

Rol de la inflamación y medición de calprotectina fecal en síndrome de intestino irritable

Macarena Gompertz G.⁽¹⁾, Cristián Montenegro U.⁽¹⁾, Natalia Covarrubias R.⁽²⁾, Carmen Hurtado H.⁽²⁾, Ana María Madrid S.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sección de Gastroenterología, Depto. de Medicina, HCUCH.

⁽²⁾ Laboratorio de Gastroenterología, Sección de Gastroenterología, Depto. de Medicina, HCUCH.

SUMMARY *Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a common gastrointestinal disorder mainly manifested as abdominal pain with correlated changed bowel habits. IBS pathophysiology is still not completely understood; recently, a lot of investigations suggest the role of inflammation and immune activation, most presenting as alteration of mast cells, lymphocytes and cytokines. Several biological markers of intestinal inflammation has been developed, there is not one ideal, but fecal calprotectin has great potential. In this review we will analyze the role of inflammation in IBS and the potential utility of fecal calprotectin.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) constituye un cuadro clínico frecuente con una prevalencia variable entre el 5 -25%^(1,2). En Chile un estudio realizado en población del Área Metropolitana reveló una prevalencia del 28.6%⁽³⁾. Para el diagnóstico de este síndrome se han usado los criterios establecidos por el consenso de Roma III, basados en síntomas recurrentes al menos 3 días al mes, en los últimos 3 meses, con inicio de síntomas al menos 6 meses previos al diagnóstico. Se consideran pacientes con SII quienes cumplan con la presencia de dolor o malestar abdominal recurrente asociado con 2 o más de los siguientes síntomas: mejoría con la evacuación, inicio asociado a cambio en la frecuencia y/o consistencia de las deposiciones^(2,3).

El SII se asocia a un elevado número de consultas a gastroenterólogos y médicos generales, se acompaña de un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y conlleva habitualmente a costos elevados en estudios y exámenes para el diagnóstico diferencial con otros cuadros, entre ellos la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)⁽¹⁻⁵⁾.

No están claramente establecidos los mecanismos fisiopatológicos relacionados al SII. Se le ha atribuido un origen multifactorial donde participarían factores ambientales, psicológicos, genéticos, infecciosos, inflamatorios y alteraciones en la sensibilidad y motilidad visceral^(2,6).

ROL DE LA INFLAMACIÓN EN SII

En la etiopatogenia del SII se ha postulado la existencia de inflamación crónica. Los niveles de citoquinas observados tanto a nivel de la mucosa intestinal como en plasma demuestran que la presencia de un bajo grado de inflamación sería un factor cardinal en este síndrome. El aumento del número y activación de diversos tipos celulares inmunes, principalmente mastocitos, asociado a un incremento de la permeabilidad intestinal y a una elevada expresión de receptores tipo Toll apoyan la teoría de un componente inmune alterado⁽⁶⁻⁸⁾.

Datos histopatológicos demuestran la presencia de un bajo grado de inflamación de la mucosa en un subgrupo de pacientes con SII, representado principalmente por aumento en el número de linfocitos T y mastocitos en la lámina propia. La estrecha relación de estas células inmunes con la inervación intestinal explicaría la disfunción sensorio-motora del intestino y los síntomas relacionados en pacientes con SII⁽⁹⁾.

Existe una serie de investigaciones que sugieren el rol de la inflamación y activación inmune en este síndrome, principalmente relacionadas a alteración de linfocitos y citoquinas. Se ha evidenciado en estos pacientes una menor proporción de linfocitos CD4/CD8, un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α) y una disminución de citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10)^(6,10,11).

En el último tiempo se ha demostrado que existe un grupo de pacientes con SII que tiene el claro antecedente de un cuadro infeccioso intestinal antes del inicio de los síntomas, a lo que se ha denominado SII postinfeccioso, donde el proceso inflamatorio crónico jugaría un rol principal⁽¹²⁾. Varios estudios epidemiológicos han descrito que la infección por *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter* aumenta la incidencia de esta enfermedad^(13,14). Un

estudio realizado en Pakistán demostró que la presencia de *Blastocystis hominis* es más frecuente en pacientes con SII que en controles⁽¹⁵⁾.

CALPROTECTINA: MARCADOR DE INFLAMACION INTESTINAL

Existe una serie de marcadores fecales que permiten evaluar inflamación intestinal de manera simple, no invasiva y reproducible. No se ha descrito un marcador ideal, pero se ha observado un gran potencial en la medición de calprotectina fecal⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Calprotectina es una proteína de unión a calcio y zinc que constituye alrededor del 60% de las proteínas citosólicas de los neutrófilos, uno de los principales actores en la inflamación intestinal. La calprotectina posee propiedades bacteriostáticas y fungistáticas, no se secreta activamente a partir de los neutrófilos, pero se libera luego de la muerte o disrupción celular y una vez liberada induce apoptosis en otras células. A medida que la calprotectina queda en el intestino, es absorbida por el paso de materia fecal a través de éste, lo que explica la existencia de calprotectina en heces sin relación con los neutrófilos. Esta proteína no es afectada por medicamentos ni enzimas de degradación y es estable a temperatura ambiente durante un máximo de 7 días⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

De lo publicado en la literatura para evaluar la utilidad de calprotectina fecal en el diagnóstico diferencial de patologías inflamatorias y no inflamatorias del tubo digestivo, la mayoría de los estudios se han enfocado en EII (20-25). Tibble *et al.* estudiaron 220 pacientes adultos para diferenciar EII de SII, utilizando la calprotectina fecal con un nivel de corte de 10 mg/l, la sensibilidad fue 82% y la especificidad 83%⁽⁵⁾.

En otro estudio llevado a cabo por Tibble *et al.* se midió la concentración de calprotectina fecal en

602 adultos, de los cuales 263 (44%) fueron clasificados como enfermedad orgánica y 339 (56%) como funcionales. La sensibilidad y especificidad utilizando un valor de corte de 10 mg/l, fue 89 y 79% respectivamente⁽²⁴⁾.

Manz *et al.* midió calprotectina fecal en 575 pacientes con malestar abdominal derivados a endoscopia alta y baja. Los valores de calprotectina encontrados fueron mayores en pacientes con hallazgos endoscópicos de inflamación (erosiones, úlcera, etc.), con una mediana de 97 µg/g versus 10 µg/g ($p < 0.001$) en el grupo sin lesiones de mucosa⁽²⁵⁾.

Sydora *et al.* en un estudio publicado recientemente realizó una medición de calprotectina en 50 pacientes: 16 con EII, 7 con SII y 16 pacientes sin patología digestiva. La concentración media de calprotectina en el grupo de pacientes con EII fue significativamente más alta que en pacientes con SII y controles sanos ($p = 0.01$). Las concentraciones promedio de calprotectina en pacientes con SII y controles fueron similares; sin embargo, se encontró niveles de calprotectina elevados en algunos pacientes con SII⁽¹⁶⁾. Existe solo un estudio, realizado en niños entre 7 a 10 años, que com-
paró valores de calprotectina fecal en pacientes con dolor abdominal funcional y SII vs controles, demostrando niveles de calprotectina mayores en el grupo SII⁽²⁶⁾.

El estudio de inflamación intestinal en SII es un tema en constante desarrollo en el último tiempo y la utilidad de los marcadores fecales, en particular calprotectina, debe ser analizada con mayor profundidad. Con la información obtenida hasta el momento podríamos sugerir que calprotectina tendría utilidad en la evaluación de estos pacientes, principalmente en el subgrupo SII postinfeccioso.

CONCLUSIÓN

El SII es un cuadro de alta prevalencia que se asocia a deterioro de la calidad de vida y cuya etiología es multifactorial. En el último tiempo se ha definido el rol de la inflamación crónica en esta enfermedad, con participación de linfocitos, mastocitos y una desregulación de citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias. La medición de marcadores fecales de inflamación intestinal, en particular calprotectina, podría ser de utilidad en la evaluación de estos pacientes; sin embargo, es un tema en desarrollo y requiere mayores investigaciones.

REFERENCIAS

1. Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G, Bhatia SJ, Boeckxstaens G, De Giorgio R *et al.* A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:356-66.
2. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: Diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5151-63.
3. Madrid AM, Quera R, Defilippi Cl, Defilippi C, Olguín F, Larraín S *et al.* Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005;16:392.
4. Long M, Drossman D. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what?: a challenge to the functional – organic dichotomy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1796-98.
5. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002;123:450-60.
6. Zhong L, Hou X. Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:19-33.
7. Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:637-47.
8. Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome. An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011;1:36-42.
9. De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:385-90.
10. Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:711-7.
11. Schmulson M, Chey WD. Abnormal immune regulation and low-grade inflammation in IBS: does one size fit all? *Am J Gastroenterol* 2012;107:273-5.
12. Villani A, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg A *et al.* Genetic Risk Factors for Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Following a Waterborne Outbreak of Gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138:1502-13.
13. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004;53:1096-101.
14. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44.
15. Yakoob J, Jafri W, Jafri N, Khan R, Islam M, Beg MA *et al.* Irritable bowel syndrome: in search of an etiology: role of *Blastocystis hominis*. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:383-5.
16. Sydora M, Sydora B, Fedorak R. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6:207-14.
17. Rodrigo L. Calprotectina fecal. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:683-8.

18. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P *et al.* Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642-7.
19. Judd T, Day A, Lemberg D, Turner D, Leach T. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Gastroen Hepatol* 2011;26:1493-9.
20. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524-34.
21. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
22. Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen B, He Y, Yang L *et al.* Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1894-9.
23. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012;45:552-5.
24. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S *et al.* A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506-13.
25. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L *et al.* Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology* 2012;12:1471-80.
26. Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou CN. Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *J Pediatr* 2008;153:646-50.

CORRESPONDENCIA

Dra. Macarena Gompertz Geldres
Sección Gastroenterología,
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 2978 8350
E-mail: macagompertz@yahoo.es

