

El tubo digestivo en la desnutrición

*Osear Brunser**

El tubo digestivo representa una de la superficie más extensas del organismo y por lo tanto, es una de las interfases más importantes de contacto con el medio externo y con los numerosos organismos y antígenos que residen en él; además el tubo digestivo constituye la acumulación más grande de tejido linfático del organismo. Sus células enteroendocrinas, pese a estar presentes como elementos aislados representan el órgano endocrino más voluminoso de la economía. La mucosa del tubo digestivo se caracteriza por una estructura muy diferenciada desde el punto de vista anatómico y funcional y por una elevada velocidad de recambio de su epitelio: en el intestino delgado del ser humano se recambia en cinco días, lo que quiere decir que se descansan aproximadamente 175 gramos de células al día {que liberan en el lumen unos 30 gramos de proteína de alta calidad). Por otra parte, moviliza unos 10 litros provenientes de secreciones y de líquidos de la dieta con contenidos variables de electrolitos (y de otras proteínas endógenas).

Por las razones antedichas, la desnutrición infantil ejerce un fuerte impacto sobre la histología y las funciones de este aparato. A nivel del estómago, la desnutrición produce disminución de la secreción de ácido clorhídrico con las consecuencias asociadas a este hecho.

A nivel de la mucosa del intestino delgado se producen alteraciones histológicas que dependen del tipo de desnutrición: mientras que en el marasmo la arquitectura de la mucosa es más o menos normal, está muy alterada en el Kwashiorkor. Sin embargo, incluso en mucosas que tienen aspecto

histológico normal, técnicas de mayor resolución como la microscopía electrónica, revelan daño de numerosas células. En el epitelio se observan diversas alteraciones del ribete estriado, fenómenos de autofagocitosis del citoplasma y formación de cuerpos residuales y daño de la membrana basal. Con la rehabilitación nutricional las lesiones epiteliales mejoran pero persisten algunos cambios de la mitocondrias y de la matriz del tejido conectivo. Las descripciones en el kwashiorkor muestran desde necrosis celular hasta acumulación de lípidos en el aparato de Golgi. Estudios de la síntesis de las enzimas de! ribete estriado, en especial de la lactasa muestran que hay un defecto en la traducción de la información contenida en el gen respectivo.

A nivel de colon se ha descrito el adelgazamiento de la mucosa, con transparencia de los vasos en la endoscopia.

Las alteraciones dependen también del tipo de desnutrición, marasmo o kwashiorkor. Con defectos en la capacidad de transporte de todos los nutrientes estudiados. Dichos defectos son más intensos en presencia de infecciones intestinales, que exacerban las alteraciones funcionales. Hay también alteraciones de la inmunidad local, secretores.

El páncreas y el hígado están muy dañados, especialmente en el kwashiorkor. La rehabilitación nutricional se acompaña de restitución paulatina de la arquitectura y de la funcionalidad aunque persisten algunas alteraciones cuya trascendencia futura es objeto de debate.

* *Ciastroenterólogo Pediatra. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Unidad de Gastroenterología, Santiago, Chile.*

Probióticos, prebióticos y alimentos funcionales

*Osear Brunser**

Según Fuller, los probióticos son suplementos nutricios que contienen microorganismos que benefician al huésped porque mejoran su balance microbiológico. Para Saavedra y cols. los probióticos son suplementos nutricionales que contienen microorganismos que, cuando son ingeridos, tienen efectos positivos en la prevención o el tratamiento de una patología específica.

Los probióticos no son capaces de colonizar permanentemente el intestino de los seres humanos y desaparecen al interrumpir su administración, fenómeno en el que participa la flora residente del tubo digestivo y crea la necesidad de administrarlos continuamente.

La lista de probióticos es muy extensa ya que parte de las bacterias originales se están agregando cepas seleccionadas del medio ambiente u obtenidas por manipulación genética. Los principales probióticos pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* y *Pediococcus*. También hay levaduras y mohos, tales como *S. cerevisiae*, *S. boulardii*, etc. Para satisfacer la definición de probiótico estos agentes deben tener una serie de capacidades funcionales (viabilidad, aroma y sabor, acidificación, etc.) y fundamentalmente la capacidad de sobrevivir durante el tránsito a través del tubo digestivo.

Los probióticos ejercerían efectos en el tubo digestivo a nivel gástrico (ensayados principalmente respecto de *H. pylori*), a nivel del intestino delgado (efectos sobre la digestión de los disacáridos

lactosa y sacarosa, sobre la absorción y el metabolismo del colesterol, en la prevención y curación de infecciones intestinales bacterianas y virales, en la modulación de la inmunidad a nivel local, en la remisión de enfermedades inflamatorias crónicas del tubo digestivo, en la infección por *Clostridium difficile*, etc.). También han sido descritos efectos protectores sobre la aparición de alergias a proteínas de alimento, sobre infecciones del tracto urogenital y modulan respuestas inmunes sistémicas. En base a observaciones epidemiológicas ha postulado que tendrían algún efecto preventivo sobre la aparición de algunos tumores malignos.

Los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta que afectan favorablemente al huésped porque estimulan selectivamente el crecimiento o la actividad de una especie o de un número limitado de especies de su flora colónica. Se trata fundamentalmente de polímeros de diversos monosacáridos, incluyendo la fructosa entre los que se encuentran la inulina y sus derivados, que provienen de diversos vegetales (achicoria, puerro, ajo, espárragos, plátanos, etc.). Ejercen efectos positivos sobre diversas funciones del colon y aumentan la disponibilidad del calcio y absorción en el colon. También favorecen la síntesis local de ácido fólico. El descenso de los triglicéridos sanguíneos se atribuye a la acción del propionato, que inhibe su síntesis hepática.

La combinación de un probiótico y un prebiótico se denomina simbiótico y tendría efectos de ambos componentes.

Inmunidad de las mucosas y alergia alimentaria

*Osear Brunser**

El tubo digestivo recibe numerosos antígenos con los alimentos y los agentes microbiológicos que ingresan desde el exterior; frente a cada uno de ellos debe producir una respuesta inmune adecuada para neutralizar posibles efectos nocivos sin un costo inmanejable en términos de energía y nutrientes. Para estos propósitos el tubo digestivo posee un sistema inmune complejo e integrado formado por diversos tipos celulares que no sólo forman una barrera defensiva muy eficiente y que está dotado de memoria; además, tiene la capacidad de desarrollar tolerancia inmunológica, es decir, de recibir información, pero al mismo tiempo de "ignorar", el paso de la mayoría de los antígenos.

En los procesos inmunitarios a nivel de la mucosa del intestino delgado participan las células epiteliales absorptivas, células diferenciadas para el procesamiento de antígenos intraepiteliales, células dendríticas, macrófagos, eosinófilos, etc. Las moléculas con capacidad antigénica deben ser transportadas ya sea en forma específica (ligadas a receptores), o inespecífica a sitios precisos para que lleguen a contacto con el aparato inmunitario. Este proceso introduce modificaciones en su estructura molecular de los antígenos, que permiten su presentación a las células inmunocomponentes y como resultado, la respuesta inmune con producción de anticuerpos específicos, buena parte de los cuales están constituidos por inmunoglobulina A polimerizada (secretoria, IgAs). Además de estos mecanismos específicos, a nivel del tubo digestivo existen mecanismos inespecíficos que también neutralizan antígenos: la acidez

gástrica, la secreción de bilis, enzimas del páncreas, el flujo del contenido enteral estimulado por el peristaltismo y el efecto modulador de la función inmunitaria de la flora intestinal residente. Pese a estos mecanismos defensivos, una proporción de los individuos desarrolla reacciones inmunitarias alteradas frente a los alimentos las que se definen como reacciones alérgicas. Como la leche de vaca es el alimento que se incorpora en forma más profusa y temprana a la dieta de los lactantes, es la causa más frecuente de alergias. La frecuencia con que se presentan las alergias sólo se conoce aproximadamente y depende incluso de factores ambientales; las cifras más aceptadas van de 0,3 a 7%. Los antecedentes familiares de alergia son importantes. Las manifestaciones son variables, y dependen del antígeno, el órgano afectado, etc. La presentación puede ser aguda (anafilaxia) o crónica. El daño del tubo digestivo se evidencia por diarrea, hemorragias, malabsorción, cólicos, anorexia y retardo del crecimiento, etc. Hay diversas pruebas diagnósticas, clínicas y de laboratorio que incluyen la supresión y re introduce ion del alimento sospechoso en condiciones controladas, exámenes inmunológicos en sangre o saliva, etc. El tratamiento consiste en la supresión total del alimento causante; en el caso de la alergia a proteína de la leche de vaca dicha supresión puede ser necesaria por periodos de dos o tres años, ya que después aparece tolerancia. La prevención de la alergia alimentaria puede requerir dietas especiales por parte de la madre desde el embarazo y el consumo de alimentos parcialmente hidrolizados.

Helicobacter pylori

Osear Brunser

Junto con *Streptococcus mutans*, *Helicobacter pylori* (HP) es el agente patógeno más frecuente en el mundo. En los países subdesarrollados la infección por HP es adquirida tempranamente, de manera que en Perú, Nigeria y otros países en condiciones semejantes de saneamiento ambiental casi el 85% de los niños están contaminados a los seis años de edad. En Chile, la tasa de infección llega a 70 por ciento a los 15 años. En contraste, en los países desarrollados sólo el 20% de la población está infectada a los 60 años y las tasas en niños son muy bajas: entre 1 al 5 por ciento. Los mecanismos de transmisión de HP no se conocen con exactitud; estudios epidemiológicos en Chile asocian la infección con HP con el consumo de agua no tratada, de vegetales y mariscos crudos. La transmisión de esta bacteria se asocia con condiciones deficientes del saneamiento ambiental, ya que en aquellos países en las que éstas han mejorado, la población de mayor edad tiene tasas más altas que los individuos más jóvenes. Existe también agrupación familiar de la infección. La infección por HP puede ser considerada, por lo tanto, como una manifestación de la gastroenteropatía ambiental crónica de los países en vías de desarrollo.

HP es una bacteria parecida a una espiroqueta cuyo efecto patógeno fue probado en 1983; es capaz de sobrevivir en el pH bajo del estómago porque posee una ureasa que, al descomponer la urea que difunde a través de la mucosa hasta anhídrido carbónico y amonio produce un ascenso del pH que protege a la bacteria. HP posee otros factores de virulencia tales como su movilidad, que le permite penetrar la capa de mucina gástrica y adherirse a las células del epitelio gástrico; sobrevive en el ambiente con bajas concentraciones

de oxígeno de la mucosa gástrica (microaerofilia). Hp resiste la acción de neutrófilos y macrófagos porque posee catalasa y superóxido dismutasa que lo defienden de los radicales libres. La bacteria posee dos citotoxinas fundamentales para sus efectos patógenos: la toxina vacuolizante VacA, que produce vacuolas en las células epiteliales y se expresa en aproximadamente 50 por ciento de las cepas aisladas. Todas las cepas que expresan VacA tienen un segundo gen CagA, que expresa una proteína, CagA, cuya función no se conoce pero que estimula la producción de interleucina (IL) 8 y genera una respuesta inmune específica en el huésped. La infección por HP induce también la liberación de IL-1 y 6 y de TNF- α , que atraen leucocitos y estimulan la inflamación local. Las cepas CagA y VacA positivas causan más inflamación en la mucosa gástrica: los pacientes pediátricos infectados con cepas CagA positivas tienen mayor frecuencia de gastritis activa y de úlcera duodenal.

HP induce anticuerpos en el huésped y una respuesta de tipo celular incapaces de eliminar a la bacteria; su detección es útil para estudios de tipo epidemiológico. Bajo el estímulo de HP se liberan otros factores pro inflamatorios como el interferón y diversas prostaglandinas, leucotrienos, proteasas, etc.

La infección por HP induce primeramente una fase de hipoclorhidria que se normaliza después de un tiempo. Produce también hipergastrinemia y niveles bajos de somatostatina; el pepsinógeno, en cambio, está aumentando. Los mecanismos a través de los cuales HP produce gastritis y, en proporciones muy bajas, ulceraciones de la mucosa,

gastritis atrófica y cáncer de la mucosa gástrica no se conocen.

Las manifestaciones clínicas de la infección por HP incluyen la gastritis (la lesión observada en forma casi exclusiva en el niño), que progresa a lo largo de años a una fase de gastritis atrófica y que puede llegar, en 40 o más años al cáncer o al linfoma gástricos. La gran mayoría de los pacientes con ulceración duodenal están infectados con HP y su erradicación se asocia con la remisión de la enfermedad ulcerosa.

Las manifestaciones clínicas de la infección por HP son vanadas. La mayoría de los infectados permanece asintomática pero una proporción variable manifiesta dolor abdominal recurrente sin características especiales, dolor de tipo ulceroso, hemorragias por úlceras del duodeno o gástricas y, por último, tumores malignos.

El diagnóstico de la infección por HP se puede efectuar por métodos invasores o no invasores. Los primeros incluyen la endoscopia con biopsia de la mucosa gástrica y tinciones histológicas especiales, tests rápidos de ureasa (CLO-test), el cultivo en medios selectivos y el empleo de sondas genéticas; este último método puede aplicarse

a heces, saliva y orina. Las pruebas no invasoras incluyen la determinación de anticuerpos por procedimientos de serología y, la que es el patrón de oro, la prueba de la ¹⁴C-urea. Esta última, a su condición de no invasora suma una alta sensibilidad y especificidad, su costo relativamente bajo, la posibilidad de su uso repetido en niños, ancianos y embarazadas y la ausencia de residuos contaminados.

El tratamiento consiste en una combinación de inhibidores de la bomba de protones, diversos antibióticos (macrólidos, amoxicilina, metronidazol), compuestos de bismuto y otros antiseoretos por diversos períodos de tiempo. La bacteria está adquiriendo progresivamente resistencia a los antibióticos y puede ser necesario repetir los tratamientos y variar los antibióticos. Recientemente se ha descrito que el sobrenadante del cultivo de *Lactobacillus johnsonii* cepa LA1 es capaz de erradicar al *H.pylori* en sujetos infectados. La posibilidad de una vacuna se aprecia todavía como bastante lejana. La mejoría de la calidad del saneamiento del medio ambiente, en cambio, representa una posibilidad que, aunque cara, alcanza a toda la población y puede tener, a la larga, la mejor relación costo/efectividad.