

Regular el sistema inmunitario en las enfermedades intestinales

Relación entre autoinmunidad, inflamación silenciosa y el síndrome del intestino permeable

Redacción: Dra. Ursula Bubendorfer (Austria)

En este artículo se ofrece un repaso a la inmunidad a nivel intestinal. Se trata de una traducción y adaptación a partir de la versión original en alemán.

Resumen

El intestino no solo tiene un papel importante en la digestión, sino que también tiene un papel fundamental en el desarrollo y el funcionamiento del sistema inmunitario. La flora intestinal es además decisiva en el desarrollo de la tolerancia inmunitaria. Del mismo modo, el tracto gastrointestinal tiene una influencia significativa en el estado de la salud general de las personas. El funcionamiento de este complejo sistema, que debe estar en equilibrio, influye en los distintos procesos del organismo.

El intestino y los sistemas asociados representan un entramado estrechamente interconectado que, además de la asimilación de alimentos y la inducción de tolerancia oral, protege al cuerpo humano de sustancias nocivas y de la influencia del medio ambiente. Cuando la barrera intestinal funciona correctamente, es capaz de introducir nutrientes importantes de manera selectiva en la circulación sanguínea, entre ellos vitaminas, electrolitos y oligoelementos, además de proteger al cuerpo de la presencia de elementos extraños y patógenos, todo ello en estrecha colaboración con simbiontes del intestino.

Por el contrario, en el síndrome del intestino permeable, la función protectora de la barrera intestinal es limitada. El síndrome del intestino permeable se relaciona con varios factores, como una ingesta insuficiente de alimentos con capacidad enzimática, con procesos de fermentación y de descomposición (amoníaco), así como con metales pesados, neurotoxinas microbianas y microorganismos. Estos factores mantienen la barrera inmune en un estado de alarma que favorece la inflamación. Al principio, la barrera emite señales de advertencia locales, intestinales, pero también extraintestinales, desencadenando poco a poco procesos de inflamación cada vez mayores, que acaban siendo los responsables de las molestias abdominales. Si bien, hoy se conoce que estos procesos acaban desencadenando a su vez morbilidades que cada vez son más peligrosas. Pueden nombrarse por ejemplo alergias, tendencias autoinmunes y otras enfermedades asociadas a una inflamación crónica.

La barrera intestinal como interfaz

En el intestino delgado, la mucosa intestinal está formada por una cubierta epitelial con células cilíndricas especializadas con microvellosidades, enterocitos, células caliciformes, células M y las células de Paneth, que se adhieren al lumen del intestino. Las células epiteliales, caracterizadas por ser altamente prismáticas, están adheridas las unas a las otras por medio de uniones estrechas. Bajo la capa de epitelio se encuentra la lámina propia, una membrana de tejido conjuntivo con numerosas células inmunocompetentes. Esta estructura permite al sistema inmunitario del intestino reconocer los antígenos del lumen intestinal y tolerarlos, si no representan ningún peligro para el organismo, del mismo modo que reconoce si hay intrusos no deseados, y puede iniciar una reacción inmune adaptativa. Entre estas células inmunocompetentes se encuentran:

- **Células dendríticas:** con capacidad de captar los antígenos presentes en el lumen intestinal y presentarlos/activar tanto las células T como las células B presentes en la lámina propia.
- **Células M en las placas de Peyer:** se trata de enterocitos especializados en la captación y transferencia de antígeno hacia la lámina propia.
- **Células epiteliales y macrófagos residentes:** son células presentadoras de antígeno, capaces de activar la producción de citoquinas y de sustancias antimicrobianas, así como de estimular la diferenciación y desarrollo de células epiteliales y mantener las uniones estrechas.
- **Linfocitos intraepiteliales:** son células linfoides residentes en el epitelio intestinal con capacidad inmunorreguladora, preservan la integridad de la barrera y poseen actividad citotóxica.

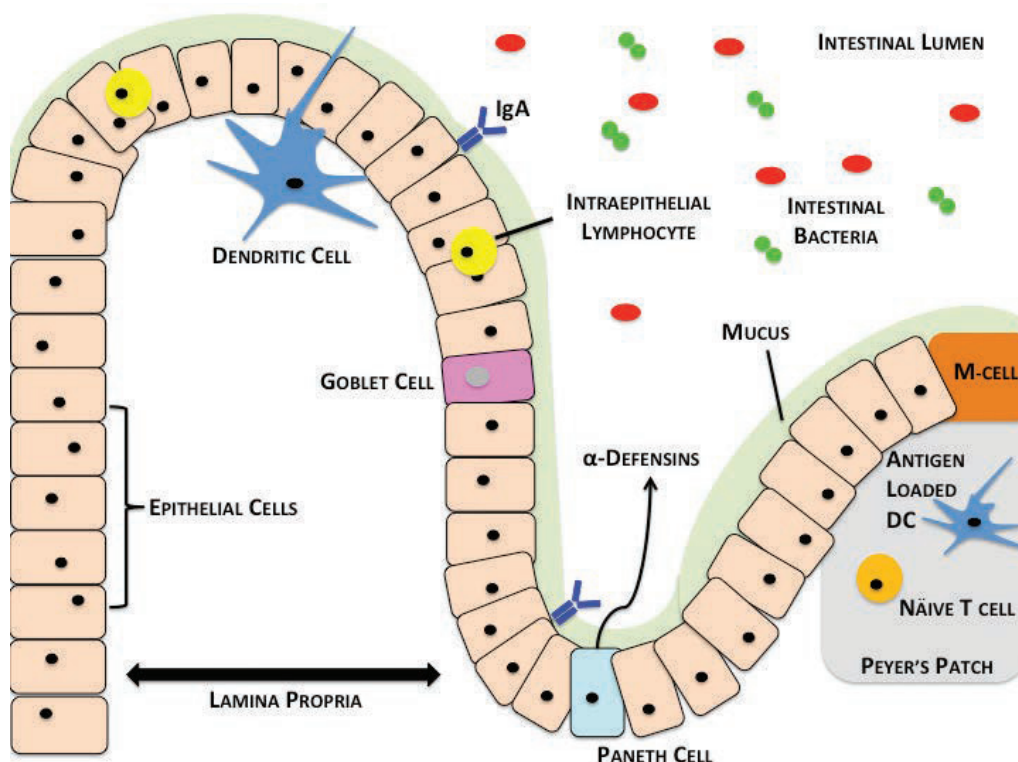


Figura 1: Un vistazo a la barrera intestinal, las células inmunitarias presentes y su relación con el microbioma (según Hammer et al. 2015)

La información recogida por estas células permite activar, en los ganglios linfáticos los linfocitos T, que se diferenciarán posteriormente en distintos subtipos de linfocitos T efectores y, por otro lado, las células B en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Estas células activadas pueden volver a la mucosa intestinal a través de la circulación sistémica. Ahí pueden producir citoquinas específicas así como sintetizar IgA (sIgA), protectora.

La microbiota intestinal también es un importante componente de la barrera. Contiene más de $10^{(14)}$ bacterias y se ve fuertemente influenciada por la genética, el estilo de vida, la alimentación y la ingesta de determinados medicamentos (por ejemplo, antibióticos). El ecosistema microbio no tiene una importancia esencial para el funcionamiento inmunitario. Una microbiota intestinal sana, con una gran diversidad, frena el crecimiento en exceso y la actividad de bacterias dañinas, hongos, parásitos y virus y entrena el sistema inmunitario durante toda la vida para mantener la tolerancia oral fisiológica.

Trastornos de la barrera intestinal

En el síndrome del intestino permeable, los mecanismos de protección del tracto gastrointestinal resultan dañados. Por un lado, pueden darse problemas en la renovación de la capa mucosa, esencial para mantener la separación física entre la microbiota y el tejido del huésped. Por otro lado, existe disbiosis, que entre otros altera la interacción normal de la microbiota con el sistema inmune, por ejemplo para la secreción de IgA, necesaria para mantener una función inmune fuerte a nivel intestinal. Por otro lado, la disfunción de las uniones estrechas se relaciona con el incremento de la permeabilidad intestinal y la penetración en el organismo de sustancias nocivas como sustancias de putrefacción, productos de fermentación y toxinas.

Los factores desencadenantes del síndrome del intestino permeable son variados. El tipo de alimentación occidental, muy desequilibrada y ampliamente extendida hoy en día, caracterizada también por la presencia de alimentos industriales, es muy problemática. Los productos derivados de cereales ricos en gluten y caseína, pueden asimismo contribuir a que se produzca el síndrome del intestino permeable. También el alcohol, el uso indiscriminado de antibióticos, el estrés prolongado, la falta de ciertos nutrientes, así como las infecciones del tracto digestivo, dañan la función protectora de la barrera intestinal.

La importancia de las inflamaciones

Si la microbiota intestinal resulta dañada, pueden acumularse en la mucosa intestinal bacterias dañinas, toxinas y metales pesados. Si además de los nutrientes importantes para el organismo también penetran sustancias nocivas en el torrente sanguíneo, se iniciarán procesos inflamatorios, controlados principalmente por citoquinas proinflamatorias como la interleucina (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Esta creciente inflamación silenciosa en el intestino puede provocar una sintomatología intestinal o extraintestinal con molestias indeterminadas, que a menudo dan lugar a errores de diagnóstico. Este estado de predisposición a la inflamación puede extenderse a través del sistema sanguíneo, linfático y nervioso a otros órganos, e incluso derivar en el reconocimiento de moléculas y estructuras propias como ajenos, favoreciendo procesos autoinmunes.

Correlación entre el síndrome de intestino permeable y las enfermedades autoinmunes

Los crecientes procesos de inflamación se consideran desencadenantes o catalizadores del desarrollo de enfermedades autoinmunes. Entre ellas están las cada vez más frecuentes enfermedades intestinales crónicas, la tiroiditis crónica o enfermedad de Hashimoto, la hepatitis autoinmune, la diabetes de tipo 1, la esclerosis múltiple, la endometriosis o el lupus eritematoso.

Enfoques terapéuticos

En el tratamiento de las disfunciones digestivas asociadas al *Leaky Gut*, el objetivo principal es volver a restaurar una flora simbiótica, favorecer la regeneración de la mucosa intestinal, así como reducir reacciones proinflamatorias. Resulta especialmente útil, como regulación básica, un cambio de alimentación que incluya alimentos ricos en nutrientes esenciales, así como la renuncia a alimentos y bebidas dañinos para el intestino. En concreto, evitar alimentos industriales y con gluten.

Para favorecer una flora intestinal sana, son especialmente importantes los probióticos y los prebióticos. Las bacterias probióticas, que se encuentran sobre todo en verduras, ensaladas y frutas, estimulan las células de la mucosa intestinal, entre otras cosas, para la regeneración de las uniones estrechas. Con ello se recupera la permeabilidad selectiva del sistema digestivo y su función de barrera fisiológica. Los probióticos son un apoyo valioso para un intestino sano, para que los microorganismos invasores tengan menos posibilidades de sobrevivir y de proliferar en el intestino.

Microimmunoterapia aplicada a enfermedades intestinales

La microimmunoterapia es una herramienta útil dentro del plan de tratamiento de las enfermedades intestinales, pudiendo utilizarse en sinergia con otras medidas terapéuticas. La reacción inmune proinflamatoria es una función protectora extremadamente importante y poderosa del organismo. Si el sistema inmunológico detecta la amenaza de un agente patógeno, se liberarán citoquinas proinflamatorias de tipo Th1 para hacer frente a los microorganismos. Sin embargo, esta reacción debe ser coordinada y regulada de forma precisa y, tras la eliminación exitosa del patógeno, deberá volver a normalizarse. Si esto no se consigue, como en el caso del síndrome del intestino permeable, se produce una inflamación crónica (la inflamación silenciosa) con un daño cada vez mayor de células, tejidos y sistemas.

Por ello, el objetivo de la microimmunoterapia en estos casos, es romper con este círculo vicioso de inflamación y factores condicionantes, y provocar una normalización fisiológica de la respuesta inmune.

Conclusión

El aparato digestivo, con el intestino como órgano inmunológico, es uno de los principales pilares de la salud. Tiene una influencia predominante en la integridad, la tolerancia y las funciones del sistema inmunológico humano y de los sistemas asociados a él. Basándonos en los conocimientos científicos actuales, deberá ser el foco de atención en el futuro para la prevención, la promoción de la salud y ser central en las medidas terapéuticas. En este sentido, la microimmunoterapia es una gran ayuda por su capacidad reguladora y equilibradora del sistema inmunológico.