

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Aspectos inmunológicos de las enfermedades inflamatorias intestinales

Dr. Carlos Quintana Villar  
 Profesor Titular de Medicina  
 Departamento de Gastroenterología

En las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se produciría una alteración del sistema inmune de la mucosa a través de un proceso desencadenado por la acción de uno o varios antígenos. La naturaleza precisa del o de los antígenos que inician las alteraciones no se conoce. Se plantean como posibles, productos de paredes celulares de bacterias comunes, como peptidoglicanos y lipopolisacáridos, como FMLP y LPS (1-3). Dichas moléculas inducirían, en forma inespecífica, una intensa activación de macrófagos, granulocitos y linfocitos, que se acumularían en las lesiones intestinales. Por consiguiente, la acción patógena bacteriana se ejercería por medio de productos de sus paredes o toxinas, los que iniciarían o perpetuarían el daño intestinal en personas genéticamente predispuestas. La búsqueda de otros agentes etiológicos no ha tenido éxito hasta ahora.

### Procesos inflamatorios específicos

La secuencia de los procesos inmunológicos que ocurren en las EII escapa de la regulación normal. El paso inicial consiste, como se ha dicho, en una activación de los macrófagos, los que producen grandes cantidades de interleuquina 1, interleuquina 6 y alfa TNF (factor de necrosis tumoral) (1-3). A la iniciación de los procesos inflamatorios intestinales, sigue la destrucción de células del intestino por el mecanismo de "espectador inocente" y el de autoanticuerpos mediados por células. En consecuencia, el daño intestinal se produce, por una parte, por mecanismos mediados directamente por células del sistema inmune y también por alteraciones inflamatorias inespecíficas (1-3).

La producción de grandes cantidades de interleuquina 1 por parte de los macrófagos y otras células, activa las células T, trayendo como consecuencia la expansión clonal de varias subclases de células T. La producción de citoquinas es causa de la expansión de células T ayudantes y del aumento de la síntesis y secreción de anticuerpos. Todo ello aumenta la activación de la función inmune en las EII, en las que, por otra parte, las capacidades citotóxicas de las células mononucleares no están aumentadas (Figura 1) (1-3).

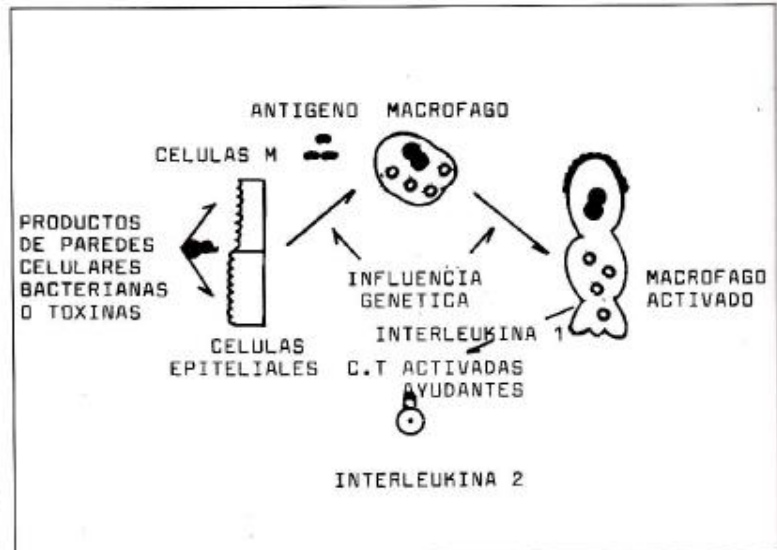


Figura 1. Mecanismo propuesto de activación de la función inmune en la enfermedad inflamatoria intestinal (adaptado de referencias 1-3).

En el tubo digestivo normal, la IgA es la inmunoglobulina más importante y constituye el primer mecanismo protector de la mucosa (4, 5). En las EII, la secreción de esta inmunoglobulina por parte de células B intestinales está disminuida (6, 7). En cambio, se ha demostrado un significativo aumento de la producción de IgG por parte de las células mononucleares de la lámina propia del intestino (8-10). Además, existe una diferencia marcada en la proporción con que son secretadas las subclases de IgG en la colitis ulcerosa, comparadas con las de la Enfermedad de Crohn. En efecto, en la primera predominan las subclases IgG1 e IgG3, mientras que en la



Enfermedad de Crohn predominan las IgG1 y las IgG2 (9-12). Estas observaciones tienen interés, porque las subclases IgG tienen capacidades funcionales diferentes. La IgG1 representa la respuesta a proteínas y a la estimulación de células T. IgG1 y IgG3 son más eficaces como activadoras del complemento y como promotoras de la opsonización, si se las compara con las IgG2. Por lo tanto, las IgG1 y las IgG3 pueden estar especialmente capacitadas para inducir daño intestinal (1-3, 8, 9).

### Procesos inflamatorios inespecíficos

Ahora bien, uno de los efectos de la intensa activación que sufre en estas enfermedades el sistema inmune de la mucosa, es el desencadenamiento de procesos inflamatorios inespecíficos (Figura 2) (1-3). Esta consideración es importante, debido a que es en este campo donde actúa la mayoría de las drogas terapéuticas actualmente en uso, como esteroides, ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) e inmunosupresores, ya que ellas inhiben los procesos inflamatorios inespecíficos observados en las EII. Al respecto, y precisamente debido al constante y rápido aumento de la actividad de granulocitos y macrófagos que ocurre en estas enfermedades (Figura 2), se liberan grandes cantidades de mediadores inflamatorios—prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de las plaquetas y radicales de oxígeno—como resultado de una activación del metabolismo del ácido araquidónico en sus dos vías: ciclooxigenasa y lipooxigenasa. Ellos producen un daño grave e inespecífico de las células epiteliales y otras células intestinales (1-3).

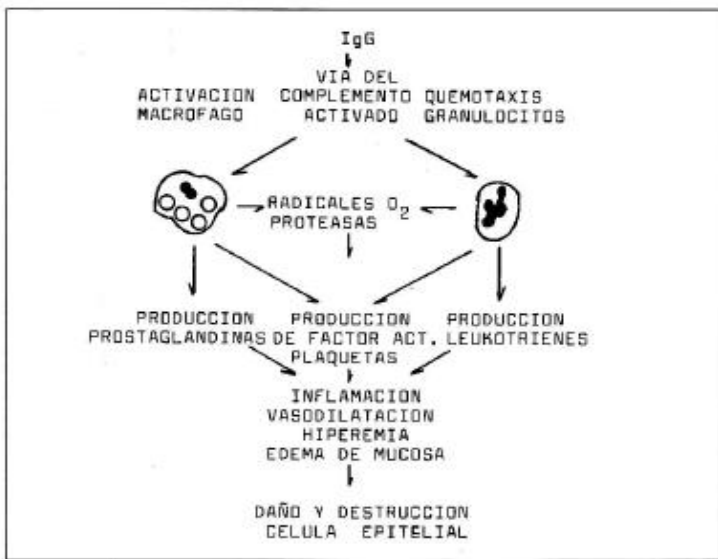


Figura 2. Desencadenamiento de procesos inflamatorios inespecíficos en la enfermedad inflamatoria intestinal (adaptado de referencias 1-3).

Como resultado de la activación de la vía de la ciclooxigenasa se produce en forma muy acelerada la prostaglandina E2 (Figura 3) (13). Sin embargo, el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas y otros inhibidores de la ciclooxigenasa empeora el curso de la enfermedad (14-15). Este hecho paradójico se explica porque estas drogas no inhiben la vía de la lipooxigenasa, con lo que se produce un marcado aumento de los leucotrienos B4 (16, 17), que cumplen un papel proinflamatorio muy importante en estas enfermedades. La inhibición de la vía de la 5-lipooxigenasa se puede realizar por

medio de la 5-ASA (Figura 3). Finalmente, en la explicación de estos hechos es necesario también tener presente que las prostaglandinas cumplen, al mismo tiempo, un papel protector de la mucosa.

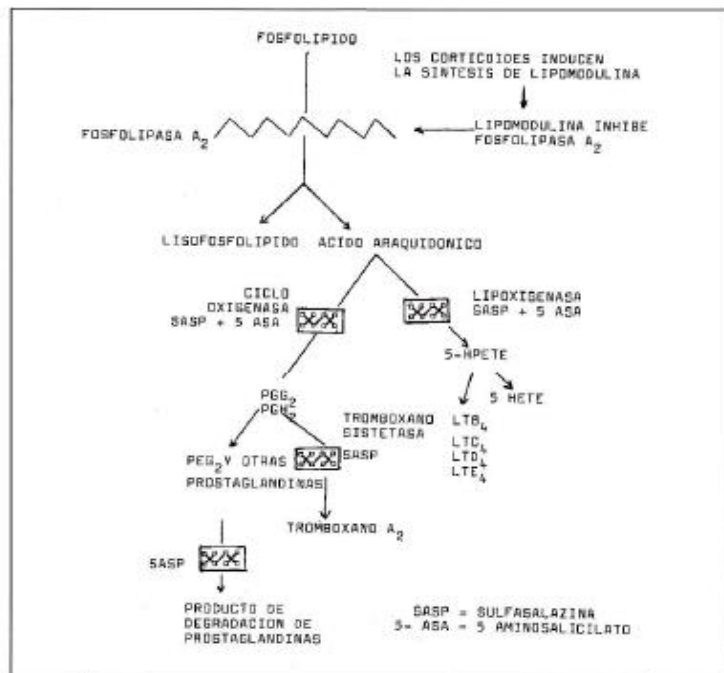


Figura 3. Bloqueo del metabolismo del ácido araquidónico por varios agentes farmacológicos (adaptado de referencias 1-3).

Por consiguiente, en un plan terapéutico de las EII parece ser muy necesario saber cuáles partes de la vía del metabolismo del ácido araquidónico son bloqueadas por los distintos agentes farmacológicos y cuáles son los efectos de los productos de dicho metabolismo (Figura 3). Así, las drogas que bloquean de preferencia la vía de la 5-lipooxigenasa parecen contribuir a la producción de mediadores protectores, menos destructivos que los que derivan de la vía de la ciclooxigenasa, tales como las prostaglandinas. Los esteroides operan por medio de mecanismos diferentes, uno de los cuales puede ser la disminución de la producción de ácido araquidónico endógeno, proveniente de fosfolípidos de membranas, lo que lleva a una disminución de la síntesis tanto de prostaglandinas como de leucotrienos. En cuanto al 5-ASA, unido o no a sulfapiridina, además de la mencionada inhibición de la síntesis de leucotrienos, capta y disminuye la producción de radicales de oxígeno, los que son producidos en gran número por los macrófagos y granulocitos en las lesiones inflamatorias intestinales. Los radicales de oxígeno son normalmente degradados por una serie de enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, etcétera). De este modo, la producción de dichos radicales es normalmente controlada, y por consiguiente no daña los tejidos. No obstante, la concentración de

estas enzimas protectoras en la mucosa intestinal normal en muy baja. Por esta razón, si se produce en el intestino una gran cantidad de radicales de oxígeno, tal como ocurre en las EII, ella sobrepasa fácilmente los mecanismos protectores normales, contribuyendo de este modo al daño tisular (18-20).

En resumen, en las EII hay una serie de procesos patológicos que producen las alteraciones inflamatorias que caracterizan a estas enfermedades. Entre ellas, puede tener importancia una anomalía

en la producción de citoquinas y en la regulación celular de las síntesis de inmunoglobulinas, que tienen capacidad para activar el complemento y los macrófagos. En cuanto a la gran actividad de macrófagos y granulocitos, ésta se debería a una serie de causas: citoquinas, activación del complemento, leucotrieno B4, etcétera. La mayor actividad de macrófagos y granulocitos produce, por su parte, un aumento de radicales de oxígeno, proteasas, leucotrieno B4, factor activador de plaquetas y otros mediadores, que son causa de las lesiones inflamatorias intestinales.

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Mac Dermott RP. Cell-mediated immunity in gastrointestinal disease. *Hum Pathol*, 1986;17:219-233
2. Mac Dermott RP, Stenson WF. Alterations of the immune system in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Adv Immunol*, 1988;42:285-322
3. Mac Dermott RP, Stenson WF. In: Kagnoff (ed.). The role of immune system in inflammatory bowel disease. *Imm Allerg Clin N Am*, 1988;8(3):521-542.
4. Mestecky J, McGhee JR. Immunoglobulin A (IgA): Molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv Immunol*, 1987;40:153-245.
5. Underdown BJ, Schiff JM. Immunoglobulin A: Strategie defense initiative at the mucosal surface. *Ann Rev Immunol*, 1986;4:389-417.
6. Mac Dermott RP, Beale MG, Alley CD. et al. Synthesis and secretion of IgA, IgM, and IgG by peripheral blood mononuclear cells in human disease states, by isolated human intestinal mononuclear cells, and by human bone marrow mononuclear cells from ribs. *Ann NY Acad Sci*, 1983;409:498-509.
7. Mac Dermott RP, Delacroix DL, Nash GS. et al. Evidence for the migration of B-cells secreting monomeric IgA and IgA subclass 1 (IgA 1) from peripheral compartments into the intestine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1986;91:379-385.
8. Mac Dermott RP, Nash GS, Bertovich MJ. et al. Alterations of IgM, IgG and IgA synthesis and secretion by peripheral blood and intestinal mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1981;81:844-852.
9. Scott MG, Nahm MH, Macke K. et al. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: Differences between ulcerative colitis, Crohn's disease and controls. *Clin Exp Immunol*, 1986;66:209-215.
10. MacDermott RP, Nahm MH. Expression of human immunoglobulin G subclasses in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1987; 93:1127-1134.
11. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P. Mucosal subclass distribution of IgG-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology*, 1987;93:919-924.
12. MacDermott RP, Nash GS, Auer IO. et al. Alterations in serum immunoglobulin G subclasses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1989;96:764-768.
13. Sharon P, Ligumsky M, Rachmilewitz D. et al. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. *Gastroenterology*, 1978;75:638-640.
14. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzochi G. et al. Prostaglandins, indomethacin, and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1980;78:193.
15. Gould SR. Assay of prostaglandin-like substances in faeces and their measurement in ulcerative colitis. *Prostaglandins*, 1981;11:489.
16. Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1984;86:453-460.
17. Lauritsen K, Laursen LS, Bukhave K. et al. In vivo effects of orally administered prednisolone on prostaglandin and leukotriene production in ulcerative colitis. *Gut*, 1987;28:1095-1099.
18. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol*, 1982;107:397-418.
19. Babior BM. The respiratory burst of leukocytes. *J Clin Invest*, 1984;73:599-601.
20. Grisham MB, MacDermott RP, Deitch EA. Antioxidant enzyme activities in the human colon. *Gastroenterology*, 1989;96:A185.