

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE Y POBLACION DE EOSINOFILOS EN BIOPSIAS DE COLON. CORRELACION CON VARIABLES CLINICAS Y DE LABORATORIO

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A

MARIANA WEIMERSHEIMER SANDOVAL

ASESOR DE TESIS:

DR. EDGARDO FRANCISCO REYES GUTIERREZ



México, D.F.

Agosto 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”

Dr. Arturo Angeles Angeles
Profesor Titular del Curso

Dr. Edgardo Francisco Reyes Gutiérrez
Médico Adscrito a Anatomía Patológica
Asesor de Tesis

Indice

1.- Introducción

2.- Justificación

3.- Objetivos

4.-Hipótesis

5.- Resultados

6.- Discusión

7.- Tablas y gráfico

8.- Bibliografía

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es un padecimiento gastrointestinal frecuente, que se ubica en el 3er lugar después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la colelitiasis.¹ La prevalencia del SII es variable y depende del área geográfica, de los criterios diagnósticos y del género.

Se estima que la frecuencia en los Estados Unidos de Norteamérica oscila entre 14%-24%, y la proporción hombre: mujer es 1:4. En ese país el SII es la causa más frecuente de consulta al gastroenterólogo (28%) y la 12ª causa de visita al médico general². Esto genera un impacto socioeconómico considerable, al modificar significativamente la calidad de vida del paciente e incrementar el costo de los recursos médicos. Así, los enfermos con SII son objeto de numerosas consultas, hospitalizaciones y cirugías que en ocasiones resultan innecesarias.⁴

En México, Huerta et al informaron posterior a la revisión de 18 artículos médicos mexicanos publicados entre 1996-2000, que el comportamiento clínico en sujetos mexicanos no difiere al observado en otras poblaciones.⁵

La presentación clínica del SII es variable. En una encuesta telefónica realizada en 1998, se identificó dolor abdominal en 30% de los pacientes como el síntoma limitante de sus actividades cotidianas. En contraste, 60% de los enfermos consideró la sensación de inflamación intestinal como el síntoma más grave.⁶ Además se identificaron variaciones en la localización e intensidad del dolor abdominal, predominando el dolor cólico en hipogastrio.

A esto se agregan los episodios alternantes de diarrea y constipación. Los enfermos que predominantemente cursan con constipación refieren evacuaciones con bolo duro, pequeño y en escíbalos. En discordancia, los pacientes con diarrea sufren de evacuaciones pastosas o líquidas, postprandiales y acompañadas de urgencia. En ambos cuadros clínicos puede haber pujo y tenesmo, mientras que 50% de los sujetos tienen evacuaciones con abundante moco.⁷

El diagnóstico del SII es clínico con base en diversos criterios de los cuales los más utilizados han sido los de Manning⁸, Kruis⁹, Roma y actualmente Roma II¹⁰ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios de Roma II

Al menos 12 semanas (no consecutivas) en los 12 meses previos con dolor o malestar abdominal con 2 de las 3 características siguientes:

1. Alivio con la defecación, y/o
2. Inicio asociado con cambio en la frecuencia de las evacuaciones, y/o
3. Inicio asociado con cambio en la forma (aspecto) de las evacuaciones.

Se resalta que en el SII no existe daño orgánico demostrable por lo cual se desconoce la fisiopatología, y su tratamiento es empírico.¹¹ Se asume que este síndrome corresponde a la respuesta exagerada del sistema nervioso central o del tubo digestivo a diferentes estímulos internos y externos.¹² Esta hiperreactividad afecta la sensibilidad y motilidad intestinal que se traducen en manifestaciones clínicas tales como dolor abdominal, retortijones, constipación y diarrea. Otras teorías incluyen alteraciones en la motilidad colónica secundaria a trastornos en la actividad mioeléctrica (respuesta gastrocólica).¹³

Algunos investigadores indican que al existir sensibilidad visceral anormal se genera hiperalgesia por inflamación intestinal.^{6,14} Se ha señalado que las alteraciones en el sistema nervioso central ocasionan disfunción intestinal sensitiva y motora. Por último, se han analizado diferentes mecanismos psicológicos por la coexistencia de depresión, ansiedad, somatización, neurosis y abuso sexual en 80% de los pacientes con SII.^{15,16}

Recientemente el SII se ha asociado a infección gastrointestinal. Así las alteraciones intestinales provocadas por gastroenteritis generan síntomas y signos compatibles con SII, que pueden persistir por más de 6 meses en 20%-25% de los pacientes. Durante el período de enteritis, aparte del incremento de las células inflamatorias en la mucosa del intestino se ha detectado contractilidad muscular intestinal anormal persistente a pesar que el cuadro infeccioso remita. Además la etiología infecciosa se basa en la mejoría del SII posterior al uso de antibióticos.^{17,18}

Una de las observaciones que explican parcialmente este síndrome es el daño inflamatorio persistente en la mucosa intestinal del colon e íleon. Estudios en humanos y animales de experimentación mostraron que la inflamación local puede alterar los reflejos gastrointestinales y activar el sistema sensorial visceral. Independientemente de que la respuesta inflamatoria sea mínima y confinada a la mucosa del intestino. Esto conlleva a

modificaciones neuro-inmunológicas que quizá contribuyan a alterar la fisiología gastrointestinal y al desarrollo de hipersensibilidad que caracterizan al SII.¹⁹

A esto se agregan otros factores que promueven y perpetúan la inflamación tales como genéticos, alergia alimenticia y cambios en la microflora bacteriana. Al respecto, se ha observado que la microflora fecal en pacientes con SII tiene alto contenido de organismos facultativos y bajo número de lacto bacilos así como de bifidobacterias.²⁰

Eosinófilos y daño colónico

Los eosinófilos activados inducen daño epitelial al liberar proteínas citotóxicas como proteína catiónica eosinofílica y la proteína básica mayor. Los eosinófilos también modulan la inflamación epitelial al producir mediadores inmunológicos (citocinas) y no inmunológicas (derivados de oxígeno, leucotrienos y neuropéptidos).²⁹

En humanos, el único órgano que contiene normalmente eosinófilos es el tracto gastrointestinal, esto implica que los eosinófilos tienen papel funcional normal en el intestino.³⁰

La evaluación histológica del número de eosinófilos en la lámina propia del colon ha demostrado cuantitativamente los valores normales y anormales. La cuantificación de eosinófilos en un campo microscópico de alto poder o con objetivo seco fuerte (CSF) utilizada en diversos estudios³¹ incluye:

- 1-3 eosinófilos ocasionales (normal)
- 4-8 leve incremento en el número de eosinófilos
- 9-15 moderado incremento en el número de eosinófilos
- Más de 15 marcado aumento en el número de eosinófilos

En estudios previos se ha demostrado incremento en el número de eosinófilos en la mucosa intestinal con daño por enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI y Crohn), enfermedad celíaca, colitis colagenosa y en la gastroenteritis eosinofílica.³¹⁻³³ La relevancia de estos resultados consiste en que los eosinófilos tisulares muestran evidencia tanto morfológica como bioquímica de activación in situ

Calidad de vida en pacientes con SII

El impacto del SII en la calidad de vida de los pacientes es alto comparativamente al observado en la población general. Inclusive es mayor al que se identifica en otras entidades crónicas tales como enfermedad por reflujo gastro-esofágico y asma. Condición que ha generado que en algunos países se considere al SII como problema de salud pública.

Se conoce actualmente que la calidad de vida es el área más afectada en los pacientes con SII. Independientemente de lo complejo que resulta definir calidad de vida y del escaso acuerdo de los expertos en el tema. La calidad de vida debería representar la percepción del paciente por ciertas características de su vida, que le permiten conseguir objetivos y metas útiles para su función física, social y emocional.

De esta forma, la calidad de vida representa un conjunto de dominios generados por el bienestar físico, mental y emocional que se suman al trabajo, familia, amigos sin relación al estado de salud. Sin embargo, para facilitar su comprensión se acuñó el término de calidad de vida relacionada a la salud que separa de todos aquellos aspectos culturales, socioeconómicos y morales del individuo. Esta incluye aquellos matices de la vida diaria que se modifican por el estado de salud, que permiten definir la serie de dominios relacionados con los síntomas y salud del paciente.

Los instrumentos que miden la calidad de vida relacionada a la salud se consideran como genéricos o específicos dependiendo si se aplican a una enfermedad. Este tipo de instrumentos que en general tienen buena sensibilidad sólo contemplan un aspecto específico de la calidad de vida, supeditado a los dominios y la forma que los afecta un padecimiento en especial.²¹

Finalmente, la medición de la calidad de vida es uno de los principales retos en la evaluación y seguimiento de los pacientes con SII. Esto se debe a la inexistencia de marcadores clínicos y bioquímicos objetivos, por lo tanto el desenlace de las acciones médicas en este tipo de pacientes no puede ser definido con medidas “duras”.²²

Justificación

A pesar de los avances en el conocimiento de la patogenia del SII, el tratamiento de los pacientes es empírico y según las manifestaciones clínicas preponderantes. Así, el tratamiento se apoya en: a) medidas higiénico-dietéticas con restricción de azúcares no digeribles e incremento de fibra, b) tratamiento farmacológico con laxantes osmóticos, antidiarreicos, antiespasmódicos, antidepresivos, antagonistas y agonistas de los receptores de serotonina, procinéticos, hormonales, carbón activado, antibióticos, ansiolíticos, y c) la combinación de ambos más psicoterapia.²³

La respuesta a estas medidas terapéuticas es limitada y temporal, lo que ocasiona frecuentes cambios de medicamentos y de médicos. Esto genera incremento en el costo de la atención médica al cual se agrega el de los auxiliares de diagnóstico tales como biometría hemática, electrolitos séricos, coproparasitoscópico, velocidad de sedimentación globular, pruebas de funcionamiento tiroideo y de hidrógeno en aliento, placa simple de abdomen, rectosigmoidoscopia con o sin biopsia, y enema baritado.²

Suleiman y Sonnenberg informaron que el diagnóstico de SII se establece con procedimientos no invasivos y pruebas simples de laboratorio con confiabilidad mayor al 80%. Estos investigadores detectaron que 50%-75% del costo del diagnóstico se consume en los estudios de endoscopia. De tal forma, la American Gastroenterological Association (AGA) recomienda que el estudio endoscópico en el SII se realice en: i) sujetos >50 años, ii) en enfermos con sospecha de lesión anatómica o iii) en sujetos con pérdida de peso corporal.

La situación anterior nos permite considerar el papel del patólogo ante la biopsia de colon en sujetos con SII. A pesar de que en estos pacientes no existe causa anatómica demostrable, la mayoría de biopsias de colon que interpreta el patólogo provienen de pacientes con este síndrome.²⁷ La revisión histológica rutinaria con H-E en general muestra mucosa normal, resultado clínicamente útil para el médico que sospecha SII en su paciente.²⁴

Los avances en la histología normal del colon derecho e izquierdo, han identificado variaciones en la distribución de las células que constituyen la población inmune en la lámina propia.^{26,28} Así, la lámina propia del ciego y colon derecho contiene más células de estirpe linfoide, plasmáticas y eosinófilos comparativamente a la observada en colon izquierdo y recto.

El análisis cuantitativo, inmunohistoquímico y ultraestructural de las células inflamatorias en la lámina propia del intestino, han revelado en el SII modificaciones en la población celular de mastocitos, linfocitos y enteroendocrinas.²⁵ Esto al parecer plantea la hipótesis de relación funcional entre el sistema nervioso central y sistema nervioso entérico periférico con el aparato inmune.

Nosotros consideramos que el definir la relación entre las poblaciones de células efectoras de la respuesta inmune en la mucosa del intestino con la calidad de vida, probablemente ayude a proponer nuevas acciones terapéuticas que tengan como blanco los productos de células inflamatorias específicas. También, al establecer la dependencia entre el número de células enteroendocrinas con la calidad de vida podría utilizarse como factor predictivo en pacientes con SII.

Se ha informado que una proporción importante de pacientes con SII cursa con inflamación subclínica subyacente, ya sea a nivel sanguíneo o en mucosa intestinal.^{26,28} Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el proceso inflamatorio de los pacientes con SII se encuentran: desbalance de la flora gastrointestinal nativa por infección y fármacos, activación de células proinflamatorias tales como mastocitos, linfocitos, macrófagos, células NK, eosinófilos, y células entero endocrinas. Esto abarca la producción y liberación de sustancias proinflamatorias que incluyen IL-1, mieloperoxidasa, histamina y triptasa, enterotoxinas. Así, se generan alteraciones en la permeabilidad intestinal, anomalías en la fermentación colónica, y malabsorción de ácidos biliares.

A esto se agregan diferentes factores asociados con inflamación local del tubo digestivo tales como infección gastrointestinal, uso de antibióticos, alergia a alimentos, y alteración de la microflora nativa por otras causas.

De los factores señalados previamente, el de mayor relevancia es la enteritis infecciosa, ya que al ocasionar alteraciones de la flora intestinal condiciona alteraciones inflamatorias crónicas. Estas, al parecer, sirven de mecanismo de activación que perpetúa las manifestaciones clínicas del SII.

Objetivo general

En el presente trabajo se utiliza la cuantificación de eosinófilos en biopsias de colon para establecer la correlación entre las variables clínicas y de laboratorio en pacientes con SII.

Objetivos específicos

Establecer cuantitativamente la población de eosinófilos en biopsias de ciego, colon ascendente y descendente así como de recto en una población selectiva protocolizada de sujetos con SII.

Valorar si existe correlación entre el número de eosinófilos por segmento colónico con las siguientes variables clínicas: calidad de vida determinando por el impacto global y específico asociado a alimentos, variedad de síndrome de intestino irritable, presencia de pujo, dolor abdominal y distensión abdominal.

Definir si existe correlación entre el número de eosinófilos por segmento con las siguientes variables de laboratorio: velocidad de sedimentación globular, y porcentaje de eosinófilos en sangre periférica.

Hipótesis nula

Las poblaciones de eosinófilos no se correlacionan con las variables clínicas ni de laboratorio en pacientes con SII.

Hipótesis alternativa

Las poblaciones de eosinófilos se correlacionan con las variables clínicas y de laboratorio en pacientes con SII.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Estudio transversal descriptivo

Criterios de inclusión

- Edad 18-65 años
- Ambos géneros
- Criterios diagnósticos de Roma II: dolor, inflamación abdominal, predominio de constipación, diarrea, y alternancia entre constipación-diarrea
- Coproparasitoscópico seriado y coprocultivo negativos
- Biometría hemática
- Velocidad de sedimentación globular <20mm/hr
- Prueba de funcionamiento tiroideo normal
- Colonoscopia normal
- Colon por enema normal
- Ausencia de infección gastrointestinal
- Ausencia de ingesta de antibióticos dos semanas previas al estudio

Criterios de exclusión

- Trastornos orgánicos, incluyendo EII y síndromes de malabsorción intestinal
- Intolerancia total a la leche y productos lácteos
- Diabetes
- Inmunocompromiso
- Requerimiento de antimicrobianos

Hoja de captura

En todos los casos se realizó revisión del expediente clínico con hoja de captura en donde se recolectó edad, género, cuenta de eosinófilos en sangre periférica, velocidad de sedimentación globular, tipo de síndrome de intestino irritable, presencia de pujo, dolor abdominal, distensión abdominal, termómetro clínico, cuestionario de calidad de vida y síndrome de intestino irritable post infeccioso (Cuadro 2).

Biopsia de colon

Del archivo de patología quirúrgica se recabaron las biopsias de colon y recto correspondientes a un grupo de pacientes sometidos a colonoscopia como parte del protocolo en SII. Durante la colonoscopia larga se obtuvieron dos fragmentos de mucosa por cada región de colon y del recto. El número total biopsias a evaluar sumó ocho por paciente, que se distribuyeron en: 2 de colon ascendente, 2 de colon transverso, 2 de colon descendente, y 2 de recto. Las biopsias fueron procesadas para estudio rutinario con hematoxilina-eosina.

Las biopsias de cada paciente se revisaron en forma conjunta por un patólogo con experiencia en patología del tubo digestivo y el sustentante de tesis. Se utilizó un microscopio Nikon (Eclipse E400). En cada una de las biopsias se contaron el número de eosinófilos en 2 campos seco fuerte 400x (Tabla 1) (Foto 1).

Análisis estadístico

El número de eosinófilos cuantificado en cada segmento del colon se expresó con estadística descriptiva. Se aplicó la prueba Wilcoxon-Mann-Whitney para determinar diferencias entre las poblaciones de eosinófilos según el segmento del colon analizado. Además se aplicó la prueba de Spearman para definir la correlación entre las poblaciones de eosinófilos y la calidad de vida de los pacientes.

Se utilizó estadística descriptiva para mostrar los datos contenidos en cada una de las variables. En las variables continuas se utilizó mediana y rango. Mientras que, para las variables nominales se usó proporciones. Se utilizó análisis de correlación de Spearman para efecto de valorar la correlación de las poblaciones de eosinófilos por segmento de colon con las variables clínicas y de laboratorio, suponiendo que existe distribución anormal.

La cantidad de eosinófilos en cada uno de los segmentos se determinó con estadística no paramétrica en muestras no relacionadas. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 10.0

Resultados

Se reclutaron 20 pacientes, 18 (90%) fueron mujeres y 2 hombres, con SII que reunieron los criterios diagnósticos Roma II cuya mediana de edad fue 50.9 años y rango de 39 años. El tipo de SII que predominó en el grupo de sujetos estudiados fue estreñimiento (n=13, 65%), seis (30%) cursaron con tipo alternante, y en un paciente (5%) correspondió a diarreico. Dos (10%) pacientes tuvieron el antecedente de infección gastrointestinal antes de iniciar el SII.

El síntoma correspondiente a pujo ocurrió en 18 (90%) pacientes, y en 17 (85%) existió dolor abdominal que se distribuyó en leve (n=3), moderado (n=10) y grave (n=4). Distensión abdominal se presentó en 95% (n=19) de los enfermos, que fue moderada en 10 y grave en nueve.

El examen por endoscopia del colon fue normal en todos los sujetos estudiados. En las biopsias de colon y recto los cambios histológicos que predominaron fueron escaso edema en la lámina propia. Sin embargo, el componente mucoso incluyendo el epitelio superficial mantuvo características normales en las 160 biopsias analizadas. La secreción de moco por el epitelio glandular tampoco tuvo alteraciones. El infiltrado inflamatorio esto es linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos no mostraron algún arreglo especial. En la porción subepitelial superficial no se detectó depósito de colágena. En ningún caso se tuvo que considerar otras posibilidades diagnósticas, ya que la mucosa colónica y rectal se interpretó como normal.

Análisis estadístico

La prueba de Kruskal-Wallis H demostró diferencias entre el número de eosinófilos cuantificados en las biopsias en relación con cada segmento del colon, $p < 0.001$ (Tabla 3).

La prueba de Spearman demostró correlación entre el número de eosinófilos en colon ascendente y la presencia de dolor abdominal ($p = 0.04$) y un coeficiente de correlación 0.393.

Al correlacionar el número de eosinófilos por segmento colónico y velocidad de sedimentación globular, número de eosinófilos en sangre, tipo de SII, SII post-infeccioso, distensión abdominal, pujo, termómetro clínico y calidad de vida relacionada a alimentos, ninguno mostró correlación estadísticamente significativa.

Discusión

En el presente trabajo, se estudiaron las biopsias de colon y recto de 20 pacientes con SII. El grupo de sujetos se seleccionó de un protocolo prospectivo, y a los cuales se les practicó colonoscopia para descartar causa orgánica del síndrome. El análisis histopatológico se enfocó a cuantificar los eosinófilos en la lámina propia en diferentes porciones del colon incluyendo mucosa rectal. El objetivo del estudio consistió en correlacionar el número de eosinófilos por segmento anatómico con diferentes variables clínicas y de laboratorio.

Los resultados demostraron que en estos sujetos e independientemente del tipo de SII, la mucosa del colon y recto presentó características histológicas normales. Así, el arreglo y disposición de las glándulas, el aspecto del epitelio de revestimiento glandular incluyendo el epitelio superficial o luminal no tuvieron alteraciones. Respecto a las células en la lámina propia consideradas como inflamatorias, que comprende la mezcla de eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas éstas se distribuyeron en forma normal. De tal forma que, en ninguna de las biopsias existía daño epitelial por estos elementos inflamatorios lo que permitió descartar algún tipo de colitis incluyendo colagenosa, microscópica y linfocítica.

El resultado antes mencionado, permitió prácticamente evaluar la cantidad de eosinófilos en mucosa sana de pacientes con manifestaciones clínicas atribuibles a SII. En este grupo de biopsias (n=160) el número de eosinófilos en dos campos a 400x, demostraron distribución normal en colon y recto. Esto es, se encontró mayor número de eosinófilos en colon derecho que en la porción izquierda. Sin embargo, se identificó variación en la mediana de estas células con 24.5 y 14.5 en colon ascendente y transversal respectivamente. Resultado que contrasta con las cifras informadas en sujetos del primer mundo, donde el número de eosinófilos por campo a 400x varía de 0 a 8.³⁶ Además en la serie estudiada, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de eosinófilos y el segmento colónico evaluado.

La explicación del aumento en el número de eosinófilos por segmento colónico en este grupo de enfermos, se podría asumir con base a factores dietéticos o por diferentes alérgenos intraluminales. El otro planteamiento es que la población de eosinófilos detectada, quizá represente el número normal en algunos sujetos mexicanos. A esto se debe agregar que el método aplicado en este trabajo, guarda el elemento subjetivo basado en la experiencia del patólogo. Sin embargo, nosotros consideramos que al precisar el número de eosinófilos en el

espacio interglandular nos permitió cuantificarlos en el contexto del agrupamiento normal del infiltrado inflamatorio.

En los últimos años, el estudio de la patogénesis del SII se ha dirigido a analizar el papel del escaso infiltrado inflamatorio que se detecta en las biopsias del colon de pacientes con este síndrome.¹⁹ Así episodios previos de gastroenteritis, factores genéticos, alergia alimenticia no diagnosticada y cambios en la microflora bacteriana pueden conjuntarse para promover y perpetuar el inaparente proceso inflamatorio. Esto apoya los resultados que se obtuvieron el estudio a discusión, ya que en todas las biopsias el aspecto general correspondió a mucosa normal.

En algunas enfermedades gastrointestinales no se ha establecido adecuadamente el papel de los eosinófilos y de las proteínas proinflamatorias de sus gránulos. Sin embargo, Levy et al consideran que en la patogénesis de la colitis colagenosa, el eosinófilo es la célula efectora del daño.³¹ Mientras que en otros órganos el eosinófilo se han implicado directamente en la patogénesis de la inflamación. En pacientes asmáticos existe correlación entre el depósito de las proteínas granulares del eosinófilo con el daño en pulmón así como en el endocardio de aquellos pacientes con síndrome de hipereosinofilia idiopática.³⁴

En todas las porciones anatómicas del intestino delgado y grueso, la mucosa tiene variaciones en la población normal de eosinófilos. De hecho, la presencia de los eosinófilos en la lámina propia probablemente es importante en la respuesta inmune del huésped así como en la patofisiología de la inflamación, al liberar proteínas pro-inflamatorias y proteínas granulares que producen daño tisular.³³ De acuerdo a la actividad funcional las citocinas liberadas por los eosinófilos pueden categorizarse en dos grupos: i) las que tienen función autocrina y/o paracrina, como IL-3, GM-CSF e IL-5, y ii) aquellas primariamente involucradas en la inflamación, como IL-1, IL-6 y IL-8.³⁶ La proteína básica mayor es tóxica proporcionalmente a la dosis en los tejidos de los mamíferos incluyendo células intestinales. Esta proteína activa el complemento, induce la liberación de histamina por basófilos y mastocitos, y estimula la liberación de lisosomas de neutrófilos.³⁵ También induce la producción de 5-hidroxitriptamina por las plaquetas y otras sustancias bioactivas, afecta la coagulación al neutralizar la heparina e inhibe el factor de Hageman.

La alteración en la percepción de la sensibilidad visceral es uno de los mecanismos aceptados en el SII. La hipersensibilidad visceral se considera que tiene un papel principal en las alteraciones motoras intestinales y en el dolor o malestar abdominal referido por gran número de pacientes. Actualmente se desconoce la fisiopatogenia, pero los modelos en animales y estudios en pacientes han demostrado que la inflamación colónica es quizá un factor relevante y desencadenante. El eosinófilo, quizá altera la percepción del dolor abdominal por hipersensibilidad visceral o al comportarse como efector directo al liberar sus gránulos y generar el dolor. Los resultados del presente estudio mostraron correlación significativa con el incremento del número de eosinófilos en colon ascendente con el dolor abdominal. Consideramos que este resultado, nos hace pensar que el eosinófilo probablemente está directamente involucrado en la sintomatología de estos pacientes.

Conclusiones

Se encontró correlación entre el número de eosinófilos en colon ascendente y la presencia de dolor abdominal. Esto nos permite considerar probablemente al eosinófilo, además del mastocito y linfocitos, como célula efectora de la hipersensibilidad visceral. Esto se traduce en diversos grados de dolor en pacientes con SII. El incremento en el número de eosinófilos detectado en este grupo de pacientes con SII fue comparativamente anormal al reportado en poblaciones anglosajonas. Esto hace suponer que probablemente los mexicanos tienen número mayor de estas células. Los patólogos deben tener en cuenta esta información para la correcta evaluación de las biopsias de colon y recto en pacientes con SII.

Tabla 1. SII. Promedio total de eosinófilos por segmento colónico y en recto

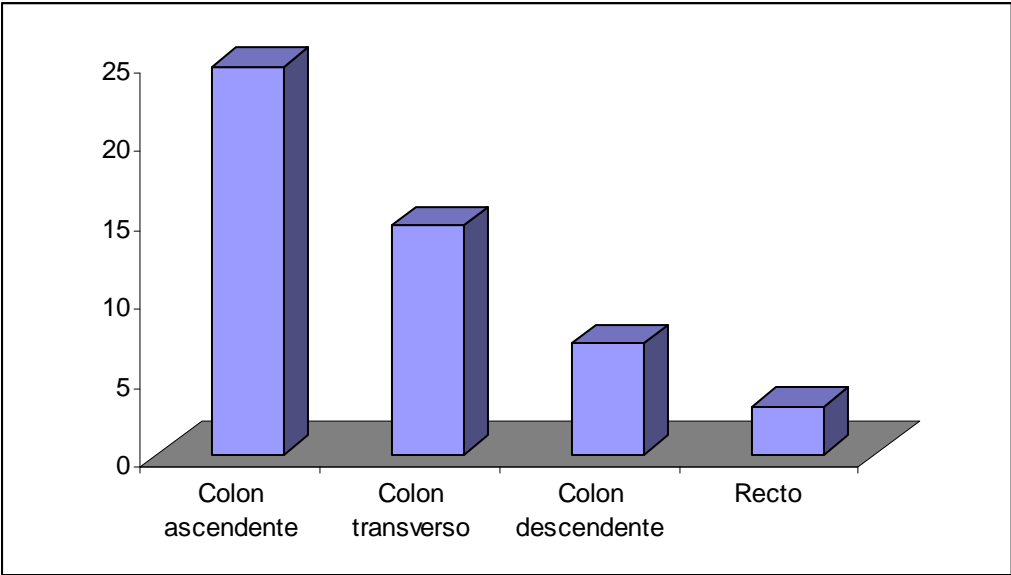
Paciente	Ascendente	Transverso	Descendente	Recto
1	1	21	10.5	10
2	2.5	5.5	16.5	22.5
3	25.5	13.5	13	3
4	34	25	26	5
5	17.5	11.5	5.5	0.5
6	25.5	21	27	0.5
7	42.5	16.5	6	5
8	18.5	6.5	4	4
9	6	4.5	3	0.5
10	20	18	5.5	1
11	10.5	10	25.5	3
12	33	20	7.5	3
13	24	42.5	6.5	33.5
14	18	10	9	1
15	30.5	3.5	6	5
16	29.5	11.5	11.5	1
17	36	15.5	9.5	0.5
18	25	18	1.5	1.5
19	25	19.5	6	1.5
20	20	4.5	1.5	4.5

Tabla 2. SII variables clínicas y de laboratorio

Pte.	Género	Edad	Post-infecciosa	Tipo SII	Eosinófilos	VSG	Termómetro clínico
1	F	65	No	Alternante	2.3	7	50
2	F	39	No	Estreñimiento	2.1	5	9
3	F	38	No	Estreñimiento	2.9	5	9
4	F	61	Sí	Estreñimiento	2.2	26	20
5	F	61	No	Diarrea	3.1	5	60
6	F	65	No	Alternante	3.6	5	50
7	M	40	No	Estreñimiento	1.4	2	50
8	F	43	Si	Estreñimiento	7.1	4	35
9	F	26	No	Estreñimiento	1.6	28	48
10	F	50	No	Alternante	1.3	5	80
11	F	52	No	Estreñimiento	1	4	20
12	F	49	No	Alternante	6.6	11	50
13	F	58	No	Estreñimiento	2.3	7	50
14	F	63	No	Estreñimiento	1.2	6	70
15	F	45	No	Estreñimiento	2.3	8	60
16	F	64	No	Alternante	1.4	19	80
17	F	48	No	Estreñimiento	3.6	9	10
18	F	53	No	Estreñimiento	3.3	10	32
19	F	61	No	Estreñimiento	2.2	9	95
20	F	57	No	Alternante	1.4	3	30

VSG= Velocidad de Sedimentación Globular

Gráfico 1. Pacientes con SII. Mediana de eosinófilos por segmento colónico y recto



Referencias

1. American Gastroenterological Association (AGA). The burden of gastrointestinal diseases. 2001
2. Drossman D, Camilleri M, Whitehead W. American Gastroenterology Association: Technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:2120-2137
3. Gómez-Escudero O, Schmulson-Wasserman M, Valdovinos-Díaz MA. Síndrome de intestino irritable postinfeccioso. Una revisión basada en evidencias. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68(1):55-61.
4. Gralnek I, Hays R, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119:654-660.
5. Huerta I, Valdovinos MA, Schmulson M. Irritable Bowel Syndrome in Mexico. *Digestive Diseases* 2001;19:251-7
6. Lembo T, Naliboff B, Munakata J, et al. Symptoms and visceral perceptions in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1320-1326
7. Hahn B, Watson M, Yan S, et al. Irritable bowel syndrome symptom patterns: frequency, duration and severity. *Dig Dis Sci* 1998;43:2715-2718
8. Manning A, Thompson W, Heaton K, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;2:653-654
9. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome: its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984;87:1-7
10. Thompson W, Heaton K, Smyth G, et al. Irritable bowel syndrome in general practice: Prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000;46:78-82
11. Hasler W. The irritable bowel syndrome. *Med Clin N Am* 2002;86:1525-1551
12. Mayer E, Collins S. Evolving Pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002; 122:2032-2048.
13. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:14-19
14. Schmulson M, Chang L, Naliboff B, et al. Correlation of symptom criteria with perception thresholds during rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:152-156

15. Gwee K, Graham J, McKendrick M, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996;347:150-153
16. Toner B, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: Literature review and hypothesis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:11-16
17. King T, Elia M, Hunter J. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-89
18. Pimentel M, Chow E, Lin H. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-3506
19. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002; 51(Supl.1):i41-i44
20. Madden JA, Hunter JO. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr* 2002; 88(Supl.1):S67-S72
21. Chang L. Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov;20:31
22. S.L.S Halder, G.R. Locke, N.J. Talley et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study
23. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: A review of randomised controlled trials. *Gut* 2001;48:272-282
24. Goldman H. Interpretation of large intestinal mucosal biopsy specimens. *Human Pathology* 1994;25:1150-1158
25. Jun-Ho L, Tae-Wan K et al. Role of mucosal mast cells in visceral hypersensitivity in a rat model irritable bowel syndrome. *J.Vet.Sci.* 2004;5:319-324
26. Kristjansson G, Venge P et.al. Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53: 1806-1812
27. Barbara G, De Giorgio R et.al. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002;51:141-144
28. Chadwick V, Wangxue C et.al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1778-1783

29. Venge P, Dahl R, Fredens K, et. al. Epithelial injury by human eosinophils. *Am Rev Dis* 1998; 138: S54-7
30. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Record* 1998;252:418-25
31. Levy M, Kiyoshi Y, Keulen V et al. Increased eosinophil infiltration and degranulation in colonic tissue from patients with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1522-28
32. Walsh RE, Gaginella TS. The eosinophil in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1217-24
33. Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW, et al. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology* 1992;103:137-45
34. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;324:1110-18
35. Moy JN, Gleich GJ, Thomas LL. Noncytotoxic activation of neutrophils by eosinophil granule major basic protein. *J Immunol* 1990;145:2626-32
36. Desreumax P, Bloget F, Seguy D. Interleukin 3, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Pathol* 1996;110:768-74
37. Mills S. *Histology for Pathologist*. Philadelphia: Lippincot Williams, 2007: 637