

TRABAJOS ORIGINALES

# Hipótesis inmune del síndrome del intestino irritable. Primera parte: papel de los linfocitos y mastocitos

M. Ortiz Lucas<sup>1</sup>, P. Saz Peiró<sup>1</sup>, J. J. Sebastián Domingo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza. <sup>2</sup>Servicio de Digestivo. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

## RESUMEN

**Objetivo:** Revisar la evidencia disponible sobre el papel de los linfocitos T y mastocitos en la etiopatogenia del Síndrome del Intestino Irritable, de las vías biliares.

**Métodos:** Recuperación bibliográfica en PubMed incluyendo los términos "Irritable Bowel Syndrome", "Immune System", "T-Lymphocytes" y "Mast Cells".

**Resultados:** Se recuperaron 25 estudios casos-control y un ensayo clínico aleatorizado. A nivel sanguíneo destaca el aumento de células T activadas destinadas a migrar al intestino en estos pacientes. En la mucosa intestinal se describe un patrón elevado de linfocitos T, aunque los resultados de los estudios son en ocasiones contradictorios, y un aumento claro de mastocitos (y de su actividad) entre el íleon terminal y colon descendente

**Conclusiones:** La heterogeneidad de criterios diagnósticos y de métodos de experimentación podría explicar algunas de las diferencias en los resultados que se encuentran en las investigaciones seleccionadas. Existen indicios que conducen a pensar que existe una "inflamación intestinal de bajo grado" en estos pacientes, y se ha relacionado el aumento de linfocitos T y de mastocitos con trastornos encontrados en el SII como la comunicación entre el intestino y el sistema nervioso, el aumento de la permeabilidad intestinal y los cambios en la microbiota.

**Palabras clave:** Síndrome del Intestino Irritable. Sistema inmune. Linfocitos T. Mastocitos. Psiconeuroinmunología. Revisión sistemática.

## ABSTRACT

**Objective:** To review the available evidence on the role of T-lymphocytes and mast cells in the etiopathogenesis of Irritable Bowel Syndrome.

**Methods:** Bibliographic retrieval on PubMed including the terms "Irritable Bowel Syndrome", "Immune System", "T-Lymphocytes" and "Mast Cells".

**Results:** Twenty-five case-control studies and one randomized controlled trial were retrieved. Noteworthy in the blood is the increase in activated T cells destined to migrate to the bowel in these patients. A high frequency of T-lymphocytes is described in the intestinal mucosa, although the study findings are, at times, contradictory. An evident increase in mast cells (and in their activity) between the terminal ileum and descending colon is also observed.

**Conclusions:** The heterogeneity of diagnostic criteria and experimentation methods could account for some of the differences in the results found in the selected research. There are indications that give reason to believe these patients have "low-grade intestinal inflammation", and the increase in T-lymphocytes and mast cells has been associated with disorders found in IBS such as the communication between the intestine and the nervous system, the increase in intestinal permeability and changes in the microbiota.

**Key words:** Irritable bowel syndrome. Immune system, T-lymphocytes. Mast cells. Psychoneuroimmunology. Systematic review.

---

Ortiz Lucas M, Saz Peiró P, Sebastián Domingo JJ. Hipótesis inmune del síndrome del intestino irritable. Primera parte: papel de los linfocitos y mastocitos. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 637-647.

---

Recibido: 22-02-10.  
Aceptado: 07-04-10.

Correspondencia: María Ortiz Lucas. Medicina Preventiva. Facultad de Medicina – Aulario B. C/ Domingo Miral s/n. E-mail: mariaortizlucas@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

En abril de 2009, un grupo de médicos especialistas del Hospital Royo Villanova, de Zaragoza, creamos el "Grupo de Investigación en Trastornos Funcionales Digestivos y Psicoinmunología", dentro del Mapa de Investigación Biomédica del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Nuestro objetivo es investigar las relaciones existentes entre los trastornos funcionales digestivos (TFD), en particular el síndrome del intestino irritable (SII), y la Psiconeuroinmunología (PNI).

Antes de poner en marcha nuestras líneas de investigación, hemos llevado a cabo una serie de revisiones sistemáticas basadas en la evidencia (RSBE). La primera de ellas sobre la probable hipótesis inmune del SII, cuyos resultados se ponen de manifiesto en este artículo y el siguiente.

El SII es un trastorno funcional del intestino delgado y grueso que se caracteriza por dolor/malestar abdominal, meteorismo con distensión abdominal y alteración en las evacuaciones intestinales con predominio de diarrea, estreñimiento o alternancia de estos signos, los cuales no pueden ser explicados por una anomalía estructural o bioquímica (1). Se estima que alrededor de un 3% de las consultas de Atención Primaria y de un 16% a un 25% de las consultas de gastroenterología son debidas a esta afección (2).

Se desconocen su etiopatogenia y mecanismo fisiopatológico. Se han propuesto varios factores patogénicos responsables del SII, como factores genéticos y ambientales (3), alteraciones de la motilidad digestiva (4), hipersensibilidad visceral (5), mecanismos inflamatorios y postinfecciosos (6), morbilidad psicológica (7), abuso físico y sexual (8) y sobrecrecimiento bacteriano (9), entre otros. Sin embargo, ninguno de ellos parece que explique de forma clara los verdaderos mecanismos que desencadenan el síndrome. Las teorías más recientes apuntan que las posibles interacciones entre todos los factores implicados en el SII (psicología, hipersensibilidad visceral, inmunología, sistema inmunológico intestinal, microbiota y probióticos) podrían entenderse y explicarse desde el ámbito de la PNI (10).

La PNI es un campo científico interdisciplinar que se dedica al estudio e investigación de los mecanismos de interacción y comunicación entre el cerebro (mente/conducta) y los sistemas responsables del mantenimiento homeostático del organismo, los sistemas nervioso (central y autónomo), inmunológico y neuroendocrino, así como sus implicaciones clínicas (11).

Dentro de este contexto, el objetivo de esta revisión sistemática (RS) es evaluar las evidencias disponibles sobre el papel del sistema inmune en la etiopatogenia del SII.

## MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)), en diciembre de 2009. En la estrategia de búsqueda se utilizaron los términos MeSH "Irritable Bowel Syndrome", "Immune System", "T-Lymphocytes" y "Mast Cells". La búsqueda no se restringió a ningún tipo de investigación específica puesto que nuestro objetivo, estudiar la etiopatogenia de la enfermedad, hacía necesario recoger no solamente ensayos clínicos, sino también estudios observacionales (12,13).

En la RS se incluyeron los estudios que cumplían los siguientes criterios y límites: estudiar un grupo de pacientes con SII en relación a un grupo control (GC) y/o a

otras patologías; hacer referencia a la etiopatogenia del SII desde el punto de vista de una probable hipótesis inmune; estudios realizados en humanos, y artículos publicados en español o inglés. Se excluyeron aquellos artículos en los que no se encontraba ninguna relación con dicha probable hipótesis y aquellos realizados en animales.

Se obtuvo el artículo a texto completo si, tras leer el título y/o resumen, indicaba que podría cumplir los criterios de selección. Una vez leído el texto completo del artículo se decidía si se elegía o no para su evaluación final.

La calidad metodológica de los artículos se evaluó siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane. No obstante, aquellas están dirigidas a evaluar la validez de los estudios clínicos y no se pueden aplicar de la misma forma en los estudios observacionales (13). El objetivo al evaluar la calidad metodológica no era dar una valoración global del grado de validez o no del estudio sino que se pudieran conocer, de una manera objetiva, los aspectos metodológicos más destacables en los estudios recuperados.

Para el análisis de los resultados se tuvo en cuenta si la determinación de los componentes inmunes se realizaba mediante examen de sangre y/o biopsia, diferenciándose la zona del intestino donde se realizó aquella y, de forma secundaria, siempre y cuando fuera posible, se analizó si existían diferencias entre los distintos subtipos de SII (diarrea [D], estreñimiento [E], alternante [A]), o entre la forma de instauración de la enfermedad (post infecciosa [PI], no PI).

## RESULTADOS

Se recuperaron un total de 26 artículos válidos relacionados con la probable hipótesis inmune del SII. Uno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (14) y los 25 restantes, casos-controles (15-39). El ECA es de una gran validez metodológica, aunque no hace referencia a la representatividad de la muestra (14).

En todos los artículos se estudió el perfil inmune de los pacientes mediante la realización de un análisis de sangre (15,25,28,30,31,38,39) y/o con la toma de una biopsia de una o más partes del intestino (14,16-24,26-37,39). El diagnóstico de SII se hizo siguiendo los Criterios de Roma I (14,18,19,22), Roma II (20,21,23-26,28-32, 34,35,37-39) o Roma III (33,36), excepto uno que utilizó los Criterios de Roma junto con los de Manning (27). En los dos estudios del año 1993 se emplearon los criterios de Manning (16) y los síntomas clínicos (15). Dos estudios utilizaron los criterios de Roma pero no fue posible saber cuál de ellos (17,27).

Los investigadores siguieron distintos criterios a la hora de estudiar el SII. Unos estudios seleccionaron todos los pacientes con SII sin tener en cuenta el subtipo de los mismos (15,25,27,38). Otros, diferenciaban en-

tre pacientes con SII-PI y pacientes con SII-no PI (14,18,21-23,28,31) y, los últimos, diferenciaban a los pacientes según el predominio de la sintomatología (14,16,17, 19-22,24,26,28-37,39). A pesar de diferenciar entre los diferentes subtipos de patología, en la mayoría de los estudios, el tamaño de la muestra no era suficiente para establecer diferencias significativas en el perfil inmune entre los subgrupos. Tres estudios seleccionaron exclusivamente a pacientes con SII-PI (14,18,22) –uno de los cuales eligió, a su vez, a pacientes con SII post disentérico (18)–, un estudio a pacientes con SII-no PI (33) y cuatro estudios a pacientes con SII-D (20,29,30,32). Las características principales de los artículos recuperados se especifican en la tabla I.

## Linfocitos

Los linfocitos son los responsables de la respuesta inmune específica. Éstos se diferencian en linfocitos B, que producen anticuerpos y son los responsables de la respuesta de anticuerpos frente al antígeno, y en linfocitos T, responsables de la respuesta inmune mediada por células y de otras funciones de cooperación para que se desarrollen todas las formas de respuesta inmune. Morfológicamente los linfocitos son indistinguibles, por lo que se emplean los marcadores de inmunoglobulinas de membrana (mIg) para diferenciar los linfocitos B y el receptor antigénico de las células T (TCR)-CD3 para los linfocitos T. Además, existe un elevado número de antígenos de dife-

**Tabla I. Características de los estudios recuperados**

<i>Estudio, año (referencia)</i>	<i>Criterio diagnóstico y tipo de SII Participantes: número, género, edad</i>	<i>Intervención y medición de los resultados</i>
Swiatkowski, 1993 (15)	Síntomas clínicos (hábito intestinal anormal y dolor abdominal) y hallazgos físicos y de laboratorio negativos. SII: 74 (M: 51, EM: 44)	GC: 15 (M: 9, EM: 39) Análisis de sangre. Número de linfocitos y de linfocitos T. Zung Depression Self-Rating Scale.
Weston, 1993 (16)	Criterios Manning SII: 20 (M: 16, EM: 43 DE15); SII con dolor: 19, de los cuales: SII-D: 10, SII-E: 4, SII-A: 3, Otros: 2, SII con dolor infrecuente: 1	GC: 15 (M: 3, EM: 59 DE12) 2 biopsias del íleon terminal. MC.
O'Sullivan, 2000 (17)	Criterios Roma SII: 14 (M: 12, EM: 42 DE11); SII-D: 8, SII-E: 2, SII-A: 4	INE: 3 (M: 1, EM: 49 DE11) CU: 4 (M: 1, EM: 42 DE17) GC: 7 (M: 5, EM: 44 DE8) Biopsia por duplicado del ciego, colon ascendente y descendente y del recto. Células plasmáticas, Linfocitos, Eosinófilos, Neutrófilos, Macrófagos, MC. BDQ.
Spiller, 2000 (18)	Criterios Roma I PD-SII: 10 (M: 6, EM: 44)	EC: 21 (M: 13, EM: 50) GC: 12 (M: 9, EM: 58) Biopsia rectal: PD-SII: 8-48 meses después del episodio inicial, EC: tras el diagnóstico y 6 y 12 semanas después. Células enteroendocrinas, MC, Linfocitos CD3, CD4 y CD8, Linfo IE, Macrófagos (CD68) de la lámina propia, Calprotectina de la lámina propia, permeabilidad intestinal: ratio lactulosa/manitol. Bowel Symptom Questionnaire, SF-36, Adverse life event questionnaire.
Chadwick, 2002 (19)	Criterios Roma I SII-HN: 38 (M: 31, EM: 40.5) SII-IM: 31 (M: 22, EM: 50.5) SII-D: 55%, SII-E: 14%, SII-A: 31%	CL: 8 (M: 7, EM: 58) GC: 28 (M: 16, EM: 51) Biopsia por triplicado del colon ascendente, transverso y descendente y del recto. Linfo IE, células CD3+, CD8+, CD25+, HLA-DR, Neutrófilos, MC de la lámina propia, Células NK1.
Park, 2003 (20)	Criterios Roma II SII-D: 14 (M: 8, EM: 47.6 DE3.8)	GC: 14 (M: 8, EM: 48.4 DE3.9) Biopsia del ciego y del recto. MC en fase de degranulación, estado basal o de recuperación. Distancia entre los MC y las fibras nerviosas entéricas: en contacto con el nervio, $\leq 2\mu\text{m}$ , $\geq 2\mu\text{m}$ .

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I. Características de los estudios recuperados (Cont.)**

<i>Estudio, año (referencia)</i>	<i>Criterio diagnóstico y tipo de SII Participantes: número, género, edad</i>	<i>Intervención y medición de los resultados</i>
Dunlop, 2003a (14)	Criterios Roma I GT: 14 (M: 6, EM: 40.1 DE3.0). GC: 15 (M: 9, EM: 38.3 DE2.8). SII-PI-D: 22, SII-PI-C: 2, SII-PI-A: 5	Ensayo clínico: Se realizó una evaluación inicial y una final 6 semanas más tarde. Las 2 primeras semanas fueron de reclutamiento, las 3 siguientes de tratamiento y la última sin tratamiento. GT: 30 mg al día de prednisolona en el desayuno durante 3 semanas. GC: placebo. Biopsia rectal. EC, Linfocitos T de la lámina propia. Gastrointestinal Symptom Rating Scale, IBSQoL, Modified Talley Bowel Symptom, HADS, Global score of well being.
Dunlop, 2003b (21)	Criterios Roma II SII-PI: 23 (M: 13, EM: 38.1 DE2.6); SII-PI-D: 16, SII-PI-C: 2, SII-PI-A: 6 SII-no PI: 52 (M: 40, EM: 40.3 DE1.9); SII-no PI-D: 22, SII-no PI-C: 17, SII-no PI-A: 13	GC: 36 (M: 19, EM: 45.3 DE3.3) Biopsia rectal. Duración de los síntomas, días por semana de dolor, días por semana de heces blandas, días por semana de heces duras, urgencia. CE, Linfocitos T de la lámina propia, Linfo IE, MC. HADS.
Dunlop, 2003c (22)	Criterios Roma I Pacientes que habían tenido 3 meses antes infección por campylobacter. Se excluyó los que ya tenían SII antes de la well being. infección: SII-PI: 30; SII-D: 68%, SII-E: 4%, SII-A: 28%	GC: 28 Los que no desarrollaron SII-PI tras la infección. GS: 34 Biopsia rectal. CE, Linfocitos T de la lámina propia, MC de la lámina propia, Linfo IE. Gastrointestinal Symptom Rating Scale, IBSQoL, Modified Talley Bowel Symptom, HADS, Global score of
Wang, 2004 (23)	Criterios Roma II SII: 56 (M: 31, EM: 43.3); SII-PI: 27, SII-no PI: 29	GC: 12 (M: 7, EM: 43.4) Biopsia de la mucosa del íleon terminal y de la unión rectosigmoide. Expresión del mRNA de la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-1ra (receptor antagonista). MC, Fibras nerviosas: NSE (Enolasa Específica de la Neuro- na), SP, 5-HT, CGRP (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina).
Barbara, 2004 (24)	Criterios Roma II SII: 44 (M: 31, EM: 40.1); SII-D: 22, SII-E: 22	GC: 22 (M: 12, EM: 32.5) 4 biopsias del colon descendente proximal. MC, Liberación de triptasa e histamina. BDQ.
Elsenbruch, 2004 (25)	Criterios Roma II SII: 14 (M: 14, EM: 47.7 DE3.6)	GC: 14 (M: 14, EM: 40.0 DE2.6) Los pacientes ingerían en ayunas de alimento y agua 500 ml de Fresubin (solución nutricional líquida estandarizada de 500 Kcal con sabor a chocolate) en un plazo de 10 min. Se tomaron los datos basales y después de la ingesta de Fresubin se completaron 4 periodos postprandiales, el primero duró 15 minutos y el resto 30. Se extrajo sangre después de cada periodo. Linfocitos CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, Células NK (Linfocitos CD3-CD16+CD56+), Células B (Linfocitos CD3-CD20+), Monocitos (leucocitos CD14+), Granulocitos, producción in Vitro de FNT- $\alpha$ e IL-6, Norepinefrina, Cortisol, Prolactina. Tensión arterial, frecuencia cardiaca. Cuestionario de síntomas gastrointestinales, STAI, SCL-90-R (Revised Symptom Check List-90).

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I. Características de los estudios recuperados (Cont.)**

<i>Estudio, año (referencia)</i>	<i>Criterio diagnóstico y tipo de SII Participantes: número, género, edad</i>	<i>Intervención y medición de los resultados</i>
Dong, 2004 (26)	Criterios Roma II SII-D: 22 (M: 12, EM: 36) SII-E: 20 (M: 12, EM: 41)	GC: 19 (M: 19, EM: 34) 4 biopsias del íleon terminal, unión ileocecal, colon ascendente y colon sigmoide, Manometría ano-rectal. Test rectal. Umbrales de primera sensación, sensación de defecación, sensación de dolor y compliancia rectal. MC, terminaciones nerviosas de la SP.
Tunc, 2005 (27)	Criterios Roma y Manning SII: 11 (M: 3, EM: 46.4 DE16.5)	EII: 5 (M:1 EM: 41.6 DE9.8) GC:5 (M:2, EM: 50.4 DE18.3) Biopsia del ciego. MC de la mucosa.
Öhman, 2005 (28)	Criterios Roma II SII: 33 (M: 19, EM: 42 DE12); SII-D: 20 (4 de ellos con SII-PI),SII-E: 4 (1 de ellos con SII-PI), SII-A: 9	CU: 23 (M: 10, EM: 42 DE11). Pacientes con CUr y CUa. GC: 15 (M: 7, EM: 53 DE8) 8 Biopsias del colon ascendente y sigmoide, análisis de sangre. Linfocitos de la lámina propia. Linfocitos de la sangre periférica. MAdCAM-1+ (Molécula de Adhesión Celular Adresina de la Mucosa 1), IFN- $\gamma$ , CD4+, CD8+, Int $\beta$ 7, CD45RA.
Park, 2006 (29)	Criterios Roma II SII-D: 18 (M: 8, EM: 42.6)	GC: 15 (M:5, EM: 41.4) 2 biopsias en íleon terminal, colon ascendente y recto. MC de la mucosa, Infiltración de células plasmáticas, Linfocitos, Eosinófilos, Neutrófilos. Cuestionario sobre síntomas intestinales, BDI, STAI.
Guilarte, 2007 (30)	Criterios Roma II SII-D: 20 (M: 14, EM: 32.8 DE7.7) Pacientes no diagnosticados previamente.	GC: 14 (M: 6, EM: 27.9 DE7.8) Biopsia de la mucosa del yeyuno, aspirado intestinal, análisis de sangre. Linfocitos IE, MC, Triptasa luminal del yeyuno y triptasa del suero. Versión española de "Modified Social Readjustment Scale colmes-Rahe", BDI, the Irritable Bowel Severity Scoring System.
Holmén, 2007 (31)	Criterios Roma II SII: 34 (M: 24, EM: 40 DE13); SII-D: 21 (3 de ellos con SII-PI), SII-E: 2 (1 de ellos con SII-PI), SII-A: 11	GC: 26 (M: 13, EM: 53 DE10) Biopsia del colon ascendente y sigmoide, análisis de sangre. Células T CD4+CD25+ reguladoras sanguíneas y de la lámina propia del colon. Niveles de mRNA FOXP3.
Remes-Troche, 2007 (32)	Criterios Roma II SII-D: 10 (M: 9, EM: 43 DE3)	ECe: 12 (M: 7, EM: 45 DE5) SBID: 8 (M: 5, EM: 55 DE4) 5 biopsias de la mucosa de la parte distal del duodeno, aspirado duodenal. Número total de células epiteliales, número total de Linfo IE, Linfo IE $\gamma\delta$ +, CD3-CD7+ y CD45RO+.
Wang, 2007 (33)	Criterios Roma III SII-D: 20 (M: 12, EM: 48.7 DE16.6) SII-E: 18 (M: 9, EM: 41.5 DE15.1)	GC: 20 (M: 11, EM: 39.3 DE19.5) 6 biopsias del íleon terminal, de la parte descendente del duodeno y del final de la parte proximal del yeyuno. CE, 5-HT, MC.
Akbar, 2008 (34)	Criterios Roma II SII: 23 (M: 20, EM: 53); SII-D: 8, SII-E: 8, SII-A: 7.	GC: 22 (M: 15, EM: 64) 4 biopsias de la unión rectosigmoide. MC, CD117, CD3, CD4, TRPV1 (receptor de potencial transitorio V1), SP, PGP9.5 (producto del gen de la proteína 9.5). SF-MPQ (Short Form McGill Pain Questionnaire), BDI, HADS.
Piche, 2008 (35)	Criterios Roma II SII: 50 (M: 41, EM: 53.8 DE12.0); SII-D: 21 (M: 16, EM: 54.5 DE12.2), SII-E: 29 (M: 25, EM: 51.1 DE13.5)	GD: 11 (M: 4, EM: 58.8 DE7.9) GC: 21 (M: 14, EM: 56.5 DE9.5)

*(Continúa en la página siguiente)*

**Tabla I. Características de los estudios recuperados (Cont.)**

<i>Estudio, año (referencia)</i>	<i>Criterio diagnóstico y tipo de SII Participantes: número, género, edad</i>	<i>Intervención y medición de los resultados</i>
Dong, 2004 (26)	Criterios Roma II SII-D: 22 (M: 12, EM: 36) SII-E: 20 (M: 12, EM: 41)	GC: 19 (M: 19, EM: 34) 4 biopsias del íleon terminal, unión ileocecal, colon ascendente y colon sigmoide, Manometría ano-rectal. Test rectal. Umbrales de primera sensación, sensación de defecación, sensación de dolor y compliancia rectal. MC, terminaciones nerviosas de la SP.
Tunc, 2005 (27)	Criterios Roma y Manning SII: 11 (M: 3, EM: 46.4 DE16.5)	EII: 5 (M:1 EM: 41.6 DE9.8) GC:5 (M:2, EM: 50.4 DE18.3) Biopsia del ciego. MC de la mucosa.
Öhman, 2005 (28)	Criterios Roma II SII: 33 (M: 19, EM: 42 DE12); SII-D: 20 (4 de ellos con SII-PI),SII-E: 4 (1 de ellos con SII-PI), SII-A: 9	CU: 23 (M: 10, EM: 42 DE11). Pacientes con CUr y CUa. GC: 15 (M: 7, EM: 53 DE8) 8 Biopsias del colon ascendente y sigmoide, análisis de sangre. Linfocitos de la lámina propia. Linfocitos de la sangre periférica. MAdCAM-1+ (Molécula de Adhesión Celular Adresina de la Mucosa 1), IFN- $\gamma$ , CD4+, CD8+, Int $\beta$ 7, CD45RA.
Park, 2006 (29)	Criterios Roma II SII-D: 18 (M: 8, EM: 42.6)	GC: 15 (M:5, EM: 41.4) 2 biopsias en íleon terminal, colon ascendente y recto. MC de la mucosa, Infiltración de células plasmáticas, Linfocitos, Eosinófilos, Neutrófilos. Cuestionario sobre síntomas intestinales, BDI, STAI.
Guilarte, 2007 (30)	Criterios Roma II SII-D: 20 (M: 14, EM: 32.8 DE7.7) Pacientes no diagnosticados previamente.	GC: 14 (M: 6, EM: 27.9 DE7.8) Biopsia de la mucosa del yeyuno, aspirado intestinal, análisis de sangre. Linfocitos IE, MC, Triptasa luminal del yeyuno y triptasa del suero. Versión española de "Modified Social Readjustment Scale colmes-Rahe", BDI, the Irritable Bowel Severity Scoring System.
Holmén, 2007 (31)	Criterios Roma II SII: 34 (M: 24, EM: 40 DE13); SII-D: 21 (3 de ellos con SII-PI), SII-E: 2 (1 de ellos con SII-PI), SII-A: 11	GC: 26 (M: 13, EM: 53 DE10) Biopsia del colon ascendente y sigmoide, análisis de sangre. Células T CD4+CD25+ reguladoras sanguíneas y de la lámina propia del colon. Niveles de mRNA FOXP3.
Remes-Troche, 2007 (32)	Criterios Roma II SII-D: 10 (M: 9, EM: 43 DE3)	ECe: 12 (M: 7, EM: 45 DE5) SBID: 8 (M: 5, EM: 55 DE4) 5 biopsias de la mucosa de la parte distal del duodeno, aspirado duodenal. Número total de células epiteliales, número total de Linfo IE, Linfo IE $\gamma\delta$ +, CD3-CD7+ y CD45RO+.
Wang, 2007 (33)	Criterios Roma III SII-D: 20 (M: 12, EM: 48.7 DE16.6) SII-E: 18 (M: 9, EM: 41.5 DE15.1)	GC: 20 (M: 11, EM: 39.3 DE19.5) 6 biopsias del íleon terminal, de la parte descendente del duodeno y del final de la parte proximal del yeyuno. CE, 5-HT, MC.
Akbar, 2008 (34)	Criterios Roma II SII: 23 (M: 20, EM: 53); SII-D: 8, SII-E: 8, SII-A: 7.	GC: 22 (M: 15, EM: 64) 4 biopsias de la unión rectosigmoide. MC, CD117, CD3, CD4, TRPV1 (receptor de potencial transitorio V1), SP, PGP9.5 (producto del gen de la proteína 9.5). SF-MPQ (Short Form McGill Pain Questionnaire), BDI, HADS.
Piche, 2008 (35)	Criterios Roma II SII: 50 (M: 41, EM: 53.8 DE12.0); SII-D: 21 (M: 16, EM: 54.5 DE12.2), SII-E: 29 (M: 25, EM: 51.1 DE13.5)	GD: 11 (M: 4, EM: 58.8 DE7.9) GC: 21 (M: 14, EM: 56.5 DE9.5) Biopsias: 4 de cada 10 fueron tomadas en el ciego. En el GD y GC se limitaron al ciego. Número de deposiciones a la semana, severidad del dolor/discomfort abdominal, bienestar abdominal. Celularidad de la lámina propia, Linfo IE, MC, Linfocitos, Plasmocitos, Eosinófilos, Neutrófilos. FIS (Fatigue Impact Scale), BDI.

*(Continúa en la página siguiente)*



**Tabla I. Características de los estudios recuperados (Cont.)**

<i>Estudio, año (referencia)</i>	<i>Criterio diagnóstico y tipo de I/I Participantes: número, género, edad</i>			<i>Intervención y medición de los resultados</i>
Lee, 2008 (36)	Criterios Roma III SII: 42 (M: 25, EM: 47.8 DE11.5) SII-PI: 5 (M: 4, EM: 44.4 DE14.0) SII-no PI: 37 (M: 21, EM: 48.1 DE11.2); SII-D: 17 (M: 8, EM: 49.7 DE12.2), SII-E: 13 (M: 8, EM: 44.2 DE11.3), SII-A: 7 (M: 5, EM: 52.6 DE6.7)			GC: 12 (M: 5, EM: 50.8 DE11.5) 2 biopsias del recto medio. HADS, Cuestionario de síntomas gastrointestinales. CE, MC, Linfocitos T de la lámina propia.
Cremon, 2009 (37)	Criterios Roma II SII: 48 (M: 35, EM: 42.7 DE14.8); SII-D: 27 (M: 16, EM: 43.5 DE13.6), SII-E: 21 (M: 19, EM: 41.6 DE16.4)			CM: 12 (M: 9, EM: 38.9 DE18.0) CUr: 10 (M: 4, EM: 44.6 DE16.6) CUa: 10 (M: 5, EM: 36.9 DE9.9) GC: 24 (M: 15, EM: 32.0 DE14.9) 4 biopsias del colon descendente proximal. Células T CD3, CD4, CD8, Células B CD79, MC. BDQ.
Kindt, 2009 (38)	Criterios Roma II SII: 30 (M: 80%, EM: 37.0)			DF: 23 (M: 83%, EM: 39.0) DPNC: 15 (M: 73%, EM: 51.0) GC: 32 (M: 77%, EM: 30.5) Análisis de sangre. Screening alérgico: Cuestionario validado y RAST: medida de eosinófilos y de anticuerpos IgE específicos. Medida de la producción de citocinas por linfocitos: Células mononucleares de la sangre periférica (PBMC): IL-5, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$ ; Monocitos: FNT- $\alpha$ , IL-10, IL-12; Suero: IL-6, IL-10. Fenotipado inmunológico. Marcadores: CD3, CD5, CD4, CD8, ratio CD4/CD8, CD3+CD25+, CD3+HLADR+, D3+CD11b+, CD3+CD69+, CD3+CD28+, CD3+CD45RA+, CD3+CD45RO+, CD4+CD45RO+, CD4+CD45RA+, CD3+CD45RA+CD45RO+, CD3+CD16+CD56+, CD19, CD19+CD5+, CD3-CD16+CD56+. HADS.
Öhman, 2009 (39)	Criterios Roma II COHORTE A: SII: 74 (M: 52, EM: 34 DE16); SII-D: 26, SII-E: 11, SII-A: 37 GC: 30 (M: 20, EM: 39 DE10)	COHORTE B: SII: 26 (M: 23, EM: 44 DE14); SII-D: 11, SII-E: 6, SII-A: 9 GC: 14 (M: 10, EM: 33 DE9)	COHORTE C: SII: 11 (M: 9, EM: 33 DE9); SII-D: 4, SII-E: 1, SII-A: 6 GC: 10 (M: 7, EM: 41 DE7)	COHORTES A y B: Análisis de sangre. COHORTE C: Biopsias del colon ascendente y sigmoide. Sangre: Fenotipo de células T, células T CD4+ y CD8+, células T CD4+ CD69+ y CD8+ CD69+, células T CD4+Int $\beta$ 7+HLA-DR+ y CD8+Int $\beta$ 7+HLA-DR+, células T CD4+ CD25+ y CD8+ CD25+, células T CD4+ CD26L y CD8+ CD26L, proliferación de células T CD4+ y CD8+. Secreción de IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-10 e IL-1 $\beta$ estimuladas. Biopsia: Proliferación de células T CD4+ y CD8+, proliferación de linfocitos de la lámina propia del colon ascendente y sigmoide. Cuestionario: Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System.

A: Alternante; BDI: Beck's Depression Inventory; BDQ: Bowel Disease Questionnaire; CE: Células enterocromafines; CL: Colitis linfocítica; CM: Colitis microscópica; CU: Colitis ulcerosa; CUa: CU activa; CUr: CU en remisión; D: Diarrea; DE: Desviación estándar; DF: Dispepsia funcional; DPNC: Dolor de pecho no cardiaco; E: Estreñimiento; EC: Enteritis por Campylobacter; ECe: Enfermedad celíaca; EI: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EM: Edad media; FNT: Factor de necrosis tumoral; GC: Grupo control; GD: Grupo de depresión; GS: Grupo de sanos; GT: Grupo de tratamiento; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HN: Histología normal; 5-HT: Serotonina o 5-Hidroxitriptamina; IBSQoL: Irritable Bowel Syndrome Quality of Life questionnaire; IE: Intraepiteliales; IFN: Interferón; IL: Interleukina; IM: inflamación microscópica; INE: Inflamación no específica; Int $\beta$ 7: Integrina  $\beta$ 7; M: Mujeres; MC: Mastocitos; PD: Post disentérico; PI: Post infección; SBID: Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado; SII: Síndrome del Intestino Irritable; SP: Sustancia P; STAI: State-Trait Anxiety Inventory.

renciación de leucocitos humanos, denominados clusters de diferenciación (CD), que permiten la diferenciación y detección de los distintos subtipos de linfocitos (40).

Son muchos los CD descritos, y no es objetivo de esta revisión referirnos a ellos. Sin embargo, se hará referencia a aquellos que se consideren relevantes para la exposición de esta revisión.

Todos los linfocitos T expresan el marcador CD3 y, a su vez, se diferencian en linfocitos T CD4+, denominados linfocitos T colaboradores (linfocitos Th), y linfocitos T CD8+, denominados linfocitos T citotóxicos. Ambos subtipos se diferencian, funcionalmente, por su acción de cooperación en todo tipo de respuesta inmune o por su acción citotóxica que produce la lisis celular, respectivamente. Tanto los linfocitos T CD4+ como los linfocitos T CD8+ expresan la molécula CD45 (interviene en la activación de los linfocitos T a través del receptor (TCR)-CD3) pudiendo expresar, a su vez, la isoforma CD45RA o CD45RO. La primera hace referencia a los linfocitos naive o vírgenes, que no han estado en contacto con el antígeno, y la isoforma CD45RO, a los linfocitos de memoria, que previamente han estado en contacto con aquél (41).

La activación crónica y persistente de los linfocitos Th hace que éstos se diferencien en linfocitos Th1 o linfocitos Th2. No existen marcadores fenotípicos que identifiquen estas células, lo que hace necesario su cultivo in vivo y el análisis de las citocinas que producen para poder diferenciar ambos subtipos (40).

### ***El papel de los linfocitos en el SII***

Muchos estudios han tratado de determinar si existe o no una mayor presencia de linfocitos, o de sus distintos marcadores, que pudieran diferenciar el comportamiento de las distintas poblaciones de linfocitos, en los pacientes con SII.

1. *Linfocitos en sangre*: La integrina  $\beta 7$  es un marcador que se expresa en las células T activadas en los nódulos linfáticos asociados al intestino y que media la migración de los linfocitos T a la mucosa intestinal mediante la unión a su ligando, la Molécula de Adhesión Celular Adresina de la Mucosa 1 (MAdCAM-1+), expresado en las células endoteliales del tracto gastrointestinal (28). HLA-DR es el receptor del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) que se expresa en células T activadas. CD69 es el marcador de superficie celular expresado en una activación de células T reciente. CD25 es la cadena del receptor de la IL-2, que es un indicador de la activación celular. CD62 es el ligando que se expresa en las células vírgenes que circulan alrededor de los nódulos linfáticos (39).

Existen niveles normales de linfocitos totales, linfocitos T, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ en la circulación periférica de los pacientes con SII (15,28,39) y niveles de células T citotóxicas, T colaboradoras y células

B en parámetros normales tras la ingesta (25). Sin embargo, al estudiar los marcadores de los linfocitos T, se ha observado que existe una mayor frecuencia de células T CD4+ y CD8+ en sangre periférica que expresan la integrina  $\beta 7$  (28) que, además, coexpresan HLA-DR. También se describe un aumento de células T que expresan el marcador CD69, pero no de aquellas que expresan CD25 ni CD62L (39).

También se ha encontrado un aumento en los niveles de CD3+CD45RA+CD45RO+ en pacientes en los que la enfermedad había aparecido de forma aguda, con niveles normales en el resto de marcadores estudiados (31, 38,39).

Aparece una correlación negativa moderada entre la frecuencia de células T con elevada expresión de CD25 (cadena  $\alpha$  del receptor de la IL-2, indicador de la activación celular) y la insatisfacción en el hábito intestinal y la severidad de los síntomas, lo que conduce a pensar que los pacientes con síntomas más severos tienen una mayor frecuencia de células T que expresan CD25 (39).

2. *Linfocitos en el intestino*: Se ha encontrado un número de linfocitos intraepiteliales (linfocitos IE) elevado en el colon ascendente, transversal, descendente y en el recto de pacientes con SII, en pacientes menores de 35 años con SII con histología normal –tanto con predominio de diarrea como en la forma alternante– y en los pacientes que tenían una historia de la enfermedad de más de 5 años (19). También se han detectado en mayor número en el recto de los pacientes con SII post disentérico (18) y en el yeyuno de pacientes con SII-D (30). Sin embargo, Dunlop y cols. no encuentran diferencias en el número de linfocitos IE en el recto entre pacientes con SII-PI y SII-no PI y la población sana (21,22), y los niveles de linfocitos IE en el duodeno de pacientes con SII-D eran normales (32). Tampoco se ha objetivado disminución de los linfocitos IE al administrar prednisona o placebo (22).

En la lámina propia (LP) no se encontraron diferencias en la infiltración de linfocitos en el ciego, colon ascendente, colon descendente ni en el recto (17). Sin embargo, Piche y cols. (35) encuentran niveles de linfocitos de la LP elevados en el ciego de los pacientes con SII.

Asimismo, se ha encontrado un número mayor de linfocitos T en la LP del recto tanto en pacientes con SII-PI como en SII-no PI (21,22). Lee y cols. (36) encontraron dicho aumento de linfocitos T en el recto de los pacientes con SII-PI pero no en aquellos con SII-no PI. Al comparar el grupo de pacientes con SII-PI con un GC de individuos que tres meses antes habían tenido una infección por campylobacter, y que no habían desarrollado los síntomas del SII, no se encontraron diferencias en el número de linfocitos T en la LP del recto (22).

En los pacientes con SII-PI se encontró una disminución en el número de linfocitos en la LP del recto tras la administración de un corticosteroide oral, aunque no resultó significativa respecto a la reducción presentada en el GC (14). Cuando se estimularon policlonalmente las



células T del colon se encontró una proliferación menor de linfocitos T de la LP en el grupo con SII, frente al GC, en el colon ascendente pero no en el sigmoide (39).

Se ha descrito un aumento de células CD3+ y CD25+ en la LP del colon ascendente, transverso, descendente y del recto en pacientes con SII, independientemente de si presentan o no algún grado de inflamación microscópica (19,37), así como un aumento de células CD4+ y CD8+ en la LP del colon descendente (37) y de CD8+ en el colon ascendente, pero no en el sigmoide (28). Otros estudios, por el contrario, no han encontrado dicho aumento de células T CD4+ ni CD4+CD25+ en la LP del colon ascendente ni del sigmoide en pacientes con SII, en ninguno de los subgrupos de estos pacientes (28,31). Sin embargo, destaca el hecho de que se ha encontrado una subpoblación de más del 40% de pacientes con SII con una frecuencia igual o superior al 38% de células T CD4+ de la LP, siendo este el mayor ratio encontrado respecto al GC (28).

Los pacientes en los que los síntomas se instauraron de forma gradual tenían más células CD25+ que aquellos en los que la instauración fue aguda. Por otro lado, el número de células CD3+ fue mayor en los pacientes con SII con histología normal y en aquellos con predominio de diarrea o forma alternante que en los que tenían estreñimiento (19).

Los pacientes con SII tenían frecuencias similares de células T CD4+ y CD8+ que expresaban la integrina  $\beta 7$  en la LP que el GC. Los niveles de la MAdCAM-1+ en el colon ascendente y sigmoide fueron mayores en el grupo de pacientes con SII, aunque en el colon sigmoide las diferencias con el GC no fueron significativas (28).

Todos estos resultados, junto con el aumento de células T sanguíneas que expresan la integrina  $\beta 7$ , parecen indicar que los pacientes con SII tienen una frecuencia aumentada de células T circulantes destinadas a migrar al intestino (28).

La mayoría (70-99%) de todas las células T aisladas en la mucosa del colon ascendente y sigmoide tenían un fenotipo de memoria CD45RA-, mientras que la distribución de las células vírgenes colónicas (CD45RA+) en los pacientes con SII no difería respecto a los sujetos sanos (28).

Otros estudios (34) encuentran niveles elevados de células CD3 y normales de células CD4 en estos pacientes.

### Mastocitos en el intestino

En la tabla II se describe el perfil de mastocitos (MC) en el intestino hallado en los pacientes con SII.

En el grupo de pacientes con SII-D, el número de MC en el íleon terminal, colon ascendente y recto fue mayor en el grupo sin hipersensibilidad rectal que en el grupo con hipersensibilidad rectal (29).

En los pacientes con SII se ha observado un aumento de la densidad de fibras nerviosas y de MC –en número y

**Tabla II. Perfil de mastocitos en el intestino de los pacientes con SII**

Parte del intestino	Niveles normales	Aumento
Duodeno	SII-D (33) SII-E (33)	
Yeyuno	SII-D (33) SII-E (33)	SII-D (30)
Íleon terminal		SII (16) SII-D (16,26,29,33) SII-E (26,33) SII-PI (23) SII-no PI (23)
Unión íleo-cecal		SII-D (26) SII-E (26)
Ciego		SII (17,27,35) SII-D (20)
Colon ascendente		SII (17) SII-D (26,29) SII-E (26) SII-IM (19)
Colon transverso		SII-IM (19)
Colon descendente		SII (17,24,37) SII-IM (19)
Colon sigmoide	SII-D (26) SII-E (26)	
Unión rectosigmoide	SII-PI (23) SII-no PI (23)	SII (34)
Recto	SII (17) SII-PI (21,22) SII-no PI (36)	SII (36) SII-D (20,29) SII-PI (36) SII-no PI (21) SII-IM (19)

Entre paréntesis se indica la referencia al estudio. SII: síndrome del intestino irritable; PI: post infeccioso; D: diarrea; E: estreñimiento; A: alternante; IM: inflamación microscópica.

actividad– que rodean a aquéllas. Además, en el subgrupo SII-D, la tasa de activación de dichas células es mayor en la vecindad inmediata de los nervios entéricos que lejos de ellos, sin observarse estas diferencias en el GC. La tasa de degranulación de MC también fue superior.

En este mismo orden de cosas, se encontró una correlación positiva entre la tasa de degranulación de los MC y la proximidad de aquellos a los nervios, y entre la vecindad de los MC a los nervios y la severidad y frecuencia de dolor o disconfort abdominales (20,23,24).

### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Esta revisión proporciona una visión de conjunto de los niveles de linfocitos y MC en los pacientes con SII.

El hecho de que el SII sea un TFD hace difícil establecer un criterio diagnóstico claro. Los estudios revisados han empleado distintos criterios para elegir su población diana, lo que puede explicar las diferencias halladas en

los resultados de los mismos (los criterios Roma II son más amplios e incluyen a pacientes que los Roma I o III excluirían). Otro factor que podría explicar estas diferencias es el empleo de distintas técnicas de laboratorio para la medición de los niveles celulares.

En general, los tamaños muestrales no son grandes y los estudios tampoco realizan el cálculo del tamaño muestral siguiendo criterios estadísticos, lo que no permite llegar a una generalización de los resultados a la población general. Esto también es extensivo a la extrapolación de los resultados en los distintos subgrupos de pacientes con SII (D, E, A, PI, no PI).

El SII es una patología en la que, clásicamente, parecía existir una motilidad y sensibilidad visceral intestinal alteradas, aparentemente sin ninguna alteración orgánica. En la endoscopia, la mucosa intestinal es normal, sin alteraciones macroscópicas. No obstante, parece ser que hay factores celulares que hacen pensar en que existe una "inflamación intestinal de bajo grado" en esta patología.

Además, se añaden otros elementos como la comunicación del intestino con el sistema nervioso, el aumento de la permeabilidad intestinal y los cambios en la microbiota que aparecen en estos pacientes. En todos estos aspectos influye el elevado número de linfocitos T y de MC encontrados en los pacientes con SII.

Los resultados de los estudios demuestran un reclutamiento de linfocitos T hacia el intestino, que viene determinado por un aumento de la expresión de la integrina  $\beta 7$  en los linfocitos T activados sanguíneos y de la molécula MAdCAM-1 en el colon. Esto se corresponde con el hecho de que, a nivel intestinal, presentan niveles elevados de linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+. La mayoría (70-99%) de todas las células T aisladas en la mucosa del colon tienen un fenotipo CD4+CD45RA- (memoria inmunológica).

Los resultados de la variación en el número de linfocitos y MC intestinales determinan que existe un área geográfica de máxima alteración de aquellos entre el íleon terminal y colon descendente, si bien ello no quiere decir que el resto de regiones del intestino no puedan presentar también alteraciones en estos niveles celulares.

Por otro lado, en estos pacientes también se describe un aumento de linfocitos IE en la zona comprendida entre el yeyuno y el colon descendente.

El estudio de los linfocitos LP no permite establecer un patrón de comportamiento particular de estas células en los pacientes con SII. Si bien se observa una alteración de estos linfocitos, no se puede definir claramente el tipo de aquellos, en qué zona del intestino se produce ni establecer una generalización. Se ha sugerido que las alteraciones de los niveles de estos linfocitos podrían conducir a mantener una actividad proinflamatoria subyacente.

Los MC se distribuyen, en elevado número, pegados a las terminaciones nerviosas de la mucosa intestinal en los pacientes con SII. Cuando se produce inflamación, aumenta el número de aquellas y su proximidad a las terminaciones nerviosas, haciéndose casi sináptica.

Es necesario continuar profundizando en las alteracio-

nes celulares encontradas, realizando estudios prospectivos bien diseñados, planificados y dirigidos con este fin. Solo así se podrá llegar a conocer el grado de implicación del sistema inmune en la fisiopatología de esta enfermedad, tan frecuente como desconocida en nuestro medio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989; 2 (2): 92-5.
2. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: Clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(8): 1407-30.
3. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (8): 1311-7.
4. Zárata N, Mearin F. Síndrome del intestino irritable: Alteraciones motoras y correlación clínica. *Med Clin (Barc) –Monografía- 2003; 4: 19-23.*
5. Rey E, Díaz-Rubio M. Alteraciones de la sensibilidad visceral en el síndrome del intestino irritable. *Med Clin (Barc) –Monografía- 2003; 4: 24-6.*
6. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124(6): 1662- 71.
7. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 2): 1-9.
8. Talley NJ, Helgesen S, Zinsmeister AR. Are sexual and physical abuse linked to functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology* 1992; 102: 52.
9. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3503-6.
10. Arebi N, Gurmany S, Bullas D, Hobson A, Stagg A, Kamm M. Review article: The psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome – an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(7): 830-40.
11. Ramos Linares V, Rivero Burón R, Piqueras Rodríguez JA, García López LJ, Oblitas Guadalupe LA. Psiconeuroinmunología: conexiones entre sistema nervioso y sistema inmune. *Suma Psicológica* 2008; 15 (1): 115-42.
12. Clarke M, Oxman AD, editores. Formulating the problem. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. Section 4. En: *The Cochrane Library*, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente.
13. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1. [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
14. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (1): 77-84.
15. Swiatkowski M, Rybakowski JK. Depression and T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *J Affect Disord* 1993; 28 (3): 199-202.
16. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38 (9): 1590-5.
17. 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 (5): 449-57.
18. 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 (6): 804-11.
19. 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 (7): 1778-83.
20. 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 (2): 204-10.
  21. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (7): 1578-83.
  22. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125 (6): 1651-9.
  23. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53 (8): 1096-101.
  24. 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 (3): 693-702.
  25. Elsenbruch S, Holtmann G, Oezcan D, Lysson A, Janssen O, Goebel MU, et al. Are there alterations of neuroendocrine and cellular immune responses to nutrients in women with irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (4): 703-10.
  26. Dong WZ, Zou DW, Li ZS, Zou XP, Zhu AY, Xu GM, et al. Study of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis* 2004; 5 (3): 103-9.
  27. Tunc B, Filik L, Altıntaş E, Turhan N, Ulker A, Dağlı U. Mucosal mast cells in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2005; 48 (3-4): 163-4.
  28. Öhman L, Isaksson S, Lundgren A, Simrén M, Sjövall H. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (10): 980-6.
  29. Park JH, Rhee PL, Kim HS, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, et al. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (1 Pt 1): 71-8.
  30. 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 (2): 203-9.
  31. Holmén N, Isaksson S, Simrén M, Sjövall H, Öhman L. CD4+CD25+ regulatory T cells in irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 (2): 119-25.
  32. Remes-Troche JM, Adames K, Castillo-Rodal AI, Ramírez T, Barreto-Zuñiga R, López-Vidal Y, et al. Intraepithelial gammadelta+ lymphocytes: a comparative study between celiac disease, small intestinal bacterial overgrowth, and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (7): 671-6.
  33. Wang SH, Dong L, Luo JY, Gong J, Li L, Lu XL, et al. Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased numbers of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (45): 6041-7.
  34. Akbar A, Yianguo Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57 (7): 923-9.
  35. 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 (4): 468-73.
  36. Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (11): 1689-94.
  37. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 392-400.
  38. Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D, Kasran A, Ceuppens JL, Bossuyt X, et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (4): 389-98.
  39. Öhman L, Isaksson S, Lindmark AC, Posserud I, Stotzer PO, Strid H, et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (5): 1205-12.
  40. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1999; 10 (9):359-68.
  41. Vives Puiggròs J, Gallart T, Algarra López de Diego I, Blanca Gómez M, Fresno Escudero M, Garrido Torres-Puchol F, et al. Inmunología. En: Rozman C, Cardellach F. *Medicina Interna*. 16ª edición. Barcelona; 2008.