

REVISIÓN CIENTÍFICA

Revisión narrativa: Perfiles inmunológicos presentes en la enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome del intestino irritable

Núñez Chía, O¹

RESUMEN

Existen actualmente dos grandes patologías que representan importantes afecciones digestivas, bajo la forma dicotómica de la macro y microinflamación del intestino, en las que factores inmunopatológicos participan en su génesis y cronicidad; éstas son: la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y el Síndrome del Intestino Irritable (SII). Con esta revisión se propone definir los perfiles inmunológicos implícitos en la patogenia de dichas enfermedades con miras hacia el planteamiento de nuevas alternativas terapéuticas. Se incluyó información médica y científica de referencia nacional e internacional, de publicaciones en su mayoría recientes, en un pool inicial en el que se descartó datos fútiles o en desuso, en relación con el objetivo principal de este estudio. Se obtuvo que el perfil que predomina en la EII es de tipo CD4+Th1 y CD4+Th17 para el fenotipo de enfermedad de Crohn y CD4+Th2 para la colitis ulcerosa, mientras que para el SII sobresale el perfil CD4+Th1, aunque la información sobre este último resulta muy variada. Es evidente la ausencia de estudios sobre este tema en Venezuela e inclusive destaca la poca comparación que existe entre estas dos patologías dentro del marco de la inmunología en el resto del mundo.

Palabras clave: colitis ulcerosa, colon irritable, enfermedad de Crohn, inmunología.

Narrative review: Immunological profiles present in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome

There are currently two major pathologies that represent important digestive disorders, under the dichotomous form of intestinal macro and microinflammation, in which immunopathological factors participate in their genesis and chronicity; these are: Inflammatory Bowel Disease (IBD) and Irritable Bowel Syndrome (IBS). It's proposed to define immunological profiles implicit in these diseases pathogenesis, looking towards to the proposal of new therapeutic alternatives. Medical and scientific information of national and international reference, mostly recent publications, was included in an initial pool, in which futile or disused data were discarded in relation to the main objective of this study. Also, it was obtained that predominate profile in IBD is CD4+Th1 and CD4+Th17 for Crohn's disease and CD4+Th2 for ulcerative colitis, while for IBS, the CD4+Th1 profile stands out, although latter information is very varied. It is evident the absence of studies over this subject in Venezuela and even highlights the little comparison between these pathologies within the immunology framework in the rest of the world.

Keywords: Crohn's disease, immunology, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis.



1. Estudiante de pregrado de la Escuela de Medicina "José María Vargas", Universidad Central de Venezuela.

Av. Miguel Otero Silva, quinta Maryetta, urbanización Sebucán, Caracas, Venezuela.
E-mail: oscareduardo1996@hotmail.com

Recibido: 12 de enero 2019.
Aceptado: 12 de octubre 2019.
Publicado: %XY a Ufnc 2020.

Para citar este artículo/For reference this article:

Núñez O. Revisión narrativa: Perfiles inmunológicos presentes en la enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome del intestino irritable. Acta Cient Estud. 2020 a Ufnc %13(1):7-17" 8]gdcblV'Y'Yb. actacientificaestudiantil.com.ve/vol-13-num-1-2020-a2/

ISSN 2542-3428
Copyright 2020 por SOCIEM-UCV
Todos los derechos Reservados.

Se considera a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) como un trastorno inmunitario crónico del intestino cuyas principales manifestaciones son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). En aislados casos, se instala una forma intermedia denominada colitis indeterminada, cuyo diagnóstico es clínico-patológico. En la EII, destaca la alta incidencia en pacientes jóvenes particularmente en países nórdicos, con una tendencia creciente en países como Japón, Corea del Sur, Singapur, el norte de la India y Latinoamérica [1, 2]. Por su parte, la enfermedad de Crohn puede afectar de forma segmentaria y transmural a cualquier porción del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, y sus lesiones se caracterizan por la presencia de granulomas no caseificantes. En cambio, la colitis ulcerosa solo afecta la mucosa del recto y del colon de manera difusa y continua con una extensión variable [1, 3, 4]. Asimismo, no existen datos clínicos, histológicos ni morfológicos que sean por sí solos diagnósticos de EC o de CU, por ello es indispensable una anamnesis detallada y la integración holística de todos los hallazgos. Sin embargo, la EC cursa normalmente con diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y enfermedad perianal, mientras que la CU usualmente se manifiesta con un cuadro sintomático que puede contemplar diarrea, rectorragia, tenesmo rectal, dolor abdominal tipo cólico, proctitis, evacuaciones mucopurulentas, dolor al defecar e incontinencia fecal [1-5].

En otro sentido, el Síndrome del Intestino Irritable (SII) constituye el desorden funcional del intestino más común encontrado por los gastroenterólogos y es una de las patologías más frecuentes en la práctica médica, de hecho, el número de personas que la padecen puede superar el 10% de la población mundial, cursando con una prevalencia del 16,8% en Venezuela [6-9]. Esta patología se ha descrito como un trastorno digestivo funcional con oscilaciones en los hábitos intestinales, acompañadas con dolor abdominal crónico y recurrente sin evidencia de daño orgánico estructural o bioquímico de base y con un examen físico

normal, considerándose como un trastorno de etiología multifactorial [8-11]. A este respecto, existen subtipos de la enfermedad, clasificadas en: SII con predominio de diarrea (SII-D), SII con predominio de estreñimiento (SII-E) y SII con patrón mixto (SII-M) [7]. El diagnóstico del SII se establece siguiendo los criterios clínicos de Roma IV (publicados en mayo de 2016), que incluyen dolor abdominal recurrente al menos 1 día a la semana en los últimos 3 meses asociado a dos o más de los siguientes criterios: a) relacionado con la defecación; b) cambios en la frecuencia de las evacuaciones; c) cambios en la forma (aparición) de las evacuaciones [12-14]. Existe también, el denominado SII post-infeccioso (SII-PI) que se ha asociado con infecciones bacterianas intestinales que lo preceden [10].

En la presente revisión, se plantea la siguiente interrogante: ¿se han descrito perfiles inmunológicos para la EII y el SII? Con base en lo anterior, se establece la hipótesis que en efecto existen propuestas en la literatura de dichos perfiles, y se realiza una revisión narrativa de la literatura médica y científica sobre la EII y el SII, observados a través del prisma de la inmunología básica y clínica, con la finalidad de:

- a) Dilucidar la inmunopatogenia presente en ambas enfermedades.
- b) Sugerir o proporcionar orientación sobre alternativas terapéuticas en el futuro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Durante la recopilación de la información contemplada en esta revisión, se realizó el estudio y análisis de publicaciones relacionadas sobre el tema, publicadas desde el año 1996 hasta el 2017 en libros y revistas especializadas, tanto en idioma inglés como en español, a través de buscadores electrónicos como Google Académico, utilizando las palabras claves: inmunología enfermedad inflamatoria intestinal, inmunología síndrome del intestino irritable, enfermedad Crohn, colitis

ulcerosa, inmunopatogenia, patogenia, colon irritable; accediendo a plataformas digitales (como PubMed, Elsevier, por ejemplo) y a su vez a revistas médicas y científicas reconocidas (entre ellas GEN, Gut), así como a libros digitales. También se consultaron bibliografías en bibliotecas públicas. Se consideró como criterios de inclusión: a) información publicada en fuentes reconocidas y aceptadas internacionalmente; y b) relación directa con las patologías investigadas y el tema a tratar. Como criterios de exclusión se tomó: a) estudios no concluyentes, fútiles o de procedencia y metodología cuestionable. El diagrama de flujo del proceso de revisión e inclusión de publicaciones se anexa en la Figura 1.

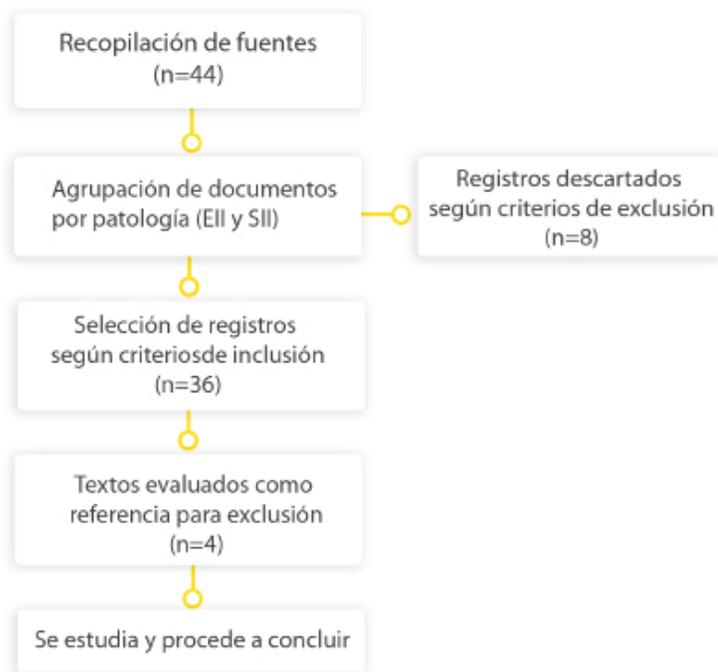


Fig. 1. Diagrama de flujo

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Re-porting Items for Systematic Reviews and Me-ta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med [Internet]. 2009;6(7):e1000097. Doi:10.1371/journal.pmed1000097

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS GENERALES

Inmunidad innata y adquirida. Dicotomía de la respuesta inmune.

En términos generales, es importante destacar que la respuesta inmune se divide en dos vertientes, la inmunidad innata y la adquirida. La primera está constituida por barreras físicas (como las membranas mucosas y sus uniones estrechas), moleculares (como sustancias solubles antimicrobianas, por ejemplo, el sistema del complemento) y celulares (como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales) que constituyen la primera línea de defensa del organismo al propiciar una reacción primaria inespecífica frente a diversos antígenos presentes en las membranas y paredes celulares de microorganismos infecciosos. Por su parte, la adquirida representa una respuesta inmune específica, que conduce hacia la diferenciación, proliferación y activación de linfocitos T y B [15]. Para la comprensión de la inmunidad del intestino, se enfatizará en la inmunidad adaptativa, resaltando solo aquellos elementos de la inmunidad innata que sean relevantes.

Perfiles de linfocitos T.

Se puede afirmar que existen diversos perfiles inmunitarios caracterizados por el subtipo linfocitario que predomina, como linfocitos T efectores con fenotipo CD4+, CD8+, además de natural killer (NK), CD4+ CD25+ (reguladores), $\gamma\delta$ y células T natural killer NKT [15–17]. A su vez, los linfocitos T CD4+ vírgenes (CD4+Th0) se pueden diferenciar en distintas subpoblaciones de linfocitos T CD4+: Th1, Th2, Th17 y T reguladores; esto depende del antígeno presentado y el microambiente inmunitario circundante. Los linfocitos T CD4+ Th1 y Th2 muestran un antagonismo representado por

la regulación negativa recíproca mediada por sus citoquinas.

Otro aspecto fundamental es la presencia de linfocitos T reguladores, estas células son capaces de suprimir la activación de linfocitos T autorreactivos de una forma independiente del antígeno (proporcionando protección contra enfermedades autoinmunes), mediante contacto celular directo o a través de secreción de citoquinas inmunosupresoras [15, 17, 18].

Las citoquinas secretadas por cada una de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y sus interacciones, se describen en la Figura 2, que muestra la dinámica entre estos linajes y el microambiente donde se desarrollan.

Inmunidad de la mucosa intestinal.

La mucosa intestinal, representa el área anatómica del cuerpo humano de mayor contacto con antígenos externos, los cuales provienen de la microbiota intestinal y de los alimentos ingeridos en la dieta, contando con unos 400 m² de interacción antigénica [19]. Dicha estimulación antigénica conlleva a la infiltración de células mononucleares a lo largo de la mucosa intestinal, que pueden desarrollar un estado de inflamación fisiológica continua que debe ser capaz de discriminar de manera muy precisa, con una altísima especificidad, los antígenos patógenos de los inocuos (como de los alimentos y de las bacterias comensales), logrando así atacar activamente a los primeros y tolerar a los segundos para alcanzar una correcta simbiosis.

Una falla en este mecanismo de reconocimiento y exclusión antigénica se traduciría en una cascada inflamatoria inminente contra el mismo tejido intestinal [19, 20]. Es importante destacar que la microbiota (microorganismos comensales) forma parte del microambiente efector inmune del intestino, encontrándose en número de 10¹² organismos por mililitro de contenido colónico; se sabe, por ejemplo, que en ciertas enfermedades inflamatorias del intestino, como la enfermedad de Crohn, existe una respuesta inmunitaria frente a la microbiota

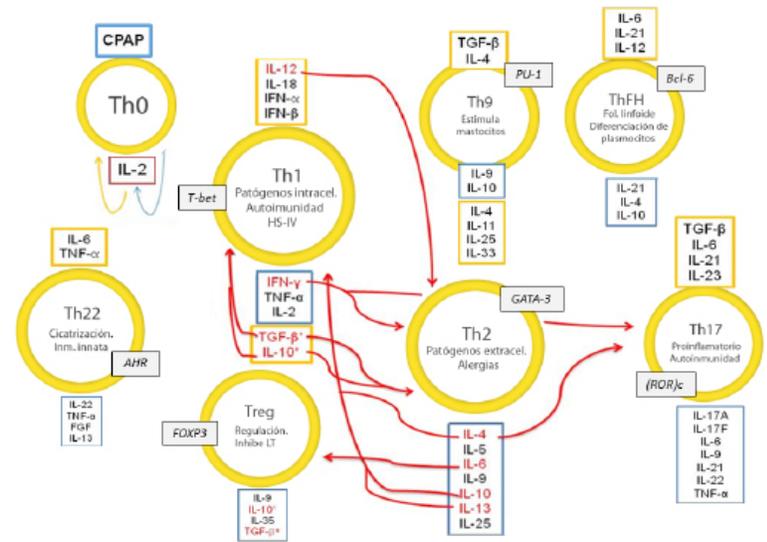


Fig. 2. Subpoblaciones de linfocitos T CD4+ CPAP: célula presentadora de antígenos profesional; círculo amarillo: linfocitos; citoquinas en cuadro amarillo: inductoras; citoquinas en cuadro azul: secretadas; rectángulos ovalados grises: factores de transcripción; citoquinas y flechas rojas: inhibición; rectángulo rojo: acción autocrina; citoquinas con asterisco: la inhibición la ejercen principalmente las citoquinas secretadas, no las inductoras.

Fuente: autor. [15–18, 22]

intestinal [21].

Para la comprensión de esta inmunidad, es importante reconocer los componentes celulares y humorales que constituyen el tejido linfocítico asociado al intestino (GALT), el cual pertenece a su vez al tejido linfocítico asociado a las mucosas (MALT) [22].

Desde el punto de vista funcional, este tejido se divide en dos áreas, una aferente o inductora (MALT-O) y otra eferente o efectora (MALT-D). La primera está constituida por: a) epitelio asociado a los folículos, representado por la barrera epitelial con sus estrechas uniones intercelulares dadas por los enterocitos y colonocitos, los cuales pueden expresar moléculas MHC-I no clásico y MHC-II, de manera que no solo participan en la inmunidad innata, sino que pueden ser células presentadoras de antígenos generadoras de respuestas inmunitarias adquiridas, y células M las cuales poseen micropliegues o bolsillos que contienen linfocitos T, B y macrófagos;

b) corona o zona domo, constituida por macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y T; c) folículos linfoides que convergen en placas de Peyer (formados por más de 100 folículos) a nivel del intestino delgado, constituidos por un centro germinal rico en linfocitos B IgA⁺ (inmunoglobulina importante en la inmunidad intestinal), y una zona oscura periférica rica en linfocitos TCD4⁺, TCD8⁺, B IgM⁺ e IgD⁺, células dendríticas foliculares, macrófagos, y zonas interfoliculares de linfocitos TCD8⁺ con células dendríticas interdigitantes. La segunda, está formada por el compartimiento linfocitario intraepitelial (linfocitos TCD8⁺ en su mayoría) y el compartimiento linfocitario de la lámina propia (linfocitos TCD4⁺, principalmente) [20–22]. Asimismo, existen otros elementos como células polimorfonucleares, células de Paneth, citoquinas, α y β defensinas, enzimas líticas y otras moléculas [19, 20, 23–25]

Por otro lado, a nivel de la placa de Peyer, las células dendríticas (CD) localizadas en los sitios inductores (zonas donde se produce el encuentro con el antígeno), presentan prolongaciones citoplasmáticas que tienen contacto directo con la luz intestinal y reciben los antígenos (provenientes de la

microbiota o de patógenos intestinales) que han sufrido transcitosis desde las células M y los presentan a los linfocitos subyacentes en los sitios efectores, los cuales se diferencian en los diferentes perfiles fenotípicos y funcionales. Adicional a ello, participan células como neutrófilos y macrófagos en la inmunidad circundante. Ilustrando todo lo precedente, se muestra el esquema general de la inmunidad celular de la mucosa intestinal con su microambiente humoral elemental en la Figura 3 [23].

En cuanto a la circulación de las células inmunitarias hacia el intestino, los linfocitos T naive y B circulan en el torrente sanguíneo y entran en los ganglios linfáticos mesentéricos y placas de Peyer a través de vénulas endoteliales altas (HEV), gracias a las quimiocinas CCL21 y CCL19 que se unen al receptor CCR7. En las placas de Peyer, también participa la unión de MAdCAM-1 (molécula de adhesión) presente en las HEV con la L-selectina de linfocitos T naive. Por su lado, CXCL13 (quimiocina) producida por los linfocitos B de los folículos, se une al receptor CXCR5 y participa en el reclutamiento de células B vírgenes hacia las placas de Peyer y folículos linfoides aislados del intestino [21].

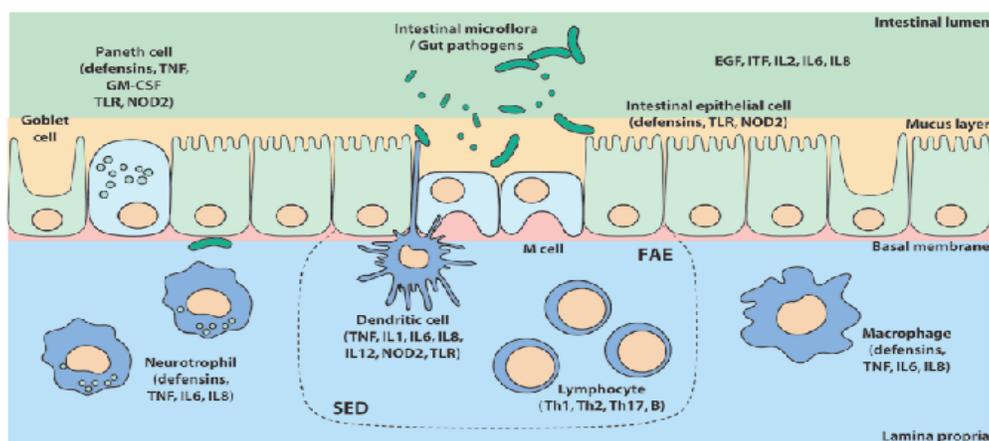


Fig. 3. Inmunidad celular de la mucosa intestinal.

SED: placa de Peyer; FAE: epitelio asociado al folículo linfoide; goblet cell: célula caliciforme.

Fuente: Tomado de: Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself* [Internet]. 2010;1(4):299–309.

Haciendo mención aparte, se representa en la Figura 4 el rol protector y pro-inflamatorio de las subpoblaciones celulares en los casos de tolerancia e inflamación de la mucosa intestinal frente a los antígenos luminales, respectivamente. En el primer escenario, posterior a la presentación antigénica, el linfocito T se diferencia en linfocito T regulador o sufre anergia o apoptosis. En cambio, cuando ocurre una lesión epitelial, el linfocito T naíve se diferencia al subtipo Th1 o Th2 ocasionando inflamación y daño tisular [20].

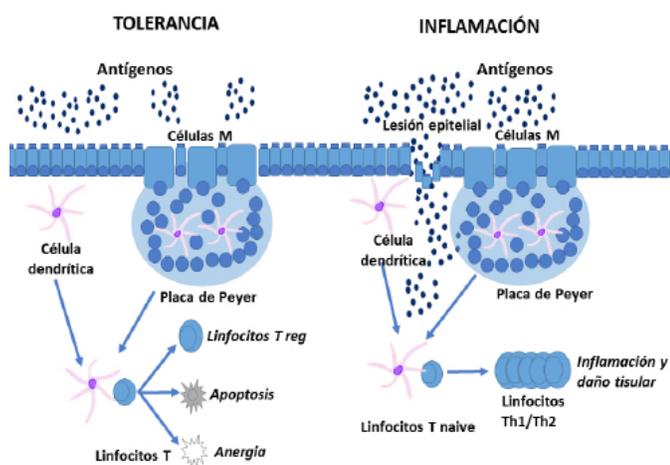


Fig. 4. Papel del GALT en la tolerancia y los procesos inflamatorios. Fuente: Fantini FC, Fina D, Pallone F. Inmunología de las enfermedades inflamatorias intestinales. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3° ed. España: Arán Ediciones; 2007. p. 81–102.

INMUNOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

PERFILES INMUNOLÓGICOS DESCRITOS

Se sugiere que en la EII existe una predisposición genética a desarrollar un estado inapropiado de reactividad por parte de la inmunidad innata hacia antígenos intestinales, asociado a defectos en la

regulación de la respuesta inmunitaria que conducen a la activación de linfocitos T CD4+ en la lámina propia de la mucosa intestinal, desencadenando una cascada de procesos que inicialmente se expande por la producción de mediadores inflamatorios (citoquinas como IL-12, TNF- α , IL-6 e IL-17) [1]. Como evidencia de lo anterior, está bien descrito que el perfil linfocitario predominante en la EC es de tipo Th1, caracterizado por la producción de citoquinas como IL-2, IL-12, TNF- α e IFN- γ , mientras que en la CU predomina una respuesta celular de tipo Th2, con la consecuente secreción de IL-5, IL-13 y TGF- β [23].

Siguiendo este orden de ideas, las células dendríticas de la mucosa intestinal en la EII, presentan un estado de hiperreactividad que induce una respuesta inadecuada de linfocitos T CD4+, CD8+, NK y NKT, mientras que diezma la diferenciación de linfocitos T reguladores. Es conveniente acotar que la disminución de linfocitos T reguladores conlleva a una ruptura de la tolerancia periférica hacia los antígenos luminales, lo cual se traduce en un estado inflamatorio perpetuado [23]. Asimismo, los linfocitos CD4+Th17, productores de IL-6 e IL-17 (citoquinas altamente proinflamatorias) parecen estar fuertemente vinculados con el desarrollo de EII, especialmente con la EC [26]. Adicionalmente, se ha encontrado altos niveles de IL-23 e IL-17 en el tejido intestinal de pacientes con EC, y se cree que la IL-21 participa en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria persistente en la EC, y su expresión es dependiente de IL-12 e independiente del IFN- γ [20, 23, 26, 27].

Por otra parte, se ha demostrado que la IL-13, producida por células NKT, cumple un papel crucial en la patogenia de la CU, en la que se desarrolla una respuesta tipo Th2 atípica con producción disminuida de IL-4. Asimismo, al cuantificar las citoquinas producidas por las células mononucleares de la lámina propia de la mucosa intestinal de pacientes con CU, se evidenciaron concentraciones elevadas de

IL-5 e IL-13 (que pertenecen también al perfil Th2) y bajas de IFN- γ , hecho que concuerda con el perfil celular NKT que produce IL-13 y además ejerce un efecto citotóxico sobre las células epiteliales del intestino en la colitis ulcerosa [20]. Una vez que se establece el perfil Th2, estos linfocitos secretan citoquinas que activan plasmocitos productores de inmunoglobulinas y autoanticuerpos resultantes de la reactividad inmunitaria cruzada entre la actividad alterada de la microbiota intestinal y algunos antígenos propios durante la ruptura de la tolerancia inmunológica, como el pANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos con patrón de fluorescencia perinuclear) y anti-tropomiosina [20]. En la Figura 5 se esquematiza al unísono la respuesta inmunológica involucrada en la patogenia de la EC y la CU, respectivamente, donde en la primera se ha evidenciado el papel protagónico de los linfocitos CD4+Th1 y Th17 con secreción de citoquinas como IL-12, IL-18, IL-23, IFN- γ , TNF- α , IL-6, e IL-17 y posterior activación de macrófagos; en la segunda, el rol esencial lo cumplen linfocitos CD4+Th2 y NKT, con secreción de citoquinas como IL-4, IL-13 y la activación de linfocitos B productores de autoanticuerpos como anti-tropomiosina [20].

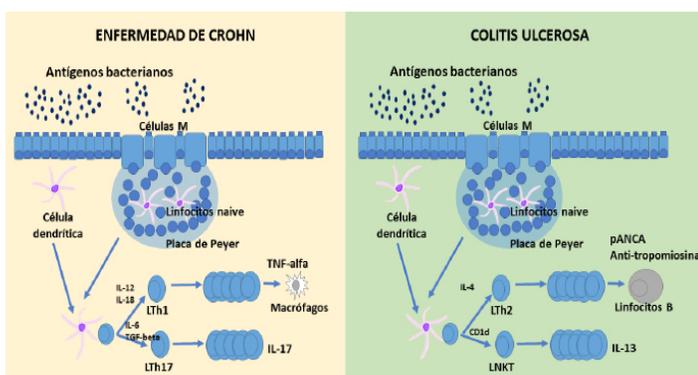


Fig. 5. Inmunopatogenia de EC y CU Modificado de: Fantini FC, Fina D, Pallone F. Inmunología de las enfermedades inflamatorias intestinales. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3° ed. España: Arán Ediciones; 2007.

Haciendo referencia a la EC, debe señalarse el papel protagónico de la IL-12, producida también por las células dendríticas activadas, que está conformada por un heterodímero constituido por p40 y p35, por lo que se relaciona estrechamente con la IL-23 al poseer la misma subunidad p40, y que además se encuentra en niveles muy elevados en la EC [20].

También se ha demostrado que la linfopoyetina tímica estromal (TSLP), que participa en el mantenimiento del perfil Th2, se expresa deficientemente en las células epiteliales intestinales de pacientes con EC [27]. Otra citoquina implicada en la inmunopatogénesis de la EC es la IL-18, una molécula que también se encuentra elevada en los pacientes que padecen esta enfermedad; es secretada por los macrófagos y las células epiteliales e induce la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos CD4+ Th1 [20]. Haciendo mención aparte, se cree que esta última citoquina (IFN- γ) induce la expresión aberrante de MHC-II sobre los linfocitos T en la EII [28]. A modo de síntesis, en la Figura 6 se presentan los perfiles de citoquinas que predominan en la patogenia de la EII.

Se debe mencionar que en la normalidad, los linfocitos T de la lámina propia de la mucosa intestinal expresan Fas, una molécula de superficie que pertenece a la superfamilia de proteínas del TNF- α , que participa en la apoptosis de estas células. Llama la atención que por el contrario, las células T de los pacientes con EC, son resistentes a la apoptosis mediada por Fas, lo cual parece estar relacionado con una expresión elevada de la molécula antiapoptótica Bcl-2 [20]. Por último, según un estudio reciente, existe una sobreexpresión de la molécula BAFF (B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family) en la EII, la cual está vinculada con procesos de autoinmunidad [29].

Respuesta inmune innata			Respuesta inmune adaptativa		
Citocina	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa	Citocina	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
IL-1beta	I	I	IL-5	N	I
IL-6	I	I	IL-13	N	I
IL-8	I	I	IL-17	I	N
IL-12	I	N	IL-21	I	N
IL18	I	I	IFN-gamma	I	N
IL-23	I	N	TL1-alfa	I	?
IL-27	I	N			
TNF-alfa	I	I			
Light	I	I			
TL1-alfa	I	?			

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; IFN: interferón; I: aumentado, N:normal.

Fig. 6. Perfiles de citoquinas en la EII
Fuente: Tomado de: Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2008;14(3):390–400.

INMUNOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE.

PERFILES INMUNOLÓGICOS DESCRITOS

Algunos sujetos con SII muestran signos de inflamación mínima de la mucosa intestinal (adicional a la fisiológica), debido a la presencia de infiltrados micro-inflamatorios de linfocitos y mastocitos activados junto con una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias en dicho tejido [10]. Desde el punto de vista celular, se ha observado que los linfocitos intraepiteliales y CD3+ de la lámina propia del intestino en personas con SII duplicaban a los del grupo control. Asimismo, se ha evidenciado un aumento inespecífico del número de leucocitos en la lámina propia [12]. Como evidencia de lo anterior, en la Figura 7 se muestra en una biopsia de un paciente con SII (A, C) y en una biopsia intestinal normal (B, D) la presencia de los marcadores CD3+ (presente en los linfocitos T) y c-kit (receptor de mastocitos) mediante técnicas de inmunohistoquímica,

notándose el contraste cuantitativo de estos grupos celulares marcados entre ambos casos.

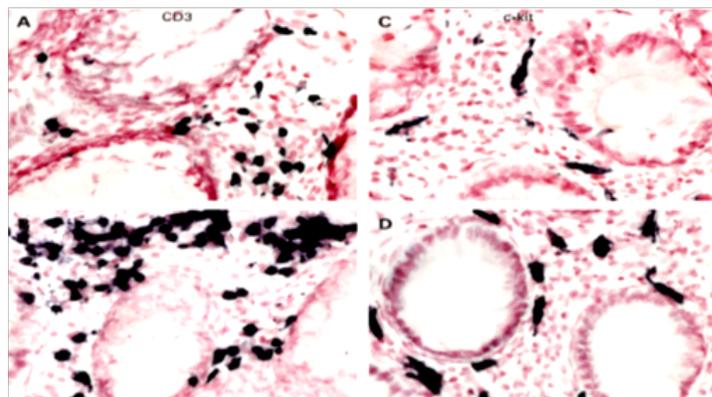


Fig. 7. Infiltración linfocitaria y mastocitosis tisular en el SII. En negro se aprecian los marcadores CD3 (A, B) y c-kit (C, D). Fuente: Tomado de: Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters J, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. Gut [Internet]. 2008;57(7):923–9.

En cuanto a la inmunidad humoral, se ha encontrado que la producción in vitro de IL-12 es mayor en personas con SII que en controles sanos, independientemente del subtipo clínico de este desorden. De hecho, existen importantes evidencias de que la producción de IL-5 e IL-13 por parte de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, antiCD28 o lipopolisacáridos, está aumentada [9, 12]. Según ciertos estudios, como uno publicado en el 2012 por Chang y col. [30], en el cual en 45 pacientes con SII encontraron que existen varias citoquinas elevadas en el suero de estos sujetos, tales como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- α ; y en el año 2014, Darkoh y col. [31] hallaron valores aumentados de las quimiocinas MCP-1 y MIP-1 β (relacionadas con la migración de leucocitos en el proceso inflamatorio) tanto en el suero como en las heces de 60 sujetos con SII. Por otro lado, se ha demostrado que la producción de IL-10 (citoquina inmunorreguladora) está disminuida en relación con las proinflamatorias como IL-12 en más del 50% de los casos

estudiados con SII [12]. Más aún, un estudio inmunogenético demostró que ciertos pacientes con SII presentaban frecuencias disminuidas del genotipo de producción elevada de IL-10 (en la posición -1082) en comparación con personas sanas [8]. Es posible que la predisposición genética a producir bajos niveles de citoquinas antiinflamatorias como las mencionadas, pueda comprometer el desarrollo de una respuesta inflamatoria regulada de manera inapropiada [32, 33].

Por otro lado, el estrés psicológico de estos pacientes intensifica la liberación de citoquinas proinflamatorias, las cuales a su vez aumentan la permeabilidad intestinal [10]. Otro estudio, realizado en 144 pacientes con SII por Bennet y col. [34], en el año 2016, demostró que los niveles séricos de IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IFN- γ , y TNF- α varían mucho más en estos individuos que en el grupo control, donde las concentraciones séricas de IL-6 e IL-8 tienden a estar aumentados, mientras que los niveles de IFN- γ tienden a estar disminuidos. Asimismo, se ha encontrado que la expresión de mRNA para IL-10 y FOXP3+ en la mucosa intestinal suele estar disminuida en estos pacientes. Es destacable que en circunstancias en las que ocurre un crecimiento bacteriano exacerbado en estos pacientes los niveles séricos de IL-10 disminuyen significativamente en relación con aquellos individuos que padecen la misma patología pero que no presentan dicho crecimiento disbiótico [35]. También, se han registrado niveles disminuidos de IL-10 y elevados de IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β en la circulación sistémica de pacientes con SII, mientras que en la mucosa intestinal se han encontrado valores disminuidos de IL-10 y aumentados de IL-8, acompañados de un alto número de mastocitos y linfocitos T CD3+ [36]. Por otra parte, en los pacientes con SII-PI, se ha descrito que tras padecer gastroenteritis infecciosa, estos individuos desarrollaron SII (SII-PI) y a los tres meses presentaron una mayor expresión de IL-1 β (citoquina proinflamatoria y relacionada con

procesos de autoinmunidad mediadas por inflamomas) en relación con los controles sanos [12].

Por último, resulta necesario acotar que además de los criterios de Roma existe un test reconocido recientemente para el diagnóstico de SII, que se basa en la detección de anticuerpos anti "cytolethal distending toxin B" (CdtB) en sangre mediante la técnica de ELISA. Tal descubrimiento se basa en el potencial de inducción de autoinmunidad de esta toxina (presente en alimentos contaminados con *Campylobacter jejuni* y *Escherichia coli*) que resulta en la producción de anticuerpos antivinculina, sirviendo en el diagnóstico de SII con predominio de diarrea o con patrón mixto, teniendo una especificidad del 90% y sensibilidad del 40% [13].

LIMITACIONES

Con la realización de esta revisión, se evidenció la ausencia de estudios sobre los perfiles inmunológicos de la EII y el SII en Venezuela, la falta de investigaciones concluyentes especialmente acerca de la inmunopatogenia del SII, e inclusive destaca la poca comparación que existe entre estas dos patologías en el resto del mundo.

CONCLUSIONES

A modo de síntesis, luego de revisar la literatura disponible hasta el año 2017, se puede concluir que el perfil linfocitario predominante en la EII parece ser de tipo CD4+Th1 y CD4+Th17 para la EC y CD4+Th2 para la CU (con la participación de células NKT), apreciándose componentes de autoinmunidad posiblemente implicados en su inmunopatogénesis. En el caso del SII se ha descrito un perfil de citoquinas menos consistente con una respuesta de linfocitos T específica, sin embargo, pareciera predominar el perfil CD4+Th1 proinflamatorio, aunque la producción de citoquinas resulta ser muy variable. En este síndrome, también puede

considerarse la presencia de mecanismos de autoinmunidad relacionadas con su génesis y mantenimiento. Con base en tales evidencias, se recomienda seguir investigando sobre la inmunopatogenia de estas enfermedades con miras a encontrar nuevos blancos terapéuticos de mayor efectividad.

Referencias bibliográficas

- Friedman S, Blumberg R. Enfermedad Intestinal Inflamatoria. En: Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18° ed. New York: Mc Graw Hill; 2012.
- Thoreson R, Cullen JJ. Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión. Clin Quir Norteam. 2007; 3: 575-85.
- Domènech E, Mañosa M. Clínica y criterios diagnósticos de la enfermedad de Crohn. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3° ed. España: Arán Ediciones; 2007. p. 333-43.
- Sans M, Correa I. Criterios diagnósticos y clínica de la colitis ulcerosa. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3° ed. España: Arán Ediciones; 2007. p. 253-63.
- Salomón R. Enfermedad inflamatoria del intestino: colitis ulcerativa. Gac Méd Caracas [Internet]. 2007;115(3):183-202. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_ext&pid=S0367-47622007000300002.
- Veitia G, Pernalet B, Cachima L, Manuitt J, La Cruz M, Da Farias A, et al. Prevalencia del síndrome intestino irritable en la población adulta venezolana. GEN [Internet]. 2013;67(3):139-44. Acta Cient Estud. 2016; 11(1) 10
- Núñez Chía, O. www.actacientificaestudiantil.com.ve Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0016-35032013000300004&script=sci_arttext&tlng=pt.
- Tooth D, Garsed K, Singh G, Marciani L, Lam C, Fordham I, et al. Characterisation of faecal protease activity in irritable bowel syndrome with diarrhoea: origin and effect of gut transit. Gut [Internet]. 2014;63(5):753-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911555>.
- Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? Gut [Internet]. 2002;51(Suppl 1):i41-i4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077063>.
- Chira A, Dumitrascu DL. Serum biomarkers for Irritable bowel syndrome. Clujul Medical [Internet]. 2015;88(3):258-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26609254>.
- Chung O. Síndrome de colon irritable. En: Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 18° ed. New York: Mc Graw Hill; 2012.
- Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, Damiao A, Francisconi C, Frugone L, et al. Un consenso latinoamericano sobre el síndrome del intestino irritable. Gastroenterol Hepatol. [Internet]. 2004;27(5):325-43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-14-articulo-unconsenso-latinoamericano-sobre-el-S0210570503704701>.
- Mearin F, Perelló A, Balboa A. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a connection? Gastroenterol Hepatol. [Internet]. 2009;32(5):364. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442413>.
- Pimentel, M. Update on Irritable Bowel Syndrome Diagnostics and Therapeutics. Gastroenterol Hepatol (NY) [Internet]. 2016;12(7):442-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969781/>.
- IBS Impact [Internet]. EEUU: IBS Impact; 2015 [actualizado may, 2016; citado 13 ago 2016]. Disponible en: <http://ibsim pact.com/ibs/>.
- Kindt T, Goldsy R, Osborne B. Inmunología de Kuby. 6° ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
- Rojas W, Gómez LM. Órganos linfoides y ontogenia de los linfocitos. En: Rojas W, Aristizabal B, Anaya JM, Cano LE, Gómez LM, Lopera D, editores. Inmunología de Rojas. 16° ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. p. 124-38.
- Rojas W, Lopera D. Linfocitos T e inmunidad celular. En: Rojas W, Aristizabal B, Anaya JM, Cano LE, Gómez LM, Lopera D, editores. Inmunología de Rojas. 16° ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. p. 139-52.
- Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. Inmunología. Fundamentos. 11° ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- Guarner F. Bacterias intestinales. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3° ed. España: Arán Ediciones; 2007. p. 75-80.
- Fantini FC, Fina D, Pallone F. Inmunología de las enfermedades inflamatorias intestinales. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3° ed. España: Arán Ediciones; 2007. p. 81-102.
- Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9° ed. EEUU: Garland Science; 2017. p. 493-532.
- Mora de Orta S, Corado J. Inmunología actual. 1° ed. Venezuela: Alfa; 2003. p. 257-70.
- Matricon J, Barnich N, Ardid D.

- Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself* [Internet]. 2010;1(4):299–309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487504>.
24. Rojas W. Inmunidad organoespecífica. En: Rojas W, Aristizabal B, Anaya JM, Cano LE, Gómez LM, Lopera D, editores. *Inmunología de Rojas*. 16° ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. p. 176–98.
25. Ross M, Pawlina W. *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6° ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
26. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008;14(3):390–400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18200661>.
27. Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev Med Chile* [Internet]. 2008;136(3):367–75. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_ext&pid=S0034-98872008000300014.
28. Gayo A, Mozo L, Gutierrez C. Citoquinas inmunopotenciadoras e inmunosupresoras en autoinmunidad. Madrid: Real Academia Española de Farmacia; 1996.
29. Zhang P, Liu X, Guo A, Xiong J, Fu Y, Zou K. B Cell-Activating Factor as a New Potential Marker in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2016;61(9):2608–18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056038>.
30. Chang L, Adeyemo M, Karagiannides I, Videlock EJ, Bowe C, Shih W, et al. Serum and colonic mucosal immune markers in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012;107(2):262–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158028>.
31. Darkoh C, Comer L, Zewdie G, Harold S, Snyder N, Dupont HL. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(3):e93144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667736>.
32. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters J, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* [Internet]. 2008;57(7):923–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252749>.
33. Gonsalkorale W, Perrey C, Pravica V, Whorwell P, Hutchinson I. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* [Internet]. 2003;52(1):91–3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773523/>.
34. Bennet SM, Polster A, Törnblom 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* [Internet]. 2016;111(8):1165–76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272011>.
35. Chu H, Fox M, Zheng X, Deng Y, Long Y, Huang Z, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2016;2016:3230859. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Acta Cient Estud>. 2016; 11(1) 11
- Núñez Chía, O www.actacientificaestudiantil.com.ve
pubmed/27379166.
36. Martín-Viñas JJ, Quigley EM. Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators. *J Dig Dis* [Internet]. 2016;17(9):572–81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27426409>.