obtenidas mediante laparoscopia en 10 pacientes con SII muy grave. El hallazgo más relevante consistió en la observación de que en todas las biopsias se observaba algún grado de degeneración ganglionar del plexo mientérico asociada a una infiltración linfocitaria de bajo grado. Estos resultados no son fácilmente reproducibles y, por otra parte, son discutibles debido a que el tejido control se obtuvo a partir de autopsias y a que no se conoce bien si los 2 grupos fueron comparables en cuanto a la edad, la manipulación del tejido u otras circunstancias que pueden haber influido en las conclusiones²⁸.

El análisis microscópico sistemático de la mucosa del colon en el SII fue realizado por Chadwick et al²⁹ en biopsias mucosas de las 4 regiones del colon (colon ascendente, transversal, descendente y recto) utilizando un marcaje inmunohistoquímico para la cuantificación de las diferentes células del sistema inmunitario (neutrófilos, mastocitos, linfocitos CD3, CD8, CD25 y linfocitos citolíticos 1). En el estudio histológico sistemático de los 69 casos de SII no seleccionados (aunque hasta un 70% correspondió a los subgrupos de diarrea o hábito deposicional alternante) se observaron 2 patrones: a) pacientes con un estudio histológico normal y b) pacientes con un aumento inespecífico de la celularidad en la lámina propia. En ambos grupos la cuantificación de las células inflamatorias demostró diferencias significativas con la población control. Así, se observó que los linfocitos intraepiteliales y los linfocitos CD3 de la lámina propia eran aproximadamente el doble de los de la población control y el incremento de los linfocitos CD25 era de 6,5 veces superior a los controles. A su vez, sólo en el grupo con un patrón de aumento inespecífico de la celularidad de la lámina propia el recuento de leucocitos polimorfonucleares y de mastocitos fue superior al recuento en las biopsias de sujetos sanos.

La constatación de un aumento de mastocitos en la mucosa de pacientes con SII llama poderosamente la atención, ya que estas células, además de participar en fenómenos inflamatorios, secretan potentes sustancias neuromoduladoras como la histamina y la triptasa, que tienen efectos sobre las terminaciones nerviosas aferentes y

Tabla 1 Hallazgos inflamatorios en el síndrome del intestino irritable

Autor, año	n	Subtipo de SII	Tejido	Tipo celular explorado	Hallazgos principales
Salzmann, 1989 ²⁵	62	No seleccionado	Colon	Células inflamatorias	Aumento global de celularidad
Weston, 1993 ²⁶	20	No seleccionado	Íleon terminal	Mastocitos	Aumento de mastocitos
O'Sullivan, 2000 ²⁷	14	No seleccionado	Colon (CD, CT, CI, recto)	PMN, células mononucleares y mastocitos	Aumento de mastocitos en ciego
Törnblom, 2002 ²⁸	10	SII grave	Yeyuno proximal	Global LIE	Infiltración del plexo mientérico con degeneración neuronal
Chadwick, 2002 ²⁹	69	> 70% SII con manifestación de diarrea	Colon (CD, CT, CI, recto)	LIES, CD3, CD8, CD25, PMN, NK y mastocitos	Aumento de LIE, CD3, CD25, mastocitos y PMN
Park, 2003 ³¹	14	SII con manifestación de diarrea	Ciego, recto.	Mastocitos activados/reposo	Aumento de mastocitos. Mastocitos activados junto a fibras nerviosas
Dunlop, 2003 ⁴⁵	23	> 80% SII con manifestación de diarrea o con deposición alternante	Recto	Linfocitos, CE, mastocitos	Aumento de mastocitos y linfocitos de lámina propia
Wang, 2004 ³⁰	56	50% postinfeccioso	Íleon y recto	Mastocitos, terminaciones nerviosas	Aumento de mastocitos. Mastocitos activados junto con fibras nerviosas
Barbara, 2004 ³³	44	No seleccionado	CI	Mastocitos	Aumento de mastocitos. Mastocitos activados junto con fibras nerviosas
Ohman, 2005 ³⁶	33	No seleccionado	CD	Linfocitos	Aumento de linfocitos CD8
Guilarte, 2007 ³²	20	SII con manifestación de diarrea	Yeyuno proximal	Mastocitos, LIE	Aumento de mastocitos y linfocitos de lámina propia

CD: colon derecho; CE: células enterocromafines; CI: colon izquierdo; CT: colon transverso; LIE: linfocitos intraepiteliales; NK: *natural killer* 'linfocitos citolíticos'; PMN: leucocitos polimorfonucleares; SII: síndrome del intestino irritable.

que, por tanto, podrían tener un papel relevante en la respuesta a los estímulos mecánicos y químicos.

Esta hipótesis se ha comprobado en 3 trabajos en los que se observa que en la mucosa de ciego, colon izquierdo, recto e incluso yeyuno de pacientes con SII³⁰⁻³² el número de mastocitos activados es superior al de las biopsias de personas sanas. Además, se ha podido constatar un hecho fundamental: estas células mastocíticas activadas se encuentran junto a las terminales nerviosas de la mucosa, hecho que no ocurre en los controles sanos³¹⁻³³. El estudio de Barbara et al³³ ha aportado además un dato clave: hay una correlación positiva entre la intensidad de estas alteraciones mastocíticas y la intensidad y frecuencia del dolor abdominal que presentan los pacientes con SII (fig. 2). Además, un estudio más reciente ha demostrado una correlación entre la intensidad del infiltrado de mastocitos en la mucosa del colon con la presencia de depresión y de fatiga, lo que indica, también, la relación entre factores psicológicos alterados y la microinflamación³⁴.

El hallazgo de un aumento de otro tipo celular, los linfocitos CD25, también ha suscitado interés, ya que estas células tienen una acción reguladora que se considera

importante para la prevención de la autoinmunidad y para el control de la respuesta inflamatoria del intestino. Ello conduce a la hipótesis de que en los pacientes con SII puede haber una exposición antigénica (autógena o exógena) y que las células CD25 estarían previniendo la progresión a una forma más florida de inflamación^{29,35}.

En otro estudio, además de cuantificar específicamente los diferentes tipos de células inmunes, se comprobó que la expresión de la molécula de adherencia intestinal (integrina β 7) o su ligando, es superior en los linfocitos T de los SII que en los controles y esta circunstancia es similar a lo que ocurre en la colitis ulcerosa³⁶.

Por otra parte, este proceso inflamatorio es modulado por la presencia de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La producción de citocinas por parte de las células mononucleares de sangre periférica es un parámetro que se puede obtener de forma sencilla y poco invasiva. En pacientes con SII se ha observado que la producción in vitro de citocinas es mayor que en controles sanos, y esto se ha constatado en los diferentes subtipos de SII, con diarrea, estreñimiento o deposición alternante³⁷⁻⁴¹. Por otra parte, se ha demostrado que la producción de la citocina

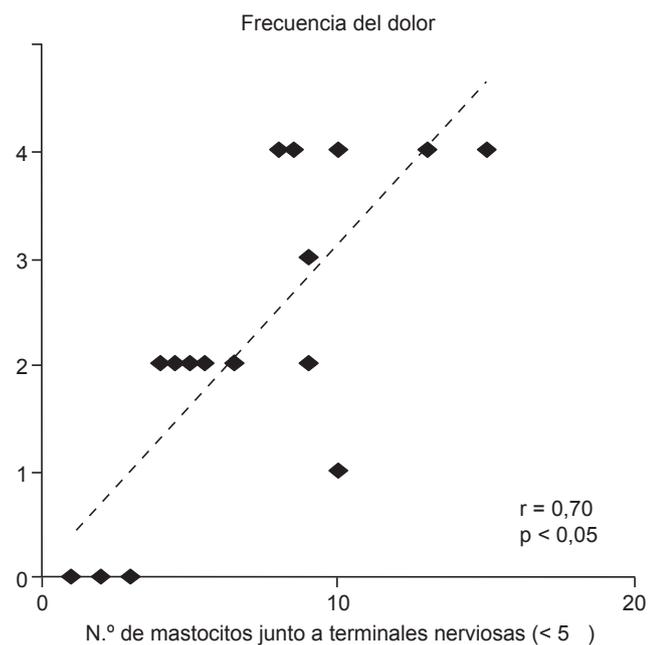
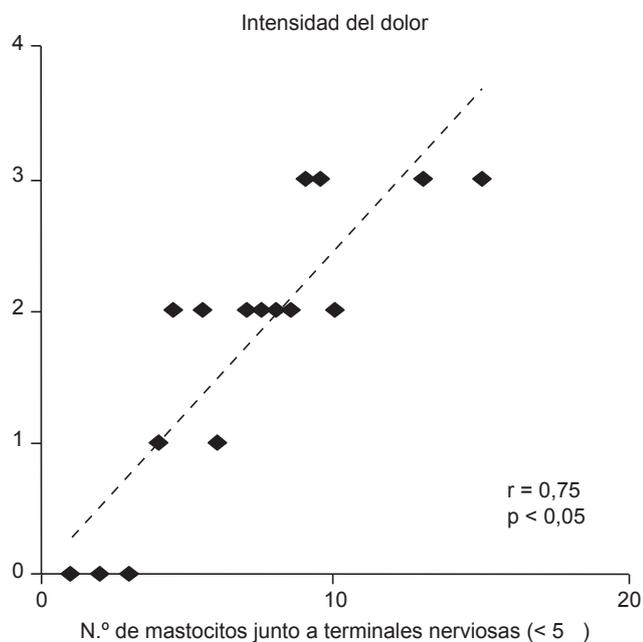


Figura 2 Correlación entre la intensidad y frecuencia del dolor abdominal y el número de terminaciones nerviosas a una distancia menor o igual a 5 micras en la mucosa del colon de pacientes con síndrome del intestino irritable³³.

antiinflamatoria interleucina (IL)-10 está disminuida respecto a la citocina proinflamatoria IL-12, de forma que el cociente entre IL-10 e IL-12 muestra una reducción de más del 50% respecto a los controles sanos⁴⁰. Los mismos autores ponen de manifiesto que una cepa de organismos probióticos que consiguen la normalización de este perfil proinflamatorio también produce una mejoría clínica significativa; con el resto de cepas ensayadas no se siguió ni mejoría clínica ni normalización del perfil de las citocinas (fig. 3)⁴⁰.

También se han utilizado algunas técnicas sencillas y no invasivas para analizar la presencia en la mucosa intestinal

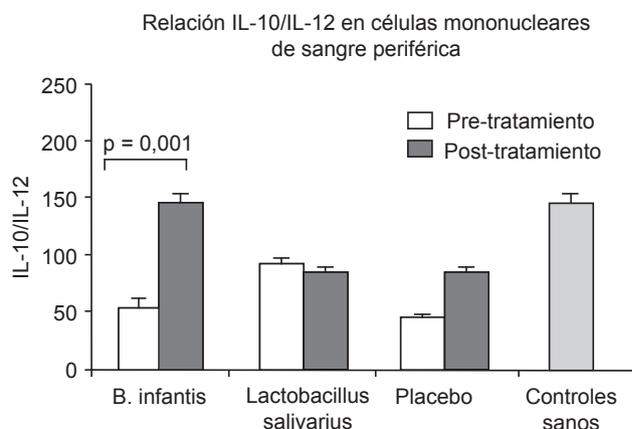


Figura 3 Normalización del perfil de la expresión de citocinas interleucina (IL)-10 e interleucina-12 en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con síndrome del intestino irritable con el tratamiento del probiótico *Bifidobacterium infantis*⁴⁰.

de otros marcadores de inflamación. Kristjansson et al⁴¹ han utilizado un material de celulosa en un parche (*patch*) que en contacto con la mucosa rectal tiene capacidad para adsorber y permitir analizar diferentes moléculas de interés. Este grupo ha observado que en pacientes con SII la mieloperoxidasa y la lipocalina, marcadores de actividad de los polimorfonucleares, estaban aumentados entre 4 y 7 veces por encima de los valores en los controles sanos y con un valor similar al de pacientes con colitis linfocítica, enfermedad celíaca o colitis ulcerosa inactiva; debe tenerse en cuenta que el incremento en los casos de colitis ulcerosa activa fue de entre 100 y 200 veces los valores normales. La presencia de marcadores de la inflamación en el SII también se ha evaluado en las heces. En este caso, los valores de proteína eosinofílica X, mieloperoxidasa, triptasa, IL 1- β , TNF- α (*tumor necrosis factor alpha* 'factor de necrosis tumoral alfa') no fueron diferentes a los controles, mientras que en la colitis linfocítica sí se encontró aumento de la proteína eosinofílica X, la mieloperoxidasa y la triptasa⁴². De la misma forma, la calprotectina no se encuentra elevada en heces de pacientes con SII, y por eso su determinación se ha propuesto como una técnica sencilla y no invasiva para el diagnóstico diferencial entre la EII y las enfermedades funcionales intestinales⁴³.

Síndrome del intestino irritable postinfeccioso: un posible modelo de inflamación

Aunque los signos microinflamatorios se han observado en la población no seleccionada de pacientes con SII, los estudios presentan una limitación importante debido a que se trata de una población heterogénea, en cuanto a las manifestaciones clínicas y al tiempo de evolución. En cambio, cuando el cuadro de SII se desarrolla tras la curación de una infección aguda bacteriana (SII postinfeccioso), se puede disponer de los datos referentes a las circunstancias iniciales y analizarlos. Este subgrupo de pacientes con SII postinfeccioso es un modelo muy interesante para estudiar la

patogenia del SII por ser más homogéneo que la población global con SII. De hecho, esta situación es un «experimento natural» que se inicia periódicamente al azar en la población sana y que permite una aproximación a la historia natural del desarrollo y persistencia de los fenómenos inflamatorios en este subgrupo de SII postinfeccioso (tabla 2).

En este campo, Spiller et al⁴⁴ han realizado aportaciones relevantes. Este grupo ha descrito como hallazgos más significativos en la mucosa del colon de pacientes con SII postinfeccioso el incremento del número de células enterocromafines y de linfocitos intraepiteliales, que se sitúa aproximadamente en un valor 6 veces superior a la cuantificación en los controles sanos. Estas alteraciones son cuantitativa y cualitativamente similares a los hallazgos inmunohistológicos en biopsias mucosas obtenidas a las 2 semanas de una infección aguda por *Campylobacter*.

En otro estudio, los mismos autores comprobaron que a los 4 meses de la infección aguda sólo se observaba la hiperplasia de células enterocromafines en los casos con SII postinfeccioso y no en pacientes que tras la infección quedaron asintomáticos⁴⁵. Asimismo, en los pacientes en que tras la gastroenteritis infecciosa se desarrolló SII, a los 3 meses se presentó una expresión de IL proinflamatoria 1- β superior a los controles sanos y a los controles en los que no se desarrolló SII postinfeccioso tras la gastroenteritis⁴⁶.

Con el paso del tiempo los fenómenos inflamatorios postinfecciosos podrían atenuarse, a pesar de la permanencia del SII y de la hipersensibilidad visceral. Esta circunstancia se ha observado en un estudio prospectivo realizado por este grupo, en el que a los 3 años de un brote de gastroenteritis aguda por *Salmonella* la mucosa de pacientes en los que se había desarrollado SII o DF mostraba un número similar de células inmunes y una producción de citocinas equiparable a los controles⁴⁷ (fig. 4).

No se conocen con exactitud los mecanismos que provocan la permanencia de estas alteraciones inmunológicas y el desarrollo de SII postinfeccioso sólo en algunos sujetos de una población previamente sana. Se han identificado algunos factores, unos dependientes del germen patógeno o de la enfermedad aguda y otros atribuibles al huésped. La duración prolongada de la gastroenteritis, el

sexo femenino y la edad menor de 60 años son factores que aumentan el riesgo de tener un trastorno funcional intestinal. Pero son 2 mecanismos dependientes del huésped los que tienen más implicaciones en la fisiopatología del SII: el polimorfismo de los genes que codifican las citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias y los estresores psicológicos temporalmente cercanos a la infección aguda⁴⁸.

La persistencia de actividad inflamatoria o cambios neuroinmunes puede estar genéticamente determinada. Los escasos estudios ponen de manifiesto que los genotipos relacionados con la alta producción de la citocina proinflamatoria TNF- α y con la baja producción de la IL reguladora IL-10 son más frecuentes en SII que en la población general, pudiendo contribuir al perfil proinflamatorio que se ha observado en la expresión de citocinas en los pacientes con SII^{49,50}.

Por otra parte, los estresores psicológicos temporalmente cercanos a la infección aguda son factores asociados al

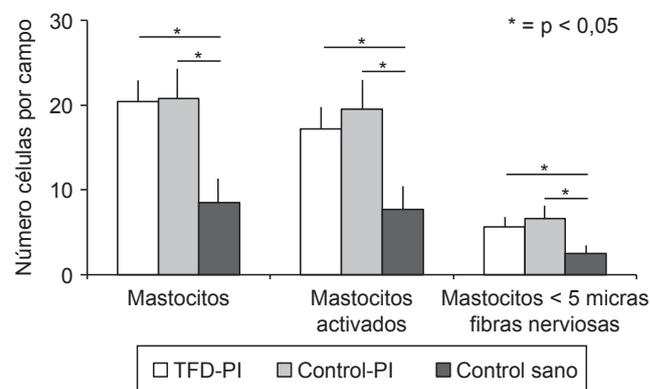


Figura 4 Los pacientes que tuvieron con anterioridad una gastroenteritis, tanto en los que se desarrolló un trastorno funcional digestivo (TFD-PI) como en los que se mantuvieron asintomáticos (Control-PI), tenían un mayor número de mastocitos, de mastocitos activados y de mastocitos en las proximidades de las terminaciones nerviosas que los controles sanos. Sin embargo, no hubo diferencias entre el grupo TFD-PI y el grupo Control-PI⁴⁷.

Tabla 2 Hallazgos inflamatorios en el síndrome del intestino irritable postinfeccioso

Autor, año	n	Tiempo desde la GEA	Tejido	Parámetros evaluados	Hallazgos principales
Gwee, 1999 ⁵²	10	3 meses	Recto	Células inflamatorias	Aumento global
Spiller, 2000 ⁴⁴	10	3-48 meses	Recto	Linfocitos, CE	Aumento de LIE y CE
Dunlop, 2003 ⁴⁵	28	4 meses	Recto	Linfocitos, CE, mastocitos	Aumento de LIE y CE
Dunlop, 2003 ⁴⁵	23	Indeterminado	Recto	Linfocitos, CE, mastocitos	Aumento de CE y linfocitos de lámina propia
Gwee, 2003 ⁴⁶	8	3 meses	Recto	Expresión de interleucinas	Aumento de mRNA de IL 1- β , mRNA de arIL 1- β
Wang, 2004 ³⁰	56*	Indeterminado	Íleon y recto	Expresión de interleucinas	Aumento de mRNA de IL 1- β

arIL 1- β : antagonista del receptor de la interleucina 1- β ; CE: células enterocromafines; GEA: gastroenteritis aguda; IL-1 β : interleucina 1- β ; LIE: linfocitos intraepiteliales; mRNA: ácido ribonucleico mensajero.

*Sólo el 50% presentaba síndrome del intestino irritable postinfeccioso.

desarrollo de SII postinfeccioso. Los pacientes en los que se desarrolla SII tienen grados más altos de ansiedad, depresión, somatización y neuroticismo en el momento de la infección aguda que aquellos en los que no se desarrolla^{45,51}; además el grado de episodios estresantes también es un factor predictivo de la aparición de SII postinfeccioso⁵².

La posibilidad de una relación causal entre los estresores psicológicos y los fenómenos inflamatorios es una hipótesis atractiva que merece una investigación exhaustiva. El eje hipotálamohipofisopararrenal y el sistema autonómico simpático son los efectores de la respuesta al estrés y podrían ser los mediadores de esa relación. Por el momento, se puede decir que, como grupo, los pacientes con SII tienen una respuesta exagerada a la infusión de corticorelina (hormona estimulante de la corticotropina) con un incremento superior a lo esperado de la corticotropina y el cortisol, y que estos fenómenos se correlacionan positivamente con el valor también aumentado de la IL-6³⁷. Ésta y otras interacciones entre las respuestas neuroendocrinas y las inmunológicas pueden ser un camino para intentar desvelar los interrogantes actuales acerca de la fisiopatología del SII.

Bibliografía

- Balboa A, Mearin F. Características epidemiológicas e importancia socioeconómica del síndrome del intestino irritable. *Rev Esp Enf Digest.* 2000;92:806-19.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Irritable bowel syndrome in a community: Symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol.* 1995;142:76-83.
- Badía X, Mearin F, Balboa A, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Burden of illness in irritable bowel syndrome (IBS) comparing Rome I and Rome II criteria. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:749-58.
- Mearin F, Balboa A, Badía X, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: Revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:165-72.
- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2002;122:1500-11.
- Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrügger R, Bianchi Porro G, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: A hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:1031-8.
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Moris AF. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J.* 1978;2:653-4.
- Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int.* 1989;2:92-5.
- Thompson WG, Creed F, Drossman DA, Heaton KW, Mazzacca G. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gastroenterol Int.* 1992;5:75-91.
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut.* 1999;45(supl.):II43-7.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chery WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-91.
- Mearin F, Roset M, Badía X, Balboa A, Baró E, Ponce J, et al. Splitting irritable bowel syndrome: From original Rome to Rome II criteria. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:122-30.
- Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: Prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:38-46.
- Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behaviour. *Dig Dis Sci.* 2004;49:469-74.
- Simren M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: The impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:389-96.
- Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: Prolonged symptoms before diagnosis-how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:614-20.
- Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: Comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:32-9.
- Selby LA, Caldera F, Mardini H, De Villiers W. Increase in global symptom reporting does not explain increased prevalence of functional bowel disorders in first degree relatives of IBD patients. *Gastroenterology.* 2006;130(suppl 2):A-503.
- Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: One-year follow-up cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:98-104.
- García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130:1588-94.
- Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut.* 2002;51(Supl 1):41-4.
- Jacobson K, McHugh K, Collins SM. Experimental colitis alters myenteric nerve function at inflamed and noninflamed sites in the rat. *Gastroenterology.* 1995;109:718-22.
- Bercik P, Wang L, Verdu EF, Blennerhassett P, Khan WI, et al. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology.* 2004;127:179-87.
- Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, Kanbayashi H, Collins SM. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology.* 2005;129:131-41.
- Salzmann JL, Peltier-Koch F, Bloch F, Petite JP, Camilleri JP. Methods in laboratory investigation: Morphometric study of colonic biopsies: A new method of estimating inflammatory diseases. *Lab Invest.* 1989;60:847-51.
- Weston AP, Biddle WL, Bahatia PS, Miner Jr PB. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1590-5.
- O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2000;12:449-57.
- Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;123:1972-9.
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;122:1778-83.
- Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut.* 2004;53:1096-101.
- Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in

- diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci.* 2003;18:204–10.
32. 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.
 33. 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.
 34. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2008;57:468–73.
 35. Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;122:2078–80.
 36. Ohman L, Isaksson S, Lundgren A, Simren M, Sjoval H. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:980–6.
 37. 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.
 38. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132:913–20.
 39. Campbell E, Richards M, Foley S, Foster PG, McLeod R, Roberts CW, et al. Markers of inflammation in IBS: Increased permeability and cytokine production in diarrhoea-predominant subgroups. *Gastroenterology.* 2006;130(Supl 2):51.
 40. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurlay G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541–51.
 41. Kristjansson G, Venge P, Wanders A, Loof L, Hallgren R. Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: Studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut.* 2004;53:1806–12.
 42. Ung KA, Ringström G, Abrahamsson H, et al. Detection of inflammatory markers in stools from patients with irritable bowel syndrome and collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:54–9.
 43. Silberer H, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, et al. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Lab.* 2005;51:117–26.
 44. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47:804–11.
 45. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology.* 2003;125:1651–9.
 46. Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2003;52:523–6.
 47. Mearin F, Perello A, Balboa A, Perona M, Sans M, Salas A, et al. Pathogenic mechanisms of postinfectious functional gastrointestinal disorders: Results 3 years after gastroenteritis. *Am J Gastroenterol* (en prensa).
 48. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003;124:1662–71.
 49. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: Evidence for an inflammatory component? *Gut.* 2003;52:91–3.
 50. 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.
 51. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, Collins SM, Marshall JS, Walters SJ, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhea. *Lancet.* 1996;347:150–3.
 52. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999;44:400–6.