



¿El síndrome del intestino irritable es una “alergia” a los alimentos?

Is irritable bowel syndrome a food “allergy”?

E. J. Cobos del Moral

Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica). Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada. España. Grupo de Trabajo en Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor

Sin un conocimiento adecuado de la fisiopatología de una enfermedad difícilmente se podrá diseñar de manera racional un tratamiento eficaz. Por desgracia, ese es el caso de varios trastornos dolorosos crónicos, incluyendo el síndrome del intestino irritable (IBS, de sus siglas en inglés *irritable bowel syndrome*). En un artículo reciente publicado en *Nature* por el grupo del Dr. Guy E. Boeckxstaens, de la Facultad de Medicina de la Katholieke Universiteit Leuven (Bélgica), y del cual es primer autor Javier Aguilera-Lizarraga, se da respuesta a (al menos uno de) los mecanismos por el cual se desarrolla el IBS (1).

Los signos y síntomas del IBS, los cuales suelen desencadenarse tras la ingestión de alimentos, incluyen dolor abdominal asociado con estreñimiento, diarrea o ambos, con o sin hinchazón (2). El IBS tiene un curso crónico y es muy prevalente, ya que lo padece aproximadamente el 11 % de la población (2), y a modo de indicador del impacto de esta patología en la calidad de vida del paciente, vale la pena mencionar los resultados de una encuesta reciente, en la que los pacientes con IBS indicaron que serían capaces de sacrificar entre 10 y 15 años de su esperanza de vida restante por una cura inmediata de la enfermedad (3).

En estudios previos se han asociado las infecciones entéricas al desarrollo del IBS, al menos en cierta población de pacientes (2). Por lo tanto, es razonable pensar que los procesos infecciosos intestinales tienen la capacidad de producir algún cambio a nivel local que favorece la aparición de la sintomatología característica del IBS tras la ingesta de alimentos, quizás como si el intestino reaccionara de manera inadecuada a la comida.

¿Cómo se decide si los alimentos son dañinos o inocuos? La respuesta a esta pregunta no es nada sencilla. El funcionamiento del sistema inmunitario en el intestino es particularmente complejo, ya que debe dar una respuesta apropiada a agentes patógenos pero sin disparar una respuesta inmunitaria frente a otro

material antigénico necesario para la supervivencia, como son las proteínas de la dieta. Un individuo adulto puede ingerir más de 100 gramos al día de proteínas heterólogas en su dieta, y si todas ellas desencadenaran una respuesta inmunitaria se pondría en peligro la supervivencia del individuo. De la misma manera, nuestro sistema inmunitario no debe atacar a las bacterias comensales (microbioma) que habitan en todos nosotros. La falta de respuesta del sistema inmunitario a estos antígenos inocuos se denomina tolerancia inmunitaria oral, e involucra la participación de células dendríticas tolerogénicas y una gran diversidad de subtipos linfocitarios alojados en los tejidos linfoides asociados al intestino (4).

El presente estudio de la Katholieke Universiteit Leuven ha estudiado las alteraciones inmunitarias que se producen en el intestino de los ratones tras la infección por *Citrobacter rodentium*. Durante la infección, los ratones ingirieron ovoalbúmina (albúmina de la clara del huevo), la cual es una proteína que se encuentra fácilmente en la dieta. Cuando los ratones se habían recuperado completamente de la infección, y eran expuestos de nuevo a la ingesta de ovoalbúmina, sufrían diarrea y dolor visceral, mientras que los animales que no habían pasado infección alguna no mostraban ninguna sintomatología en respuesta a esta proteína. El dolor visceral se acompañó de la presencia de inmunoglobulina E (IgE) reactiva frente a la ovoalbúmina, indicando que los linfocitos B se habían sensibilizado frente a este antígeno, junto con una sobreactivación local de los mastocitos intestinales.

Cuando se habla de mastocitos e IgE, es inevitable pensar en cómo se produce una reacción alérgica. El mecanismo básico de estas reacciones consiste en que los mastocitos captan las IgE, lo que les da la capacidad de activarse y degranularse en respuesta al antígeno para el cual tenga especificidad esta inmunoglobulina (5). Esta degranulación de los mastocitos conlleva la

liberación de grandes cantidades de histamina, la cual produce los síntomas típicos de las reacciones alérgicas (5). Las neuronas sensoriales tienen receptores para la histamina, en concreto receptores H1. Aguilera-Lizarraga y cols. demuestran, usando varios abordajes experimentales, que la liberación de histamina es la responsable de los episodios dolorosos de los ratones en respuesta a la ovoalbúmina. Es interesante destacar que en este estudio muestran que los animales, tras la infección con *C. rodentium*, no habían adquirido una alergia a nivel global a la albúmina de huevo, sino que la respuesta inmunitaria frente a esta proteína estaba restringida exclusivamente a nivel intestinal. En otras palabras: el consumo de ovoalbúmina durante la infección intestinal produce la pérdida de la tolerancia inmunitaria oral a esta proteína, lo que desemboca en una respuesta inmunitaria exclusivamente intestinal tras su ingesta, y origina en el ratón una sintomatología que recuerda a la del IBS en el humano.

Apoyando parte de estos hallazgos preclínicos, los autores muestran que la instilación intestinal a pacientes humanos con IBS de soluciones enriquecidas en alimentos con alta capacidad antigénica (soja, trigo, gluten y leche) evocó una respuesta edematosa en la mucosa, la cual estuvo acompañada de una mayor actividad local de los mastocitos, demostrado mediante ensayos bioquímicos en muestras de biopsias de estos pacientes. Es interesante destacar también que, en las biopsias intestinales de estos pacientes con IBS, los mastocitos se situaban más próximos a las fibras nerviosas sensoriales que en voluntarios sanos, y esta cercanía correlacionaba con la severidad del dolor abdominal. Por último, apoyando la repercusión funcional de estos hallazgos, merece la pena mencionar un estudio clínico previo de este mismo grupo de investigación, en el que usaron ebastina (un antihistamínico H1 de segunda generación, indicado habitualmente para el tratamiento sintomático de ciertas manifestaciones alérgicas) como una posible terapia frente al dolor del IBS, con resultados muy prometedores (6).

En resumen, aunque todavía no se ha desentrañado completamente la fisiopatología del IBS, este trabajo de investigación (ejemplo de la utilidad de los ensayos preclínicos para orientar la investigación en humanos) sienta las bases para una hipótesis plausible sobre el origen de este trastorno tan complejo: la pérdida de tolerancia inmunitaria oral a ciertos alimentos. A día de hoy no se sabe si es posible recuperar esta tolerancia oral perdida y poder solucionar la raíz de la sintomatología del IBS, pero no cabe la menor duda de que este avance en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad podría dar lugar a nuevas terapias que puedan tener un impacto positivo a nivel clínico en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, Jain P, Decraecker L, Appeltans I, et al. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature*. 2021;590(7844):151-6. DOI: 10.1038/s41586-020-03118-2.
2. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2566-78. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.
3. Canavan C, West J, Card T. The economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023-34. DOI: 10.1111/apt.12938.
4. Commins SP. Mechanisms of oral tolerance. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1523-9. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.07.013.
5. Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol*. 2016;186(2):212-24. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.07.025.
6. Wouters MM, Baemans D, Van Wanrooy S, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150(4):875-87.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034.