

## Perfiles etiopatogénicos actuales de la enfermedad intestinal inflamatoria

J. Sillero F. de Cañete

La IBD incluye al menos dos formas de inflamación del tracto gastroentérico: colitis ulcerosa (CU) por un lado y enfermedad de Crohn (EC) por otro, esta última designada según sus aspectos anatomo-clínicos como enteritis regional, ileitis terminal y colitis granulomatosa. Aunque otros muchos procesos inflamatorios afectan de hecho a este tramo digestivo, todos ellos pueden distinguirse porque obedecen a un agente etiológico

concreto (p.e., colitis amebiana) o procuran manifestaciones clínicas características y peculiares (1).

En ausencia de una causa identificable, CU y EC, van a quedar definidas por un conjunto de rasgos típicos patológicos, clínicos, endoscópicos, etc. En base a estos criterios, podemos distinguir bien los cuadros polares de colitis ulcerativa y enteritis granulomatosa (2).

Recordemos que la CU es un proceso confina-

**L**a etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) es su faceta más discutida e interesante, por lo que no debe extrañar que las investigaciones y la bibliografía a su respecto se hayan multiplicado en forma insospechada en los años más recientes.

Para el clínico con afares fisiopatológicos, bucear en este tópico resulta muy atrayente, como que le permite hacer una revisión no sólo de la inmunidad en sus dos vertientes humoral y celular, sino también del proceso inflamatorio y sus mediadores, algo que ha tenido un crecimiento exuberante y que resulta naturalmente aplicable a otras muchas áreas.

En este trabajo se pretende dar sucinta información de los progresos en el mecanismo de producción de la enfermedad intestinal inflamatoria, tratando en último término de ensamblarlos en una hipótesis de trabajo sintetizadora y congruente.

En alguna manera, nuestro estudio viene a completar los aspectos diagnósticos y terapéuticos publicados en este y otro número anterior de *Seminario Médico*.

torio conduce al desarrollo de ulceraciones mucosas superficiales extensas y a la ulterior formación de pseudopólipos en los restos de mucosa persistente (3).

El cuadro clínico incluye una diarrea típicamente mucosanguinolenta (a veces sin contenido fecal: verdadero esputo rectal), con fiebre, dolor y distensión colónica en sus fases más activas.

El curso se hace a recaídas, de manera que es excepcional la no reactivación de la afección

do a la mucosa y submucosa del intestino grueso, al que afecta de modo parcelar pero frecuentemente difuso, incluyendo predilectamente las porciones más distales rectosigmoideas. El rasgo histopatológico más notable es la formación de microabscesos en las criptas, con depleción de las células caliciformes; destaca asimismo una lámina propia invadida densamente por neutrófilos y linfocitos. La intensidad del proceso inflama-



Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Citokinas. Metabolitos de oxígeno reactivos. Lípidos mediadores

Fecha de recepción: 10-12-1993

una o más veces en el curso del decenio siguiente a su primer brote (hasta en el 97% de los casos).

*La EC es menos monomorfa, más proteiforme.* Su histología viene definida por un infiltrado intestinal en el que predominan los macrófagos y linfocitos, cuya agrupación conduce a la formación de granulomas al menos en la mitad de los casos.

Este infiltrado característicamente se extiende a todas las capas de la pared, incluso a las más profundas, de manera que puede hablarse de inflamación transmural. En su seno surgen ulceraciones, de aspecto lineal (fisuras) o serpiginoso. En conjunto, la mucosa cobra una imagen de empedrado característico, que se trasluce en la radiología y endoscopia. La progresión de la enfermedad más allá de los límites del intestino conduce a la formación de fistulas típicas. Es por último notable su distribución segmentaria (enteritis regional).

Desde el punto de vista clínico dominan dolor y diarrea, ésta eventualmente sanguinolenta. Los signos sistémicos (fiebre, adelgazamiento), tendencia a la formación de estricturas (con sobrecrecimiento bacteriano y trastornos del tránsito) y las fistulas completan el haz de síntomas y signos más evocadores (3).

Ahora bien: CU y EC son los dos extremos de un continuum inflamatorio que incluye cuadros intermedios de colitis en los que el solapamiento sintomático impide deslindar si definitivamente pertenecen a uno u otro polo en pureza de criterio. A mayor abundamiento, en los últimos años —al ritmo de una experiencia cada vez más amplia y una mayor documentación histopatológica— se han conocido determinadas variantes, cuya relación con la IBD aún se discute pero cuya realidad como entidades nosológicas resulta indudable (1).

Nos referimos por un lado a *la colitis microscópica*, así denominada en atención a la ausencia de anomalías macroscópicas visibles en radiología o endoscopia. Histológicamente, se define por una infiltración inflamatoria conspicua de carácter linfocitario. A su lado hay que situar *la colitis colagénica*, cuya designación se basa en la existencia de una gruesa banda de

colágeno submucoso. No se sabe si se trata de un proceso independiente o de la misma colitis microscópica en una determinada y ulterior fase evolutiva. En cualquier caso, una y otra responden bien a los recursos terapéuticos clásicos para la IBD: salazopirina y corticosteroides.

Hay otros dos desórdenes inflamatorios intestinales que tienen en común su aparición después de ciertos procedimientos quirúrgicos:

— la que se conoce como «*colitis de diversión*», que se encuentra en segmentos de intestino desfuncionalizado, y

— *la pouchitis*, que es una inflamación de una bolsa hecha quirúrgicamente con íleon distal en sustitución del rectocolon extirpado, abocada al orificio anal.

Probablemente estamos ante modelos experimentales de colitis surgidos en el humano al calor de la cirugía: esto es sobre todo verdad en el caso de la pouchitis, ya que la inflamación del intestino delgado convertido en bolsa y abocado al ano aparece principalmente tras colectomías por colitis ulcerosa y rara vez después de resecciones por otras causas, poliposis familiar por ejemplo.

\* \* \*

Sin duda, el capítulo más discutido y apasionante de la IBD es el de su mecanismo de producción. Sin duda también que cualquier intento clarificador en este terreno puede tener interesantes consecuencias en cuanto a su aplicación terapéutica. En todo caso, debemos anticipar que en pocos problemas como en éste hay hoy más confusión y a la vez mayor número de datos fruto de la investigación experimental y clínica: parece como un gran puzzle cuyas múltiples piezas resultan difíciles de acoplar para conformar una imagen nítida de la etiopatogenia del proceso.

Nuestra tarea va a estribar en ir exponiendo, en la forma más ordenada y comprensiva posible, los más importantes datos que hoy poseemos concernientes a la etiopatogenia de la IBD, haciendo luego un esfuerzo de integración y síntesis en una hipótesis de trabajo suficientemente válida y admisible.

1. Una limitación mayor para la comprensión de los mecanismos patogénicos de la IBD estriba en la *relativa carencia de modelos animales* capaces de sufrir una enfermedad intestinal inflamatoria crónica similar a la humana (4). Hay desde luego algunos ejemplos de enfermedad inducida cuyos rasgos pueden evocar algunas de las características asociadas con la CU o la EC: tales son por ejemplo la colitis provocada en roedores con ácido acético, colitis o ileitis del cobayo con ácido trinitrobenzenosulfónico, la enterocolitis inducida en ratas por peptidoglicanos, la causada en ratas también por la indometacina, la provocada en roedores por el adyuvante de Freund, etc. Una inflamación endógena o espontánea se puede desarrollar en ratas transgénicas que expresan el antígeno HLA-B27 humano y la microglobulina beta-2; tal modelo puede ser especialmente significativo para los estudios patofisiológicos sobre la IBD humana (5).

2. Como se ha significado anteriormente en nuestra introducción al tema, nos enfrentamos con un proceso multifacético en el que hay dos expresiones polares netas y formas de transición de más difícil clasificación; así, uno puede dudar sobre *si se trata de dos enfermedades intestinales plenamente diferentes* aunque con manifestaciones clínicas convergentes o por contra si nos enfrentamos a una sola enfermedad de etiopatogenia consiguientemente unívoca aunque con trasunto clínico variable.

Existen algunas observaciones de orden epidemiológico que deponen en el primer sentido: — se ha comprobado por ejemplo un paulatino aumento de la frecuencia de la EC en este último cuarto de siglo tanto en Europa occidental como en USA; mientras se mantiene sin progreso la incidencia de la CU; el aumento de la EC se refiere a ambos sexos y a todas las edades (6);

— la EC se asocia positivamente con el consumo de tabaco, en tanto que la CU lo hace negativamente (aparición de brotes en relación con la abstención de fumar) (7);

— se comprueban importantes recrudescimientos del proceso granulomatoso con el uso de acetaminofén y otros analgésicos no narcóticos,

así como por el consumo de azúcares simples, cosa que no ocurre en la CU (8).

3. Un interrogante de mucho calado que surge al contemplar la patogenia de la IBD es si este proceso inflamatorio crónico y recurrente significa *una respuesta apropiada frente a un estímulo (iniciador, etiológico) anormal por su intensidad o persistencia o si por contra estamos ante una respuesta anómalamente prolongada y extensiva frente a estímulos normales*. Es posible que elementos tanto exógenos o de iniciación como endógenos o de respuesta confluían en la génesis del proceso. Refiriéndonos a estos últimos, podemos contemplar ahora las posibilidades de una *predisposición genética facilitante*, que no parece inverosímil si se tienen en cuenta algunos datos:

— prevalencia acrecida de IBD entre los parientes próximos de pacientes (9);

— mayor incidencia en judíos askenazi;

— concordancia patológica entre gemelos homocigóticos (más clara en EC que en CU).

Se supone que el riesgo de un familiar para contraer IBD es 10 veces el de la población general. No se conoce la naturaleza del gen o genes implicados, aunque es posible que estén relacionados con la regulación inmune, claramente anómala según veremos más adelante. No hay una asociación uniforme con determinados antígenos de histocompatibilidad (10), aunque algunos autores han hablado por preferente prevalencia de HLA-A2 y HLA-Bw35. Si es cierto que entre los japoneses se denota una conexión de CU con HLA-B5 y que el HLA-B27 está presente en los colíticos con espondilitis concomitante.

4. Es posible que los genes relacionados con la IBD procuren en el sujeto condiciones proclives o facilitadoras para el proceso inflamatorio *reduciendo la capacidad defensiva del intestino* frente a agresiones infecciosas, tóxicas o autoinmunes. Uno de los elementos de más relevancia en la barrera protectora del intestino es el moco que cubre su epitelio; pues bien, se ha demostrado que el moco colónico es anormal en los pacientes afectos de CU, incluso durante las fases de quiescencia de la enfermedad. Las glicoproteínas que lo componen tienen una

menor sulfatación, siendo RAOUF quien ha evidenciado una inferior incorporación de sulfato radioactivo en la mucina de estos pacientes (11).

En el mismo sentido, se ha sugerido que la EC cursa con una permeabilidad anómalamente elevada de la mucosa enteral, permisiva para la penetración de toxas y antígenos. Así parece deducirse de las experiencias de transfert de diversos polietilenglicoles de variado peso molecular (12). En este contexto, se sugiere que la inflamación intestinal despertada en tales pacientes por los AINE podría relacionarse con un incremento en la permeabilidad ocasionado por tales fármacos.

Y, siguiendo la misma línea argumental, cabría reseñar:

— la disminución en la EC de ciertos anticoagulantes naturales (proteína S libre) (13), capaz de propender a la trombosis microvascular, con injuria isquémica que puede jugar un papel importante en la histopatología de este proceso; — hay lipocortinas naturales capaces de inhibir la acción prologística de prostanoïdes y leucotrienos, cuyo papel en la IBD se discute más adelante. Pues bien, tales lipocortinas no son detectables en pacientes con EC grave por obstructiva y fistulizante, en tanto que se demuestran presentes en las formas más leves y no estenosantes de enteritis granulomatosa (14).

5. En la búsqueda de un factor exógeno iniciador del proceso inflamatorio, ha estado presente siempre la idea de una infección. Ya en 1913, DALZIEL reconoció la similitud entre los cambios patológicos de lo que luego habría de conocerse como EC y los provocados por las infecciones micobacterianas (15). DALZIEL mismo comparó estos hallazgos en humanos con los de las enfermedad de JOHNE de los rumiantes, causada por un *mycobacterium paratuberculosis*. Cuando CROHN, GINZBURG y OPPEHEIMER hicieron sus estudios fundamentales en los primeros años 30, ellos mismos subrayaron la semejanza entre esta enfermedad granulomatosa que afectaba íleon terminal de preferencia y ciertas formas de tuberculosis del intestino (16). En lo sucesivo, es lo cierto que han sido infructuosos los esfuerzos de los inves-

tigadores para encontrar en EC o en CU organismos de este tipo u otros que mínimamente cumplieran los postulados de KOCH para poder ser considerados agentes causales. En todo caso, debe señalarse que algunos autores recientemente han aislado *M. paratuberculosis* en los tejidos de sujetos con EC (CHIODINI et al. (17), THAYER et al.); la escasez de los hallazgos y el atipismo de las micobacterias hacen aun inciertos estos resultados.

Es por lo demás perfectamente admisible que agentes habitualmente no patógenos e incluso integrados en la flora bacteriana normal del intestino puedan hacerse dañosos en huéspedes susceptibles. Varios investigadores han sugerido que los productos de bacterias luminales normales, tales como ciertos péptidos formilados, pueden subyacer en la iniciación y perpetuación de la inflamación intestinal. SARTOR (18) ha demostrado que la inyección de proteoglicanos procedentes de paredes celulares bacterianas se muestra con posibilidades de causar inflamación intestinal granulomatosa crónica. Además, es muy posible que la acción injuriante de los gérmenes no sea tóxica directa, sino indirecta al despertar reacciones inmunes cruzadas con estructuras hícticas; ello se basa en la similitud entre ciertos epitopes antigénicos bacterianos y otros de los elementos enterocitarios. Dicho en breve, los microorganismos despiertan una reacción inmune contra la mucosa del intestino (19).

6. Pero es evidente que el mayor progreso en la patogenia de la IBD viene de la mano de una mejor evaluación y más perfecto conocimiento de la reacción inflamatoria en sí, en cuanto que exagerada y posiblemente pervertida. Parece, en conjunto, que los mecanismos reguladores a la baja («down-regulation») de la respuesta inflamatoria e inmune frente a antígenos o toxas iniciadoras se ven desbordados, se tornan insuficientes, permitiendo una respuesta inadecuada por excesiva, que pone en grave compromiso la integridad de la pared intestinal.

Debemos analizar sucesivamente la respuesta específica e inespecífica: la primera es la reacción inmune, con sus dos vertientes, humoral

y celular. Hay desde luego datos significativos de una respuesta inmunitaria humoral excesiva, que puede condensarse en las siguientes consideraciones puntuales:

— en la IBD se demuestra un muy notable incremento en la mucosa enteral de células (tipo linfocitos B) con capacidad para producir inmunoglobulinas G, hasta 30 veces su nivel normal. Posiblemente, esto refleja al menos en parte una respuesta de poblaciones celulares B a citocinas (IL-2, factor del crecimiento transformador beta, etc.) estimuladas por iniciadores antigénicos. Cuando se analiza el tipo de IgG presente, las cosas difieren según se trate de CU o EC (20): la primera se caracteriza por un incremento significativo de IgG<sub>1</sub>, en tanto que en la EC se promueve un aumento menos conspicuo de IgG<sub>2</sub>. HELGELAND (21) ha demostrado que tal disproteinosis está genéticamente determinada en la CU y por ello puede patentizarse en gemelos idénticos hermanos de colíticos y en si no afectos, debiendo considerarse primaria y no subsecuente al proceso inflamatorio en marcha; lo contrario se piensa respecto a la EC;

— se han demostrado deposiciones de los componentes del complemento en la mucosa de los pacientes con IBD;

— es bien conocida asimismo la existencia de autoanticuerpos: en los años 50, fueron pioneros en este aspecto los trabajos de BROMBERGER y PERLMAN, al evidenciar anticuerpos organoespecíficos antiepitelio colónico. Recientemente, GOISCHKE (22) et al., encuentran autoanticuerpos anticélulas coliciformes en el 17% de los pacientes con CU y antipáncreas exocrino en el 26% de los enfermos con EC;

— un aspecto que puede tener interés dentro de las anomalías humorales es la alta frecuencia de anticuerpos anticitoplasma neutrofilico (ANCA) en sujetos con CU aunque no en los afectos de EC (23). En los colíticos se indica que más del 70% tienen ANCA que procuran un patrón de inmunofluorescencia perinuclear diferente del observado en el Wegener y otras vasculitis sistémicas (el antígeno diana no parece ser la proteinasa 3 ni la mieloperoxidasa; es posible que se trate de la catepsina G o de

una beta-glucuronidasa). Es interesante que estos ANCA se han observado también en la colangitis esclerosante que puede complicar una colitis ulcerosa, incluso cuando no hay enfermedad intestinal. Aunque no parece probable que los ANCA tengan un papel etiopatogénico decisivo, sí que pueden en cambio ostentar el carácter de marcador, en parangón con los aa. antimitocondriales en el caso de cirrosis biliar primaria;

— hay que citar por último la presencia de anticuerpos frente a antígenos exógenos: agentes microbianos (anticuerpos antimicobacterianos, frente a las HSP de las mismas micobacterias, etc.) (24) y alimentos (levaduras, gliadina).

Lo que no puede discernirse en el presente es si toda esta inmunidad humoral perversa y exagerada es un fenómeno primario y condicionante en la patogenia de la IBD o si se trata de un hecho secundario en una reacción inflamatoria e inmune impuesta por otras circunstancias.

7. La consideración de la *inmunidad celular en la IBD y sus anomalías* significa ponderar el papel de los linfocitos T fundamentalmente, asunto en el que la investigación resulta continuada y tenaz pero con frutos poco conclusivos: — hay desde luego un aumento en el número de esos mononucleares, que se diseminan intraepitelialmente además de su abundancia en la lámina propia; su activación puede conseguirse por diversos mecanismos, pero específicamente depende de estímulos ejercidos sobre receptores de anticuerpos situados en su superficie, de los que conocemos ahora dos tipos: el heterodímero alfa-beta y el heterodímero gamma-delta, habiéndose comprobado el predominio de las células que albergan los del primer tipo (20);

— se ha conocido que los pacientes con IBD muestran una llamativa reducción en la inducción de células T supresoras por los enterocitos (25); a ello se unen los elevados niveles de ciertos linfocitos T con capacidad citotóxica (Leu7 +), sin que se haya identificado su diana específica, en sangre y en la mucosa intestinal.

8. Quizá lo más llamativo en la fisiopatolo-

gía de la IBD es el alto tenor de *mediadores inflamatorios*: nos referiremos aquí a citokinas, mediadores lipídicos y radicales libres de oxígeno.

a) De entre *las citokinas*, es destacable el papel de la interleukina-1 y del antagonista de su receptor. La IL-1 es una proteína polipeptídica producida principalmente por macrófagos activados con una gran gama de efectos proinflamatorios sobre el intestino. La producción de IL-1 está claramente aumentada en la IBD, tanto a expensas de los mononucleares circulantes como en los ubicados en la lámina propia; eso ocurre en la EC y también en la CU, aunque en la primera con mayor significación y constancia (26).

Por su parte, el antagonista de los receptores para IL-1 en linfocitos T y B, macrófagos y neutrófilos, compite con la IL-1 por su unión con dichos aceptores. CAMINELLI et al., han demostrado su detrimento en la IBD, de manera que esta entidad podría ser a la postre y de forma esquemática el fruto de un imbalance entre la acción proflogística de IL-1 y la antiflogística del antagonista de su receptor, en beneficio de la primera.

b) La interleukina 2, producto de los linfocitos T<sub>4</sub> activados, actúa más bien como un inmunomodulador, y sus niveles pueden estar menguados en la CU y no significativamente alterados en la EC. Lo que sí se observa claramente es que la proteína receptora de IL-2 se encuentra en forma soluble en el suero en cuantía abundante en pacientes con EC al punto de haber sugerido su posible papel como marcador de actividad en el proceso (37).

c) La interleukina 6 es otra citokina que activa células inmunes y estimula la producción de reactantes de fase aguda en el hígado. Se ha demostrado un aumento de IL-6 en la EC pero no en la CU. Lo inverso parece ocurrir con IL-8, dotada de una potente actividad quimioatrayente y elevada en sujetos con CU.

d) El factor de necrosis tumoral alfa goza de unas actividades proflogísticas similares a IL-1, aunque no está estructuralmente relacionada a ella y puede tener de hecho un diferente mecanismo de acción. TNF $\alpha$  se halla en exceso

en las heces de los pacientes con IBD y se considera en este sentido útil como indicador de actividad inflamatoria (28).

e) Se investiga también el papel de los interferones (29). Producidos por los leucocitos (IFN- $\alpha$ ), fibroblastos (IFN- $\beta$ ) y células mononucleares (IFN- $\gamma$ ), destacan por su capacidad para la diferenciación de células inmunes y epiteliales y la promoción de antígenos de histocompatibilidad de clase II. Estos antígenos, puestos en evidencia en la superficie de los enterocitos de pacientes con IBD, son esenciales para la presentación antigénica desde los macrófagos y reacción inmune específica subsecuente.

9. Hablemos ahora de los *lípidos mediadores de la inflamación en la IBD*: nos referimos a eicosanoides y factor activador plaquetario, distinguiendo entre los primeros a prostanooides (prostaglandinas, tromboxanos) y leukotrienos. Como es bien sabido, los eicosanoides derivan del ac. araquidónico por la acción de una enzima, la fosfolipasa A<sub>2</sub>, y siguen luego una u otra línea según sean objeto de la acción enzimática de una lipo-oxigenasa o una ciclo-oxigenasa.

De entre los leukotrienos, es LTB<sub>4</sub> el que tiene un papel proflogístico mayor en la IBD; los hechos más relevantes son (30):

- hay una producción exagerada de LTB<sub>4</sub> (5 veces superior) en la mucosa de los pacientes con colitis activa;
  - LTB<sub>4</sub> es fuertemente quimiotáctico; los leucocitos atraídos son productores de leukotrieno y a la vez éste procura estímulo a sus capacidades funcionales;
  - LTB<sub>4</sub> exhibe también capacidad para activar el monocito-macrófago a la producción de citokinas decisivas (IL-1);
  - se ha demostrado que tanto 5-ASA como corticosteroides son capaces de inhibir la producción de LTB<sub>4</sub> en la mucosa intestinal, y en ello basan al menos parte de su efectividad (31).
- Al contrario que LTB<sub>4</sub>, PGE<sub>2</sub> parece actuar como citoprotectora, y eso explica que los AINE sean capaces de exacerbar la colitis.
- De toda esta doctrina precedente, se derivan algunos nuevos enfoques terapéuticos:

— obtención de fármacos capaces de interferir la síntesis del leukotrieno desde el ac. araquidónico y sus metabolitos. Una variante de esta vía es el uso de aceite de pescado en abundancia, que aporta ac. eicosapentaenoico promotor de LTB<sub>4</sub>, funcionalmente menos activo que el B<sub>4</sub>. Este bloqueo es sólo parcial y quizá por eso el aceite de pescado no ha mostrado mucha eficacia (32);

— aplicación de antagonistas de los receptores celulares para LTB<sub>4</sub>.

PAF es un derivado de los fosfolípidos de membrana por la acción de la misma fosfolipasa A<sub>2</sub> antes mencionada. Tiene capacidad para promover quimiotaxis y activación de los neutrófilos y de procurar agregación plaquetaria, con la secuencia de formación de trombos, isquemia y necrosis. PAF se ha evidenciado elevado en la mucosa obtenida de pacientes con EC y CU activos (33), pudiéndose aislar también en las heces de estos enfermos.

Finalicemos este apartado subrayando la acción antifosfolipásica de los corticosteroides, una medicación esencial en las fases activas de la IBD.

10. Hay una evidencia creciente tanto experimental como clínica indicativa del importante papel de *los metabolitos de oxígeno reactivos (MOR)* en la patogenia de la IBD (34). Existen cuatro ejemplos de MOR: superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hidroxilo (OH<sup>-</sup>) y oxidantes halogenados (cloraminas, p.e.); todos ellos se caracterizan por poseer un oxígeno molecular que ha adquirido (por reducción química) un cierto número de electrones (menos de 4). Propenden a ceder esos electrones extra, especialmente cuando son impares (como ocurre en los radicales libres tipo superóxido e hidroxilo), procurando con ello la oxidación de otras moléculas, lo que a su vez puede tener notables consecuencias injuriantes: citotoxicidad, degradación de la matriz extracelular, secreción de agua y electrolitos, alteración funcional de la célula muscular lisa e incluso capacidad mutagénica.

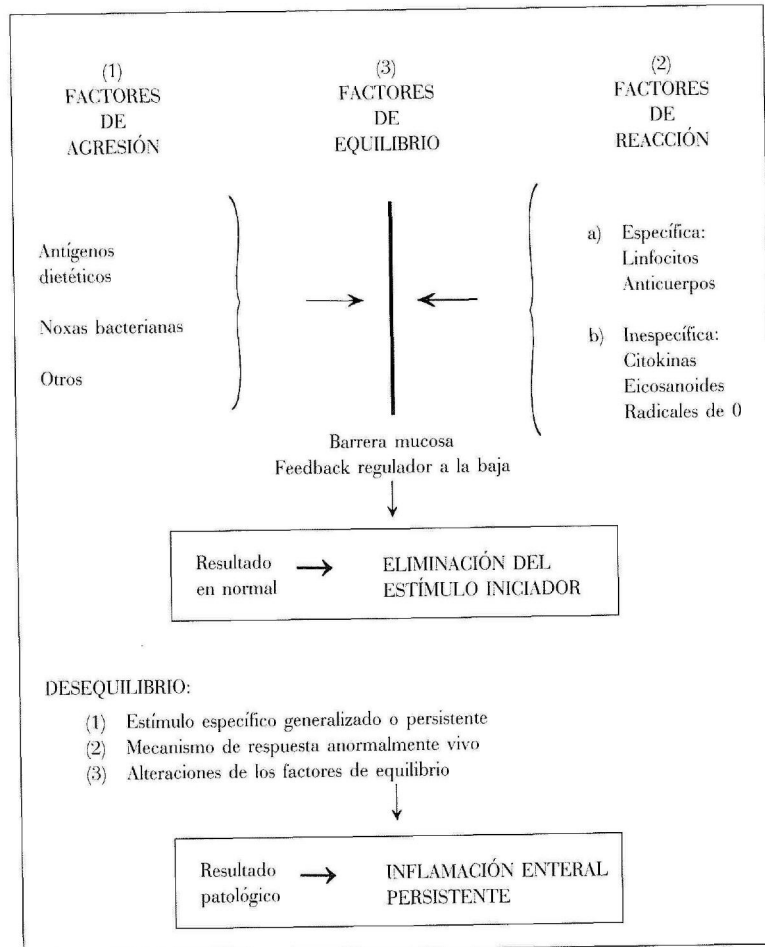
Recientes investigaciones han demostrado (CRISHAM) (34) una producción elevada de MOR en el colon crónicamente inflamado. Las fuentes más probables de estos oxidantes son

los leucocitos dotados de capacidad fagocitaria, es decir, neutrófilos y monocito-macrófagos, abundantemente acumulados en el intersticio colónico durante las fases de inflamación activa. No olvidemos que al ac. 5-aminosalicílico, un medicamento básico en el manejo de los pacientes con IBD, está dotado de potente actividad antioxidante y que esta acción se ejerce a concentraciones menores que las que tienen efectividad inhibitoria para con los mediadores eicosanoides (35).

Se ha planteado la utilidad potencial de superóxido-dismutasa en la IBD. Dos pequeños ensayos abiertos de 12 pacientes con enfermedad de Crohn y otros 12 con CU han arrojado resultados positivos, que sin duda justifican una exploración más amplia y rigurosa de este enfoque (36).

11. Casi concluimos nuestra exposición fragmentada con una consideración acerca de *los mecanismos que promueven el reclutamiento de todas esas células* (neutrófilos, linfocitos, monocito-macrófagos, mastocitos) en tan crecido número dentro de la pared del intestino. Se está haciendo un rápido progreso en la comprensión de dos etapas sucesivas de este reclutamiento: la adherencia de las células a la pared de los vasos y su ulterior penetración en los tejidos; y hay argumentos para implicar en estos mecanismos a una nueva molécula conocida por sus siglas como ELAM («endothelial-cell leukocyte adhesion molecules»), aparecida en el endotelio de intestino (en su vasculatura) a impulsos de la inducción provocada por IL-1, TNF y otras citokinas (37). No olvidemos tampoco la acción quimioattractiva de ciertas interleukinas (IL-8), leukotrienos (LTB<sub>4</sub>), así como de materiales formulados de origen bacteriano (tripéptido f-Met-Leu-Pen).

12. Finalmente, SHANAKAN et al. (38), señalan *el papel potencial de ciertos neuropéptidos* en la respuesta inflamatoria: se piensa incluso que existe una disregulación al alza de los receptores para el neuropéptido P en la propia pared enteral (MANTYH et al.) (39) de pacientes con EC o CU y que eso puede favorecer diárrrea secretoria. El empleo de antagonistas de la sustancia P y otros neuropéptidos promete



ser un área más de estudio fructuoso.

\* \* \*

Si pretendemos ahora establecer una hipótesis unitaria que articule los distintos eventos reseñados en esa docena de puntos precedentes, po-

dríamos argumentar así (40):

En un estado normal, la luz de intestino puede albergar una variada serie de sustancias (antígenos dietéticos y agentes microbianos entre otros) capaces de provocar respuestas, bien de tipo específico (a cargo del sistema inmune: linfocitos, anticuerpos), bien de índole inespecifi-



ca inflamatoria, o de ambas clases a la vez. Tales respuestas son proporcionadas y autolimitadas, ya que existen mecanismos frenadores de contrabalance, como pueden ser una barrera mucosa eficaz que evita el acceso continuado a la pared de los noxas o un feedback regulador a la baja de las reacciones inflamatorias e inmunes, concluyendo con la eliminación del estímulo iniciador.

En los pacientes proclives a la IBD, una o varias alteraciones en los mecanismos de defensa pueden contribuir a la inflamación sostenida y a la destrucción tisular que caracteriza al proceso. Unas veces se trata de un estímulo específico generalizado o persistente (p.e., un agente infeccioso reiterado o un defecto intrínseco de la barrera mucosa); otras veces, por peculiaridades genéticas o adquiridas, es el mecanismo de respuesta el que resulta anormal, a consecuencia de una exagerada activación o por

un defecto de los procederes o recursos de feedback específicos de regulación a la baja. La consecuencia en todo caso es un proceso inflamatorio persistente, en el que hay una vertiente de participación celular (linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, mastocitos) y otra humoral, específica (anticuerpos) e inespecífica (mediadores de la inflamación en verdadera cascada: citokinas, eicosanoides, radicales libres de oxígeno...) que pervierten el sentido de una reacción defensiva y dañan indeleblemente el tejido intestinal. El freno a los procesos inflamatorios exagerados mediante inmunosupresivos (6-MP, metotrexato, ciclosporina A) (41) es la consecuencia terapéutica más sustancial derivada de estos conceptos. ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Médico internista.*

#### Bibliografía

1. PODOLSKY, D. K.: «Inflammatory bowel disease», *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325:928-37.
2. HANAUER, S. B.: «Inflammatory bowel disease», *Cecil-Textbook of Medicine*, Wynnsgaarden et al.
3. KIRSNER, J. B.: «Inflammatory bowel disease», 3rd ed. Lea & Fibiger, Philadelphia, 1988.
4. CRISHAM, M. B.: «Animal models of inflammatory bowel disease», *Current Opinion in Gastroenterology*, 1993, 9:524-33.
5. HAMMER, R. E.; MAKA, S. D.; RICHARDSON, J. A., et al.: «Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B\*27 and human  $\beta_2$  m: an animal model of HLA-B\*27-associated human disorders», *Cell*, 1990, 63:1.099-112.
6. SONNEBERG, A.; MCCARTY, D. J.; JACOBSEN, S. J.: «Geographic variation of inflammatory bowel disease within United States», *Dig. Dis. Sci.*, 1990, 35:375-81.
7. CALKINS, B. M.: «A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease», *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 34:1.841-54.
8. RAMPTON, D. S.; MCNEIL, N. I.; SARNER, M.: «Analgesic ingestion and other factor preceding relapse in ulcerative colitis», *Gut*, 1987, 24:187-9.
9. BENNETT, R. A.; RUBIN, P. H.; PRESENT, D. H.: «Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease», *Gastroenterol.*, 1991, 100:1.638-43.
10. COITONE, M.; BUNCE, M.; TAYLOR, C. J., et al.: «Ulcerative colitis and HLA phenotype», *Gut*, 1985, 26:952-4.
11. RAOUF, A. H.; TSM, H. H.; PARKER, N., et al.: «Sulphation of colonic and rectal mucin in inflammatory bowel disease: reduced sulphation of rectal mucin in ulcerative colitis», *Clini. Sci.*, 1992, 83:623-6.
12. OLAISON, C.; LEANDERSSON, P.; SJÖDAHL, R., et al.: «Intestinal permeability to polyethyleneglycol 600 in Crohn's disease: preoperative determination in a defined segment of small intestine», *Gut*, 1988, 29:196-9.
13. AALAND, E.; ODEGAARD, O. R.; ROSETH, A., et al.: «Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease», *Scand. J. Gastroenterol.*, 1992, 27:957-60.
14. SAKANOE, Y.; HORAI, T.; OKAMOTO, T., et al.: «Lipocortin-present perforating and lipocortin-absent non perforating Crohn's disease», *Am. J. Surg.*, 1992, 164:341-4.
15. DALZIEL, T. K.: «Chronic intestinal enteritis», *B. M. J.*, 1913, 2: 1.068-70.
16. CROHN, B. B.; GINZBURG, L.; OPPENHEIMER, G. D.: «Regional ileitis: a pathologic and clinical entity», *JAMA*, 1932, 99:1.323-8.
17. CHIODINI, R. J.; VAN KRUNINGEN, H. J.; TAYLOR, W.

- T., et al.: «Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease». I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease». *Dig. Dis. Sci.*, 1984, 29:1.073-9.
18. SARTOR, B. B.: «Importance of intestinal mucosal immunity and luminal bacterial cell wall polymers in the aetiology of inflammatory joint diseases». *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1989, 3:223-45.
  19. ROCHE, J. K.; FIOCHI, C.; YOUNGMAN, K.: «Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory diseases». *J. Clin. Invest.*, 1985, 75:322-30.
  20. FANTRY, G. T.; JAMES, S. P.: «Cellular and molecular immunology and biochemistry of inflammatory bowel disease». *Current Opinion in Gastroenterology*, 1993, 3:544-51.
  21. HELGELAND, L.; TYSK, C.; JÄRNEROT, G., et al.: «IgG subclass distribution in serum and rectal mucosa of monozygotic twins with or without inflammatory bowel disease». *Gut.*, 1992, 33:1358-64.
  22. COISCHKE, E. M.; ZILLY, W.: «Clinical importance of organ-specific antibodies in ulcerative colitis and Crohn's disease». *Gastroenterol.*, 1992, 30:319-24.
  23. CAMBRIDGE, C.; RAMPTON, D. S.; STEVENS, T. R., et al.: «Antineutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role». *Gut.*, 1992, 33:668-74.
  24. STEVENS, T. R. J.; WINROW, V. R.; BLAKE, D. R., et al.: «Circulating antibodies to heat-shock protein60 in Crohn's disease and ulcerative colitis». *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, 90:271-4.
  25. MAYER, L.; EISENHARDT, D.: «Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease». *J. Clin. Invest.*, 1990, 86:1255-60.
  26. COMINELLI, F.; KAM, L.: «Inflammatory mediators of inflammatory bowel disease». *Current Opinion in Gastroenterology*, 1993, 9:534-43.
  27. MATSOURA, T.; WEST, G. A.; KLEIN, J. S., et al.: «Soluble interleukin-2 and CD8 and CD4 receptors in inflammatory bowel disease». *Gastroenterol.*, 1992, 102:2006-14.
  28. BRAEGER, C. P.; NICHOLLS, S.; MURCH, S. H., et al.: «Tumor necrosis factor-alpha in stool as a marker of intestinal inflammation». *Lancet*, 1992, 339:89-91.
  29. CAPOBIANCHI, M. R.; FAIS, S.; MERCURI, F., et al.: «Interferon alpha (IFN $\alpha$ ) production by human intestinal mononuclear cells: response to virus in control subjects and in Crohn's disease». *Gut.*, 1992, 33:897-901.
  30. FORD-HUTCHINSON, A. W.: «Leukotriene B4 in inflammation». *Crit. Rev. Immunol.*, 1990, 10:1-12.
  31. NIELSEN, O. M.; BURKHAVE, K.; ELMGREEN, J., et al.: «Inhibition of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid». *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 32:577-82.
  32. ASLAN, A.; TRIADAFILOPOULOS, C.: «Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled, crossover study». *Am. J. Gastroenterol.*, 1992, 87:432-7.
  33. SOBHAN, I.; HOCHLAF, S.; DENIZOT, Y., et al.: «Raised concentrations of platelet activating factor in colonic mucosa of Crohn's disease patients». *Gut.*, 1992, 33:1220-5.
  34. GRESHAM, M. B.: «Role of reactive oxygen metabolism in inflammatory bowel disease». *Current Opinion in Gastroenterology*, 1993, 9:971-80.
  35. ARUOMA, O. J.; WASIL, M.; HALLIWELL, B., et al.: «Scavenging of oxidants by sulfasalazine and its metabolites: a possible contribution to their anti-inflammatory effect?» *Biochem. Pharmacol.*, 1987, 36:3739-42.
  36. EMERIT, J.; PELLETIER, S.; TOSONI-VERILGNUE, D., et al.: «Phase II trial of copper/zinc superoxide dismutase in treatment of Crohn's disease». *Free. Radic. Biol. Med.*, 1989, 7:145-9.
  37. KOZUMI, M.; KING, N.; LOBB, R., et al.: «Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease». *Gastroenterol.*, 1992, 103:840-7.
  38. SANAHAN, F.; TARGAN, S.: «Medical treatment of inflammatory bowel disease». *Ann. Rev. Med.*, 1992, 34:125-33.
  39. MANTYL, C. R.; ANTON, P.: «Neuroendocrine modulation of immune system. Possible implications for inflammatory bowel disease». *Dig. Dis. Sci.*, 1988, 33 (suppl.): 45 s.-49 s.
  40. JAMES, S. P.; STROBER, W.; QUINN, T. C., et al.: «Crohn's disease: new concepts of pathogenesis and current approaches to treatment». *Dig. Dis. Sci.*, 1987, 32:1297-310.
  41. LICHTIGER, S.; PRESENT, D. H.: «Preliminary report: cyclosporin in ulcerative colitis and Crohn's diseases». *Lancet*, 1990, 336:16-9.