

SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE POST INFECCION

Teresa Castillo Rosales*

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) se caracteriza por dolor o discomfórt intestinal y alteración del hábito defecatorio (trastornos en la frecuencia, en la forma de las heces y en la expulsión de las mismas). La heterogeneidad clínica ha llevado a clasificarla en subgrupos de acuerdo a la homogeneidad de los síntomas: SII y constipación, SII y diarrea y SII mixta, alternancia de diarrea y estreñimiento.

Varios factores patogénicos se han postulado para explicar su presentación, siendo los principales alteraciones en la función motora, incremento de la percepción de estímulos en la pared intestinal y factores psicosociales. Otros factores adicionales identificados son la poca habilidad para eliminar gases, lo que permite que el aire se acumule y provoque discomfórt; la activación anormal de ciertas regiones cerebrales post estimulación rectal que sugiere una alteración en el proceso de las señales aferentes; y una infección gastrointestinal. Cobra cuerpo la creciente evidencia que la inflamación y la activación inmune son mecanismos patogénicos por lo menos en un subgrupo de pacientes con SII.

La observación de que en algunos pacientes los síntomas de intestino irritable podrían seguir a un episodio de gastroenteritis aguda viene de estudios epidemiológicos (1 - 8). Existe incluso reportes similares sobre incidencia en lugares geográficamente distintos y de diferente estilo cultural como China, Reino Unido y Norte América (9).

Se ha reconocido entonces a la infección bacteriana como causa importante de SII (10), acuñándose el término de Síndrome de Intestino Irritable Post Infección (SII-PI) y acontece entre el 6 a 17% de la población que padece de Síndrome de Intestino Irritable.

FISIOPATOGENIA

Existen numerosos estudios que tratan de explicar la patogenia de este cuadro. Barbara G (11), en estudios realizados en ratones, demuestra que la activación de COX-2 en células de la muscular externa contribuye a la hipercontractibilidad que persiste después de la infección.

Estudios en humanos y animales apoyan el concepto de que la inflamación puede alterar los reflejos gastrointestinales y activar el sistema visceral sensorial, aún cuando la respuesta inflamatoria sea mínima y confinada a la mucosa. Así, la interacción anormal neuro inmune puede contribuir a alterar la fisiología gastrointestinal y la hipersensibilidad que caracterizan al SII (12).

Gwee (13) demostró que los pacientes con SII-PI muestran una mayor expresión de IL-1beta mRNA (citoquina pro inflamatoria) durante y después de la infección, comparada con individuos que no desarrollan SII. Estos

pacientes son más susceptibles al estímulo inflamatorio y la inflamación puede jugar un rol en la patogénesis del SII-PI. La IL 1 inhibe la absorción de sodio y agua y, por tanto, podría contribuir a la persistencia de la diarrea. La IL 1 es también un potente hiperalgésico que puede ser responsable de la hipersensibilidad rectal a la estimulación con balón, observada en pacientes con SII.

Spiller (14) encontró en pacientes con SII-PI, que se atienden ambulatoriamente, incremento de células inflamatorias crónicas y elevación significativa de células enterocromafines en la mucosa rectal, en comparación con el grupo no infeccioso.

Otros autores han encontrado incremento del número de linfocitos T en la mucosa colo rectal de pacientes con SII, indicando persistencia de la respuesta inmune. Spiller (15), por estudios experimentales sugiere que el SII-PI, está asociado con incrementos modestos en la mucosa de linfocitos T y células enteroendocrinas conteniendo serotonina, lo que permite una salida excesiva de la misma desde la mucosa.

Los hallazgos histopatológicos comunes incluyen incremento de células enteroendocrinas, presencia de linfocitos CD3 y mastocitos en la pared muscular del colon, salida de sustancias pro inflamatorias e incremento de células inflamatorias en terminaciones nerviosas intestinales (7).

Parry (16), en biopsia intestinal de pacientes con SII-PI, detecta inflamación de bajo grado combinada con marcadores de inflamación intestinal, como la calprotectina fecal (proteína de leucocitos fecales), lo que los diferencia del SII en general e indica fuertemente que la inflamación persistente después de infección aguda puede ser importante en la patogénesis del SII-PI.

La inflamación persistente podría ser el resultado de un desbalance de citoquinas que regulan la respuesta inflamatoria. Se conoce que la elaboración de citoquinas está bajo control genético. Gonsalkorale WM (17), en un grupo no seleccionado de pacientes con SII, sugiere que puede existir un subgrupo de pacientes que pueden estar genéticamente predispuestos a producir bajas cantidades de Interleukina 10 (rol protector). La predisposición genética a producir bajas cantidades de citoquinas podría significar que el control de la respuesta inflamatoria puede estar comprometido en algunas personas y podría explicar como la infección gastrointestinal permite la continuidad de los síntomas. Es posible que el proceso antiinflamatorio se perpetúe por falla en la regulación a una inadecuada respuesta a las citoquinas anti inflamatorias.

Del estudio de O'Mahony (18), se rescata los mecanismos inmunes en SII. La respuesta de las células T está determinada por el balance entre la IL10/IL12 en la mucosa intestinal. La IL 10 limita la respuesta inmune y minimiza el daño colateral en la mucosa inhibiendo la secreción

* Doctora en Medicina. Especialista en Gastroenterología. Profesora de Medicina de la Facultad de Medicina de la UNMSM

del factor alfa de necrosis tumoral, IL 6 e interferón gama. Inhibe también la función de la célula que presenta antígeno, por inhibición del MHC II (Complejo mayor de histocompatibilidad Clase II) y la expresión B7, e incrementa la activación de las células T y la producción de IL 12.

Wang LH y col.(19) reportan que la disentería bacilar es causa de SII-PI y postulan que el sistema nervioso y el inmune juegan un rol importante en la patogénesis. Los autores sugieren que los mastocitos podrían ser los posibles candidatos que conectan la respuesta local inmune al sistema neuro hormonal durante la infección intestinal aguda. La idea de que el SII-PI resulta de una respuesta inflamatoria incrementada es apoyada por la observación de que la expresión de IL-1B mRNA en mucosa intestinal está significativamente elevada en SII-PI. El incremento de mastocitos, la alteración y la salida de mediadores (IL-1B mRNA) probablemente reflejen incremento de la respuesta inmune a inflamación previa. La IL-1B puede alterar la función fisiológica, como provocar diarrea, vía su efecto inhibitorio sobre el transporte intestinal de agua, electrolitos y pequeñas partículas. También es un potente hiperalgésico que puede ser el causante de la hipersensibilidad a la estimulación rectal en SII. En el presente estudio, los autores demuestran también que los pacientes con SII (SSI-PI y no PI) tienen una más alta densidad de fibras nerviosas coloreadas positivamente (tales como la enolasa específica neuronal NSE, sustancia P, 5HT), estrechamente relacionadas a los mastocitos, comparados con los controles. Sin embargo, también observaron incremento de mastocitos y de expresión de fibras nerviosas, tanto en pacientes con SII-PI como no PI. Los autores no han encontrado explicación a éste hallazgo.

La articulación entre los mastocitos/células inmunes y nervios entéricos es importante porque provee el requerimiento estructural para una interacción dinámica entre las células inmunes y las nerviosas, forma integrada de regulación inmune-neural sobre la función intestinal en SII.

Los estudios experimentales que han evaluado las interacciones entre el sistema inmunitario y la motilidad del aparato digestivo sirven de base para explicar la fisiopatología.

Las citoquinas de los mastocitos pueden alterar neuronas entéricas, músculo liso, o ambos para inducir dismotilidad.

La disfunción gastrointestinal persistente con énfasis en las capas musculares más profundas se mantiene por mediadores inflamatorios locales que incluyen prostaglandinas sustancia P y serotonina.

Chadwick VS (20), en biopsias de colon de pacientes con criterios de Roma para SII, demostró la implicancia del sistema inmune de la mucosa en la patogénesis.

La patogénesis del SII-PI es atractiva porque, siendo el SII de naturaleza heterogénea, los pacientes con SSI-PI tienen una agresión inicial uniforme y un patrón clínico más homogéneo.

CUADRO CLINICO:

Los individuos con SII-PI son un subgrupo clínico distinto caracterizado por diarrea, menos componente psiquiátrico e incremento de células enterocromafines que contienen serotonina, comparado con aquellos que solo tienen SII (21). Estos pacientes probablemente no pueden regu-

lar eficientemente el trastorno ante el estímulo inflamatorio inicial. La evidencia inicial sugiere la existencia de cambios en la microflora intestinal, metabolismo de la serotonina y una contribución genética (22).

Neal, en 1997 (23), identificó algunos factores de riesgo para éste síndrome, como son la duración prolongada del episodio diarreico agudo, el sexo femenino y la aparición en gente joven.

Pan, en China (24), revela que la disentería es factor de riesgo para el desarrollo de intestino irritable (Odds ratio 3.00 $p < 0.001$). Así mismo, Ji S (25) reporta que la gastroenteritis bacteriana es factor de riesgo para SII y la duración de la diarrea, como índice de severidad al inicio de la enfermedad, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de SII-PI.

Otras anomalías detectadas incluyen aceleración del tránsito intestinal, cambios en la motilidad ano rectal y en la complacencia rectal, mala absorción de sales biliares, incremento de la permeabilidad intestinal, incremento de células enterocromafines, de linfocitos epiteliales y de linfocitos en la lámina propia (14).

PRONOSTICO:

Neal (26), en un interesante estudio epidemiológico de pacientes con SII, en el que incluye pacientes con SII-PI, encontró que después de 6 años de seguimiento cerca del 50% superaron el cuadro clínico.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable bowel syndrome. *Quart J Med* 1962;31:307-322
- 2- McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome-post salmonella infection. *J Infect* 1994;29:1-3
- 3- Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhea. *Lancet* 1996;347:150-153
- 4- Gorard D, Maxwell P, Mendall M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms after bacterial gastroenteritis. Bowel symptoms vary over time *BMJ* 1997; 314(7098):1902
- 5- García Rodríguez LA, Ruigómez A: Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999; 318 (7183):565-566
- 6- Wang L. Intestinal infection and irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* Feb 2002; 41(2): 90-3
- 7- Gómez Escudero O. Post infectious irritable bowel syndrome. A review based on current evidence. *Rev Gastroenterol Mex* Jan-Mar 2003;68(1): 55-61
- 8- Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, et al. Post diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol* Set 2004; 99(9):1774-1778
- 9- Collins SM and Barbara G. East meets West: infections, nerves, and mast cells in the irritable bowel syndrome. *GUT* 2004; 53:1068-1069
- 10- Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *British Medical Bulletin* 2005;72(1):15-29
- 11- Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, et al. Role of immunological factors and ciclooxigenasa 2 in persistent post infective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001; 120(7):1729-1736
- 12- Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *GUT* 2002 Jul; 51 Suppl 1: i41-4
- 13- Gwee KA, Collins SM, Read NW, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *GUT* April 2003 ;52(4):523-526
- 14- Spiller RC, Jenkis D, Thornlev JP, 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* Dec 2000;47(6):804-811

15- Spiller RC. Post infectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003 May;124(6):1662-71

16- Parry S, Forgocs I. Intestinal infection and irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jan;17(1):5-9

17- Gonsalkerale WM; Perry C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component?. *GUT* Jan 2003 ;52(1):91-93

18- O'Mahony Liam, Mc Carthy Jane, Kelly Peter, Hurley George. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* March 2005; 128(3):541-550

19- Wang LH, Fang XC and Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *GUT* Aug 2004; 53(8):1096-1101

20- Chadwick Vinton S, Chen Wangwue, Shu Dairu, Paulus Barbara, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* Jun 2002;122(7):1778-1783

21- Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological and histological features of post infective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003 Jul;98(7):1578-83

22- Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jul; 20 Suppl 2: 1-9

23- Neal KR, Hebden J, Spiller R: Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314(7083): 779-782

24- Pan GZ, Lu SC, Ke MY et al: Epidemiologic study of the irritable bowel syndrome in Beijing. Stratified randomized study by cluster sampling. *Chinese Med J* 2000; 113:35-9

25- Ji S, Park N, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Mar;20(3):381-6

26- Neal KR, Barker L and Spiller RC. Prognosis in post infective irritable bowel syndrome: a six years follow up study. *GUT* Sep 2002;51(3):410-413

