

# Hipótesis inmune del síndrome del intestino irritable. Segunda parte: papel de las citokinas

M. Ortiz Lucas<sup>1</sup>, P. Saz Peiró<sup>1</sup> y 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 las interleukinas en la etiopatogenia del Síndrome del Intestino Irritable.

**Métodos:** Recuperación bibliográfica en PubMed, incluyendo los términos MeSH "Irritable Bowel Syndrome, "Immune System", "Cytokines" e "Interleukins".

**Resultados:** Se recuperaron 16 estudios casos-control y un ensayo clínico aleatorizado. A nivel sanguíneo, parece existir una concentración elevada de citokinas proinflamatorias (FNT- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) y disminuida de la IL-10, una citokina antiinflamatoria, si bien los resultados son dispares y heterogéneos. Se han encontrado hasta 33 genes, cada uno con una expresión diferente, y una expresión disminuida de citokinas en la mucosa del colon de pacientes con SII, que no se ha descrito hasta el momento para ninguna otra patología.

**Conclusiones:** En los pacientes con SII, no parece existir un perfil claro de los niveles de citokinas en sangre, si bien, si parece existir un desequilibrio entre ellas. Asimismo, hay indicios que hacen pensar que los distintos subgrupos de pacientes con SII podrían presentar un perfil de citokinas en sangre diferente. Por otro lado, a nivel intestinal, no se detectan niveles elevados de secreción de citokinas, en contra de lo que cabría esperar. Son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos.

**Palabras clave:** Síndrome del Intestino Irritable. Sistema inmune. Citokinas. Interleukinas. Psiconeuroinmunología. Revisión sistemática.

## ABSTRACT

**Objective:** To review the available evidence on the role of interleukins in the etiopathogenesis of Irritable Bowel Syndrome.

**Methods:** Bibliographic retrieval on PubMed including the MeSH terms "Irritable Bowel Syndrome, "Immune System", "Cytokines" and "Interleukins".

Recibido: 26-04-10.

Aceptado: 07-07-10.

Correspondencia: María Ortiz Lucas. Medicina Preventiva. Facultad de Medicina – Aulario B. C/ Domingo Miral, s/n. 50009 Zaragoza. e-mail: mariaortizlucas@gmail.com

**Results:** Sixteen case-control studies and one randomised controlled trial were retrieved. The blood appears to have a high concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) and lower concentration of IL-10, an anti-inflammatory cytokine, even though the findings are disparate and heterogeneous. As many as 33 genes were found, each with different expressions, and a diminished expression of cytokines in the colon mucosa of patients with IBS, which have not been previously described in any other pathology.

**Conclusions:** In patients with IBS, a clear profile of cytokine levels in the blood does not appear to exist, although an imbalance between them can be observed. Moreover, there are indications that give reason to believe that the different subsets of patients with IBS could present cytokine profiles in different blood. On the other hand, in the intestine, high cytokine secretion levels are not detected, contrary to what would be expected. Further studies are required to substantiate these findings.

**Key words:** Irritable bowel syndrome. Immune system. Cytokines. Interleukins. Psychoneuroimmunology. Systematic review.

---

Ortiz Lucas M, Saz Peiró P, Sebastián Domingo JJ. Hipótesis inmune del síndrome del intestino irritable. Segunda parte: papel de las citokinas. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102: 711-717.

---

## INTRODUCCIÓN

Presentamos la continuación de una revisión sistemática basada en la evidencia sobre la *hipótesis inmune del síndrome del intestino irritable* (SII) llevada a cabo por nuestro equipo (Rev Esp Enferm Dig 2010; 102: 637-47), el Grupo de Investigación en Trastornos Funcionales Digestivos y Psicoinmunología, del Mapa de Investigación Biomédica del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

En la primera parte revisamos el papel de los linfocitos T y mastocitos en la etiopatogenia del SII. En esta segun-

da, abordamos el papel de las citocinas, mediadores inmunes, en dicho trastorno funcional digestivo.

Esta revisión de conjunto nos acerca al conocimiento del 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*”, “*Cytokines*” e “*Interleukins*”, siguiendo la misma metodología empleada en la primera parte de esta Revisión Sistemática (RS) (1). La calidad metodológica se evaluó siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane (2,3).

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 si se habían realizado en animales. El análisis de los resultados se realizó diferenciando si la determinación de los componentes inmunes, en este caso las citocinas, fue por análisis de sangre, y/o por una biopsia (y la zona donde se realizó) y además, si fue posible, se vieron las diferencias entre los distintos subtipos de SII (diarrea [D], estreñimiento [E], alternante [A]), o entre la forma de instauración de la enfermedad (post infección [PI], no PI).

## RESULTADOS

Se recuperaron un total de 17 artículos válidos, relacionados con la hipótesis inmune del SII. Uno de ellos era un ensayo clínico aleatorio (4), y los 16 restantes, casos control (5-20). El ensayo clínico es de una gran validez metodológica, aunque no hace referencia a la representatividad de la muestra (4).

En todas las publicaciones, el perfil inmune de los pacientes se había estudiado mediante un análisis de sangre (4,6,8,10,11,13-15,17-20) y/o la toma de una biopsia de una o más partes del intestino (5,7,9,12,16,18,20).

Excepto en dos estudios (5,6), el diagnóstico de SII se llevó a cabo siguiendo los criterios de Roma I (7,8) o II (4,9-20). Los investigadores siguieron distintos criterios a la hora de estudiar los pacientes con SII. En unos estudios se seleccionaron todos los pacientes con SII, sin tener en cuenta el subtipo característico de los mismos (6,8,10,19). Otros diferenciaban entre pacientes con SII-PI y pacientes con SII-no PI (7,9,12,15). Finalmente, otros, diferenciaban los pacientes según el pre-

dominio de la sintomatología: SII-D, SII-E, SII-A (5,11-18,20).

A pesar de diferenciar entre estos tres subtipos, en la mayoría de los estudios, el tamaño de la muestra no era suficiente para determinar diferencias significativas en el perfil inmune entre los subgrupos. Un estudio seleccionó exclusivamente pacientes con SII-PI (7) y otros dos, pacientes con SII-D (5,14). Las características principales de los artículos recuperados se especifican en la tabla I.

## Citocinas

Las citocinas son proteínas producidas por los glóbulos blancos, si bien otras células, como las gliales, también pueden secretarlas. Intervienen fundamentalmente en la respuesta inmune, innata y adaptativa.

Las quimiocinas son citocinas de bajo peso molecular, encargadas de atraer a los leucocitos a los lugares donde se está produciendo infección y/o inflamación.

En su papel en la inflamación, se describen citocinas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, FNT- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10) (21-23).

La activación crónica y persistente de los linfocitos T colaboradores (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. Los linfocitos Th1 secretan, principalmente, interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukina 2 (IL-2) y el factor de necrosis tumoral  $\beta$  (FNT- $\beta$ ). Por su parte, los linfocitos Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, fundamentalmente.

La diferenciación de linfocitos Th0 a linfocitos Th1 está inducida, esencialmente, por la IL-12 y por el IFN- $\gamma$  que, a su vez, inhiben la diferenciación de los linfocitos Th2. De forma análoga, la diferenciación de linfocitos Th0 a linfocitos Th2 está inducida por la IL-4, que junto con la IL-10, inhiben la diferenciación de los linfocitos Th1.

La respuesta Th1 promueve la inmunidad celular, mediante la estimulación de los linfocitos T CD8+, células NK y macrófagos, además de óxido nítrico y otros mediadores inflamatorios que conducen a la inflamación crónica retardada. La respuesta Th2 promueve la inmunidad humoral mediante la estimulación de los eosinófilos, mastocitos y linfocitos B (24,25).

## Citocinas en sangre

Se ha encontrado una menor frecuencia del alelo -1082\*G en los pacientes con SII, encargado de codificar una elevada producción de la IL-10, aunque esta diferencia no fue significativa. Por otro lado, en estos pacientes, se ha encontrado una proporción elevada de sujetos positivos para el alelo A, tanto homocigotos (-1082\*A/A) como

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

Estudio, año (referencia)	Criterio diagnóstico y tipo de SII Participantes: número, género, edad		Intervención y medición de los resultados
Khan, 1994 (5)	SII-D: 10	GC: 10	Biopsia del colon a 50 cm del ano mRNA de: IL-1 $\beta$ , IL-1RtI (receptor tipo I de la IL-1 $\beta$ ), isozima $\alpha$ -1 de la bomba de sodio, SP, receptor de la SP (NK-1).
Motzer, 2002 (6)	Criterios Roma SII: 12 (M: 12, E: 32 DE7.6)	GC: 12 (M: 12, E: 32 DE8.8)	Análisis de sangre entre los días 5 y 7 tras el comienzo de la menstruación, análisis de orina. Sense of coherence questionnaire, BDQ, SCL-90-R, Global Severity Index. Citotoxicidad y porcentaje de células NK, porcentaje de células NK/células T, producción <i>in vitro</i> de IFN- $\gamma$ , Cortisol, Estradiol y Progesterona del suero, Adrenalina y Noradrenalina urinarias.
Gwee, 2003 (7)	Criterios Roma I SII-PI: 8 (M: 4, E: 44 DE6.8)	IFN-GC: 7 (M: 4, E: 48 DE5.2) GC: 18 (M: 14, E: 30 DE2.4)	Biopsia rectal realizada en la fase aguda de la gastroenteritis y 3 meses después. Expresión del mRNA de la IL-1 $\beta$ e IL-1ra (receptor antagonista).
Gonsalkorale, 2003 (8)	Criterios Roma I Genotipo IL-10: SII: 230; SII-D: 38%, SII-E: 24%, SII-A: 38% Genotipo FCT- $\beta$ 1: SII: 134	Criterios Roma I Genotipo IL-10: GC: 450 Genotipo FCT- $\beta$ 1: GC: 127	Análisis de sangre. Distribución de los alelos y genotipo de IL-10 (posición -1082) y de FCT- $\beta$ 1 (codon 10, posición +869; y codon 25, posición +915).
Wang, 2004 (9)	Criterios Roma II SII: 56 (M: 31, E: 43.3); SII-PI: 27, SII-no PI: 29	GC: 12 (M: 7, E: 43.4)	Biopsia de la mucosa del íleo 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: Enolasa Específica de la Neurona, SP, 5-HT, Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
Elsenbruch, 2004 (10)	Criterios Roma SII: 14 (M: 14, E: 47.7 DE3.6)	GC: 14 (M: 14, E: 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 minutos. Se tomaron los datos basales y después de la ingesta de Fresubin se completaron 4 periodos post-pandriales, 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 <i>in vitro</i> de FNT- $\alpha$ e IL-6, Norepinefrina, Cortisol, Prolactina. Tensión arterial, frecuencia cardiaca. Cuestionario de síntomas gastrointestinales, State-Trait Anxiety Inventory, SCL-90-R.
van der Veek, 2005 (11)	Criterios Roma II SII: 111 (M: 84, E: 48.6 DE12.9); SII-D: 35, SII-E: 27, SII-A: 34, subtipo desconocido: 15	GC: 162 (M: 98, E: 37.6 DE15.6)	Análisis de sangre. Distribución de los alelos y genotipo de FNT- $\alpha$ (posición -308) e IL-10 (posiciones -1082 y -819).
O'Mahony, 2005 (4)	Criterios Roma II Grupo de tratamiento: GL, GB, GP: 75 (M: 64%, E: 44.3) SII-D: 28%, SII-E: 26%, SII-A: 45%	GC: 20 pacientes sanos.	Ensayo clínico: Los pacientes no tenían que tomar medicación 4 semanas antes de la ingesta del probiótico que pudiera influir en la motilidad intestinal o en la función de absorción, incluyendo laxantes y agentes anti-diarreicos, antibióticos ni probióticos. Se añadía o no el probiótico en leche de malta según el grupo. Los pacientes tenían que tomarlo una vez al día por la mañana durante 8 semanas. Posteriormente había 4 semanas de seguimiento. Análisis de sangre, muestra de las heces. Síntomas, características de las heces, dolor o disconfort abdominal, hinchazón o distensión abdominal, dificultad de movimiento intestinal: dificultad o urgencia en la evacuación, frecuencia de movimiento intestinal: número de heces al día, consistencia de las heces: escala de Bristol. Irritable Bowel Syndrome Quality of Life questionnaire. IL-10, IL-12.
Öhman, 2005 (12)	Criterios Roma II SII: 33 (M: 19, E: 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, E: 42 DE11). Pacientes con CUr y CUa. GC: 15 (M: 7, E: 53 DE8)	8 biopsias del colon ascendente y sigmoide, análisis de sangre. Linfocitos de la lámina propia. Linfocitos de la sangre periférica. MAAdCAM-1+ (Molécula de Adhesión Celular Adresina de la Mucosa 1), IFN- $\gamma$ , CD4+, CD8+, Int $\beta$ 7, CD45RA.
Dinan, 2006 (13)	Criterios Roma II SII: 76 (M: 50, E: 34.6 DE13.1); SII-D: 36, SII-E: 10, SII-A: 30.	GC: 75 (M: 50, E: 30.2 DE13.5)	Análisis de sangre. Grupo 1: Niveles de citokinas. SII: 49, GC: 48. IL-6, IL-8, IL-10, sIL-6R (receptor soluble de la IL-6), FNT- $\alpha$ . Grupo 2: Test de estimulación de la CRH (hormona liberadora de corticotropina), niveles plasmáticos de la ACTH (hormona adrenocorticotropa) y de cortisol. SII: 21, GC: 21. Grupo 3: Prueba de provocación a dexametasona 1mg (glucocorticoide). SII: 27, GC: 27. Gastrointestinal Symptom Rating Scale.
Lucas, 2007 (14)	Criterios Roma II SII-D: 13 (M: 10, E: 45 DE13.1)	EII: 10 (M: 6, E: 48 DE13.4) GR: 10 (M: 9, E: 42 DE6.4) GC: 15 (M: 12, E: 36 DE7.9)	Análisis de sangre. FNT- $\alpha$ e IL-10 basales, modulación $\beta$ -adrenérgica de FNT- $\alpha$ e IL-10, modulación por glucocorticoides de FNT- $\alpha$ . BDQ.

(Continúa en la página siguiente)

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

Estudio, año (referencia)	Criterio diagnóstico y tipo de SII Participantes: número, género, edad		Intervención y medición de los resultados	
Liebrechts, 2007 (15)	Criterios Roma II SII: 55 (M: 33, E: 39.5); SII-D: 20 (5 de ellos con SII-PI), SII-E: 17, SII-A: 18	GC: 36 (M: 23, E: 37.5) BDQ, HADS.	Análisis de sangre. FNT- $\alpha$ basal y estimulada, IL-1 $\beta$ basal y estimulada e IL-6 basal y estimulada.	
Macsharry, 2008 (16)	Criterios Roma II SII: 59 (M: 59, E: 36); SII-D: 29%, SII-E: 19%, SII-A: 52%.	EII: 28 (M:28, E: 37) GC: 39 (M: 39, E: 46)	7 biopsias del colon sigmoide. Expresión genética: para identificar los genes con distinta expresión génica en el grupo de pacientes con SII. SII: 9, GC: 8. Expresión genética cuantitativa: IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL-20, EGR1, CCL-5, SECTM1, IL-10, IL-12, FCT- $\beta$ , CXCL-10, IL-6, FOXP-3. SII: 22, GC: 21. Secreción de proteínas: IL-8, CXCL-9, CCL-2, CXCL-10, IL-1 $\beta$ , FNT- $\alpha$ , IL-6.	
Dinan, 2008 (17)	Criterios Roma II SII: 37 (M: 24); SII-D: 18, SII-E: 5, SII-A: 14.	GD: 14 (M: 10) GC: 37 (M: 24)	Grupo 1: Administración de piridostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) 120 mg por vía oral en ayunas. Análisis de sangre a los 0, 60, 90, 120 y 180 minutos. SII: 21, GC: 21. Niveles basales de: GH, IL-6, IL-8, IL-10. Grupo 2: La prueba se realizó dos veces con un intervalo de tiempo de unas 4 semanas. En una de esas veces se administró piridostigmina 120 mg por vía oral en ayunas, en la otra se realizó la extracción de sangre, a los 30 minutos se administró prociclidina (antimuscarínico) 10 mg y a los 30 minutos siguientes se administró la piridostigmina 120 mg. Análisis de sangre a los -30, 0, 60, 90, 120 y 180 minutos. SII: 16, GD: 14, GC: 16. Monitorización de GH y de la IL-6. Cuestionario de síntomas.	
Chang, 2009 (18)	Criterios Roma II <i>Estudio 1</i> SII: 41 (M: 41, E: 39.9 DE1.5); SII-D: 15, SII-E: 9, SII-A: 17 <i>Estudio 2</i> SII: 10 (M: 10, E: 40 DE2.3); SII-D: 30	<i>Estudio 1</i> GC: 25 (M: 25, E: 33.0 DE2.1) <i>Estudio 2</i> GC: 10 (M: 10, E: 33.9 DE3.5)	<i>Estudio 1</i> Análisis de sangre a partir de las 9:00 y en intervalos de 10 minutos durante 24 horas. Determinación de ACTH y cortisol en plasma. Bowel symptom questionnaire, HADS, diagnóstico DSM-IV, historia ginecológica, Stress Symptom Scale. <i>Estudio 2</i> Análisis de sangre después de un periodo de descanso de 30 minutos (condiciones basales), tras la realización de una sigmoidoscopia, y a los 10 y 20 minutos tras la prueba. Determinación de ACTH, cortisol y catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en plasma. 10 biopsias del colon sigmoide y del recto. Expresión de mRNA de: IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-10/IL-12, IFN- $\delta$ , FNT- $\alpha$ , RANTES. Bowel symptom questionnaire, HADS, diagnóstico DSM-IV, historia ginecológica, Stress Symptom Scale	
Kindt, 2009 (19)	Criterios Roma II SII: 30 (M: 80%, E: 37.0)	DF: 23 (M: 83%, E: 39.0) DPNC: 15 (M: 73%, E: 51.0) GC: 32 (M: 77%, E: 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 (20)	Criterios Roma II COHORTE A: SII: 74 (M: 52, E: 34 DE16) SII-D: 26 SII-E: 11 SII-A: 37 GC: 30 (M: 20, E: 39 DE10)	COHORTE B: SII: 26 (M: 23, E: 44 DE14) SII-D: 11 SII-E: 6 SII-A: 9 GC: 14 (M: 10, E: 33 DE9)	COHORTE C: SII: 11 (M: 9, E: 33 DE9) SII-D: 4 SII-E: 1 SII-A: 6 GC: 10 (M: 7, E: 41 DE7)	COHORTE 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; ACTH: hormona adrenocorticotropa; BDQ: Bowel Disease Questionnaire; 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; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EM: Edad media; FCT- $\beta$ 1: factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1; FNT: Factor de necrosis tumoral; GB: Grupo de Bifidobacterium infantis; GC: Grupo control; GD: Grupo de depresión; GH: Hormona del crecimiento; GL: Grupo de Lactobacillus salivarius; GP: Grupo placebo; GR: Gastroenteritis reciente; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; 5-HT: Serotonina o 5-Hidroxitriptamina; IFN: Interferón; IFN-GC: Pacientes sin SII tras un episodio de gastroenteritis; IL: Interleukina; Int $\beta$ 7: Integrina  $\beta$ 7; M: Mujeres; MC: Mastocitos; PI: Post infección; SCL-90-R: Listado de síntomas revisado SCL-90-R; SII: Síndrome del Intestino Irritable.

heterocigotos (-1082\*G/A), que codifica una producción baja e intermedia de IL-10, respectivamente (8). Van der Veek et al (11), sin embargo, no confirmaron estos datos, encontrando niveles normales para los genotipos y alelos de la IL-10 en la posición -1082.

En pacientes con SII, particularmente en el subgrupo SII-D, se ha descrito una mayor proporción de pacientes con el genotipo de elevada producción del FNT- $\alpha$  junto con el genotipo de baja producción de la IL-10 (11).

En los sujetos normales, tras la ingesta alimentaria se observa una disminución en los niveles de FNT- $\alpha$  que no se aprecia en los pacientes con SII, mientras que los niveles de IL-6 disminuyen de forma paralela entre el grupo de pacientes con SII y el GC (10). Otros autores han encontrado niveles basales mayores de FNT- $\alpha$  (15), IL-6 (13,15,17), IL-8 (13,17) e IL-1 $\beta$  (15) en pacientes con SII, con SII-D y con SII-PI; o niveles basales normales de FNT- $\alpha$  en pacientes con SII (13) y con SII-D (14), así como niveles basales normales de IL-6 en pacientes con SII (10,19).

Dinan y cols. estudiaron la respuesta en el tiempo (hasta los 180 minutos) de la ingestión de piridostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, y observaron una interacción en el tiempo significativa para la IL-6 en pacientes con SII respecto al GC y a un grupo de pacientes con depresión, que no se encontraron para la IL-8 ni para la IL-10. Además, los niveles de IL-6 a los 60 y 90 minutos tras la administración del fármaco se correlacionaron de forma significativa con la puntuación de los síntomas en pacientes con SII. La administración previa de prociclina, un antimuscarínico, a la piridostigmina atenuó esta respuesta en los niveles de IL-6 en los pacientes con SII, así como la exacerbadión de los síntomas encontrados a los 60 y 90 minutos. Todos los pacientes presentaron una exacerbación de los síntomas con la administración de piridostigmina, lo que no ocurrió si previamente se administraba la prociclina (17).

Liebrechts y cols. (15) encuentran niveles más elevados de FNT- $\alpha$  estimulado en subgrupos de pacientes con SII-D y con SII-PI; niveles más elevados de IL-6 estimulada en los pacientes con SII, y en subgrupos con SII-D y con SII-PI; y niveles más elevados de IL-1 $\beta$  estimulada en los pacientes con SII-D, SII-E y con SII-PI. Por otro lado, los niveles de FNT- $\alpha$  estimulado fueron normales en pacientes con SII y con SII-E; los de IL-1 $\beta$  estimulada fueron también normales en pacientes con SII y los de IL-6 estimulada fueron normales en los pacientes con SII-E.

Por el contrario, Öhman y cols. (20) encuentran un aumento en la secreción de IL-1 $\beta$  estimulada en las células mononucleares en sangre periférica, sin encontrar diferencias entre los distintos subgrupos de pacientes con SII. Además, se han encontrado niveles de FNT- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  estimuladas más elevados en los pacientes que tenían más de 3 movimientos intestinales al día, dolor asociado a diarrea, urgencia o heces líquidas que en los pacientes sin estos síntomas o con estreñimiento (15).

Se han hallado niveles basales disminuidos de IL-10 y

del ratio IL-10/IL-12 y aumentados de IL-12 que se normalizaron tras la administración del probiótico *Bifidobacterium infantis*, lo que no ocurrió con la administración del probiótico *Lactobacillus salivarius* (4). Otros autores, por el contrario, encuentran niveles basales normales de IL-10 en los pacientes con SII (13,17,19) y con SII-D (14).

La modulación  $\beta$ -adrenérgica de IL-10 y FNT- $\alpha$  es normal en pacientes con SII-D (aumento de la primera e inhibición del segundo). La disminución de FNT- $\alpha$  modulada por glucocorticoides también fue normal, lo que indica que los pacientes con SII-D tienen una sensibilidad normal a los corticoides (14).

En un estudio (19), se ha encontrado aumento de la producción de IL-5 e IL-13, y una disminución de la producción de IL-10 (aunque no significativa,  $p = 0,06$ ) en las células mononucleares en sangre periférica. En otro (20), sin embargo, los niveles de IL-10 estimulada eran normales.

Finalmente, en algunos estudios, se objetivaron niveles normales en la secreción IFN- $\gamma$  e IL-2 en pacientes con SII, sin encontrarse diferencias entre los distintos subgrupos de pacientes (6,20).

## Citokinas en el intestino

Se han encontrado hasta 33 genes, cada uno con una expresión diferente, en la mucosa del colon sigmoide de pacientes con SII (16).

En estos pacientes, se ha descrito una secreción disminuida de IL-8 y niveles normales de IL-1 $\beta$ , FNT- $\alpha$  e IL-6 en el colon sigmoide (16). Otros estudios encuentran niveles disminuidos de mRNA de la IL-2 y de la IL-6, y niveles normales de la expresión de la IL-1, IL-10, IL-12, del ratio IL-10/IL-12, IFN- $\delta$ , FNT- $\alpha$  en el colon sigmoide de pacientes con SII. El patrón de una expresión disminuida de citokinas en el colon encontrada en estos pacientes no se ha descrito hasta el momento para ninguna otra patología (16,18).

No se han encontrado niveles anormales de la expresión del mRNA de IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-10/IL-12, IFN- $\delta$ , FNT- $\alpha$  en el recto de los pacientes con SII (18).

En un grupo de pacientes con gastroenteritis, la expresión de mRNA de la IL-1 $\beta$  de la mucosa rectal fue mayor en el grupo de pacientes que posteriormente desarrollaron SII-PI que en aquellos pacientes que no lo desarrollaron (7). También se encontró una mayor expresión del mRNA de la IL-1 $\beta$  en la mucosa del íleon terminal y rectosigmoide en pacientes con SII-PI respecto a pacientes con SII-no PI y al GC (9). De la misma forma, Khan et al (5) también encuentran una mayor expresión del mRNA de la IL-1 $\beta$  en la mucosa del colon en pacientes con SII-D.

Finalmente, los niveles de IFN- $\gamma$  en el colon ascendente de pacientes con SII aparecen elevados, aunque no de forma significativa (12).



O'Mahony y cols. postulan que la enfermedad responde a un perfil de citocinas tipo Th1 (4,16), mientras que Kindt y cols. opinan que tiene lugar un cambio en la producción de citocinas Th1 a Th2 (19).

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

No puede afirmarse que exista una tendencia clara en el perfil de citocinas que presentan los pacientes con SII ya que los resultados de los niveles de aquellas difieren entre los distintos estudios. Esto puede ser debido a la metodología de análisis utilizada y/o a los criterios diagnósticos empleados, si bien la mayoría de los estudios utilizaron los criterios Roma II.

Si que parece existir una tendencia a la presencia de niveles elevados de citocinas sanguíneas proinflamatorias (FNT- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) y disminuidos de la citocina antiinflamatoria IL-10.

El mantenimiento de una "inflamación intestinal de bajo grado" en los pacientes con SII podría ser el resultado de una relación o porcentaje mayor de citocinas proinflamatorias y/o menor de citocinas antiinflamatorias, resultando en un desequilibrio en la actividad de dichas citocinas.

Se postula que pueda existir un fallo en la regulación, a la baja, de la respuesta proinflamatoria después de que aparezca un factor desencadenante de la misma (una infección gastrointestinal, por ejemplo), lo que mantendría el estado de SII.

Se ha relacionado la alteración en el nivel de citocinas con los cambios producidos en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA): los niveles alterados de citocinas séricas en pacientes con SII parecen asociarse a un eje HHA muy activo.

La IL-6 parece que juega un papel importante en la generación de los síntomas y se ha encontrado conexión entre ésta y el eje HHA, que no se ha hallado para la IL-8. Sin embargo, se desconoce si esto es consecuencia de una alteración a nivel central, a nivel periférico, o a ambos niveles. La alteración de los niveles de citocinas sanguíneas también podría explicar los síntomas no gastrointestinales (psicológicos) que aparecen en estos pacientes.

Asimismo, existen indicios que hacen pensar que los distintos subgrupos de pacientes con SII podrían presentar un perfil de citocinas en sangre diferente. No obstante, los pequeños tamaños muestrales empleados en los estudios y la disparidad de resultados hacen difícil mantener esta afirmación. Se precisan nuevos estudios acerca del papel del FNT- $\alpha$ , de la IL-1 $\beta$ , y de la IL-6 en el subgrupo de pacientes con predominio de diarrea y con SII-PI, ya que parece que pueden estar aumentadas en estos subgrupos de pacientes.

A nivel intestinal, en contra de lo que sería esperable por la presencia de células inmunes aumentada (ver primera parte de esta revisión), no se detectan niveles elevados de la expresión génica de citocinas (sino una disminu-

nución) y ni de la secreción de citocinas, lo que conduce a pensar que no se está produciendo el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria efectiva a nivel tisular. La disminución de la expresión génica de algunas citocinas si que apunta sin embargo a que existe un desequilibrio a este nivel en el intestino de los pacientes con SII.

El papel de los mastocitos en el SII, presentes en elevada concentración adheridos a las terminaciones nerviosas de la mucosa intestinal, podría relacionarse con una interacción con el sistema nervioso, más que con la liberación de citocinas intestinales.

En dos estudios se han encontrado niveles elevados de la expresión de la IL-1 $\beta$  en pacientes con SII-PI, lo que hace pensar que la inflamación subyacente podría contribuir a la aparición y mantenimiento del SII en los pacientes que previamente han tenido un episodio de gastroenteritis aguda infecciosa.

No existen datos suficientes que permitan respaldar la existencia de un perfil tipo Th1 o Th2 en estos pacientes. No obstante, los indicios invitan a continuar profundizando en el estudio de este fenómeno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 637-47.
2. 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.
3. 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).
4. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128(3): 541-51.
5. Khan I, Collins SM. Is there an inflammatory basis for a subset of patients presenting with diarrhoea in the irritable bowel syndrome? *Gastroenterology* 1994; 105(Supl. 2): A523.
6. Motzer SA, Jarrett M, Heitkemper MM, Tsuji J. Natural killer cell function and psychological distress in women with and without irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2002; 4(1): 31-42.
7. Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52 (4): 523-6.
8. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52 (1): 91-3.
9. 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.
10. 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.
11. van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (11): 2510-6.
12. Öhman L, Isaksson S, Lundgren A, Simrén M, Sjövall H. A contro-

- lled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (10): 980-6.
13. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130 (2): 304-11.
  14. Lucas A, Cobelens PM, Kavelaars A, Heijnen CJ, Holtmann G, Haag S, et al. Disturbed in vitro adrenergic modulation of cytokine production in inflammatory bowel diseases in remission. *J Neuroimmunol* 2007; 182 (1-2): 195-203.
  15. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132 (3): 913-20.
  16. Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A, Bairead E, Sherlock G, Tiesman J, et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (12): 1467-76.
  17. Dinan TG, Clarke G, Quigley EM, Scott LV, Shanahan F, Cryan J, et al. Enhanced cholinergic-mediated increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (10): 2570-6.
  18. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton PA, Baldi P, Licudine A, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (2): 149-59.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Schmitz T, Chew LJ. Cytokines and myelination in the central nervous system. *ScientificWorldJournal* 2008; 8: 1119-47.
  22. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19 (1): 41-52.
  23. Guyon A, Massa F, Rovère C, Nahon JL. How cytokines can influence the brain: a role for chemokines? *J Neuroimmunol* 2008; 198 (1-2): 46-55.
  24. 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.
  25. 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.