

Insuficiencia del intestino delgado y síndrome del intestino corto 22

ANTHONY L. IMBEMBO
STUART BOHRER
DEBORAH S. LOEFF

Para entender la fisiopatología de la mala digestión y malabsorción intestinal se debe poseer un conocimiento amplio de los procesos por los cuales son asimilados los nutrientes (véase también el cap. 18). La digestión y absorción pueden ser consideradas como un proceso continuo conformado por diferentes fases: 1) alteraciones físicas y químicas en los nutrientes dentro del aparato digestivo (fase intraluminal); 2) alteraciones químicas posteriores, producidas en el ribete en cepillo (fase de superficie); 3) captación activa o pasiva de los nutrientes por la célula mucosa intestinal (fase celular), y 4) transporte de los nutrientes absorbidos hacia el resto del organismo para su utilización (fase de distribución).

Las anomalías producidas en cualquier etapa del proceso pueden provocar mala digestión o malabsorción. La primera comprende la transformación incompleta de los nutrientes en sus componentes simples, pasibles de absorción. La malabsorción consiste en la asimilación incompleta de sustancias simples (productos de la digestión), como los aminoácidos, azúcares elementales y ácidos grasos. Antes de instituir un tratamiento efectivo se debe establecer el defecto específico que determina la mala digestión o la malabsorción.

Aunque muchas de las afecciones que serán comentadas en este capítulo no suelen ser observadas por los cirujanos, resulta necesaria la familiarización con las diferentes causas de mala digestión y malabsorción, para facilitar la evaluación efectiva y el tratamiento de aquellas condiciones con implicaciones quirúrgicas. Por ejemplo, para el tratamiento de la obesidad patológica o la hipercolesterolemia el cirujano debe elegir una técnica que afecte en forma adversa la absorción, como el bypass yeyunoileal. Además, la resección o el bypass de partes en-

fermas del aparato digestivo puede afectar en forma negativa la digestión o la absorción. El tratamiento de esos pacientes requiere un conocimiento preciso de los elementos básicos que participan en ambos procesos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A pesar que la *pérdida de peso* se produce como manifestación secundaria de muchos estados patológicos, es el signo más común de los síndromes de mala digestión y malabsorción; aparece cuando el ingreso de nutrientes no es suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del paciente o cuando la digestión o la absorción son defectuosas. Las causas del ingreso inadecuado son múltiples. El dolor abdominal explica por sí sólo algunos de esos casos. Muchas afecciones crónicas se asocian con anorexia e ingestión reducida. Antes de realizar pruebas destinadas a medir la digestión o la absorción es importante establecer si la pérdida de peso es secundaria a un ingreso inadecuado de alimentos, para lo cual puede ser necesario el cálculo del ingreso calórico diario y el estudio cuidadoso de la dieta. Si la ingestión resulta claramente adecuada, se debe considerar que los responsables de la pérdida de peso son la mala digestión, la malabsorción o ambas a la vez.

La *diarrea* es otra manifestación común de los síndromes de mala digestión y malabsorción, en general se acompaña de dolores abdominales de tipo cólico. Existen cuatro principales tipos de diarrea: la osmótica, la secretoria, la secundaria a la inhibición de la absorción activa y la debida a la hipermotilidad.⁴⁸ En un paciente determinado, la diarrea puede ser atribuida a un mecanismo aislado o a una combinación de varios de ellos.

La diarrea osmótica, que es uno de los tipos más comunes, se produce por la acumulación, dentro de la luz intestinal, de una excesiva cantidad de solutos poco absorbibles. La presencia de esas sustancias parcialmente digeridas aumenta la presión osmótica del contenido luminal, y produce la secreción de agua y su pérdida corporal obligatoria. La diarrea osmótica se produce, en general, por la deficiencia de enzimas digestivas (mala digestión), con la consiguiente degradación insuficiente del alimento ingerido. Por ejemplo, la deficiencia en lactasa produce una diarrea osmótica luego de la ingestión de productos lácteos; también puede aparecer en forma secundaria a la ingestión de sustancias poco absorbibles, como sucede con algunos laxantes.

La diarrea secretoria es secundaria a dos mecanismos diferentes. La congestión pasiva o la obstrucción de los vasos venosos o linfáticos del intestino produce el aumento de la presión hidrostática en su interior y aumenta la trasudación de líquidos hacia la luz intestinal. Los resultados obtenidos en experimentos animales por Yablonski y Lifson sugieren que este mecanismo puede ser responsable de la diarrea observada en algunos pacientes con hipertensión portal.¹⁸⁵ El aumento de la presión hidrostática y la secreción pasiva también condicionan, al menos en forma parcial, la acumulación de líquido intestinal en las obstrucciones de ese órgano.

El segundo mecanismo por el que puede aparecer diarrea secretoria es la secreción activa de iones por la mucosa, que en algunos casos parece estar mediada por la elevada concentración intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Por ejemplo, las enterotoxinas del *Vibrio cholerae* y de algunas cepas de *Escherichia coli* y *Salmonella* se unen con los receptores de la mucosa y activan en alguna medida la adenilciclase.⁵² Este aumento, a su vez, eleva la concentración intracelular de AMPc. Las prostaglandinas y el polipéptido intestinal vasoactivo también estimulan la actividad de la adenilciclase.^{93,150} En consecuencia, el cloruro y el bicarbonato son secretados en forma activa, mientras que el sodio y el potasio lo son en forma pasiva. El AMPc también inhibe el mecanismo del ribete en cepillo para el ingreso del cloruro de sodio y de esta forma impide la absorción activa del sodio y del cloro. El agua es secretada en forma pasiva como respuesta a los gradientes de presión osmótica generados por esos procesos. En todas las diarreas inducidas por toxinas bacterianas son secundarias a la activación de la adenilciclase y a la elevación secundaria del AMPc.⁹⁵ Entre las enterotoxinas causantes de secreción intestinal por otros mecanismos se incluyen las de *Shige-*

lla dysenteriae, *Staphylococcus aureus*, *Chlos-tridium perfringens* y algunas especies de *Klebsiella*. La diarrea secretoria también puede depender de agentes no asociados con la activación del sistema de la adenilciclase, como el glucagón, la calcitonina, la secretina, el polipéptido inhibidor de gastrina y la serotonina.^{36,156}

Otra causa de diarrea es la inhibición de la absorción activa normal del contenido luminal. La diarrea por cloro se produce, en parte, como consecuencia de este proceso. Cuando grandes cantidades de sales biliares ingresan en el colon, la absorción del agua se reduce por un efecto osmótico y así se desarrolla la diarrea acuosa. No sólo está inhibida la absorción de agua, también se produce su secreción activa.¹¹⁷ Los ácidos grasos no absorbidos también pueden contribuir al desarrollo de la diarrea por cloro, debido a que son irritantes de la mucosa del colon en especial si están hidrolizados, al reducirse de esta forma la reabsorción de agua. Otras condiciones en las que una actividad iónica defectuosa es la causa probable de diarrea son la cloridorrrea congénita y la enfermedad inflamatoria del intestino.

Por último, la diarrea puede estar vinculada con alteraciones de la motilidad intestinal. En muchas enfermedades asociadas con malabsorción se han documentado anomalías del tránsito, de la actividad mioeléctrica y de la contractilidad. Sin embargo, la importancia de la asociación de anomalías de la motilidad con malabsorción no está bien definida. El tránsito rápido, que se observa en el síndrome carcinoide y en el del intestino corto, puede deberse parcialmente a trastornos de la motilidad asociados. En esas condiciones también se produce la alteración de la digestión y absorción que, junto con la secreción activa dentro de la luz intestinal, pueden contribuir a la diarrea. Las cargas osmóticas elevadas pueden estimular aun más la secreción de líquido dentro del tubo digestivo con el aumento concomitante del peristaltismo y la aceleración del tránsito. Muchas afecciones ejercen diferentes efectos simultáneos sobre el intestino. Muchas enfermedades tienen efectos múltiples sobre el intestino. Por ejemplo, la esclerodemia puede reducir la motilidad intestinal con la consiguiente estasis y sobrecrecimiento bacteriano. Los productos tóxicos derivados de esos gérmenes y el alimento mal digerido pueden causar una diarrea secretoria. Los trastornos de la motilidad del intestino siguen siendo de naturaleza poco conocida.

La nocturia y la debilidad muscular pueden depender de la malabsorción, pero son signos menos comunes que la pérdida de peso y la diarrea. La nocturia puede depender de la ab-

sorción retardada o errática del agua; la debilidad muscular suele ser causada por la depleción crónica de proteínas con pérdida de la masa muscular, o por la depleción electrolítica crónica (en especial de potasio).

El edema periférico suele asociarse con la desnutrición. Cuando se asocia con desnutrición crónica o con mala digestión y malabsorción crónicas por lo general es secundario a los bajos niveles de la albúmina sérica, que a su vez puede aparecer como consecuencia de diferentes factores. Las pérdidas elevadas de proteínas por el intestino son una causa común de la hipoproteinemia; pueden deberse a diarreas graves, afecciones inflamatorias del intestino o a ciertas enteropatías perdedoras de proteínas, como las que se asocian con los linfomas o las linfangiectasias intestinales. Las afecciones hepatocelulares con defectos en la síntesis de la albúmina son otra causa de hipoalbuminemia. Es común que la síntesis defectuosa de albúmina aparezca en los estadios avanzados de las hepatopatías. Sin embargo las afecciones hepáticas leves, asociadas con defectos en la síntesis de la albúmina, pueden exacerbar la hipoalbuminemia y en consecuencia desarrollar edema periférico en los pacientes que presentan pérdidas intestinales excesivas. La dieta insuficiente en proteínas también contribuye a la hipoalbuminemia.

La anemia es también un hallazgo común en los pacientes con malabsorción. Ella puede depender de diversos factores, aislados o combinados. La malabsorción de sustancias esenciales como hierro, folato y vitamina B₁₂ pueden ser los responsables. La absorción de hierro se produce en la parte alta del intestino delgado. La deficiencia de hierro puede aparecer en pacientes con gastroyeyunostomía, en la que el duodeno y el yeyuno superior son saltados.⁷ Las afecciones del intestino delgado, como las inflamatorias, pueden producir anemias por deficiencia de hierro, secundarias a la malabsorción y a la pérdida crónica de sangre. El hierro es absorbido sobre todo en su forma ferrosa, pero la mayor parte de ese mineral en los alimentos se encuentra en estado férrico. El hierro férrico se solubiliza y se reduce a la forma ferrosa por la acidificación producida por el jugo gástrico. Por ello, la absorción defectuosa de hierro también se puede observar en pacientes con aclorhidria o reducción de la producción de jugo gástrico, por gastritis atrófica o consecutiva a una gastrectomía subtotal.

En la mayor parte de los alimentos el ácido fólico se encuentra en la forma de poliglutamatos conjugados de ácido pteroilglutámico. Reisenauer y col. mostraron que la absorción yeyunal del ácido fólico depende de la hidrólisis de los poliglutamatos hasta alcanzar la condi-

ción de monoglutamatos y diglutamatos mediante la acción de una peptidasa existente en el ribete en cepillo de la mucosa.¹⁴⁰ Cualquier enfermedad que afecte la mucosa yeyunal puede alterar esa actividad enzimática con el resultado de una reducción de la absorción de folatos y anemia megaloblástica. La deficiencia en ácido fólico es muy común en la esprue celiaca y en la esprue tropical. También puede aparecer en la enfermedad de Crohn difusa, cuando el yeyuno está comprometido.

Los depósitos orgánicos normales de vitamina B₁₂ suelen ser de volumen suficiente como para que la anemia por deficiencia de esa vitamina pueda desarrollarse sólo después de varios años de la instalación del síndrome de malabsorción. Son muchos los factores que pueden condicionar la deficiencia de vitamina B₁₂. Su absorción requiere lo siguiente:

1. Cantidades adecuadas de factor intrínseco, que es una glucoproteína secretada por las células parietales del estómago
2. Cantidades suficientes de tripsina pancreática que liberen en forma enzimática la vitamina B₁₂ de las sustancias alimenticias
3. Ausencia de proliferación bacteriana en el intestino delgado alto (las bacterias pueden competir por la vitamina B₁₂ disponible y clivar el complejo que forma esa vitamina con el factor intrínseco; por ello la deficiencia en B₁₂ puede aparecer en el síndrome de asa ciega)
4. Presencia de calcio y un pH neutro en el íleon
5. Íleon terminal normal.

En el íleon, el complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco se une con proteínas receptoras específicas. La vitamina B₁₂ es disociada y luego absorbida. El factor intrínseco parece no absorberse.¹⁶³ En la enfermedad de Crohn que compromete más de 100 cm del íleon distal es común encontrar asociada la deficiencia de vitamina B₁₂, porque los sitios disponibles para la fijación del complejo vitamina-factor intrínseco están reducidos. Las resecciones o los bypass del íleon distal pueden acarrear similares consecuencias. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con insuficiencia pancreática (tripsina) no presentan mayores problemas para la absorción de la vitamina B₁₂.

La malabsorción de minerales, como magnesio y calcio, puede producir parestesias y tetania, así como osteomalacia y osteoporosis. La absorción de la vitamina D y otras vitaminas liposolubles requiere que la producción de la fase micelar intraluminal de la absorción lipídica esté intacta. La depleción de las sales biliares y la resultante insuficiente formación de micelas determina la malabsorción de las vitaminas li-

posolubles, aun cuando la absorción de la grasa pueda mantenerse en forma moderada. Sin embargo, las características clínicas de la deficiencia de vitamina D se observan luego de procesos de malabsorción de evolución prolongada, porque por lo menos el 30% del calcio óseo puede perderse antes de que se hagan aparentes las alteraciones clínicas correspondientes. La absorción de las vitaminas liposolubles resulta dificultada en forma especial en presencia de afecciones del intestino delgado severas o el síndrome de intestino corto secundario a resecciones o bypass. En esas condiciones, la deficiencia de vitamina D suele ser con frecuencia grave y suficiente para producir la hipocalcemia y tetania consiguientes.

La equimosis y púrpura suelen ser características ocasionales de la malabsorción crónica. Esos signos pueden depender de alteraciones de la coagulación producidas por el aumento de la fragilidad capilar vascular. La absorción adecuada de la vitamina K requiere que el mecanismo de absorción de los lípidos se realice en condiciones relativamente normales. Teniendo en cuenta que las alteraciones de la absorción de los lípidos suelen ser comunes en los estados de malabsorción, el tiempo de protrombina se puede utilizar para evaluar la deficiencia de vitamina K, con preferencia antes de que se produzca algún episodio hemorrágico. Si, además de la malabsorción de la vitamina K, también está alterada la de la vitamina C y las proteínas, el aumento de la fragilidad capilar puede provocar alteraciones en la cicatrización de las heridas. Se pueden detectar otras deficiencias vitamínicas mediante pruebas especiales. Por ejemplo, la deficiencia en vitamina A produce ceguera nocturna. Aunque esa manifestación es rara, las deficiencias en la absorción de la vitamina A se pueden detectar midiendo la alteración visual en relación con la adaptación a la oscuridad.

Las alteraciones de la función intestinal, dependientes de una enfermedad de base o aparecidas luego de una operación, pueden iniciar otros procesos patológicos. Este fenómeno se ilustra por la propensión a la litiasis biliar que aparece luego de los bypass yeyunoileales utilizados para la obesidad patológica. La formación de cálculos biliares observada en este grupo de individuos parece estar relacionada con la malabsorción de las sales biliares. Estas sales se absorben, en condiciones normales, en el íleon distal. Como esta zona del intestino es la que suele ser excluida luego de los bypass yeyunoileales, el pool de las sales biliares tiende a su depleción. En consecuencia, se altera el equilibrio entre sales biliares, colesterol y fosfolípidos que existe en la bilis, se reduce la solubilidad del colesterol y se facilita su precipi-

tación y la formación de los cálculos. Otro mecanismo que ha sido propuesto para explicar la formación de esos cálculos asociados con los síndromes de malabsorción intestinal se basa en que en algunas enfermedades, como la celíaca, existe una reducción de la liberación de colecistoquinina, que es una hormona que estimula la contracción vesicular. Esa reducción puede producir la estasis vesicular y la coliclitiasis.

Los cálculos renales también pueden desarrollarse luego de algunos procesos de malabsorción de larga evolución. Esos cálculos suelen ser de oxalato de calcio. Chadwick y col. no acuerdan con la teoría que admite que esos cálculos se producen por la acción bacteriana sobre un producto conjugado no absorbido de sales biliares y glicina.²⁹ Esos autores consideran que las sales biliares de glicina no son precursoras del oxalato urinario que aparece en esos pacientes. Se considera que los cálculos de oxalato dependen de la absorción excesiva de iones de oxalato en el intestino delgado y grueso, y su ulterior excreción por la orina. En condiciones normales la quelación del calcio con los oxalatos de la dieta se produce en el intestino delgado; en consecuencia sólo una pequeña cantidad de los oxalatos ingeridos están disponibles para su absorción. En general, menos del 10% de los oxalatos ingeridos son excretados por la orina. Mediante oxalatos marcados con ¹⁴C, en pacientes con afecciones ileales, se ha demostrado que la mayor parte del oxalato ingerido es absorbida. En los estados de malabsorción se ha pensado que los agentes quelantes normales del oxalato de la dieta, como el calcio, que, en condiciones no patológicas evitan su absorción, se encuentran unidos en forma preferencial con los ácidos grasos libres de la luz intestinal. Esta unión permite que los oxalatos ionizados solubles puedan ser absorbidos en mayores cantidades que lo normal.

ANORMALIDADES DE LA FASE INTRALUMINAL DE LA DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

Las alteraciones químicas intraluminales sobre los nutrientes ingeridos dependen de la actividad de las enzimas pancreáticas y de la presencia de una adecuada cantidad de sales biliares conjugadas. La reducción de las enzimas pancreáticas produce, en general, una esteatorrea marcada con pérdidas fecales de grasas mayores de 35 g/día, pero con una absorción normal de hidratos de carbono. La absorción de la vitamina B₁₂ puede estar en el límite de lo normal.



Fig. 22-1. Corte microscópico del páncreas de un paciente que falleció a los 14 meses de edad. Se observa fibrosis, dilatación de los conductos por secreciones eosinofílicas espesas, concreciones de calcio y desaparición casi completa de los ácinos. (Tomado de Vaughn V., C. III, MacKay R. J. and Behrman R. E. [eds]: Nelson textbook of pediatrics. 11th ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1979.)

Numerosas afecciones son capaces de alterar la disponibilidad de las enzimas pancreáticas. La fibrosis quística es una causa bien conocida de disfunción pancreática exocrina y la más frecuente de las insuficiencias pancreáticas observadas en los niños. Esta enfermedad, también conocida como mucoviscidosis, es de tipo autosómico recesivo y se caracteriza por una disfunción exocrina difusa y anomalías en la secreción del moco. La secreción excesiva de moco se ha demostrado en forma constante en los pacientes con fibrosis quística. Se han identificado diferencias en la fracción glucoproteica del moco obtenido en pacientes con esa enfermedad en relación con la correspondiente al de sujetos voluntarios sanos. La secreción anormal de electrólitos en las glándulas exocrinas es el signo más constante; es típica la elevación de la concentración del Na^+ y del Cl^- por encima de 60 mEq/L. La insuficiencia pancreática y la malabsorción pueden detectarse en la clínica en cerca del 80% de los pacientes con fibrosis quística. Aunque el defecto bioquímico propio de la fibrosis quística no es bien conocido, el páncreas se muestra retraído, firme e irregu-



Fig. 22-2. Pancreatitis crónica. Se observa fibrosis con moderada infiltración de linfocitos. Existe una relativa escasez de ácinos. (Tomado de Robbins S. L., Cotran R. S. and Kumar V.: Pathologic basis of disease. 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1984, p. 967.)

lar; al corte proporciona una sensación arenosa particular. Los cambios histológicos vistos en el páncreas son conductos dilatados, rellenos de material viscoso, aplanamiento del epitelio glandular y fibrosis difusa del intersticio (fig. 22-1). Algunas veces los ácinos glandulares están agrandados y forman quistes que pueden ser apreciados a simple vista.

La pancreatitis crónica es quizás el trastorno más común condicionante de insuficiencia exocrina del páncreas en el adulto. El alcoholismo es su factor etiológico más frecuente. Los cambios patológicos que se observan en la pancreatitis crónica calcificada, de origen alcohólico, fueron descritos por Nakamura y col.¹²⁵ El proceso puede comenzar con la formación de tapones proteicos en los pequeños conductos pancreáticos con dilatación ductal y eventual pérdida del epitelio. Se forman zonas de estenosis ductales y los ácinos comienzan a atrofiarse, quizá por la obstrucción. Los restos proteicos de los conductos pueden calcificarse. Los espacios quísticos se forman a medida que el parénquima exocrino se va destruyendo. El proceso muestra una distribución irregular en toda la glándula. A medida que se produce la atrofia acinar, la fibrosis intersticial se hace más evidente (fig. 22-2). De acuerdo con DiMaggio y col. la insuficiencia pancreática exo-

crina no se produce hasta que el 90% de la capacidad secretoria del órgano ha sido destruida.²³ La reducción de la secreción pancreática depende de la destrucción del parénquima y de la estenosis u oclusión de los conductos principales. Esa deficiencia acarrea la malabsorción de las grasas y las proteínas, pero afecta poco la absorción de los hidratos de carbono. En las fases tardías de la enfermedad la esteatorrea puede hacerse muy notable. Sin embargo, las deficiencias en vitaminas liposolubles no son frecuentes, porque es normal la producción y secreción de las sales biliares y por lo tanto no se altera la formación de las micelas. La digestión de la grasa puede mejorar con la administración oral de enzimas pancreáticas. La resección del páncreas en las pancreatitis crónicas también es una importante causa de insuficiencia exocrina pancreática.

La esteatorrea es una manifestación bastante común del carcinoma ductal del páncreas. La mala digestión y la malabsorción están producidas por la obstrucción del conducto principal que ejerce el tumor. La mala digestión puede contribuir al deterioro nutricional que se suele observar en este grupo de pacientes.

La deficiencia congénita aislada de lipasa pancreática es una causa muy rara de mala digestión de las grasas, con la consiguiente malabsorción y esteatorrea. Es un proceso hereditario de tipo autosómico recesivo en que la actividad enzimática proteolítica y amilolítica del páncreas no está afectada aunque es deficiente la producción de lipasa.¹⁵² La diarrea y la esteatorrea graves comienzan poco después del nacimiento. La administración oral de lipasa hace que el pronóstico, en cuanto al desarrollo y crecimiento, sea excelente.

La hipersecreción ácida masiva del estómago también puede producir esteatorrea. Esa elevada secreción ácida puede ser secundaria a un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) o aparecer después de una resección masiva del intestino delgado. La malabsorción de grasa observada en esos pacientes está determinada por la inactivación de la lipasa pancreática por el medio ácido existente en el duodeno.

Cuando la producción enzimática del páncreas o su excreción es deficiente, la digestión de la grasa no se produce o es incompleta. Las grasas y los productos dependientes de su degradación parcial no pueden ser absorbidos y son excretados con las heces. Algunos de sus productos de degradación son irritantes para el colon y pueden producir diarreas secretorias y aceleración del tránsito colónico.

La malabsorción de las grasas y la diarrea resultante también pueden deberse a la reducción de la concentración de sales biliares conjugadas en el intestino. Las grasas de la dieta

consisten, en forma casi exclusiva, en triglicéridos, que contienen ácidos grasos de cadenas largas (palmítico, esteárico, oleico y linoleico). Los triglicéridos son insolubles en el agua intestinal intraluminal; son activados por la lipasa pancreática y liberan dos moléculas de ácidos grasos ubicados en las posiciones alfa, dejando un betamonoglicérido. La lipasa parece actuar en las zonas hidrófobas de la interfase agua-aceite y su acción depende de la unión con sustratos hidrófobos. Los productos de la actividad de la lipasa son poco solubles en el agua. Los ácidos grasos de cadena larga y los beta-monoglicéridos se solubilizan mediante su combinación con las sales biliares formando complejos fisicoquímicos llamados micelas.⁸² Esta función crucial es posible por cuanto la molécula de sal biliar posee un polo hidrófilo y otro hidrófobo. Las sales biliares se agregan entre sí de manera que las zonas hidrófobas queden hacia adentro y las hidrófilas hacia la interfase acuosa. La micela mixta está compuesta por sales biliares, ácidos grasos y beta-monoglicéridos; permanece en solución acuosa porque las zonas hidrófilas están ubicadas en la interfase acuosa, mientras que los ácidos grasos y los monoglicéridos hidrófobos se sitúan en el centro, lejos del medio acuoso.⁸⁰ Por ello, si la concentración de sales biliares es baja, la formación de las micelas se altera y se produce la malabsorción de los lípidos.

Una vez absorbidas, las micelas se desagregan en la membrana superficial. Los ácidos grasos liberados son activados por la CoA lipasa, para luego ser esterificados con los monoglicéridos y dar lugar a los triglicéridos. Las moléculas de los triglicéridos entran en coalescencia para formar grandes partículas, los quilomicrones, que ingresan en los conductos linfáticos para alcanzar, por último, la circulación general a través del conducto torácico.

Los triglicéridos de cadena mediana están compuestos de ácidos grasos con cadenas que contienen 6 a 10 C. Cerca del 30% de la ingestión oral se absorbe intacta, el resto es activado por la lipasa pancreática en todas sus posiciones originando tres moléculas de ácidos grasos de cadena media y glicerol. Esos productos son más solubles en el agua que los ácidos grasos de cadena larga y se combinan con facilidad con las sales biliares para formar las micelas. Una vez absorbidos, los ácidos grasos de cadena media son transportados a través de la célula y eliminados en forma directa en los capilares venosos hasta alcanzar la circulación portal.

De esta forma, en presencia de una actividad enzimática pancreática normal, la malabsorción grasa puede ser secundaria a la deficiencia de las sales biliares conjugadas en el intestino. Muchas afecciones y medicamentos reducen la

disponibilidad de las sales biliares. Se puede producir la disminución de la actividad de las sales biliares dentro del intestino por alguna de las tres causas siguientes: 1) reducción de la síntesis hepática de las sales biliares; 2) dificultad en la eliminación de la bilis, casi siempre dependiente de obstrucciones extrahepáticas de las vías biliares, y 3) interrupción del circuito enterohepático normal de las sales biliares, en general dependiente de dificultades para la absorción de las sales biliares en el íleon terminal. Este último inconveniente es una de las más importantes consecuencias del síndrome de intestino corto. Las sales biliares se absorben en forma normal en el íleon distal y circulan por el sistema porta de vuelta al hígado, para ser de nuevo excretadas en la bilis. En condiciones normales, las sales biliares alcanzan el intestino grueso en escasas cantidades; se excretan menos de 500 mg/día. En el síndrome de intestino corto, se produce poca absorción intestinal y las sales biliares llegan al colon en grandes cantidades, para luego ser eliminadas con las heces.

La excreción excesiva de sales biliares puede sobrepasar la capacidad hepática de síntesis. Aunque las sales biliares pueden ser absorbidas en forma pasiva, tanto en el intestino delgado como en el grueso, la resección del íleon, que es el sitio donde esa absorción se efectúa con preferencia, suele provocar una grave depleción. Antes de que fuera conocido el trabajo de Borgstrom y col., la estatorrea observada luego de las resecciones ileales era atribuida a la pérdida del lugar preferencial para la absorción de las grasas. Esta interpretación ha sido desechada luego de haberse demostrado que la absorción normal, casi completa, de los hidratos de carbono, proteínas y grasas se realiza en el primer metro del yeyuno. La malabsorción de grasa secundaria a la resección del íleon terminal se debe a la pérdida del sitio preferencial en que se absorben las sales biliares.¹⁹ La excesiva pérdida de esas sales depleciona el pool orgánico y produce la caída de su concentración en el intestino. Considerando que es necesaria una concentración de sales biliares de 2 a 5 mM para que se formen las micelas, la reducción de la concentración micelar dificulta el proceso por el cual las grasas se hacen solubles. El efecto de la resección ileal sobre el metabolismo de las sales biliares y la formación de las micelas fue documentado en el ser humano por Hofmann y Grundy,⁷⁹ al demostrar, en pacientes que habían sufrido la resección del íleon terminal, deficiencia de la concentración en la luz intestinal de las sales biliares y de las micelas, así como la reducción de la vida media del ácido cólico marcado con ¹⁵C.

La proliferación bacteriana también determina la depleción del pool de sales biliares, aun en presencia de síntesis y excreción normales al interior de la luz del intestino. El aumento de la población bacteriana puede complicar la evolución de numerosas condiciones clínicas. La aclorhidria dificulta la esterilización que sufren los alimentos ingeridos al cruzar el medio ácido brindado por el estómago y, en consecuencia, se puede producir la colonización bacteriana del intestino delgado proximal. El incremento de la flora bacteriana también se observa en los casos donde existe estancamiento del contenido intestinal, como sucede en: 1) asas aferentes de las gastroyeyunostomías con demasiada longitud u obstrucción parcial; 2) divertículos del intestino delgado; 3) en el intestino proximal a segmentos estenóticos por adherencias, procesos inflamatorios, isquemia o esclerodermia; 4) en las asas de intestino delgado en las que el contenido recircula, como se observa cuando existen fístulas internas, o 5) en las ramas desfuncionalizadas de intestino delgado que quedan luego de los bypass yeyunoileales montados para corregir la obesidad patológica o la hipercolesterolemia. La proliferación bacteriana en el intestino delgado distal puede aparecer, también, después de la resección del ciego. En condiciones normales, la válvula ileocecal evita el reflujo de las heces hacia el íleon. La resección o el bypass de esa válvula determina la colonización del íleon terminal. La contaminación bacteriana grosera, proximal al sitio del íleon donde se realiza el transporte activo de las sales biliares, produce la desconjugación de esas sales por acción de las enzimas bacterianas. Esas sales desconjugadas estimulan la secreción de líquidos y producen diarrea y expoliación de esas mismas sales, todo lo cual puede reducir su pool orgánico y justificar la malabsorción de las grasas.

Ciertos fármacos pueden afectar en forma adversa la absorción de las grasas. Existen dos medicamentos de uso común que pueden producir la depleción del pool de sales biliares: la neomicina y la colestiramina. La neomicina, con toda probabilidad, es el medicamento de mayor utilización capaz de producir malabsorción de las grasas a través de ese mecanismo. La neomicina ha sido utilizada para reducir el contenido bacteriano del colon en el preoperatorio de la cirugía intestinal y para el tratamiento de pacientes con encefalopatía portal. Su mala absorción (sólo el 3 al 6% se encuentra en la sangre luego de su administración oral) la habilita para suprimir, en forma efectiva, el crecimiento bacteriano en el tubo digestivo. Las alteraciones que provoca en relación con la malabsorción pueden ser varias. Thompson y col.¹⁵⁹ demostraron su efecto específico sobre

las sales biliares; los grupos amino-catiónicos de la neomicina actúan como quelantes de los ácidos grasos y de las sales biliares de las micelas. La alteración de la estructura micelar determina la absorción defectuosa de muchos lípidos. Los lípidos no polares, como el colesterol y las vitaminas liposolubles, dependen de la formación normal de las micelas para ser absorbidos, y son mal absorbidos en mayor proporción que los ácidos grasos libres. Por ello, las dosis de neomicina demasiado bajas como para producir esteatorrea resultan efectivas para reducir el colesterol sérico. Otro mecanismo importante por el cual la neomicina puede producir malabsorción es mediante su efecto tóxico sobre la mucosa del intestino delgado.⁸⁵

La colestiramina se utiliza para aliviar el prurito asociado con hepatopatía,¹⁶⁸ tratar ciertas formas de hipercolesterolemia,¹⁰⁵ y aliviar la diarrea secundaria a las afecciones del intestino delgado o luego de las resecciones intestinales.⁸¹ La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que fija las sales biliares y aumenta su pérdida fecal. En consecuencia esa droga es capaz de deplecionar el pool orgánico de sales biliares. La absorción de las vitaminas liposolubles puede ser interferida en forma tal que pueden aparecer diátesis hemorrágicas por deficiencia de vitamina K⁶⁷ u osteomalacia por falta de vitamina D⁷⁵. En los pacientes que deben ser sometidos a tratamientos prolongados con colestiramina se recomienda la administración complementaria de vitaminas liposolubles.

ANORMALIDADES DE LA FASE DE ABSORCIÓN SUPERFICIAL

Numerosos estados de malabsorción son producidos por defectos enzimáticos de la mucosa intestinal. Muchas de esas enfermedades se relacionan con deficiencias de una o más de las enzimas del ribete en cepillo. Además, se conocen muchos medicamentos capaces de inhibir algunas de esas enzimas.

Abetalipoproteinemia

La abetalipoproteinemia es una enfermedad hereditaria rara en que las manifestaciones bioquímicas y clínicas más significativas se deben a la ausencia de una beta-lipoproteína. Esta enfermedad también es conocida como el síndrome de Bassen-Kornzweig. La esteatorrea, acantocitosis eritrocítica, neuropatía y retinitis pigmentaria atípica constituyen sus manifestaciones clínicas. La abetalipoproteinemia es considerada un defecto hereditario de tipo autosómico, pero la naturaleza exacta de su transmisión

todavía es desconocida. Tiene una mayor prevalencia entre individuos provenientes del Mediterráneo o que tienen ancestros judíos. El defecto químico de esta enfermedad parece radicar en la incapacidad para el transporte de triglicéridos por las células de revestimiento de la mucosa intestinal y quizá por el hígado (figs. 22-3 y 22-4).

Gotto y col. han encontrado que la serina apoLP es una proteína constituyente de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) y, quizá, de los quilomicrones.⁶⁰ Esta serina conforma el residuo carboxílico terminal de esas proteínas. Los investigadores mencionados demostraron que tanto la LDL como la serina apoLP estaban ausentes en el plasma de un paciente con abetalipoproteinemia. Se ha formulado la hipótesis que la serina apoLP es necesaria para la liberación de los triglicéridos desde las células intestinales hacia los vasos quilíferos. La ausencia de esa proteína determina la acumulación de los triglicéridos en la mucosa intestinal y la hipolipidemia.

En la abetalipoproteinemia existe una ausencia típica de quilomicrones y VLDL (o pre-betalipoproteína) en el suero. Los quilomicrones transportan los glicéridos provenientes de la dieta, mientras que el VLDL arrastra los sintetizados a partir de precursores endógenos. La LDL, o betalipoproteína, también falta en el suero ya que ella deriva de la ruptura parcial de la VLDL. La reducción del colesterol sérico y de los niveles de triglicéridos se relaciona con la ausencia de las lipoproteínas que se necesitan para su transporte. Se desconoce el mecanismo responsable de la acantocitosis, anomalías neurológicas y cambios retinianos.

La abetalipoproteinemia suele seguir un curso lento, con deterioro progresivo del paciente. Las alteraciones iniciales son la esteatorrea y la distensión abdominal. El lactante muestra, al nacer, una buena salud pero, luego, presenta retardo de crecimiento sin aumento de peso. La disfunción neurológica se caracteriza por ataxia, nistagmo, temblor intencional y pérdida de la sensibilidad para las vibraciones y del sentido de la posición, en especial en las piernas. Estas alteraciones se correlacionan con la acumulación de lípidos en los ganglios de la base, cerebelo y nervios poplíteos. Las manifestaciones neurológicas comienzan en la niñez tardía. Las alteraciones retinianas suelen aparecer en la adolescencia y, casi siempre, son progresivas. Existe degeneración pigmentaria con ceguera nocturna, reducción del campo visual y ambliopía progresiva. También puede desarrollarse cardiomegalia con insuficiencia cardíaca congestiva, en especial en los pacientes que han podido alcanzar la adultez.³⁴

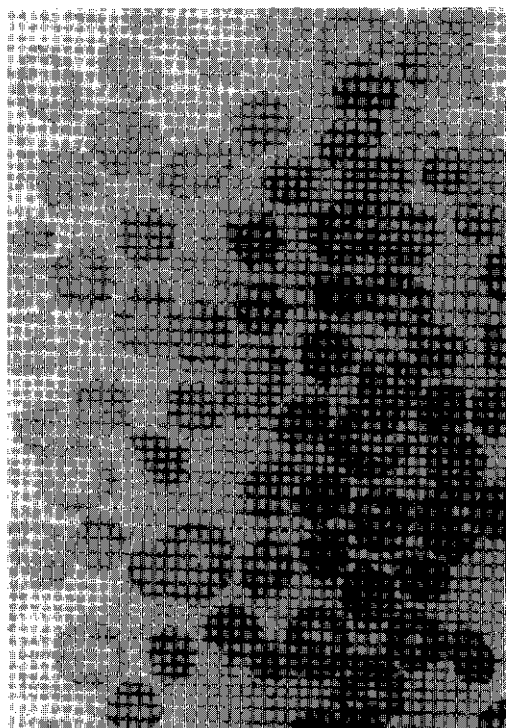


Fig. 22-3. Acanthocitos asociados con abetalipoproteinemia, (Tomado de Sleisenger M. H. and Fordtram J. S.: *Gastrointestinal disease*. 2nd ed. Filadelfia W. B. Saunders, 1978, p. 1208.)

A pesar de que una dieta con bajo contenido en grasa, asociada con la administración de triglicéridos de cadena mediana y vitaminas liposolubles, puede mejorar la esteatorrea y condicionar el aumento del peso corporal, no existe un tratamiento que pueda ser de utilidad para evitar las complicaciones neurológicas. El pronóstico general sigue siendo malo y la muerte sobreviene entre la segunda y la cuarta década de la vida, en general, por arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca de rápida progresión.

Defectos en el transporte de los aminoácidos

Existen dos afecciones hereditarias determinadas por defectos específicos del transporte de los aminoácidos en el intestino delgado. La enfermedad de Hartnup se caracteriza por la incapacidad para el transporte de los aminoácidos neutros, como la fenilalanina y el triptófano.¹²⁶ Las deficiencias de triptófano producen erupciones cutáneas similares a las de la pelagra. Las alteraciones neurológicas pueden aparecer en forma secundaria a la absorción de varias índoles, formados por acción bacteriana sobre



Fig. 22-4. Biopsia yeyunal en una abetalipoproteinemia. Se observa una llamativa acumulación de células absortivas. (Tomado de Dobbins W. O. III: *An ultrastructural study of the intestinal mucosa in congenital betalipoprotein deficiency with particular emphasis upon the intestinal absorptive cell*. *Gastroenterology*, 50:195, 1966.)

el triptófano no absorbido. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Hartnup pueden transportar dipéptidos y por lo tanto no se desarrollan estados de desnutrición. En la cistinuria se encuentra una incapacidad para el transporte de ciertos aminoácidos dibásicos, como la cistina, lisina y arginina. Existe también un defecto tubular renal para la reabsorción de esos aminoácidos.¹²² Este defecto renal origina la manifestación clínica más importante, la formación de los cálculos de cistina. El defecto para la absorción de los aminoácidos no parece condicionar consecuencias gastrointestinales.

Intolerancia a los hidratos de carbono

La intolerancia a los hidratos de carbono es el trastorno más común debido a alteraciones del ribete en cepillo de la mucosa intestinal. La deficiencia en lactasa es la perturbación que se encuentra con mayor frecuencia. En los lactantes prematuros suelen producirse deficiencia de lactasa de tipo transitorio. En esos niños la producción intestinal de lactasa es mínima hasta alcanzar las 28 semanas de la gestación. Los síntomas de la insuficiencia de lactasa desaparecen cuando los niveles intestinales de esa enzima alcanzan valores normales. Existe una

forma rara de deficiencia congénita de lactasa, que se ha descrito en hermanos, de probable carácter hereditario de tipo autosómico recesivo.⁶³ La forma más común de deficiencia de lactasa conforma un defecto adquirido que se manifiesta durante la adultez. La deficiencia adquirida de lactasa ha sido encontrada en el 5 al 20% de los norteamericanos blancos y en cerca del 75% de los negros.^{63,64} La causa de esta deficiencia sigue siendo ignorada; durante la infancia esa enzima se encuentra en niveles adecuados. En la población afectada, la frecuencia de la deficiencia de lactasa parece aumentar con la edad; sus síntomas se desarrollan, casi siempre, en la adolescencia tardía o en la adultez temprana.

La deficiencia de lactasa también puede aparecer en forma secundaria a otras afecciones del intestino delgado. El intestino humano parece tener una pequeña capacidad relativa para la hidrólisis de la lactosa. Por lo tanto, cualquier afección que comprometa una extensa proporción de la mucosa del intestino delgado puede producir deficiencia secundaria de lactasa. La enfermedad celíaca y la esprue tropical son ejemplos de condiciones intestinales en las que suele existir defecto en la concentración de lactasa. En algunos pacientes con esprue tropical, esa deficiencia se hace permanente.⁶⁵ En otras afecciones, como el cólera, gastroenteritis aguda, diarrea aguda de la infancia o en la diarrea posgastrectomía la intolerancia a la lactosa puede hacerse evidente en forma clínica, aunque los niveles de lactasa intestinal pueden ser relativamente normales.^{78,96} En estos trastornos, la lactosa ingerida no alcanza a estar expuesta en forma suficiente a la lactasa para alcanzar su adecuada hidrólisis.

Cualquiera sea la causa de la deficiencia de lactasa, la presencia de la lactosa no digerida produce una carga importante de solutos en la luz intestinal y estimula el aumento de la secreción acuosa. Este es, con toda probabilidad, el factor más importante responsable del desarrollo de la diarrea secretoria. Los azúcares no digeridos llegan al colon, donde son transformados en dióxido de carbono, hidrógeno y metano por la acción de las bacterias colónicas. La producción de hidrógeno por este mecanismo se ha utilizado para detectar la presencia de mala absorción de los hidratos de carbono.¹⁰⁴ En condiciones normales, es mínima la cantidad de hidrógeno que se excreta por la respiración y ella no se afecta por la ingestión de lactosa o de otros hidratos de carbono. En las personas con deficiencias de lactasa se pueden establecer importantes aumentos del hidrógeno eliminado por la respiración.

El diagnóstico de deficiencia de lactasa debe ser tenido en cuenta en los pacientes que pre-

sentan dolores abdominales de tipo cólico acompañados de diarrea acuosa, en especial cuando esos síntomas aparecen luego de la ingestión de leche o sus derivados. Son muy variables las formas con que el paciente puede tolerar la deficiencia de lactasa, pero se acepta que más del 90% de esos pacientes presentan síntomas luego de la ingestión de 50 g de lactosa. Además de la medición del hidrógeno exhalado existen otros medios diagnósticos para la deficiencia de lactasa. Se puede tomar una biopsia peroral de la mucosa yeyunal, para efectuar estudios histológicos y químicos en el material obtenido, en especial en relación con la actividad de las disacaridasas; este estudio cuantitativo puede ser la prueba más confiable.¹⁷² La prueba de la tolerancia oral a la lactosa, basada en la determinación de la glucemia luego de la ingestión de 50 a 100 g de lactosa, es un procedimiento útil para el diagnóstico de la deficiencia de lactasa. Por desgracia, el 25 al 30% de los pacientes con actividad lactásica normal pueden mostrar aumentos inferiores a 20 mg/dl de la glucemia luego de la sobrecarga de lactosa.

· Cuando se tratan pacientes con intolerancia a la lactosa, se debe limitar el ingreso de alimentos que la contengan para evitar la producción de los síntomas. No es necesario restringir en forma total esa ingestión. La dieta puede variar desde una mínima restricción de lactosa (10 a 20 g/día) hasta la restricción casi total (≤ 3 g/día de lactosa) de acuerdo con los síntomas presentados por el paciente.¹⁰

Otras formas menos comunes de deficiencias de disacaridasas son las debidas a la secreción insuficiente de sacarasa-isomaltasa y trihalasa. La deficiencia aislada de sacarasa es de tipo hereditario autosómico recesivo. Como en la deficiencia de lactasa, la falta de sacarasa-isomaltasa puede aparecer en forma secundaria a otras afecciones del intestino delgado. Los estudios inmunoquímicos realizados en pacientes con esa deficiencia hereditaria muestran ausencia completa de la enzima en el ribete en cepillo.⁶ Los lactantes con esa enfermedad hereditaria suelen tener diarrea acuosa y dolores abdominales, aparecidos inmediatamente después de la introducción de sacarosa en la dieta de sacarosa o de alimentos que la contengan. El diagnóstico de deficiencia de sacarasa puede ser confirmado por el hallazgo de resultados anormales en una prueba de tolerancia oral para la sacarosa o por la eliminación excesiva de hidrógeno exhalado luego de la administración oral de ese azúcar. Los pacientes tienen buena respuesta clínica a la restricción en la ingestión de ese hidrato de carbono. La tolerancia a la sacarosa puede aumentar con el correr de los años.

Cuadro 22-1. Defectos en la absorción producidos por diversas drogas*

<i>Droga</i>	<i>Defecto en la absorción</i>	<i>Mecanismo propuesto</i>
Salicilazosulfapiridina	Ácido fólico	Reducción del transporte de folatos
Primetamina	Ácido fólico	Inhibición de la dihidrofolato reductasa
Tetraciclina	Sulfato ferroso	?
	Grasa	?
	Lactosa	Inhibición de la disacaridasa
	?Ácido fólico	?
Cicloserina	?Ácido fólico	?
Sulfato ferroso	Tetraciclina	?
Cloruro de potasio	Vitamina B ₁₂	Acidificación ileal
Acido etacrínico	Agua, sodio, pirimidina, aminoácidos	?
Clorotiazida	Agua, sodio	?
Probenecid	Aminoácidos	?
Antidepresivos tricíclicos	Fenilbutazona	Reducción de la motilidad intestinal
Anfetamina	Anticonvulsivantes	Reducción de la motilidad intestinal
	Fenilbutazona	Reducción de la motilidad intestinal
Cloramfenicol	Lactosa	Inhibición de la disacaridasa
Salicilato	Glucosa	?
	Aminoácidos	?
	Indometacina	?
Fenilbutazona	Aminoácidos	?
Indometacina	Xilosa	?
Metotrexato	Xilosa	Daño de la mucosa
	Ácido fólico	Inhibición de la hidrofolato reductasa
Aminopterina	Xilosa	Daño en la mucosa
	Ácido fólico	Inhibición de la hidrofolato reductasa
Triparanol	Grasa, glucosa	Daño en la mucosa
Sulfonamidas	Oxacilina	?
Ciclamatos	Lincomicina	?
Glucocorticoides	Calcio, hierro	Reducción del transporte activo
Fosfato de celulosa	Calcio	Fijación intraluminal
Penicilamina	Digoxina	Reducción de ciclo enterohepático

* Modificado de Longstreth G. F. and Newcomer A. D.: Drug-induced malabsorption. Mayo Clin. Proc., 50:284, 1975.

La trihalasa es otro glucósido que algunas veces se encuentra en la dieta humana y, en especial, forma parte de los hongos jóvenes. En los hongos maduros se convierte en glucosa. La trihalasa es la enzima existente en el ribete en cepillo que hidroliza la trihalasa y la convierte en glucosa. La deficiencia en trihalasa es una condición rara, cuyo tratamiento consiste en la eliminación de los hongos jóvenes de la dieta.

Además, existe un muy raro defecto familiar en el transporte de los monosacáridos que determina la malabsorción de la glucosa y de la galactosa y que parece ser producido por la ausencia de los mecanismos específicos activos de transporte de esos azúcares. Los síntomas de esta afección pueden controlarse con la eliminación de todos los hidratos de carbono en la dieta con excepción de la fructosa, que no parece requerir ese tipo de transporte activo. La absorción de los azúcares no parece mejorar con el correr de los años.

Medicaciones

Es bastante extensa la lista de medicamentos que se sabe que son capaces de provocar algún

tipo de malabsorción intestinal. Algunos interfieren con el proceso de transporte activo. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual muchos fármacos pueden inhibir la absorción de ciertos nutrientes, el sitio del defecto absorptivo de algunos de ellos ha sido bien establecido (cuadro 22-1).

ANORMALIDADES DE LA FASE CELULAR DE LA ABSORCIÓN

La mayor parte de las afecciones digestivas que producen malabsorción actúan a través del daño directo sobre la integridad de la mucosa intestinal. Estos trastornos tienden a afectar múltiples sistemas y la malabsorción, cuando aparece, puede no ser el problema clínico más importante.

Amiloidosis

Por lo menos el 70% de los pacientes con amiloidosis sistémica presentan compromiso del intestino delgado.⁵⁴ Las complicaciones de la amiloidosis del intestino delgado son los trastornos de la motilidad, obstrucción intes-

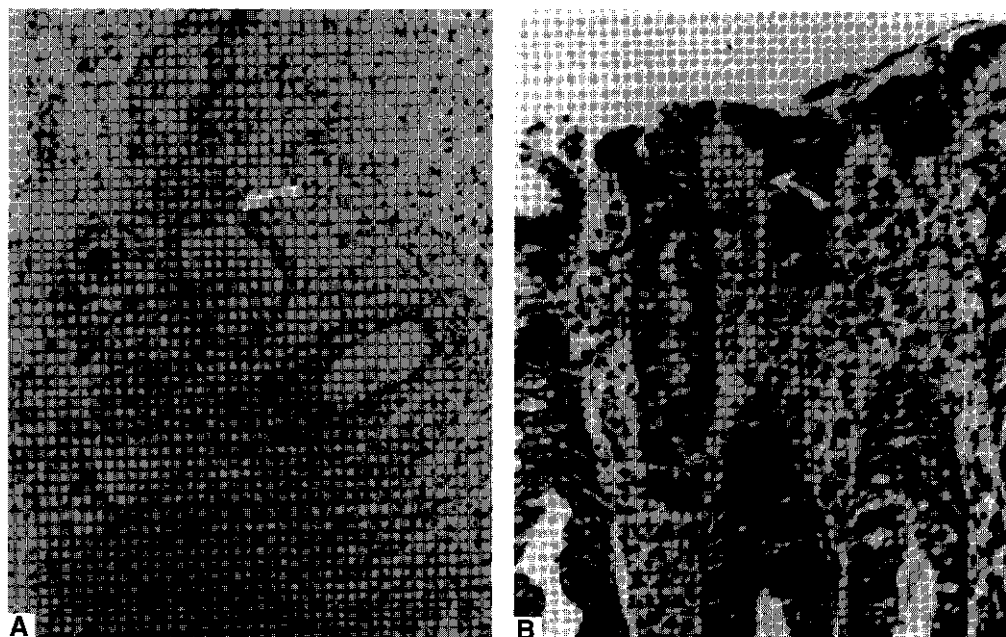


Fig. 22-5. A. Depósito de sustancia amiloide en la pared de los vasos sanguíneos de la submucosa. Biopsia rectal coloreada con rojo congo ($\times 100$.) B. Depósito de amiloide en la lámina propia del epitelio. Biopsia rectal teñida con la coloración periódica de Schiff. ($\times 225$.) (Tomado de Sleisenger M. H. and Fordtram J. S.: *Gastrointestinal disease*, 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1983, p. 385.)

nal, perforación, isquemia, hemorragia y malabsorción. La fisiopatología ha sido revisada por Cochen.³⁰

La sustancia amiloide es una proteína eosinófila, hialina y amorfa que, en la microscopia electrónica, muestra una ultraestructura particular que permite su diferenciación con otros elementos del tejido conectivo. Se observan fibrillas rígidas, no ramificadas, que miden entre 50 a 150 Å de ancho y cerca de 8.000 Å de largo.⁵⁷ En la amiloidosis primaria, las fibrillas se encuentran asociadas con una inmunoglobulina precursora; ésta es casi idéntica a la proteína monoclonal de cadena corta de Bence-Jones.⁵⁸ El compromiso gastrointestinal que se observa en la amiloidosis comienza con el depósito de la proteína anormal en las paredes de los vasos submucosos. Este depósito inicial suele afectar la íntima o la adventicia vascular. En forma gradual, a medida que el depósito vascular aumenta, la luz se estrecha y puede desaparecer, lo que ocasiona isquemia que puede condicionar el infarto del segmento afectado o, si es menos grave, fibrosis con formación de estenosis. Al final, el amiloide se deposita en las capas musculares de la pared del intestino con su atrofia correspondiente. En forma gradual, los elementos musculares son remplazados por la sustancia amiloide, mientras las terminaciones nerviosas de los plexos mientéricos son destruidas por necrosis compresiva. La mucosa,

que se altera en forma secundaria, se atrofia y ulcera como consecuencia de la insuficiencia vascular progresiva. También se puede observar la transformación amiloide masiva de la mucosa. La extensión y localización del compromiso intestinal es variable (fig. 22-5).

El diagnóstico de la amiloidosis intestinal se alcanza con la demostración de la presencia de sustancia amiloide en el tejido afectado. Se ha establecido que la biopsia rectal puede arrojar 84% de resultados positivos en los pacientes con amiloidosis generalizada.⁹⁸ La biopsia yeyunal peroral puede ofrecer similar eficacia diagnóstica.⁶⁶

Kyle y Byrd,⁹⁸ así como Herskovic y col.,⁷⁶ publicaron una incidencia de 5% de malabsorción en los pacientes con amiloidosis. No se conoce el mecanismo específico por el que se produce la malabsorción en estos pacientes. La extensa destrucción de la mucosa, debida a la insuficiencia vascular o al depósito de amiloide, junto con perturbaciones en la motilidad, estasis y proliferación bacteriana secundaria son factores concurrentes. Green y col.,⁶⁶ con la ayuda de biopsias perorales del intestino delgado, demostraron en pacientes con amiloidosis la ausencia de correlación entre el grado de infiltración amiloide y la gravedad de la diarrea o la esteatorrea.

El depósito de amiloide puede afectar la motilidad en forma grave y, en algunos casos, producir diarrea o constipación incapacitantes. La

diarrea, sea por los trastornos de la motilidad o la malabsorción, puede ser la manifestación más común de la amiloidosis intestinal. En la mayor parte de los casos de amiloidosis no ha sido posible establecer si el compromiso de la innervación autonómica o el reemplazo de la musculatura parietal es la causa de la alteración en la motilidad. La pseudoobstrucción intestinal también ha sido descrita en asociación con la amiloidosis. Este cuadro clínico se acompaña de síntomas similares a los de las obstrucciones típicas (distensión abdominal, dolores cólicos y ruidos intestinales aumentados) acoplados con las características radiológicas del íleo paralítico. Esto último puede depender de la presencia de actividad propulsora normal en segmentos intestinales menos infiltrados por el amiloide, asociados con la motilidad anormal existente en los segmentos más comprometidos por el depósito.

Para tratar las catastróficas complicaciones de la amiloidosis gastrointestinal, como la hemorragia, perforación u obstrucción intestinal, puede ser necesaria la cirugía. Por desgracia, la evolución de esos pacientes es mala en relación con la naturaleza sistémica del proceso. Con excepción de los protocolos experimentales en los que se utilizan agentes antineoplásicos, poco es lo que se puede ofrecer a la mayor parte de aquellos que sufren una amiloidosis primaria. En la amiloidosis secundaria, el depósito de esa proteína es una complicación de otra afección primaria conocida. Entre los antecedentes de la amiloidosis secundaria se pueden encontrar la tuberculosis, osteomielitis crónicas supuradas, artritis crónicas y enfermedades neoplásicas malignas avanzadas. En algunos casos, la remisión clínica de la amiloidosis secundaria puede producirse luego del tratamiento adecuado de la enfermedad de base.

Esprue celíaca

La esprue celíaca es una afección del intestino delgado que, con gran frecuencia, se acompaña de malabsorción de la mayor parte de los nutrientes. Aunque no se ha podido demostrar una causa genética de esta enfermedad, la existencia de una mucosa intestinal anormal en parientes que están libres de síntomas, así como una incidencia, en esos pacientes, de 80% de antígenos de histocompatibilidad HLA-8 o Dw3, sugieren que los factores hereditarios pueden desempeñar un papel especial.

En la enfermedad celíaca los cambios histológicos tienden a tomar todo el yeyuno, pero también se extienden a la mayor parte del íleon. Esta afección afecta la mucosa en forma principal, dejando indemnes las capas restantes de la pared intestinal. Las lesiones mucosas son variables, tanto en su extensión como en su gravedad, y son responsables, quizá, de las variables manifestaciones clínicas de la enfermedad.¹⁴⁴ La superficie mucosa es plana y las vellosidades están ausentes. Las criptas son muy alargadas y se abren en superficies absortivas planas. Las células absortivas que restan presentan anormalidades manifiestas; son cuboides, con ribete en cepillo atenuado y con pérdida de la ubicación basal de sus núcleos. Las células indiferenciadas de las criptas están muy aumentadas en su número y son responsables del alargamiento de las criptas. No sólo existe reducción del número de células absortivas, sino que también hay un compromiso funcional de las restantes. Las disacaridasas, fosfatasa alcalina, peptidasas y otras enzimas están reducidas.¹³³ La infiltración de células redondas de la lámina propia es muy llamativa (figs. 22-6 y 22-7).

Aunque la etiopatogenia de la enfermedad celíaca no está bien definida, pareciera que el

Fig. 22-6. Patología de la mucosa en la esprue celíaca. Biopsia de mucosa de la unión duodenoyeyunal de un hombre con esprue celíaca no tratada. La superficie mucosa es plana, hay ausencia de vellosidades y las criptas son muy hiperplásicas. Existe aumento de la celularidad de la lámina propia. ($\times 80$.) (Tomado de Sleisenger M. H. and Fordtram J. S.: *Gastrointestinal disease*, 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1983, p. 1051.)

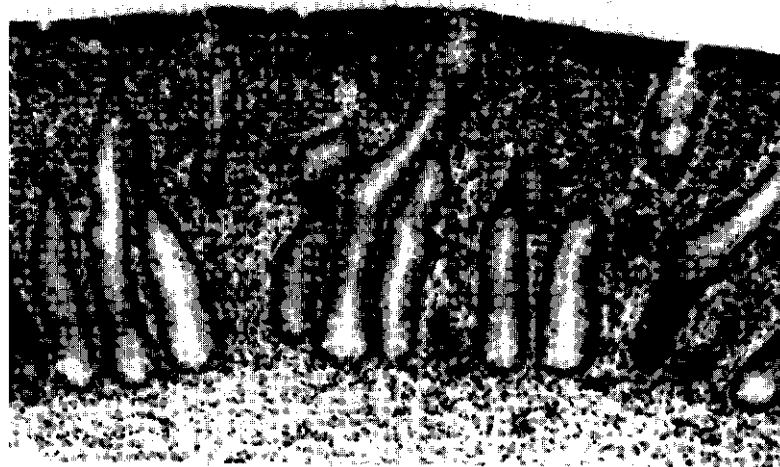




Fig. 22-7. Estudio a gran aumento de las células absortivas mostradas en la figura 22-6. Las células son cuboides, sin borde apical estriado bien definido. Existe una marcada pérdida de la polaridad nuclear. ($\times 650$.) (Tomado de Sleisenger M. H. and Fordtram J. S.: *Gastrointestinal disease*, 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1983, p. 1051.)

gluten, una proteína hidrofóbica que se encuentra en el trigo, cebada y centeno, produce síntomas y cambios histológicos en los pacientes afectados. La gliadina, que es una mezcla compleja de proteínas que se obtiene por la extracción alcohólica del gluten de trigo, también es capaz de producir iguales síntomas. La estructura peptídica de esa sustancia parece ser esencial para su toxicidad.⁹⁷ El mecanismo por el cual el gluten daña la mucosa intestinal no es conocido. Ciertas evidencias apoyan el concepto de que: 1) la esprue celiaca es producida por una reacción inmune al gluten contenido en la dieta y 2) es una afección metabólica en la que el gluten es parcialmente digerido, lo que de-

termina la acumulación de materiales tóxicos que dañan la mucosa.

Las manifestaciones clínicas de la esprue celiaca presentan amplias variaciones. La mayor parte de sus síntomas son inespecíficos y dependen de la malabsorción. El paciente que presenta cambios graves, que toman todo el intestino delgado, tiene una afección que potencialmente afecta su vida por el compromiso secundario de otros órganos sistémicos como consecuencia de las deficiencias en la absorción (por ej. anemia, osteomalacia y osteoporosis, parestesias, tetania, ataxia). Los pacientes con lesiones limitadas pueden tener pocos o ningún síntoma digestivo. La enfermedad puede hacerse aparente en los niños cuando se inicia la ingestión de cereales; en otros, los síntomas pueden aparecer recién en plena edad adulta.

El diagnóstico de esprue celiaca se hace por la demostración de malabsorción y la documentación de la presencia de la típica lesión mucosa, observada en una biopsia peroral de intestino. Además, la eliminación del gluten en la dieta determina una respuesta clínica inmediata, así como la mejoría histológica de la mucosa (fig. 22-8). Es necesario proceder a la eliminación completa del trigo, centeno, cebada, trigo candeal y quizá la avena en la dieta. Se trata de un régimen alimenticio de por vida, que no debe ser indicado hasta que se posea un diagnóstico definitivo. La adhesión al régimen libre de gluten es de difícil aceptación y mantenimiento para la mayor parte de los pacientes, debido a la ubicua presencia del gluten en la mayor parte de la dieta norteamericana actual.^{9,10}

La mayor parte de los pacientes con diagnóstico preciso de esprue celiaca, que son tra-



Fig. 22-8. Mucosa de la unión duodenoyeyunal del mismo paciente mostrado en las figuras 22-6 y 22-7, luego de 4 semanas de restricción del gluten en la dieta. La arquitectura mucosa ha mejorado sensiblemente. Se pueden reconocer las vellosidades, pero la arquitectura general sigue siendo anormal porque esas vellosidades son cortas por la persistencia de la hiperplasia de las criptas y por el aumento de la celularidad de la lámina propia. ($\times 80$.) (Tomado de Sleisenger M. H. and Fordtram J. S.: *Gastrointestinal disease*, 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1983, p. 1052.)



Fig. 22-9. Estudio de una porción de la parte media del yeyuno obtenida en la autopsia de un paciente que falleció por esprue colágena. El intestino está muy afectado. Las células superficiales tienen aspecto cilíndrico y sus núcleos presentan ubicación basal, tal como se observa en el intestino normal. El tejido colágeno denso ha remplazado el tejido conjuntivo normal de la lámina propia; ésta es hipocelular porque el colágeno desplaza las células mononucleares. (Coloración con hematoxilina y eosina, $\times 120$.) Atención de W. F. Weinstein y C. E. Rubin. Tomado de Sleisenger M. H. and Fordtran J. S.: *Gastrointestinal disease*, 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1985, p. 246.)

tados en forma adecuada tienen expectativas normales de vida. Sin embargo, existen tres complicaciones graves potenciales que deben ser tenidas en cuenta. En estos pacientes puede haber una mayor incidencia de afecciones malignas; en un estudio realizado por Harris y col.⁷⁴ sobre 202 pacientes seguidos durante un período de 8,2 años, el 15% presentó algún tumor maligno. La mayor parte de ellos eran carcinomas gastrointestinales (esófago, estómago y colon) y linfomas, con compromiso digestivo o sin él. Otra complicación observada en un pequeño número de pacientes es la evolución de la enfermedad en forma tal que ya no se controla con la restricción del gluten.¹³⁶ Algunos de estos pacientes responde a los corticosteroides o a los agentes inmunosupresores como la azatioprina. Las complicaciones graves finales son las úlceras y las estenosis del intestino delgado.⁸ Estas raras complicaciones pueden aparecer tanto en los pacientes no tratados como en los que responden a la eliminación del gluten en la dieta, y parecen acompañarse de mayor morbilidad y mortalidad.

Esprue colágena

Weinstein y col. observaron una poco frecuente causa de malabsorción, la llamada esprue colágena.¹⁷⁵ En esta afección la capa mucosa permanece intacta, pero existe una densa banda de colágeno que se deposita directamente por debajo de ella (fig. 22-9). No se conoce la asociación que existe entre la esprue colágena y la isquemia o las afecciones vasculares del colágeno. Por desgracia, esos pacientes no responden a la dieta libre de gluten.

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es una afección idiopática, que se caracteriza por vesículas y pápulas de distribución simétrica que aparecen en las superficies de extensión de las extremidades. En esos pacientes se observan alteraciones histológicas de la mucosa del intestino delgado en cerca de las dos terceras partes de los casos.²² Esas anomalías suelen presentarse en el yeyuno y son similares a las observadas en la enfermedad celíaca, es decir: aplanamiento de la mucosa y pérdida de la estructura vellosa. Algunos pacientes tienen una grave esteatorrea. Como en la enfermedad celíaca, la dieta libre de gluten produce el mejoramiento de la estructura mucosa y la reducción de la esteatorrea. Esta observación apoya la hipótesis de que los pacientes con dermatitis herpetiforme asociada con malabsorción tienen esprue celíaca concurrente.¹⁷⁴ Las lesiones cutáneas no responden a la privación del gluten y las alteraciones mucosas no mejoran con el tratamiento de la erupción cutánea, para la que se suele indicar sulfapiridina o dapsona.

Gastroenteritis eosinofílica

Otra causa poco frecuente de malabsorción, de base celular, es la gastroenteritis eosinofílica. Esta condición ha sido asociada, muchas veces, con formas vagas de alergias alimentarias. Se caracteriza por la infiltración de segmentos del tubo digestivo con eosinófilos maduros, aumento del recuento de esos mismos elementos en la sangre periférica y el desarrollo de molestias digestivas o resultados anormales de estudios posteriores a la ingestión de



Fig. 22-10. Gastroenteritis eosinofílica del intestino delgado. Se nota ausencia de vellosidades e infiltración de la lámina propia con eosinófilos. (Tomado de Leinach G. E. and Rubin C. E.: Eosinophilic gastroenteritis: A simple reaction to food allergies. *Gastroenterology*, 59:874, 1970.)

alimentos específicos. La infiltración de la pared intestinal con eosinófilos se ha asociado con la enteropatía perdedora de proteínas y la hipoalbuminemia, anormalidades de la motilidad y ascitis, en relación con la capa intestinal comprometida.

La patogenia de las diversas formas de gastroenteritis eosinofílica es poco conocida. Algunas evidencias sugieren una causa alérgica o inmunitaria, incluyendo los signos característicos del aumento del recuento periférico de eosinófilos y la infiltración de parte del tubo digestivo por esos elementos. Es bastante alta la

incidencia de trastornos alérgicos como eccema, asma, rinitis y urticaria; algunos pacientes también muestran aumentos de los niveles séricos e intestinales de inmunoglobulinas (IgE). Respecto del papel de la alergia alimentaria en la producción de los síntomas gastrointestinales y la eosinofilia intestinal hay datos conflictivos. En algunos pacientes el dolor abdominal y la diarrea parecen estar relacionados con la ingestión de alimentos específicos; los indicadores de la respuesta hiperinmune inmediata, las IgE en sangre, muestran niveles elevados. En muchos otros pacientes no se observa esa relación.

Sin embargo, algunos mejoran con las dietas de eliminación.¹⁰²

Las tres formas clínicas particulares que adopta la gastroenteritis eosinofílica guardan estrecha correlación con las características histológicas. La primera forma se caracteriza por la presencia de un enorme número de eosinófilos maduros en la mucosa, en especial en la lámina propia, que en su instancia final conduce a la atrofia marcada de esa capa celular y a la pérdida completa de la estructura vellosa. El yeyuno está invadido en forma difusa pero existen zonas libres, lo que hace necesaria la ejecución de biopsias múltiples para poder llegar al diagnóstico preciso (fig. 22-10). Estos pacientes refieren náuseas, vómitos y dolores abdominales intermitentes, los que pueden empeorar con la ingestión de un alimento determinado. Son comunes la pérdida de peso y la ligera diarrea debidas a la esteatorrea. Estos pacientes también presentan una incidencia elevada de asma y rinitis alérgica. La esteatorrea no es demasiado marcada. Los niveles de seroalbúmina e inmunoglobulina no IgE suelen estar deprimidos por la presencia de la enteropatía perdedora de proteínas. Esta última puede ser documentada con albúmina marcada con ⁵¹Cr. Aunque son comunes otras manifestaciones atópicas, como la urticaria, algunos pacientes también tienen poliadenopatías, hepatomegalia o cistitis eosinofílica. A pesar que muchas veces se puede establecer una asociación específica con ciertos alimentos, las dietas de eliminación no son siempre efectivas para provocar la remisión del proceso.⁹⁴ Las exacerbaciones en cortos plazos requieren, muchas veces, la administración de corticosteroides durante 1 a 2 semanas para obtener la mejoría de los síntomas (prednisona, 20 a 30 mg/día).

Otra forma de gastroenteritis eosinofílica es la que se caracteriza por acúmulos de eosinófilos en las capas musculares del intestino, aunque algunos de estos elementos también pueden ser encontrados en la submucosa y la serosa. Estos pacientes suelen tener antecedentes menores de alergia. Esta afección de la capa muscular tiende a comprometer el estómago con mayor frecuencia que la variante mucosa (fig. 22-11); el intestino delgado también es afectado en la tercera parte de los casos. Aunque esos pacientes presentan hipoproteinemia y malabsorción, los síntomas suelen ser los correspondientes a la obstrucción de la salida gástrica o del intestino delgado, en forma parcial o completa. El intestino afectado se encuentra muy engrosado y rígido, y algunas zonas adquieren una consistencia casi cartilaginosa.

El diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica muscular difusa se determina por una biopsia



Fig. 22-11. Estrechamiento del estómago distal producido por una gastroenteritis eosinofílica. (Tomado de Sleisenger M. H. and Fordtran J. S.: Gastrointestinal disease. 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1983, p. 1075.)

gástrica o intestinal que tome toda la pared. Las primeras publicaciones de esta enfermedad sugerían que el tratamiento preferido para la localización gástrica era la gastroenteroanastomosis o la gastrectomía subtotal.¹⁶⁶ Sin embargo, en una reciente revisión, Klein y col.⁹⁴ han mostrado que la incidencia de la recurrencia de los síntomas obstructivos luego de esas operaciones es muy elevada y hacen necesaria, en muchos casos, la administración de corticosteroides. La resección sólo está indicada cuando el paciente no responde al tratamiento de prueba con los corticoides.

El granuloma eosinófilo es una forma especial de la gastroenteritis eosinofílica muscular, en que la infiltración de esos elementos tiende a estar confinada en un segmento. Muchas veces se presenta como una lesión polipoide ubicada en la zona prepilórica del antro o en el intestino delgado. El granuloma eosinófilo suele no estar asociado con eosinofilia periférica. Las lesiones polipoides intraluminales pueden producir obstrucción de la salida gástrica o invaginación intestinal. En general, la resección es curativa.

La tercera variante es la gastroenteritis eosinofílica, que se ubica preferentemente en la subserosa. En la forma típica, estos pacientes se caracterizan por la presencia de ascitis marcada. Los eosinófilos son predominantes en el líquido ascítico. También pueden aparecer derrames pleurales. El tratamiento con corticosteroides produce diuresis e inmediata resolución de la ascitis.⁹⁴

Mastocitosis sistémica

La mastocitosis sistémica es una causa rara de malabsorción. La infiltración cutánea por mastocitos, que aparece en esta enfermedad, se conoce como urticaria pigmentaria; los ganglios linfáticos, huesos y vísceras orgánicas también pueden estar comprometidas. La liberación intermitente de histamina, proveniente de un número masivo de mastocitos, determina episodios de rubor ("flushing"), taquicardia, asma y prurito.²⁵ Los síntomas gastrointestinales consisten en vómitos, cólicos abdominales y diarrea y se presentan en la mitad de los casos. Aunque no existen evidencias de que la incidencia de la úlcera péptica esté elevada en estos pacientes, Keller y Roth⁹¹ publicaron un caso en que el paciente, portador de mastocitosis sistémica, presentaba un perfil secretor gástrico similar al que se encuentra en el síndrome de Zollinger-Ellison. Broitman y col. publicaron la aparición ocasional de malabsorción en un paciente con mastocitosis sistémica.²¹ Este paciente tenía esteatorrea, absorción deficiente de vitamina B₁₂, hipocalcemia intermitente y absorción anormal de D-xilosa y lactosa. El yeyuno de los pacientes con mastocitosis sistémica muestra aumento del número de mastocitos en la lámina propia y en la submucosa, pero las estructuras vellosas estén preservadas.⁸⁶ Es probable que la malabsorción se deba a una respuesta tipo urticaria de la mucosa intestinal, asociada con hipermotilidad, ambas inducidas por la histamina. Los pacientes con mastocitosis y malabsorción suelen ser tratados con dieta libre de gluten y con restricción de las grasas, aunque la eficacia de este tratamiento no está bien establecida.

Linfoma intestinal

Los linfomas intestinales primarios pueden acompañarse con malabsorción grave, en especial cuando existe una invasión difusa del intestino delgado. Los linfomas intestinales primarios también pueden aparecer como lesiones localizadas produciendo síntomas especiales, como obstrucción intestinal, que dependen de la propia masa tumoral. La asociación del linfoma con malabsorción se encuentra con mayor frecuencia en el Medio Oriente y en pacientes cuyas edades se encuentran entre la segunda y la quinta década de la vida.⁴² La enfermedad en el hemisferio occidental afecta a pacientes de mayor edad y es menos común. Caquexia, diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal son los signos comunes. La malabsorción tiende a afectar todos los nutrientes, pero la esteatorrea es muy importante. La malabsor-

ción puede producir alargamiento del tiempo de protrombina, hipopotasemia, hipocalcemia y anemia. Es frecuente encontrar dedos en palillo de tambor. La ascitis, que puede ser muy grave, es menos común que el edema periférico y ambos están producidos por la hipoalbuminemia secundaria a la pérdida de proteínas en la luz intestinal. La fiebre y los dolores abdominales intensos pueden ser signos prominentes. La enfermedad tiende a comprometer el intestino distal con mayor frecuencia que el yeyuno, quizá por la mayor cantidad de tejido linfóide que tiene el ileon. Debido a esta distribución, la biopsia peroral del yeyuno puede resultar equivocada, salvo que se tomen biopsias en diferentes niveles.⁴² Los linfomas intestinales primarios pueden simular la esprue celíaca, tanto en sus características clínicas como en sus aspectos histológicos; varios pacientes que habían sido diagnosticados como portadores de esprue celíaca fueron reconocidos, más tarde, como afectados por linfomas intestinales luego que la enfermedad siguió su evolución. Esta observación puntualiza la importancia de la adecuada toma de las muestras biópsicas del yeyuno y su estudio histológico cuidadoso. Aunque es diagnóstica una biopsia intestinal que muestre con claridad la existencia de un linfoma, debe tenerse en cuenta que los cambios inespecíficos o los compatibles con esprue celíaca no excluyen el diagnóstico de linfoma. Teniendo en cuenta este problema diagnóstico, la progresión de la esprue celíaca al linfoma primario puede mostrar la obliteración de los pliegues mucosos y la dilatación de la luz, o la presencia de pliegues mucosos groseros con notable engrosamiento de la pared intestinal.

Aunque la esprue celíaca tiende a mejorar luego de la eliminación del gluten en la dieta, el linfoma intestinal no se comporta de igual forma. El tratamiento de los pacientes con malabsorción debida a un linfoma intestinal difuso es poco efectivo. Las dietas elementales, los triglicéridos de cadena mediana y la administración complementaria de vitaminas pueden tener alguna utilidad. La alimentación parenteral puede llegar a ser necesaria porque esos pacientes suelen requerir tratamientos radiantes o agentes químicos, que como es sabido pueden producir anorexia o síntomas intestinales. La intervención quirúrgica queda restringida para los pacientes con lesiones localizadas o para aquellos que tienen complicaciones especiales, como obstrucción, perforación o hemorragia.

Los linfomas intestinales primarios con compromiso localizado son más comunes que los difusos. Los linfomas primarios linfocíticos, histiocíticos y mixtos se observan con mayor frecuencia que los de Hodgkin. En esos pacientes, la mayor parte de los signos y síntomas son

dependientes de una masa tumoral específica. El dolor abdominal es común y se debe, en general, a una obstrucción intestinal parcial. Los síntomas obstructivos intermitentes pueden ser producidos por invaginaciones inducidas por el tumor; la hemorragia oculta es común aunque algunas veces se observan pérdidas masivas de sangre. El signo más común que se encuentra en el examen físico es la presencia de una masa abdominal.

Esprue tropical

La esprue tropical es una entidad mal definida, que posee una distribución geográfica poco común. Aunque la enfermedad es prevalente en el Caribe, la isla de Jamaica parece estar excluida. Las regiones africanas ubicadas al sur del desierto de Sahara también parecen estar libres de ella. Los signos asociados con esta afección son muy variables y su aparición en regiones tropicales es tan frecuente que todos sus residentes o visitantes con algún defecto de absorción son considerados portadores de esprue tropical. El diagnóstico basado en la biop-

sia de la mucosa yeyunal presenta dos factores que lo complican. Es frecuente encontrar los mismos cambios mucosos en residentes en zonas tropicales que no muestran síntomas; esos cambios se consideran anormales cuando se los compara con biopsias obtenidas en individuos residentes en zonas templadas que tampoco tienen síntomas. Además, las alteraciones histológicas de la mucosa yeyunal tienen una mala correlación con la gravedad de la malabsorción. En los pacientes que muestran las características clínicas de la esprue tropical, el estudio histológico del yeyuno va desde normal o casi normal hasta la demostración de pseudoestratificación o transformación cuboide de la capa mucosa.²³ La membrana basal está engrosada y se encuentran gotas de grasa en las células epiteliales o en la propia membrana basal. La anomalía más frecuente es el infiltrado de células redondas que se encuentra en la capa epitelial y en la lámina propia. Aunque estas manifestaciones son encontradas en la mayoría de los pacientes con esprue tropical, ellas no se consideran diagnósticas (fig. 22-12).

La patogenia de la esprue tropical es desconocida. Se han propuesto diversas causas inclu-

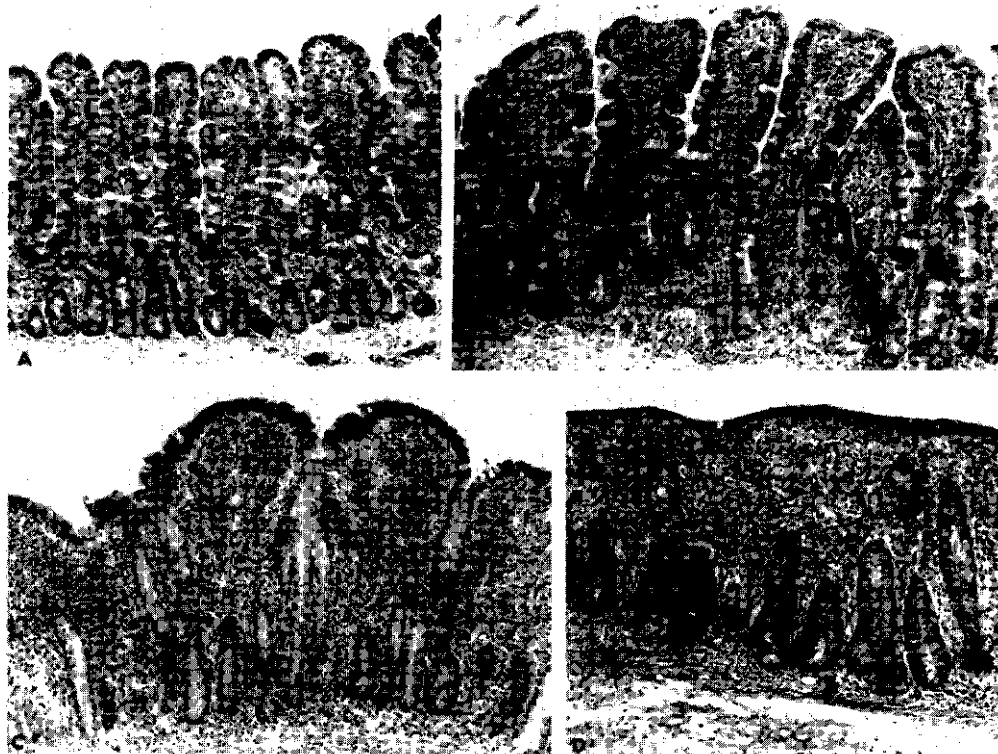


Fig. 22-12. Signos morfológicos encontrados en la esprue tropical. A. Control normal. B. Esprue tropical con anomalías moderadas (+2). C. Esprue tropical con anomalías graves (+3). D. Esprue tropical con mucosa plana y anomalías graves (+4). (Tomado de Klipstein F. A. Tropical sprue. En Bockus H. L. [ed.]: *Gastroenterology*, 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1976.)

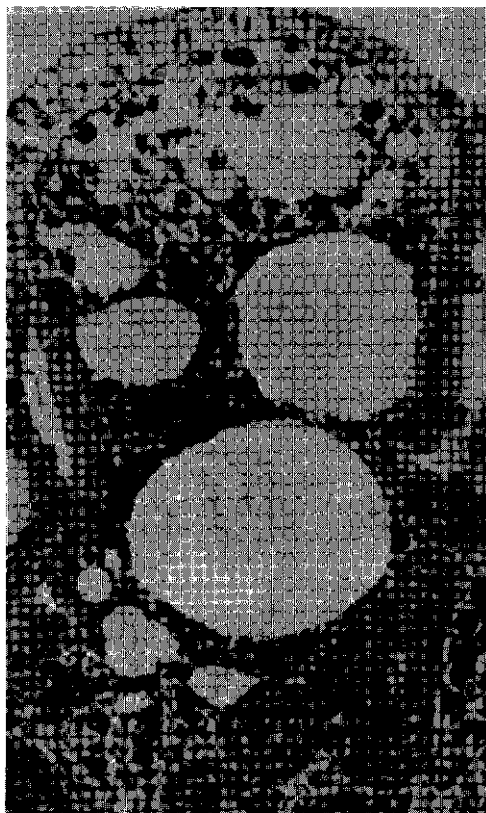


Fig. 22-13. Enfermedad de Whipple no tratada. Se observa una vellosidad tumefacta que contiene numerosas gotas de grasa y células de la lámina propia que presentan coloración periódica de Schiff positiva. (Tomado de Volpicelli N. AS. et al.: The endoscopic appearance of the duodenum in Whipple disease. *Johns Hopkins Med. J.*, 138:19, 1976.)

yendo la mala nutrición, toxinas ingeridas con la dieta y organismos infecciosos específicos. No se posee evidencia suficiente que sostenga ninguno de esos mecanismos propuestos. La esprue tropical suele tratarse como si fuera una enfermedad infecciosa crónica.

El síndrome de malabsorción asociado con esprue tropical tiende a ser global, pero la gravedad de las deficiencias nutricionales, dependientes de la malabsorción, varían con los pacientes y las zonas geográficas. Más del 90% de los pacientes afectados por esprue tropical presentan esteatorrea que tiende a ser moderada o ligera. La malabsorción de la D-xilosa es una característica común, pero el 40% de los adultos sin síntomas, que viven en regiones tropicales, también presentan malabsorción de la D-xilosa. La malabsorción de la vitamina B₁₂ en los pacientes con esprue tropical es muy común en el Caribe, pero sólo se encuentra en el 65% de los pacientes del sur de la India; cuando existe, se observa en ellos resistencia al trata-

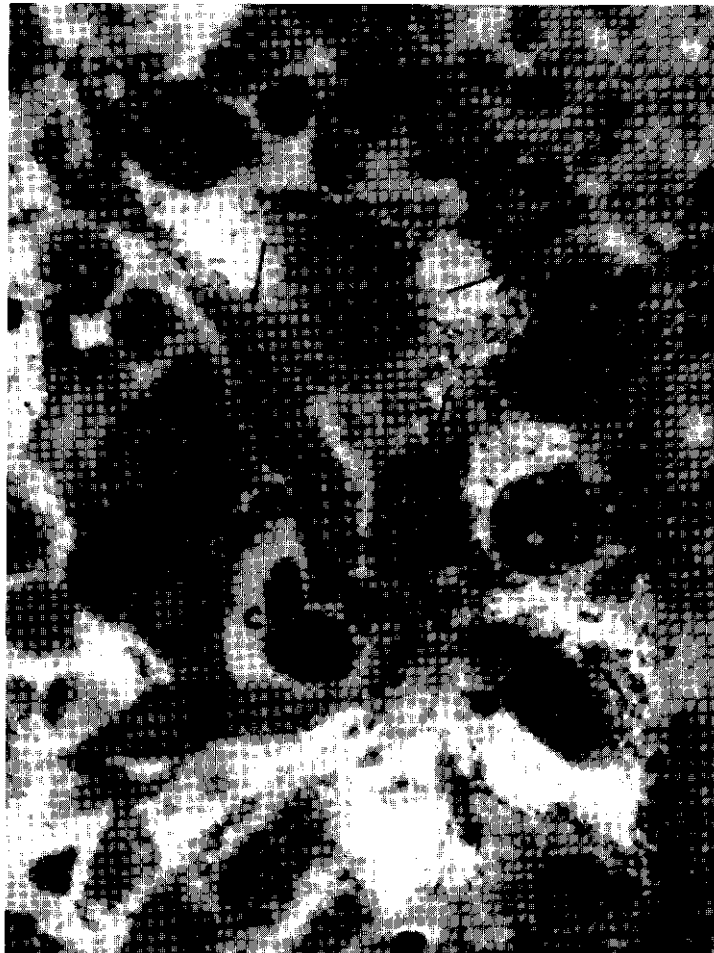
miento con factor intrínseco. En la esprue tropical de larga evolución se hacen aparentes las deficiencias vitamínicas múltiples, tanto de las hidrosolubles como de las liposolubles; también aparece hipoproteinemia. La mayor parte de los pacientes refieren diarrea, anorexia y distensión abdominal. Las deficiencias nutricionales crónicas se manifiestan con palidez, anemia, astenia, glositis, edema y ceguera nocturna como manifestación final.

El tratamiento de la esprue tropical se centra en la corrección de las deficiencias nutricionales mediante la administración de una dieta de alto valor calórico, con elevado contenido de proteínas, complementada por vía oral o parenteral con vitaminas. Los intentos para desarrollar y evaluar un tratamiento racional específico de la esprue tropical se encuentran obstaculizados por el desconocimiento de la patogenia y por su curso, que se caracteriza por recurrencias y algunas veces remisiones clínicas permanentes. La administración de antibióticos por períodos cortos resulta inefectiva. Sin embargo, en un alentador informe de Guerra y col.,⁶⁸ 14 de 15 pacientes tratados durante 6 meses con tetraciclina oral mostraron una marcada mejoría. Sin duda, el desarrollo de otras investigaciones referidas a la patogenia de la esprue permitirá establecer un tratamiento efectivo racional.

Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple es otra causa infrecuente de malabsorción. George Hoyt Whipple describió la clínica y los cambios patológicos que conforman una afección intestinal que denominó lipodistrofia intestinal.¹⁷⁹ Whipple describió la infiltración masiva de la lámina propia del intestino delgado por macrófagos grandes y espumosos, que distorsionan la estructura vellosa. También demostró la presencia de grandes gotas de lípidos, tanto en la lámina propia como en los ganglios linfáticos adyacentes. Además, Whipple notó la presencia de "gran número de microorganismos con aspecto de bastón". Desde la publicación original de Whipple han aparecido numerosos trabajos relacionados con el compromiso extraintestinal de esta enfermedad. Sicracki y Fine confirmaron la naturaleza sistémica de la afección al documentar la presencia de los típicos macrófagos espumosos en numerosos lugares fuera del intestino.¹⁵⁴ Aunque la primera descripción de la remisión clínica de la enfermedad de Whipple con antibióticos fue publicada por Pauley,¹³⁵ su tratamiento generalizado con antibióticos sufrió un retraso de casi una década. La enfermedad era considerada fatal hasta el advenimiento de esa medicación.

Fig. 22-14. Microfotografía de la unión del epitelio y la lámina propia en la enfermedad de Whipple. Las flechas indican los bacilos depositados debajo del epitelio. (E = epitelio; C = capilar; M = macrófago). (Tejido fijado en osmio, embebido en epoxi y coloreado con azul de toluidina, $\times 1.500$.) Tomado de Trier et al.: Whipple's disease: Light and electron microscope correlation of jejunal mucosa histology with antibiotic treatment and clinical status. *Gastroenterology*, 48:684, 1965.)



En la enfermedad de Whipple el compromiso del intestino delgado es constante. Casi siempre se trata de una infiltración extensa de la lámina propia por macrófagos y células espumosas. Esas células se tiñen con la coloración ácida de Schiff (PAS) debido a la presencia de gránulos grandes de glucoproteínas en su citoplasma. Las vellosidades intestinales se encuentran ensanchadas y engrosadas como consecuencia de la infiltración por macrófagos. Los elementos celulares normales de la lámina propia, es decir las células plasmáticas y los linfocitos, están muy disminuidos en su número. La gota de grasa se encuentran en los linfáticos dilatados y en los espacios extracelulares de la lámina propia (fig. 22-13).

En la lámina propia del intestino delgado se observan bacilos, que miden 1 a 2,5 μm de longitud y cerca de 0,25 μm de ancho. Los bacilos se observan dentro de los macrófagos PAS positivos así como en el intersticio de la lámina propia; para su demostración es necesario utilizar técnicas de microscopía electrónica o mi-

croscopios ópticos de alta resolución¹⁶⁴ (fig. 22-14). Cuando se efectúan tratamientos con antibióticos apropiados los bacilos desaparecen de los espacios intersticiales y pocos días después la mucosa intestinal vuelve a la normalidad. El colon también puede estar comprometido por la enfermedad de Whipple. Para efectuar el diagnóstico de compromiso colónico se debe demostrar la presencia tanto de bacilos como de macrófagos PAS positivos, ya que pueden encontrarse en algunas ocasiones macrófagos similares en la mucosa colónica de pacientes sanos. La enfermedad de Whipple es una afección sistémica, que puede comprometer el corazón, pulmones, bazo, hígado, sistema nervioso central y riñones.

Se cree que los tejidos afectados contienen muchos bacilos grampositivos y la llamativa mejoría clínica que se observa en los pacientes tratados con antibióticos sugiere que ellos son una causa importante de esa enfermedad. Estos microorganismos no han podido ser aislados. La enfermedad aparece en forma espontánea



Fig. 22-15. Enfermedad de Whipple no tratada. La radiografía muestra los pliegues mucosos engrosados, de aspecto característico. (De Volpicelli, N.A. et al.: The endoscopic appearance of the duodenum in Whipple's disease. *Johns Hopkins Med. J.*, 138:19, 1976.)

sin que se haya podido demostrar una característica epidemiológica determinada.

Los síntomas de la enfermedad de Whipple dependen de los órganos afectados. Además de la malabsorción intestinal se observa fiebre y escalofríos, poliadenopatías, artralgias, pleuritis, pericarditis, lesiones valvulares cardíacas y trastornos del sistema nervioso central. Sin embargo, el diagnóstico no es sospechado hasta que aparecen síntomas gastrointestinales que, por cierto, no son específicos de la enfermedad. La diarrea, cólicos abdominales y distensión abdominal suelen ser los síntomas iniciales, a los que luego siguen edema, púrpura, neuropatía periférica, tetania, ceguera nocturna y otras consecuencias de la malabsorción prolongada.

Las anomalías de laboratorio halladas en la enfermedad de Whipple están determinadas por el desarrollo de una grave malabsorción más que por efectos específicos de la enfermedad. Los estudios contrastados del intestino delgado casi siempre son anormales y muestran pliegues intestinales engrosados y prominentes, en especial en el duodeno y el yeyuno (fig. 22-15). El estudio endoscópico de la mucosa afectada muestra los pliegues engrosados y cubiertos con un material granuloso, blanco-amari-llento, que se distribuye en parches (fig. 22-16).¹⁶⁹ El diagnóstico se hace con la demostración de los macrófagos espumosos y los bacilos grampositivos; estos cambios se encuentran en todos los órganos afectados. La biopsia pe-
roral de una zona cercana al ángulo duodeno-

yeyunal es el método diagnóstico de preferencia.

Se han propuesto y utilizado diferentes antibióticos para el tratamiento de la enfermedad de Whipple. Ninguno de ellos en particular, ni ninguna combinación, ha resultado ser mejor. La penicilina y tetraciclina solas, y la penicilina con estreptomycin, han sido utilizadas en forma efectiva. El tratamiento debe ser controlado con biopsias yeyunales periódicas que, si el tratamiento es exitoso, muestran la disminución de los macrófagos y la desaparición de los bacilos. El agregado de un apoyo nutricional apropiado hace que la recuperación completa sea la regla.

Enfermedad de Crohn

Esta enfermedad del intestino es de tipo inflamatorio; cuando compromete el intestino delgado proximal se convierte en una causa importante de malabsorción. No obstante, cuando se localiza en el íleon terminal, la malabsorción, que no constituye una característica dominante, puede ser consecuencia de tres mecanismos diferentes. El compromiso de la mucosa puede ser importante. Los cambios histológicos mucosos son similares a los observados en la esprue celiaca, pero en algunos casos se observan granulomas en la lámina propia y en la capa muscular. La malabsorción también puede ser secundaria a la estasis intestinal y a la proliferación bacteriana. Las estenosis, las alteraciones de la motilidad del intestino y la obstrucción parcial pueden aparecer y condicionar la estasis del contenido intestinal. Por último las fístulas internas espontáneas y las enterocutáneas posoperatorias pueden condicionar la derivación de nutrientes fuera del alcance de la mucosa absorbente del intestino.

Yeyunoileítis ulcerosa crónica

La yeyunoileítis ulcerosa crónica, también conocida como yeyunoileítis granulomatosa, es una enfermedad de origen desconocido que se caracteriza por diarrea grave, fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, esteatorrea y enteropatía perdedora de proteínas. Bayless y col. consideraron que era una complicación de la esprue celiaca.⁸ Otros autores han propuesto que esa afección puede ser la etapa temprana de un linfoma intestinal primario.⁸⁷ Aunque el curso clínico inicial de esta enfermedad se caracteriza por remisiones espontáneas múltiples, su evolución es progresiva y el pronóstico es casi siempre malo. Los cambios histológicos que se observan en el intestino delgado aparecen en



Fig. 22-16. Biopsia yeyunal proximal de un paciente con linfangiectasias intestinales. La biopsia es diagnóstica y presenta conductos linfáticos dilatados que distorsionan la estructura vellosa. Para comparar, se puede observar una vellosidad normal que se encuentra en el borde izquierdo. (Coloración con hematoxilina y eosina, $\times 120$.) (Atención de M. E. Ament y C. E. Rubin. Tomado de Sleisenger M. H. and Fortram J. S.: *Gastrointestinal disease*, 3rd ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1983, p. 248.)

parches e incluyen el aplanamiento de la mucosa, similar a la observada en la esprue celíaca, y densos infiltrados de células inflamatorias de tipo agudo y crónico. No se encuentran granulomas. La lesión puede extenderse a todo el espesor de la pared intestinal y la perforación es una complicación bastante común. Aunque la hemorragia masiva es poco frecuente, siempre existe cierto grado de pérdida de sangre que se detecta por las pruebas positivas para sangre oculta en materias fecales. Muchos pacientes son diagnosticados durante una laparotomía que ha sido indicada por una perforación intestinal, una hemorragia intratable o una obstrucción intestinal. No existe un tratamiento específico efectivo para estos pacientes. Dos de ellos con esprue celíaca y úlceras mucosas fueron tratados con buen resultado con la resección del segmento ulcerado y la indicación de una dieta libre de gluten.⁸ Los corticosteroides se han utilizado en forma ocasional pero no muestran resultados constantes; los antibióticos no han probado ser de utilidad. La mortalidad puede llegar hasta el 75%.

Infecciones

Diversas infecciones se asocian, en ciertas ocasiones, con la malabsorción. Las gastroenteritis virales de la infancia y las infecciones bacterianas prolongadas del adulto, como la shigelosis, salmonelosis y cólera, pueden provocar

una malabsorción transitoria. Las infecciones parasitarias del intestino tienen muchas probabilidades de acompañarse de malabsorción. Aunque la relación precisa entre malabsorción e infestación parasitaria del intestino no ha sido bien establecida, se ha encontrado que diversas parasitosis se asocian con aplanamiento de las vellosidades intestinales, como la anquilostomiasis, capilariasis, giardiasis y estrongiloidosis. En esos pacientes, la malabsorción suele ser de grado leve. La infestación con *Diphyllobotrium latum*, cestodo de los peces, puede producir deficiencias de vitamina B₁₂ en función de la competencia que realiza con el huésped por este nutriente. La enfermedad de Chagas puede condicionar marcadas anormalidades de la motilidad intestinal con estasis secundaria y proliferación bacteriana.

ANORMALIDADES DE LA FASE DE INCORPORACIÓN DE LOS NUTRIENTES AL TORRENTE CIRCULATORIO

Existen diferentes anormalidades vasculares y linfáticas del intestino delgado capaces de producir malabsorción, sea a nivel intestinal, por isquemia o congestión de la mucosa intestinal, o, como sucede en la obstrucción linfática, por alteraciones en la etapa de ingreso de los nutrientes en el torrente circulatorio. Las lin-

fangiectasias intestinales constituyen la única afección que interfiere la absorción exclusivamente en la fase de incorporación de los nutrientes. Las anomalías estructurales que se observan tanto en la forma congénita como en la adquirida de las linfangiectasias intestinales son la gran dilatación de los quilíferos de la mucosa y submucosa, la distorsión de la arquitectura de las vellosidades y la presencia de numerosos macrófagos cargados con lípidos. Además, los quilomicrones aparecen en localizaciones extracelulares.¹⁷¹ La linfangiectasia intestinal es, de hecho, un trastorno linfático generalizado y el edema, que también lo es, suele aparecer en algún momento de su evolución. A medida que las manifestaciones intestinales progresan, la diarrea, esteatorrea y astenia hacen su aparición. Casi la mitad de los pacientes presentan derrames pleurales y ascitis quílosas. En general, los síntomas gastrointestinales son de carácter leve pero, en algunos casos, aparecen diarreas graves, náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal. También se han mencionado casos con hipocalcemia, retardo del crecimiento y linfangitis de las extremidades. El escape linfático a la luz intestinal depleciona la albúmina total corporal y reduce el recuento periférico de linfocitos. Aunque la inmunidad humoral parece estar intacta, la celular se muestra deprimida, a juzgar por los estudios *in vitro* de la transformación de los linfocitos o las pruebas cutáneas. Weiden y col. propusieron que el mecanismo de la alteración de la inmunidad retardada era la pérdida de los linfocitos sensibilizados en el interior del intestino.¹⁷³ Bookstein y col. describieron anomalías linfangiográficas,¹⁷ como estasis en los linfáticos abdominales, hipoplasia marcada de los linfáticos periféricos, obstrucción o tortuosidad del conducto torácico, ausencia de ganglios periaórticos y, algunas veces, filtración del material de contraste hacia la luz del intestino delgado o en la cavidad peritoneal libre. La distribución del proceso en el intestino delgado se realiza por zonas, pero cuando se efectúa una biopsia en un segmento afectado los signos histológicos son suficientes para el diagnóstico. Los quilíferos se encuentran muy dilatados, las vellosidades están distorsionadas y contienen macrófagos cargados de lípidos (fig. 22-16).

Cuando se trata una linfangiectasia intestinal es esencial realizar un adecuado apoyo nutricional. El ingreso de las grasas debe ser reducido a menos de 5 g/día. Como alternativa se puede indicar una fórmula en la que los triglicéridos de cadena mediana sustituyan los ácidos grasos de cadena larga. El uso de los triglicéridos de cadena mediana, que tienden a ser transportados en forma directa por el sistema portal más que por los linfáticos, reduce la pérdida in-

testinal de proteínas y muchas veces determina la desaparición del edema, ascitis y derrames pleurales, así como los síntomas gastrointestinales. La resección de los segmentos más afectados aporta cierta mejoría clínica, pero la enfermedad suele ser muy difusa para ser tratable habitualmente con cirugía. Con buen resultado, Mistilis y Skyring anastomosaron, en forma terminolateral, la vena safena derecha con un conducto linfático agrandado, que se encontraba adyacente a la vena ilíaca externa derecha.¹¹⁹ Esta técnica alivió la diarrea, esteatorrea, edema, tetania y anomalías mucosas, pero no modificó la enteropatía perdedora de proteínas. Este procedimiento quirúrgico puede ser útil en los pacientes cuya enfermedad es refractaria al tratamiento médico y que presentan marcadas anomalías linfangiográficas.

LESIONES POR RADIACIÓN

Como el tratamiento radiante para los tumores malignos intraabdominales es de uso creciente, los riesgos de las lesiones del intestino por radiación ofrecen similares incrementos. La incidencia de la enteritis por radiación varía entre 2.4 y 25% de los pacientes tratados por tumores malignos del abdomen.¹⁴³ La incidencia del daño subclínico del intestino puede ser mayor. Por ejemplo, en el estudio realizado por Newman y col., 16 de 17 mujeres que habían recibido radiaciones en la pelvis por tumores malignos mostraron signos de laboratorio que demostraban alteraciones de la absorción de las sales biliares.¹²⁷ La cantidad de radiaciones necesarias para producir enteritis actínica depende del paciente y del plan de irradiación utilizado. La morbilidad es baja si la radiación total es inferior a 4.000 rad; cuando las dosis superan los 5.000 rad se observa un aumento en las complicaciones. Son diversos los factores que pueden incrementar las probabilidades de aparición de la enteritis actínica. Las operaciones previas pueden fijar el intestino en una localización determinada y facilitar una mayor exposición de esa porción. La insuficiencia vascular preexistente, debida a la aterosclerosis, hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva aumentan la posibilidad de que aparezcan complicaciones entéricas. Las drogas quimioterápicas también pueden acentuar los efectos de las radiaciones.

Aunque las dosis altas de radiaciones poseen efectos lesivos sobre todas las capas del intestino, la mucosa y las estructuras vasculares son las más sensibles a los daños. El epitelio intestinal es el tejido más sensible del tubo digestivo. La renovación normal de la mucosa intestinal (turnover) se debe a la proliferación de cé-

lulas indiferenciadas que se encuentran en las criptas intestinales. Luego de la exposición a las radiaciones, la actividad mitótica de esas células precursoras se detiene y cesa la renovación de la mucosa. Las células, que en el momento de la radiación se encuentran en la fase de posmitosis, son las más sensibles al daño actínico⁶⁹ y las menos susceptibles son las que están en la fase tardía de síntesis. La repetición de la radiación provoca un daño acumulativo que se relaciona con el número de células que se encuentran en fase posmitótica en cada sesión de radiaciones.

Debido a la rápida capacidad de restitución de la mucosa intestinal, los efectos de la radiación en esta capa tienden a ser de corta duración y autolimitados. Por su parte, el endotelio de los vasos submucosos pequeños no muestra cambios inducidos por las radiaciones hasta varias semanas después de la exposición. Esas células endoteliales se vuelven edematosas y proliferan, pero al final degeneran y se desprenden. De acuerdo con Ackerman, el hallazgo de acúmulos de grandes células espumosas por debajo de la íntima de los vasos irradiados tiene valor diagnóstico. La degeneración fibrinoide de las paredes vasculares determina una endovasculitis obliterante, que lleva a la trombosis y ulterior insuficiencia vascular del intestino. Estos cambios vasculares tienden a crear degeneración mucosa secundaria y ulceraciones. Como resultado del daño isquémico, disminuye la resistencia de la pared intestinal a las bacterias invasoras y aparece cierta tendencia a la formación de abscesos en las criptas. Por último, puede aparecer la necrosis y perforación del intestino. La insuficiencia vascular produce, a la larga, estenosis intestinales. Black y Ackerman publicaron degeneraciones carcinomatosas en el colon irradiado¹³, aunque se cree que esta complicación es bastante poco frecuente.

Los síntomas tempranos de la enteritis actínica son los dolores cólicos abdominales y la eliminación de heces mucohemorrágicas; la malabsorción tiende a aparecer más tarde. Otras complicaciones de la radiación, como la estenosis o la formación de fístulas, pueden provocar la proliferación bacteriana y contribuir a la malabsorción. Muchas veces, el daño directo de la mucosa ileal produce la malabsorción de las sales biliares, con lo que se acentúa la diarrea. Los niveles de grasa en las heces, la absorción de vitamina B₁₂ y la prueba de la espiración de sales biliares suelen ser muy anormales.

Las lesiones por radiación del intestino pueden ser reducidas utilizando la tomografía computadorizada (TC) y ordenadores para el planeamiento de la radiación. Los programas

simulados de tratamiento pueden establecer las mejores puertas de entrada y las dosis que pueden resultar más efectivas sobre el tumor con la menor exposición de las estructuras contiguas. Los estudios baritados pueden ser útiles para demostrar la presencia de adherencias de asas intestinales a la pared abdominal; las puertas de entrada de las radiaciones deben ser ajustadas para reducir al mínimo la exposición de esas asas.

El tratamiento de la enteritis y colitis actínicas depende de la fase en que se encuentra la lesión. La diarrea temprana y las molestias debidas a la colitis distal por radiaciones tiende a responder con medidas conservadoras, como analgésicos locales, agentes que aumenten la masa fecal, baños de asiento y enemas de corticosteroides. Cuando la reacción temprana a las radiaciones adquiere importancia llamativa, en especial en los niños, Donaldson y col. han propuesto el uso de dietas elementales así como la eliminación de gluten y lactosa.³⁵ El tratamiento racional para el síndrome de malabsorción, aparecido en pacientes con enteritis actínicas, requiere la determinación del mecanismo responsable. La administración de antibióticos de amplio espectro puede ser útil si existe estasis intraluminal con proliferación bacteriana. Si esta última se debe a la presencia de fístulas o estenosis, puede ser necesario efectuar una operación correctora. Se debe tener gran cuidado cuando se considera una operación en un paciente que ha sido irradiado. La presencia de insuficiencia vascular crónica, algunas veces muy grave, puede crear grandes dificultades para la correcta cicatrización de las anastomosis. Cuando, en ausencia de estenosis, la disfunción de la mucosa ileal causa malabsorción de las sales biliares, la diarrea puede ser controlada con el uso oral de colestiramina. Si la malabsorción es grave, puede ser necesario administrar una dieta elemental o triglicéridos de cadena mediana.

ISQUEMIA VASCULAR INTESTINAL

Las patologías vasculares pueden afectar el tracto digestivo, en especial en los pacientes de edad avanzada. Los síntomas pueden variar desde dolor intenso, asociado con una isquemia aguda eventual, hasta la malabsorción dependiente de la isquemia crónica. Aunque en forma aguda el daño de la mucosa y los trastornos de la motilidad pueden determinar dificultades transitorias de la absorción intestinal, la estenosis con proliferación bacteriana proximal es la causa más común de la malabsorción crónica. La esteatorrea leve o moderada y la prue-

ba anormal de la absorción de D-xilosa, observadas en estos pacientes, suelen ser mejoradas con el bypass o la resección de la estenosis, o por una adecuada revascularización de la zona no estenótica del intestino. La insuficiencia arterial del intestino y la malabsorción producida por factores vasculares no ateroscleróticos aparecen en los grupos de pacientes más jóvenes. La policitemia vera y las vasculitis secundarias a diversas afecciones del colágeno son ejemplos de esas condiciones. El tratamiento adecuado del problema de base conduce, en general, a la mejoría de la absorción.

Los defectos valvulares cardíacos derechos, la pericarditis constrictiva, los defectos septoauriculares y las miocardiopatías se encuentran entre las anomalías cardíacas que pueden causar enteropatías perdedoras de proteínas y malabsorción. En esas circunstancias las muestras de biopsias intestinales muestran vasos quilíferos muy dilatados, que sugieren la obstrucción funcional del flujo linfático intestinal. Por cierto, estos signos histológicos son similares a los que aparecen en las linfangiectasias. La pérdida intraluminal de proteínas y la hipoalbuminemia resultante pueden provocar edemas periféricos. Cuando se prepara al paciente para una operación correctora de su problema cardíaco, puede ser útil indicar un aporte nutricional en que se restrinjan las grasas y se agreguen triglicéridos de cadena mediana. En presencia de malabsorción grave puede ser necesaria la alimentación parenteral, siempre que sea tolerable una sobrecarga líquida intravenosa. El mejoramiento de la afección cardíaca suele provocar la resolución de la malabsorción.

OTRAS AFECCIONES Y MEDICAMENTOS QUE PUEDEN PRODUCIR MALABSORCIÓN

Diversas afecciones y fármacos producen malabsorción por mecanismos poco claros. La diarrea es una manifestación clínica común en la *tirotoxicosis*. En un estudio realizado por Thomas y col. el 60% de los pacientes con tirotoxicosis presentaban esteatorrea importante.¹⁵⁸ Para este fenómeno se han propuesto dos mecanismos. Los estudios radiológicos han mostrado la existencia de un tránsito acelerado debido a la hipermotilidad intestinal. Además, la polifagia que presentan esos pacientes lleva a un ingreso excesivo de grasa con lo que se acentúa la esteatorrea. El propranolol o los agentes anticolinérgicos inhiben la motilidad intestinal y muchas veces reducen la esteatorrea y la diarrea. Otras anomalías en la ab-

sorción que se observan en el hipertiroidismo son la elevación del calcio en las heces y la intolerancia a la lactosa. El tratamiento adecuado de la tirotoxicosis determina la resolución de las anomalías de la absorción. En la tirotoxicosis son normales los resultados obtenidos en las biopsias de mucosa intestinal, la prueba de la absorción de vitamina B₁₂ y de absorción de D-xilosa.

La asociación de anemia perniciosa con el *hipotiroidismo* puede deberse al efecto de autoanticuerpos reactivos. Siurata y col. han encontrado anticuerpos celulares en el 20% de los pacientes con mixedema primario.¹⁵⁵ La aclorhidria, o cierto grado de atrofia gástrica, suele encontrarse en los pacientes con hipotiroidismo espontáneo. Los trastornos de la motilidad observados en el hipotiroidismo tienden a ser más graves en el intestino grueso y pueden producir impactación fecal, prolapso rectal o vólvulo del sigmoide. Duret y Bastenie encontraron que la onda de actividad motora del intestino delgado se encuentra disminuida en presencia de mixedema.⁴⁶ En algunos casos, la hipomotilidad grave puede conducir a la proliferación bacteriana y la malabsorción. En otros pacientes con hipotiroidismo, la malabsorción se produce en ausencia de alteraciones de la motilidad. Puede existir malabsorción global acompañada de grave esteatorrea. La biopsia peroral de yeyuno muestra, en estos pacientes, atrofia de las vellosidades intestinales. La malabsorción desaparece en forma gradual una vez que se ha indicado la adecuada reposición de hormona tiroidea.

El *hiperparatiroidismo* predispone para la úlcera péptica y para la pancreatitis aguda y crónica. La malabsorción, en especial esteatorrea, puede aparecer en las pancreatitis crónicas y está asociada con la insuficiencia enzimática exocrina. La malabsorción se debe a la mala digestión intraluminal. Sin embargo, algunos pacientes con hiperparatiroidismo presentan malabsorción aun cuando tengan una función pancreática normal. El mecanismo exacto de esta malabsorción no es conocido. De igual forma, la causa de la malabsorción y de la esteatorrea en los pacientes con hipoparatiroidismo tampoco tiene una explicación clara.

El *síndrome carcinoide* es una causa poco común de malabsorción cuyo mecanismo no está bien dilucidado. La esteatorrea es el signo más común, pero la absorción de la D-xilosa también puede ser anormal. Se debe tener cuidado en la interpretación de la prueba de la absorción de la D-xilosa en este síndrome, ya que la serotonina reduce el flujo renal y por lo tanto puede también disminuir la excreción de la D-xilosa en la orina.

Muchas *afecciones con inmunodeficiencia* se asocian con malabsorción. En la mayoría de

ellas la causa de la diarrea y la malabsorción no es conocida. No obstante, en algunos casos puede establecerse la presencia de varios mecanismos patogénicos. En los pacientes con producción mucosa defectuosa de IgA, la invasión bacteriana del epitelio de revestimiento del intestino puede ser la causa más probable de la malabsorción, similar a la que se observa en la esprue tropical. Además, los pacientes con deficiencias aisladas de IgA son sensibles al gluten y sus condiciones mejoran, en muchos casos, con la restricción de este nutriente de la dieta. Otros factores implicados en la producción de la malabsorción en los estados de inmunodeficiencia son la proliferación bacteriana, aclorhidria gástrica, insuficiencia pancreática y el sobrecrecimiento de las poblaciones de *Giardia lamblia*. Las anormalidades histológicas específicas dependen del tipo de inmunodeficiencia presente. Los cambios van desde alteraciones de las vellosidades hasta la presencia de modificaciones del número de las células submucosas, agrandamiento de los folículos linfoides, ausencia de ganglios linfáticos y, en algunos casos, la presencia de macrófagos espumosos en la lámina propia.

El tratamiento de los pacientes con malabsorción asociada con deficiencias inmunitarias es de resultado relativo, porque el manejo de la inmunodeficiencia de base no está bien definido. Las inyecciones de inmunoglobulinas pueden provocar mejorías transitorias. Se pueden utilizar los antibióticos cuando se sospecha la proliferación bacteriana. La infestación con *G. lamblia* puede curar con la administración de metronidazol o quinacrina. Las anormalidades histológicas suelen mejorar en aquellos pacientes que son tratados por su giardiasis. Se debe indicar la dieta libre de gluten en los pacientes en que las atrofiaciones de las vellosidades son muy importantes. Aunque ninguna de esas medidas terapéuticas tiene resultados compatibles, el ensayo sistemático de esas formas terapéuticas es útil en algunos pacientes.

McBrien y col. publicaron que la diarrea y esteatorrea suelen ser encontradas en algunos casos de *enfermedad de Addison*.¹¹⁶ En la enfermedad de Addison crónica los niveles de grasa fecal pueden llegar a ser muy elevados y estar asociados con pérdida de peso. El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal conduce a la resolución completa del síndrome de malabsorción, cuya patogenia tampoco está aclarada.

La *diabetes mellitus* es otra condición en que la malabsorción puede aparecer. El mecanismo no es bien conocido. En la diabetes se han documentado anormalidades de la función gastrointestinal. Por ejemplo, la neuropatía diabética puede determinar serios trastornos en la

motilidad. Aunque las anormalidades de la función motora pueden localizarse en cualquier segmento del tubo digestivo, el colon es el órgano más afectado. La dilatación grave del colon, con impactación fecal, puede simular la obstrucción del intestino grueso. La malabsorción puede ser causada por la hipomotilidad segmentaria del intestino delgado y la proliferación bacteriana consecutiva. En los diabéticos con neuropatías entéricas, la desconjugación de las sales biliares y la hidroxilación de los ácidos grasos, mal absorbidos por las bacterias, pueden exacerbar la diarrea. Además, Blumenthal y col. han encontrado disfunción exocrina pancreática en el 20 al 70% de los diabéticos.¹⁵ Aunque esos pacientes pueden mostrar bajas concentraciones de enzimas pancreáticas, la reposición exógena de ellas no mejora la esteatorrea. La incidencia de la malabsorción subclínica de la vitamina B₁₂ es bastante elevada. Muchos pacientes presentan aclorhidria, posiblemente producida por los anticuerpos contra el factor intrínseco producidos por las células parietales.⁸⁴ Los diabéticos con malabsorción de la vitamina B₁₂ suelen ser insulino-dependientes, por lo que puede inferirse la presencia de un factor hereditario o inmunitario. Se debe sospechar esprue celiaca en los diabéticos que presentan hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia, hipocalcemia y pruebas anormales para la absorción de la D-xilosa; es sabido que ambas afecciones pueden coexistir. Los pacientes diabéticos con esprue celiaca responden a la eliminación del gluten en la dieta. Otras secuelas propias de la diabetes de larga evolución son el aumento de la incidencia de coleditiasis y cáncer de páncreas, cada uno de los cuales puede condicionar malabsorción como consecuencia de la mala digestión intraluminal.

Los trastornos de la motilidad del tubo digestivo observados en la *esclerodermia* son bien conocidos. La malabsorción se produce cuando la esclerodermia afecta el intestino delgado. Bluestone y col. publicaron en pacientes con esclerodermia una incidencia del 60% de anomalías motoras del intestino delgado, halladas mediante estudios radiológicos contrastados.¹⁴ Kahn y col. encontraron esteatorrea y malabsorción en la mitad de los pacientes con esclerodermia del intestino delgado.⁸⁹ Teniendo en cuenta que la infiltración de colágeno no suele afectar la mucosa, el mecanismo principal de la malabsorción debe ser adjudicado a la proliferación bacteriana consecutiva a los trastornos de la motilidad. Es fácil demostrar la colonización bacteriana del intestino delgado en la mayor parte de los pacientes con malabsorción y esclerodermia. La motilidad deficiente de los segmentos intestinales y los pseudodivertículos son hallazgos radiológicos comunes. La

proliferación bacteriana produce aumento del contenido de grasa de las heces, alteración de la absorción de la D-xilosa y resultados anormales de la prueba de Schilling. En general, los antibióticos orales, como la tetraciclina o ampicilina, suelen producir mejorías sobre las anomalías de la absorción.

MALABSORCIÓN APARECIDA LUEGO DE LA CIRUGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La malabsorción puede desarrollarse como consecuencia del uso de algunas técnicas para el control de la úlcera péptica. Luego de las gastrectomías subtotales para el tratamiento de la úlcera péptica, cerca de un tercio de los pacientes pueden experimentar pérdida de peso. Luego de las vagotomías sin resección gástrica, la excreción fecal de grasa muestra un ligero aumento.⁴¹ El grado de malabsorción grasa es comparable en los tres tipos de vagotomía, con excepción de las proximales (ultraselectivas) donde la malabsorción es menor que en los otros tipos de sección vagal. La malabsorción no guarda relación con el tipo de drenaje gástrico utilizado. Wheldon y col. encontraron que la pérdida de peso aparecida luego de las vagotomías con gastroenteroanastomosis se debía a la reducción del ingreso de alimentos más que a un defecto de la absorción.¹⁷⁸ La malabsorción y la mala digestión aparecidas luego de las operaciones para la úlcera han sido bien estudiadas. Aunque algunos pacientes presentan proliferación bacteriana o disfunción pancreática exocrina, en la mayor parte de los casos la causa de esa malabsorción no está bien aclarada. Las operaciones para la úlcera que implican la resección del estómago con bypass del duodeno producen mayor pérdida de peso que las técnicas que no se acompañan de esa derivación.

Diversas observaciones experimentales han puesto en evidencia la participación de varias perturbaciones funcionales en la patogenia de la esteatorrea que aparece luego de las operaciones utilizadas para tratar la úlcera, pero sigue sin conocerse el grado de importancia que cada una de ellas posee en relación con la malabsorción. MacGregor y col. demostraron la asincronía de las secreciones biliopancreáticas que aparece luego del vaciamiento gástrico en los pacientes sometidos a resección parcial del estómago y la confección de una gastroenterostomía.¹¹² Además, luego de las vagotomías tronculares, esos autores demostraron una reducción del 50% en la respuesta del páncreas a la comida y consideraron que esos efectos po-

dían tener un papel importante en la mala digestión observada luego de la realización de ese tipo de operaciones. Lundh pudo demostrar vaciamiento gástrico temprano y aceleración del tránsito intestinal, con aparición de nutrientes no digeridos en el colon, cuando se administraba comidas líquidas a pacientes que habían sido sometidos a gastrectomías parciales.¹¹⁰ Aunque la reducción de la producción de ácido, que aparece luego de las operaciones para la úlcera, puede determinar la colonización bacteriana del intestino proximal, la esteatorrea leve que se observa no es la típica que aparece como consecuencia de la proliferación bacteriana. Por otra parte, los antibióticos no provocan la resolución de esa esteatorrea. Una excepción está constituida por un pequeño número de pacientes con proliferación bacteriana masiva debida a la obstrucción parcial del asa aferente o a la presencia de fistulas gastroyunocólicas. Esos pacientes requieren, en general, operaciones correctoras.

La anemia, que es una complicación tardía de las gastrectomías subtotales, tiene múltiples factores causales. En su forma típica es de tipo microcítico y se debe a la deficiencia de hierro. Como en cualquier otra anemia, debe verificarse si hay pérdida crónica de sangre. El duodeno es el sitio donde se realiza en forma preferencial la absorción de hierro, pero gran parte de la porción proximal del yeyuno también es capaz de hacerlo. La anemia aparece con mayor frecuencia luego de la aplicación de técnicas que excluyen el duodeno que luego de los procedimientos que conservan el flujo alimentario por las vías normales.⁷ La falta de exposición de la mucosa duodenal a los nutrientes, o la ausencia de las enzimas pancreáticas, pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la anemia ferropénica. Algunos pacientes gastrectomizados muestran anemias mixtas con componentes macrocíticos, que pueden depender de la deficiencia de folatos en la dieta o la alteración de la absorción de la vitamina B₁₂. La deficiencia de esta vitamina puede deberse a la ausencia del factor intrínseco, a la proliferación bacteriana o a la digestión alterada de los alimentos que la contienen.

La hipocalcemia y osteomalacia tardía son otras complicaciones ocasionales que siguen a algunas operaciones para la úlcera, en especial la gastrectomía subtotal. Nilsson y Westlin observaron, en los 20 años siguientes a la ejecución de una operación para el tratamiento de la úlcera, una incidencia doble de fracturas en comparación con las encontradas en otro grupo de individuos de la misma edad no sometidos a esa operación.¹²⁸ La patogenia de esas secuelas no ha sido bien definida. El calcio, como el hierro, es absorbido en forma preferencial en el

duodeno. La osteoporosis y la osteomalacia no están relacionadas con la reducción del ingreso diario de vitamina D o del calcio, ni se correlacionan con la presencia o ausencia de malabsorción de las grasas.¹²¹ Aunque el mecanismo no es bien conocido, el bypass del duodeno es un factor importante en la malabsorción del calcio y la vitamina D.

RESECCIONES O BYPASS DEL INTESTINO DELGADO Y MALABSORCIÓN

Las resecciones masivas del intestino, los bypass yeyunoileales para el tratamiento de la obesidad o la hipercolesterolemia y las fístulas enterocutáneas que comprometen el intestino delgado proximal son otras tantas causas de malabsorción. La reducción de la exposición de los nutrientes a la superficie absorbente constituye el principal factor. Se han mencionado otras causales para la malabsorción, como la hipersecreción gástrica transitoria, que aparece luego de las resecciones intestinales masivas, la proliferación bacteriana y la depleción del pool de sales biliares. En este mismo capítulo, más adelante, será presentado un comentario completo de los defectos absorbentes que aparecen en el síndrome de intestino corto.

ESTUDIOS DE LABORATORIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA MALABSORCIÓN

En la actualidad, algunos de los estudios de laboratorio que se utilizaron en forma habitual para el diagnóstico de la malabsorción se consideran carentes de valor clínico, porque son inespecíficos para un defecto absorbente determinado, son bastante poco sensibles y su costo es relativamente alto en relación con el tipo y magnitud de información que aportan. Una de estas pruebas es la determinación del nivel sérico de caroteno. La reducción de estos niveles puede ser consecuencia no sólo de malabsorción, sino también de un ingreso insuficiente por la dieta. De igual forma, la prueba de indicán urinario, que procura revelar el metabolismo bacteriano anormal en la luz intestinal, presenta un elevado índice de resultados falsos negativos. Ambas pruebas mencionadas poseen sólo un interés de tipo histórico. Las pruebas que son de real valor se enumeran en el cuadro 22-2.

La prueba cualitativa de la grasa fecal puede ser considerada de gran utilidad cuando se realiza en condiciones apropiadas. Existe una buena correlación entre ella y la determinación

Cuadro 22-2. Pruebas de laboratorio de valor clínico

Excreción fecal de grasa (cualitativa y cuantitativa)
Prueba de la secretina o de la comida de Lundh
Prueba de la excreción respiratoria de los ácidos biliares
Prueba de la absorción de la D-xilosa
Prueba del H ⁺ respiratorio
Prueba de Shilling (absorción de vitamina B ₁₂)
Biopsia y cultivos de intestino delgado; estudios del ribete en cepillo
Estudios radiológicos con contraste del tracto digestivo

del contenido de grasa en las heces cuando la esteatorrea supera los 20 g/día, el paciente no ingiere grasas irreabsorbibles (aceite de castor) y la ingestión diaria de grasas no está compuesta en forma exclusiva por triglicéridos de cadena mediana.⁵¹ La validez de los resultados también depende de la experiencia que se posee en su interpretación. La prueba se efectúa homogeneizando una pequeña cantidad de materia fecal fresca con solución salina normal. Esta preparación se calienta con el agregado de dos gotas de ácido acético glacial y luego se colorea con Sudán III en alcohol 95%. El número y tamaño de las gotas de grasa observadas con el microscopio guarda correspondencia, en general, con el grado de malabsorción grasa. Se estima el número de gotas de grasas, y su tamaño se compara con el de un eritrocito. Los resultados se expresan de la siguiente forma: +1, escasas gotas de grasa en cada campo de gran aumento y con un diámetro inferior al de un eritrocito; +2, abundantes gotas de grasa del tamaño de un eritrocito; +3, muchas gotas de grasa mayores que los eritrocitos. El nivel +1 es normal; el +2 indica una esteatorrea moderada y el +3 una esteatorrea grave. La principal ventaja de este estudio es su simplicidad y rapidez, en especial cuando no se dispone de la prueba cuantitativa de grasa fecal o no es posible efectuar una recolección de 5 días para efectuar un estudio apropiado de esa grasa. La prueba detecta en forma confiable los grados leves de esteatorrea.

Aunque inespecífica para un estadio particular de digestión o absorción, la determinación cuantitativa de la grasa fecal es quizá la prueba más sensible para detectar la mala digestión y malabsorción. Muchos creen que ésta debe ser la prueba inicial del estudio de los síndromes malabsortivos. El método de laboratorio descrito por Van der Kamer y col. significa la extracción y titulación de los ácidos grasos de cadena larga con hidróxido de sodio.¹⁶⁷ El paciente es sometido a una dieta que contiene 100 g de grasa dos días antes del comienzo de la recolección de la materia fecal. Se calcula y registra la cantidad de grasa ingerida diariamente

te. Toda la materia fecal debe ser recolectada en forma cuantitativa durante un lapso de 3 días. El uso de laxantes suaves suele ser necesario para asegurar la eliminación completa de las heces. Para la recolección de tres días se puede utilizar un recipiente de 4 litros de capacidad que pueda ser cerrado.

La excreción fecal de grasa por encima de 6 g/día o mayor del 6% de la grasa ingerida indica, en general, la presencia de un defecto en la digestión o absorción. En condiciones normales, el ser humano excreta menos de 3 g/día de grasa con una dieta sin grasa y 3 a 5 g/día mientras recibe una dieta que contenga 60 a 100 g/día de grasa. La esteatorrea leve (excreción de 10 a 20 g/día de grasa) no es infrecuente en pacientes sometidos a resecciones gástricas para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica. La esteatorrea masiva, como la que se encuentra en la esprue celíaca, representa una excreción fecal de grasa superior a 40 g/día. Saunders¹⁴⁸ y Braddock y col.²⁰ demostraron la imprecisión que tiene el método de Van der Kamer para medir la grasa fecal cuando la alimentación contiene una alta proporción de triglicéridos de cadena mediana. Aunque el error es relativamente pequeño, puede ser eliminado mediante modificaciones introducidas en los métodos de análisis. Si la excreción fecal de grasa es anormal, para localizar el defecto de alguna de las fases específicas de la absorción se pueden utilizar alguno de los siguientes métodos.

La fase luminal de la digestión puede ser evaluada mediante pruebas que miden la secreción pancreática o determinar el comportamiento intraluminal de las sales biliares. La función exocrina del páncreas se puede estudiar por la *prueba de la secretina*³⁹ o por la *comida de prueba de Lundh*.¹¹¹ Esas pruebas se realizan en forma similar: su principal diferencia es el modo con que el páncreas es estimulado. Para la prueba de la secretina, se inyecta en forma intravenosa 1 unidad de secretina por kilogramo de peso corporal. Para la prueba de Lundh se utiliza una comida estándar que consiste en una mezcla que contiene por cada litro 74 g de aceite de maíz, 126 g de leche descremada en polvo y 138 g de dextrosa. Bajo control radioscópico se coloca una sonda plástica o de goma cuya punta alcanza la cuarta porción del duodeno. La ubicación correcta del tubo puede ser facilitada por el uso de una bolsa llena de mercurio, que se incorpora a su punta, o con el uso del endoscopio. Para facilitar la aspiración del contenido duodenal el tubo posee una serie de pequeños orificios laterales en los últimos 15 a 20 cm. Luego de la administración de la comida de prueba o de la inyección de secretina se aspira el tubo cada 10 a 15 minutos

durante un lapso de 2 horas. La secreción pancreática máxima es de 2 ml/min y se alcanza entre los 10 a 90 minutos después de la estimulación pancreática. El material aspirado debe ser enfriado y analizado dentro de la hora siguiente, determinando la concentración de bicarbonato y de enzimas (lipasa y tripsina). La lipasa es una enzima inestable a la temperatura ambiente. El contenido normal de bicarbonato se acerca a los 90 mEq/L. La prueba sólo tiene una moderada sensibilidad debido a la importante reserva funcional que posee el páncreas exocrino. Los resultados muy anormales sólo se obtienen cuando la glándula está muy alterada o cuando existe obstrucción completa de la parte proximal del conducto de Wirsung.

La *prueba espiratoria de los ácidos biliares*⁵⁰ ha sido diseñada para determinar el comportamiento de las sales biliares intraluminales. Es de especial utilidad para la detección de la disfunción ileal o de la proliferación bacteriana; ambas condiciones producen depleción del pool de sales biliares. Esta prueba no evalúa la función secretora del hígado o la permeabilidad de las vías biliares. Para el estudio de la malabsorción de los ácidos biliares conjugados ofrece especificidad y sensibilidad importantes. Para esta prueba se utilizan sales biliares marcadas con ¹⁴C, que se fija en los aminoácidos conjugados taurina o glicina. En condiciones normales casi todos los ácidos biliares secretados o ingeridos son absorbidos, en forma activa, por la mucosa ileal y luego recirculan hacia el hígado. Cuando existe proliferación bacteriana las sales biliares marcadas se desconjugan y la taurina y la glicina son metabolizadas en la luz del intestino con desprendimiento de dióxido de ¹⁴C. Estas moléculas de dióxido de carbono así formadas, son absorbidas por el intestino y exhaladas por los pulmones. En las afecciones extensas del íleon, o luego de las resecciones ileales en ausencia de proliferación bacteriana, las sales biliares marcadas conjugadas pasan al colon donde las bacterias producen el mismo efecto. El signo característico en ambas condiciones es un aumento, cerca de diez veces, de la cantidad de CO₂ radiactivo exhalado por el paciente. En las disfunciones ileales primarias, en la que el sitio del metabolismo anormal es el colon, el pico de excreción máxima de CO₂ marcado tiende a presentarse algo más tardíamente que cuando existe proliferación bacteriana.

La *prueba de la absorción y excreción de la D-xilosa* es un método de fácil ejecución, que se utiliza para estudiar la función del intestino delgado. La xilosa es un azúcar de 5 carbonos que es transportado en forma activa por el mismo mecanismo que la glucosa y la galactosa, pero que tiene menor afinidad por los receptores de esas hexosas. La D-xilosa no necesita la

presencia de las secreciones biliopancreáticas para su absorción en la luz intestinal. De acuerdo con su falta de dependencia de los fenómenos intraluminales de la absorción (digestión enzimática y acción de las sales biliares), la prueba de la absorción de la D-xilosa es un método sensible para detectar las afecciones primarias del intestino delgado. No obstante, en forma ocasional pueden encontrarse anomalías de la absorción de la D-xilosa en presencia de una grave proliferación bacteriana, porque en esas condiciones ese hidrato de carbono puede ser metabolizado dentro de la luz intestinal. Una vez que la D-xilosa ha sido absorbida, cerca de la mitad es metabolizada y el resto se excreta por la orina. La prueba de la D-xilosa se realiza mediante la ingestión de 25 g de ese azúcar. Durante su ejecución se mantiene un elevado ritmo diurético haciendo que el paciente beba tres o cuatro vasos de agua antes y durante la prueba. Si se sospecha la presencia de alteraciones de la función renal se debe determinar la concentración de D-xilosa cada dos horas luego de su ingestión, que debe llegar a 20 mg/dl.⁴⁶ Se evacua la vejiga antes de comenzar la prueba y luego se mide la orina producida en las 5 horas siguientes. En una muestra de ese volumen urinario se mide el total de D-xilosa excretado. Cuando existe una función renal normal y la diuresis horaria es por lo menos de 60 ml/hora, en ausencia de edema o ascitis, se considera normal la excreción urinaria de por lo menos 4 g de xilosa en esas 5 horas.

La prueba del hidrógeno exhalado puede utilizarse para documentar la presencia de malabsorción de los hidratos de carbono. En condiciones normales, los carbohidratos ingeridos son absorbidos en el yeyuno. Cuando existen deficiencias de las disacaridasas en el ribete en cepillo, los hidratos de carbono no son absorbidos y son metabolizados por las bacterias hasta transformarse en dióxido de carbono, hidrógeno y pequeños fragmentos carbonados. Los pacientes con malabsorción de los hidratos de carbono pueden ser descubiertos por el marcado aumento del hidrógeno eliminado con la respiración. La muestra se recoge en la fase tardía de la espiración y a los 90 minutos de la ingestión de hidratos de carbono.¹³⁷

La prueba de la absorción de vitamina B₁₂ (prueba de Shilling) es una forma útil para estudiar la absorción ileal y sus disfunciones. Cuando se utiliza esta prueba con esos propósitos, se debe tener en cuenta que las resecciones gástricas previas o la anemia perniciosa, que reducen los niveles de factor intrínseco endógeno, disminuyen la absorción de la vitamina B₁₂ ingerida. Además, la proliferación bacteriana puede llevar a la reducción de la absorción de la vitamina B₁₂ por la fijación del complejo

factor intrínseco-B₁₂ en la luz del intestino. Esta prueba se lleva a cabo administrando 1.000 µg de vitamina B₁₂ en forma intramuscular. Esta vía asegura la saturación de todos los depósitos orgánicos de la vitamina en forma previa a la administración de la dosis oral. Luego de la inyección intramuscular se procede a administrar, por vía oral, vitamina B₁₂ marcada con cobalto radioactivo. En condiciones normales, más del 70% de la vitamina radiactiva es excretada por la orina en las 24 horas siguientes. Debe asegurarse la existencia de una función renal adecuada y un buen estado de hidratación así como una correcta recolección de la orina eliminada. En los pacientes en que se sabe o sospecha la presencia de una deficiencia del factor intrínseco, se debe iniciar en forma concomitante su aporte por vía oral. Cuando el déficit de excreción de la vitamina se debe a la proliferación bacteriana se debe efectuar un tratamiento de 1 a 2 semanas, con antibióticos de amplio espectro para poder asegurar un resultado normal de esta prueba en caso que exista una función ileal adecuada.

La biopsia por succión del intestino delgado puede mostrar signos característicos o sospechosos en diversas afecciones, como la esprue celíaca, esprue tropical, enfermedad de Whipple, amiloidosis, linfoma intestinal, abetalipoproteinemia, hipogammaglobulinemia y yeyunoileítis no granulomatosa. Además, en algunos casos las parasitosis del intestino delgado, como la giardiasis, pueden ser diagnosticadas por la biopsia. La revisión efectuada por Rubin y Dobbins de la biopsia peroral del intestino delgado muestra que esta técnica puede ser efectuada con seguridad en los adultos en forma ambulatoria.¹⁴⁵ Antes de su ejecución debe asegurarse que el perfil de la coagulación se encuentre dentro de límites normales. Con el paciente en ayunas y bajo control radioscópico, se coloca una sonda nasogástrica hasta alcanzar el intestino delgado. La colocación de este tubo se efectúa de la misma forma que las sonda intestinales largas que se utilizan para algunas obstrucciones de intestino delgado. Antes de realizar la biopsia debe confirmarse, en forma radiográfica, la correcta posición del tubo en el intestino delgado. Se aplica succión sobre el tubo hasta obtener un pequeño trozo de tejido que luego debe ser orientado en un medio de transporte en forma que la muscularis mucosae quede abajo y la superficie vellosa hacia arriba. Esta orientación asegura la fijación apropiada de la pieza y la posibilidad de efectuar cortes histológicos perpendiculares al eje mayor de las vellosidades. Además, antes de la fijación se puede tomar una porción de 3 mg que se reserva para efectuar determinaciones de disacaridasas (enzima del ribete en cepillo).³¹ Los estudios de las disacaridasas

del ribete en cepillo deben ser efectuados en los pacientes en que se sospeche intolerancia a los hidratos de carbono. Aunque se han descrito diversos métodos para estudiar las peptidasas intestinales, todavía no se poseen suficientes datos respecto de los niveles normales y patológicos de esas enzimas que permitan dar a esta prueba un valor clínico específico.

Las *radiografías contrastadas* del tracto digestivo superior y del intestino delgado son de tal valor diagnóstico que se considera que deben ser realizadas en todos los pacientes que presentan signos de malabsorción o mala digestión. Aunque el papel principal de los estudios radiológicos consiste en la detección de las anomalías anatómicas, las enfermedades de la mucosa del intestino delgado suelen presentar importantes cambios. Ciertas alteraciones, como los divertículos intestinales o las fístulas enteroentéricas, pueden ser evidenciadas con este procedimiento. En algunas afecciones, como la esprue celiaca y la esclerodermia, se pueden observar segmentos dilatados de intestino, así como zonas estrechadas en otras, como la enfermedad de Crohn. En general, el engrosamiento de los pliegues mucosos, en especial de las válvulas conniventes, depende de procesos inflamatorios o infiltrativos. Las enfermedades en que aparecen esos engrosamientos son la de Whipple, amiloidosis, hipogammaglobulinemia y algunas formas de enteritis actínicas. El signo característico de la linfangiectasia intestinal es el hallazgo de numerosos defectos de relleno de tipo nodular producidos por los quilíferos dilatados. Las afecciones pancreáticas, como la pancreatitis crónica o el carcinoma, pueden originar cambios en el marco duodenal por compresión extrínseca o por invasión directa (carcinoma). El tiempo del tránsito intestinal puede ser establecido con las radiografías contrastadas. En muchas afecciones asociadas con estasis y proliferación bacteriana, como la esclerodermia, el tránsito muestra características retardadas. Por otra parte, la velocidad del tránsito puede estar muy acelerada en el síndrome de intestino corto o en presencia de fístulas enterocólicas. El estudio por enema de bario también puede aportar una útil información. Los cambios de la mucosa, producidos por las afecciones inflamatorias del intestino, pueden ser más pronunciados en el colon. El estudio por enema también puede demostrar una fístula coloentérica.

TRATAMIENTO DE LA MALABSORCIÓN

El tratamiento efectivo de la malabsorción depende de la identificación de la anomalía

específica de la digestión o de la absorción. Algunas veces quizá no sea posible la realización de un diagnóstico específico, pero las pruebas utilizadas pueden, al menos, identificar la fase absorbente implicada.

Tal como ya se ha descrito, los déficit digestivos lumbinales dependen de la falta de las enzimas pancreáticas o de la actividad intraluminal de las sales biliares. Las deficiencias de las enzimas pancreáticas presentes, por ejemplo, en las pancreatitis crónicas o en la fibrosis quística del páncreas, se tratan con la administración oral de enzimas. Existen numerosos preparados comerciales de extractos pancreáticos que se presentan en forma de tabletas y por lo tanto de sabor aceptable. Entre los más usados se pueden mencionar el Cotazym y el Vio-kase. Aunque cada uno de esos preparados contienen peptidasas y lipasas, es la actividad de esta última la que tiene importancia clínica. El objetivo del tratamiento es controlar la esteatorrea, determinada por una prueba cuantitativa de grasa fecal. Sin embargo, la eliminación completa de la esteatorrea, en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina total, se consigue pocas veces.

La efectividad de los extractos pancreáticos orales utilizados para el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina ha sido revisada por Saunders y Wormsley.¹⁴⁹ Graham observó una enorme variación en el contenido enzimático y en la eficacia de los preparados comerciales disponibles, en parte debida a la falta de un método estandarizado para la medición de la actividad enzimática.⁶¹ La selección de la preparación enzimática debe basarse en el contenido efectivo de lipasa y en su estabilidad. La dosificación sugerida por los fabricantes suele estar muy sobreestimada. Luego de cada comida, el páncreas normal secreta cerca de 100.000 unidades/hora de lipasa. La mayor parte de los preparados comerciales disponibles contienen entre 1.500 a 4.500 unidades de lipasa. Si se tiene presente que el 90% de la actividad lipásica debe haberse perdido antes que aparezcan en forma clínica manifestaciones de malabsorción (por ej. pancreatitis crónica), se estima que son necesarias por lo menos 10.000 unidades de esa enzima. A diferencia de las enzimas endógenas, las que se administran por vía oral deben pasar a través del medio ácido del estómago donde, por su inestabilidad, son inactivadas en gran parte. En general se necesitan de seis a diez tabletas con cada comida, en lugar de las dos o tres recomendadas por los fabricantes. Regan y col. no han encontrado que los antiácidos puedan ser beneficiosos si se utilizan en combinación con los comprimidos que contienen enzimas pancreáticas con cubierta entérica.¹³⁸ Esos autores consideran que la ad-

ministración de cimetidina junto con las enzimas pancreáticas puede ser de real efectividad.¹³⁹ Si la secreción pancreática exocrina es normal pero las enzimas son inactivadas por la presencia de hipersecreción ácida, como sucede en el síndrome de Zollinger-Ellison, el control de esa hiperacidez suele mejorar la esteatorrea. La hiperacidez gástrica asociada con la resección del intestino delgado también parece responder al tratamiento con cimetidina.

Otra forma de deficiencia digestiva intraluminal es la debida a la falta de ácidos biliares conjugados. Tal como ya se ha mencionado, esa deficiencia puede depender de diferentes mecanismos. Entre ellos se incluyen la insuficiencia hepática primaria, la obstrucción intrahepática o extrahepática de las vías biliares, las fistulas biliares, la proliferación bacteriana con la resultante desconjugación de las sales biliares y la resección o bypass ileales. Además existen algunas evidencias que sugieren que la hipersecreción gástrica, como la que aparece asociada con el síndrome de intestino corto, precipita o inactiva las sales biliares. La interrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares determina el agotamiento del pool de esas sales, fallas en la formación de las micelas y malabsorción de las grasas. El tratamiento de remplazo, con preparados comerciales de sales biliares, es difícil y, en general, posee un valor limitado. Además de su sabor desagradable, cuando se administran por boca, la ingestión de una cantidad suficiente de sales biliares que mejore la absorción de las grasas, suele provocar diarrea. Si la secreción biliar se elimina hacia afuera a través de una colecistostomía o un tubo en T ubicado en el colédoco, y la nutrición del paciente está siendo sostenida con alimentación yeyunal, las secreciones biliares recogidas pueden ser reinstiladas a través del tubo de yeyunostomía. La corrección quirúrgica de la obstrucción biliar, de las fistulas o de la alteración anatómica que ha producido la proliferación bacteriana, es la forma terapéutica preferida, si resulta posible.

Los antibióticos administrados por boca para el tratamiento de la proliferación bacteriana están indicados, antes de una intervención, cuando no es posible corregir la estasis intestinal o como medida transitoria destinada a mejorar la asimilación de los nutrientes. De acuerdo con Gorbach, la microflora intestinal alta tiene una concentración menor de 10^4 microorganismos por ml.⁵⁹ Los que aparecen con mayor frecuencia son los de tipo grampositivo y los hongos. En presencia de estasis la colonización bacteriana aumenta hasta alcanzar niveles entre 10^6 y 10^{12} microorganismos por ml. Además, el carácter de la flora cambia para asemejarse a la del colon, donde predominan los anaerobios,

como *Clostridia* y *Bacteroides*. No existe acuerdo respecto del mejor antibiótico utilizable para el tratamiento de la proliferación bacteriana intestinal. Se han publicado buenos resultados con el uso de la ampicilina, tetraciclina, lincomicina, neomicina y cloramfenicol. Cuando se necesita su uso prolongado, es conveniente cambiar el antibiótico luego de algunas semanas de aplicación.

La deficiencia de lactasa se trata en forma simple y efectiva eliminando los alimentos que contienen lactosa. El diagnóstico puede ser difícil por la variabilidad de los síntomas clínicos y la reducción inespecífica de los niveles de lactasa que se observa en diferentes afecciones. Para realizar el diagnóstico puede ser útil efectuar un ensayo clínico con una dieta de bajo contenido en lactosa o realizar una prueba de tolerancia a ese mismo azúcar. La dieta normal contiene lactosa en una cantidad aproximada de 30 g/día (cerca del 10% de todos los hidratos de carbono ingeridos). Para aliviar los síntomas, la ingestión de lactosa debe ser menor que 8 g/día. Los productos lácteos son la fuente principal de lactosa. Por desgracia, la eliminación completa de los productos lácteos constituye una grave restricción del ingreso de calcio que puede provocar osteoporosis.¹² El uso de la leche con bajo contenido en lactosa tiende a evitar esta complicación, pero la administración complementaria de calcio sigue siendo necesaria.⁸⁸

Otra afección que se corrige en forma incompleta con modificaciones en la dieta es la esprue celíaca o enteropatía sensible al gluten. La estricta prohibición para el gluten, que está contenido en todos los cereales excepto el arroz y el maíz, conduce en general a la rápida mejoría de los síntomas y de las alteraciones de laboratorio. Luego de la supresión del gluten de la dieta pueden observarse notables mejorías de la histología del intestino delgado. La incorporación frecuente de agregados alimentarios, en general compuestos por trigo, cebada, avena y malta, hace muy difícil (y caro) evitar el gluten. La inspección cuidadosa de las diferentes marcas comerciales de alimentos preparados desempeña un papel muy importante en la definición de la dieta de un paciente con esprue celíaca. Teniendo en cuenta que la aceptación de una dieta totalmente libre de gluten se acompaña de una importante mejoría de los síntomas, la recurrencia de esas manifestaciones en plena dieta instituida hace conveniente algunas consideraciones. La razón que con mayor frecuencia se encuentra para justificar esa recurrencia es el abandono de la dieta. Una historia clínica bien levantada perteneciente a un paciente que coopera suele revelar la ingestión previa de una cantidad no conocida de gluten. Otra razón pa-

ra la recurrencia es el error en el diagnóstico (es decir el paciente no tiene una enfermedad celíaca). Aunque la biopsia intestinal es bastante definitiva, existen otras entidades clínicas que pueden ser confundidas con la esprue. Por último, afecciones secundarias, como los linfomas intestinales que aparecen con elevada frecuencia en los pacientes con esprue celíaca, pueden determinar fracasos aparentes de la supresión del gluten.

La enfermedad de Whipple puede ser tratada en forma efectiva con los antibióticos. Aunque el agente patógeno no ha sido identificado, el uso de diferentes antibióticos ha producido un índice elevado de buenos resultados clínicos en esta afección que, antes, era considerada mortal. El antibiótico más utilizado es la penicilina procainica, 1,2 millones de unidades intramusculares, y la estreptomycin, 1g/día intramuscular durante 2 semanas seguida de tetraciclina, 1g/día oral durante 1 año.¹⁴⁶ La desaparición de la diarrea, de la pérdida de peso y de la esteatorrea suele observarse a las dos semanas de haber iniciado este tratamiento. Por desgracia las recaídas son frecuentes y obligan a la reiteración de las biopsias yeyunales perorales, a intervalos frecuentes, luego de haber terminado con los antibióticos. La recurrencia de la enfermedad de Whipple está siempre asociada con la reaparición de los cuerpos bacilares en la mucosa del intestino. La reinstauración de los antibióticos produce, casi siempre, una nueva remisión.

El tratamiento de la infestación intestinal por la *G. lamblia* con antibióticos produce un 60 a 80% de buenos resultados. El antiguo tratamiento con quinacrina, 100 mg tres veces/día durante 7 días, ha sido suplantado por el uso del metronidazol, 250 mg, cuatro veces por día durante 7 días, o 2 g/día durante tres días. Los fracasos del tratamiento o la recurrencia de la infección deben ser tratados con la repetición de los fármacos mencionados.¹⁸⁴

El manejo nutricional de los pacientes con malabsorción puede ser complicado. Aunque cada tratamiento debe ser ajustado para cubrir necesidades metabólicas específicas, existen ciertos principios básicos de aplicación general. El papel de las dietas de eliminación para el tratamiento de algunas alteraciones, como la esprue celíaca y la deficiencia de lactasa, ya ha sido mencionado, y el aspecto particular del tratamiento que requiere el síndrome de intestino corto será tratado más adelante. Si no se puede diseñar un tratamiento apropiado para controlar una causa específica de malabsorción, resulta vital la restauración y mantenimiento de un óptimo estado nutricional. La atención inicial debe dirigirse a controlar las manifestaciones que ofrezcan mayores peligros

para la vida del paciente. Se deben indicar, con rapidez, las medidas destinadas a corregir las alteraciones hidroelectrolíticas. Puede ser necesario administrar en forma intravenosa soluciones que contengan glucosa, cloruro de sodio, potasio, calcio y magnesio para controlar la deshidratación y corregir el equilibrio mineral negativo. En los casos más graves puede ser imprescindible iniciar alimentación parenteral total en el intento de revertir la malnutrición al mismo tiempo que las deficiencias minerales y de vitaminas.

Una vez que la condición del paciente se ha estabilizado, puede ser aceptable reiniciar la alimentación oral y para ello deben tenerse en cuenta algunos principios generales básicos. Con excepción de los pacientes con deficiencias de las disacaridasas, la mayor parte de ellos toleran grandes cantidades de hidratos de carbono por vía enteral. Los hidratos de carbono deben ser utilizados como fuente principal de calorías. En los pacientes con malabsorción de las proteínas, el aumento de la ingestión nitrogenada produce un incremento proporcional del nitrógeno fecal. Esta elevación no afecta al paciente; las dietas con alto contenido proteico producen aumento de la absorción nitrogenada a pesar de la considerable pérdida observada en las heces. Los aumentos en el contenido en grasa de la dieta también se acompañan de incrementos proporcionales de la esteatorrea junto con un aumento de la absorción total de lípidos. En general, la dieta recomendada para los pacientes con síndromes malabsortivos debe contener una elevada cantidad de proteínas (100 a 150 g/día), gran volumen de hidratos de carbono (400 g/día) y bajo contenido en grasas (30 g/día). Como será comentado en la próxima sección, pueden agregarse calorías si se añaden a la dieta triglicéridos de cadena mediana.

Las dietas elementales pueden utilizarse cuando la mala digestión desempeña un papel importante en la malabsorción que se trata. Estas dietas consisten en mezclas definidas de polisacáridos, aminoácidos, oligoelementos y vitaminas; contienen pocas grasas y carecen de proteínas complejas y de lactosa. Estas dietas presentan varias ventajas potenciales: 1) valor nutritivo elevado, cerca de 1 cal/mil; 2) ausencia de proteínas y azúcares complejos, por lo que sólo exigen una simple digestión antes de su absorción; 3) su absorción se produce en forma casi completa en la parte alta del intestino delgado, y 4) poseen bajo residuo. La mayor parte de las dietas elementales son hiperosmolares y si se administran con demasiada rapidez pueden producir diarreas por su elevado valor osmótico. Por desgracia, la mayor parte de las dietas elementales tienen sabor desagradable

debido a la presencia de los aminoácidos libres. Para una adecuada absorción de estas dietas se necesita la existencia de por lo menos 100 cm de intestino delgado. El comienzo de la administración apropiada de las dietas elementales requiere su dilución a un tercio o un cuarto de la concentración original; pero se aumenta en forma gradual hasta llegar a la original, al mismo tiempo que se va incrementando el volumen total administrado. Este proceso puede requerir varias semanas. La mayor parte de las fórmulas estándar son completas; el agregado de complementos sólo se utiliza para reparar pérdidas no comunes. En consideración a su sabor desagradable, las dietas elementales suelen administrarse mediante sondas nasogástricas o de alimentación enteral. El enfriamiento de las mezclas o el agregado de trozos de hielo mejora su sabor.⁸³

Muchas veces la malabsorción se asocia con deficiencias de vitaminas y minerales. Se han encontrado deficiencias subclínicas de casi todas las vitaminas y minerales. Es probable que exista deficiencia de vitaminas liposolubles, ácido fólico y vitamina B₁₂. El hierro, el calcio, el magnesio y el cinc también necesitan ser repletos. El cuadro 22-3 ofrece una guía general para el tratamiento y prevención de las deficiencias de vitaminas y minerales. La dosis efectiva y las vías de administración deben ser establecidas de acuerdo con las necesidades y condición de cada paciente.

Sigue siendo poco claro el papel que desempeña la alimentación parenteral en la inducción de la hiperplasia intestinal compensatoria, que aparece luego de una resección intestinal masiva. Wilmore y col. mostraron que la supervivencia, crecimiento y nutrición eran mejores en perros cachorros, que habían sido sometidos a la resección del 95% del intestino delgado y que habían recibido alimentación parenteral durante 30 días, que en los que en condiciones similares habían recibido alimentación oral.¹⁸³ Al cabo de 1 año, el intestino de esos perros alimentados por vía parenteral mostraba mayor celularidad de la mucosa, hipertrofia de las vellosidades y aumento del peso del intestino por unidad de longitud, en comparación con los alimentados por boca. La interpretación de algunos autores, en cuanto a que la alimentación parenteral era la responsable de la hiperplasia compensadora como consecuencia de la prolongación de la supervivencia, debe ser tomada con precaución ya que esos animales de experimentación también recibían alimentación oral.^{180,181} Sin embargo, Fenyó y col. mostraron que en ratas con alimentación oral o parenteral el peso de la masa intestinal podía aumentar en los segmentos funcionantes luego de los bypass entéricos subtotales.⁴⁴ En estos animales,

Cuadro 22-3. Dosis recomendadas para el tratamiento y prevención de las deficiencias vitamínicas y de minerales en la malabsorción

Calcio

Oral: carbonato de calcio (500 mg Ca⁺⁺/tableta) una o dos veces por día.

Intravenoso: gluconato de calcio inyectable, solución U.S.P. al 10% (9.1 mg Ca⁺⁺/ml), 10 a 30 ml administrados en forma intravenosa lenta, de acuerdo con la respuesta.

Magnesio

Oral: sulfato de magnesio (8 mEq/g), 1 a 6 g diarios en dosis divididas.

Intramuscular: (solución al 20%) 10 ml dos o tres veces por día.

Intravenoso: solución de sulfato de magnesio al 0.5%, hasta más de 1.000 ml a una velocidad no mayor de 1 mEq/minuto.

Hierro

Oral: sulfato ferroso, 325 mg por boca dos veces por día.

Intramuscular: Imferon, debe ser calculado de acuerdo con la gravedad de la anemia. Las preparaciones poseen instrucciones detalladas.

Vitaminas liposolubles

Vitamina A

Cápsulas de vitamina A, U.S.P. (25.000 unidades por cápsula), 100.000 a 200.000 unidades diarias en las deficiencias graves; dosis de mantenimiento, 25.000 a 50.000 unidades diarias.

Vitamina D

Vitamina D, U.S.P. (10.000 unidades por gramo), 30.000 unidades diarias; se puede aumentar la dosis si es necesario elevar el nivel del calcio a lo normal. Las dosis varían considerablemente en relación con la respuesta determinada por el nivel de la calcemia y la calciuria.

Vitamina K

Oral: tabletas de vitamina K₁ (Mephyton), 5 a 10 mg diarios.

Intravenosa: vitamina K₁ (Mephyton), 50 mg administrados en forma lenta en 10 minutos. Repetir a las 8 o 12 horas si el nivel de protrombina no ha vuelto a lo normal. Se han publicado casos ocasionales de reacciones anafilácticas.

Ácido fólico

Ácido fólico, U.S.P. (tabletas de 1 mg). Dosis inicial de 10 a 20 mg diarios. Dosis de mantenimiento: de 5 a 10 mg diarios.

Vitamina B₁₂

Inyección de vitamina B₁₂ U.S.P. (15 µg/ml). Dosis inicial de 1.000 µg como dosis de carga. Dosis de mantenimiento de 50 a 100 µg por mes.

Otras vitaminas hidrosolubles

	Dosis de mantenimiento en adultos	
	ORAL	INTRAVENOSA
Vitamina B ₁ (tiamina)	1.4 mg	3 mg
Riboflavina	1.6 mg	3-5 mg
Niacina	18 mg	40 mg
Piridoxina	2.2 mg	4 mg
Ácido pantoténico	4-7 mg	15 mg
Ácido ascórbico	40-60 mg	100 mg

Adams y col. encontraron que la masa de los segmentos intestinales excluidos podía mantenerse sin cambios cuando eran alimentados por vía oral, mientras que se observaba atrofia en esas mismas zonas si se administraba alimentación intravenosa exclusiva. De igual forma no se observaron cambios en el RNA, DNA y proteínas contenidas en la mucosa.²

SÍNDROME DE INTestino CORTO

Los adelantos en el conocimiento de la fisiopatología del síndrome del intestino corto producidos en los últimos 10 años han llevado a una mejoría de su base de supervivencia general. El reconocimiento de las consecuencias metabólicas producidas por las resecciones masivas de intestino y la corrección agresiva de los déficit hídricos y electrolíticos han reducido la mortalidad posoperatoria o por lesión inmediata. El apoyo nutricional parenteral total también ha sido considerado un agregado terapéutico efectivo en el manejo prolongado de estos pacientes.

El síndrome de intestino corto se define por la presencia de desnutrición, esteatorrea, azotorrea y diarrea ácida masiva, que aparecen luego de la resección de grandes extensiones del intestino delgado. Algunas de las principales condiciones que llevan a estas amplias resecciones son la isquemia intestinal aguda con infarto, las hernias estranguladas, las afecciones extensas de tipo inflamatorio, el vólvulo del intestino medio con infarto y la enterocolitis necrotizante. Las anormalidades fisiológicas resultantes dependen principalmente de la extensión y altura del intestino resecado, y en algunos casos del proceso que ha determinado esa resección.

No han tenido éxito los intentos destinados a establecer la cantidad de intestino delgado que puede ser resecada sin provocar el síndrome de intestino corto; ello se debe en parte a la gran dificultad para medir la longitud total del intestino de los adultos; su longitud puede variar de 350 hasta más de 650 cm. Esta variabilidad depende, en gran parte, del procedimiento utilizado para la medición; algunos resultados son obtenidos in vivo y otros en las autopsias, cuando el intestino está flácido y puede ser estirado con facilidad. Por otra parte, las mediciones efectuadas durante las laparotomías son de difícil ejecución y carecen de confiabilidad.

Numerosos factores parecen tener importancia considerable si se desea predecir la supervivencia a largo plazo luego de una resección intestinal extensa. Entre ellos deben considerarse la longitud de la porción remanente, la ubicación de los segmentos resecados y la nutrición y estado general del paciente en el momento de la extirpación.

La resección de más del 80% del intestino delgado no es incompatible con la supervivencia.¹⁵¹ Los pacientes pueden sobrevivir con sólo algunas decenas de centímetros de intestino delgado; se han informado casos de pacientes que han sobrevivido aun con menor longitud. Martin y col. informaron de un paciente que

sobrevivió casi un año luego de una resección intestinal que se extendía desde la tercera porción del duodeno hasta la zona media del colon transversal.¹¹⁵ La resección del 80% del intestino determina una alteración fisiológica profunda. Sin embargo, existen numerosas evidencias que sugieren que la supervivencia inmediata depende menos de la cantidad que de la ubicación del segmento anatómico resecado. Por ejemplo, la resección del 70% del intestino delgado puede no provocar una esteatorrea intratable; sin embargo, si se extirpan el íleon terminal y la válvula ileocecal, la resección aun de menos del 50% del intestino puede provocar una grave esteatorrea.

La resección del intestino delgado distal puede, en potencia, producir numerosas deficiencias porque el íleon terminal es el responsable del transporte activo de muchas sustancias. La pérdida de la capacidad de transporte de las sales biliares, producida por la ausencia del íleon distal, determina la depleción de esas sales. Esto se debe a que el yeyuno y el colon poseen una limitada capacidad para la absorción de las sales biliares y, además, el hígado también tiene límites para su síntesis. La depleción del pool de sales biliares provoca la esteatorrea y la pérdida concomitante del valor calórico, así como la malabsorción de todas las vitaminas liposolubles. Luego de algunos años, la deficiencia de B₁₂ puede hacerse evidente, cuando los depósitos orgánicos han sido agotados.

Muchos nutrientes, incluyendo la mayoría de los electrolitos, hidratos de carbono y muchos aminoácidos, son absorbidos mediante un transporte activo que se ejerce en contra de gradientes de concentración y a todo lo largo del intestino delgado. Este proceso es de tal eficiencia que la mayor parte de las sustancias son absorbidas en forma casi completa en la zona proximal del yeyuno. La resección del yeyuno no afecta el pool de sales biliares y sólo produce consecuencias metabólicas a largo plazo de escasa magnitud. Sin embargo, se necesita algún tiempo para que el intestino remanente se adapte a la demanda creciente que sufren sus mecanismos de absorción activa. Hasta que esa adaptación se alcanza, las sustancias que eventualmente podrían absorberse con facilidad pueden no ser toleradas y aparece la consiguiente diarrea osmótica. Por esta razón, las dietas elementales no son bien toleradas en el período posoperatorio inmediato que sigue a las resecciones intestinales masivas. Aunque esas dietas no necesitan procesos previos de digestión antes de su asimilación, muchos de los nutrientes requieren la presencia de un mecanismo de transporte activo para su absorción.

Son relativamente pocas las sustancias que son absorbidas en forma pasiva en cantidades suficientes como para mantener una nutrición adecuada. Los mecanismos de transporte activo deben estar intactos si se espera la absorción de una cantidad adecuada de nutrientes. Los triglicéridos de cadena mediana son una excepción y en consecuencia pueden ser una forma muy importante de aportar calorías a aquellos pacientes que presentan el síndrome de intestino corto.

Se conocen diferentes efectos secundarios de las resecciones masivas de intestino delgado, que pueden interferir con la recuperación y la supervivencia a largo plazo; uno de ellos es la proliferación bacteriana. Los pacientes sometidos a resecciones múltiples de intestino delgado pueden presentar estenosis, fístulas o asas ciegas. Todas esas condiciones patológicas facilitan el estancamiento y la proliferación de las bacterias. La pérdida de la válvula ileocecal permite la regurgitación del contenido colónico dentro del intestino delgado y favorece la contaminación. La presencia de grandes cantidades de bacterias en el intestino delgado produce la desconjugación de las sales biliares, su malabsorción, el agotamiento de su pool y la aparición de la esteatorrea. El metabolismo bacteriano de la vitamina B₁₂ puede llevar a la deficiencia de éste. También se ha propuesto que en el intestino delgado hay ciertas toxinas bacterianas que pueden ejercer un efecto adverso sobre la motilidad intestinal y la adaptación a la resección.

La alimentación enteral parece ser importante para promover la adaptación intestinal; si no es establecida en forma temprana se produce atrofia intestinal. En otras épocas, la atrofia de la mucosa era el principal factor que reducía la supervivencia a largo plazo luego de las resecciones masivas de intestino delgado.

Otro factor que contribuye a la malabsorción observada luego de las resecciones masivas de intestino delgado es el aumento de la motilidad intestinal. En los modelos animales, Reynell y Sprey fueron los primeros en documentar la aceleración del tránsito digestivo luego de las resecciones intestinales.¹⁴¹ En estos casos Nylander encontró aumento marcado de la motilidad intestinal, combinado con el vaciamiento acelerado del estómago.¹³⁰ Aunque fueron propuestas numerosas hipótesis respecto de la existencia de la pérdida de factores inhibidores de la motilidad o el aumento de elementos estimulantes de ésta y de la secreción, el mecanismo real de esos fenómenos sigue siendo desconocido; quizá representa una interacción compleja de índole neurohormonal.

Aunque luego de las resecciones intestinales masivas es habitual que se produzca una hiper-

secreción gástrica, diferentes investigadores no han podido establecer su causa real. Los efectos fisiológicos de la secreción ácida del estómago son varios. La gran cantidad de ácido secretada supera la capacidad buffer de las secreciones biliopancreáticas del duodeno. En consecuencia, el bajo pH intestinal resultante inactiva las enzimas pancreáticas. La lipasa y la tripsina son activas en un pH neutro; su inactivación causa malabsorción de las grasas y de las proteínas. Otro efecto de la secreción ácida masiva es la lesión directa de la mucosa intestinal con la consiguiente dificultad para la absorción. El efecto adverso final es la diarrea osmótica debida a la presencia de una enorme carga de solutos, cuya concentración supera la capacidad de absorción de la mucosa intestinal. Frederick y col. correlacionaron la longitud resecada de intestino con la gravedad de la hipersecreción gástrica posresección.⁴⁹ La resección del 25% del intestino se asoció con un aumento del 50% de la secreción gástrica, mientras que las resecciones del 75% de intestino produjeron aumentos del 176% del jugo gástrico. Estos hallazgos se correlacionan con las repetidas observaciones clínicas del desarrollo de una grave hipersecreción gástrica luego de las resecciones intestinales extensas.

Se han señalado diversos mecanismos capaces de explicar la hipersecreción gástrica existente luego de las resecciones intestinales. Una de las primeras interpretaciones indicaba que el aumento del tono vagal podía ser el responsable, ya que ese incremento ácido podía ser reducido con la administración de atropina. La mayor parte de los agentes vagolíticos reducen la sensibilidad de las células parietales a casi todos los estímulos. Además, como la hipersecreción gástrica que aparece luego de las resecciones intestinales tiende a ser más pronunciada luego de las comidas, en comparación con los valores basales, la hiperactividad vagal no parece ser una explicación aceptable. Osborne y col. utilizaron la antrectomía para eliminar la hipersecreción ácida observada luego de la resección intestinal.¹³² Sin embargo, Landor, en preparaciones similares, siguió encontrando la misma hipersecreción masiva de ácido.⁹⁹ También se ha demostrado, en forma experimental, que la hipersecreción ácida parece suceder sin cambios en los niveles de gastrina.¹²⁰

El mecanismo posible más aceptado para la aparición de la hipersecreción gástrica, luego de las resecciones intestinales masivas, es la pérdida de un factor intestinal humoral inhibidor de la secreción gástrica; aunque todavía no se ha aislado ninguna hormona específica. Sin embargo, parecen apropiadas las características descritas por Kasaka y Lim para la enterogastrolina.⁹⁰ Ésta es una hormona, que se piensa es

secretada por el intestino delgado, cuya principal función es inhibir la secreción del ácido gástrico. La enterogastrona también ha sido considerada responsable de la hipersecreción gástrica que aparece luego de las derivaciones portocava.¹³¹ Como la hipersecreción ácida es más grave luego de las resecciones proximales que de las distales, se ha propuesto que la serotonina o la histamina, ambas más concentradas en el intestino proximal, pueden ser las sustancias inhibitorias. La serotonina se libera cuando el quimo pasa por la parte proximal del intestino delgado. Santillana y col. demostraron que los niveles de serotonina, inhibitoria de la secreción ácida, se reducen luego de las resecciones intestinales, al igual que la concentración en orina del ácido 5-hidroxi-indolacético.¹⁴⁷ La histaminasa también inhibe la secreción ácida estimulada. En las ratas, Caridis y col. mostraron la elevación de la concentración de histamina en la orina, luego de las resecciones de intestino delgado.²⁸

La recuperación observada luego de las resecciones masivas de intestino delgado depende de la compensación funcional alcanzada por el intestino remanente. Esta compensación implica modificaciones funcionales e histológicas; existen datos experimentales que demuestran la existencia de factores que pueden estimular o inhibir este proceso. El conocimiento de los mecanismos por los cuales se produce la adaptación intestinal luego de las resecciones masivas de intestino facilita el manejo nutricional de los pacientes con síndrome de intestino corto.

Los estudios de laboratorio vinculados con la adaptación funcional del intestino luego de las resecciones masivas se remonta hasta los primeros años de la década del 20, cuando se demostró, en perros, luego de la resección del íleon, la existencia de un aumento gradual de la capacidad mostrada por el yeyuno remanente para absorber hidratos de carbono, grasas y proteínas. Los primeros estudios realizados en seres humanos que habían sido sometidos a enterectomías parciales mostraban un rápido retorno de la absorción de la glucosa seguido por la mejoría en la absorción de los aminoácidos neutros.⁵ El transporte de la grasa mejoraba en menor proporción y con mayor lentitud. Los estudios fisiológicos del intestino humano se han visto facilitados por las sondas multiperforadas, que pueden ser utilizadas para obtener muestras de diferentes segmentos del intestino delgado.³⁷ Esta técnica ha permitido a los investigadores realizar el estudio del transporte intestinal y, por lo tanto, determinar la capacidad de ese órgano para aumentar la absorción luego de las resecciones. Las sustancias que se absorben en forma más eficiente son la gluco-

sa, agua, sodio y xilosa; la absorción de los aminoácidos y lípidos parece aumentar en forma gradual. Muchos estudios han llamado la atención sobre la importancia que tiene la conservación de segmentos específicos, responsables del transporte activo de ciertos nutrientes. La pérdida de ellos retarda el proceso de compensación. Por ejemplo, la absorción de la vitamina B₁₂ vuelve a ser normal en pocos días luego de la resección yeyunal, pero necesita mucho más tiempo luego de la resección ileal.¹²⁹ La absorción de las grasas sigue un curso paralelo, por la relativa incapacidad del yeyuno para compensar la falta del sitio activo de transporte de las sales biliares, hecho que ocurre luego de las resecciones ileales distales.

La mayor parte de las evidencias experimentales sugieren que la hiperplasia del revestimiento mucoso del intestino es responsable de la compensación funcional que aparece luego de las resecciones intestinales. No parece haber un aumento funcional de la actividad propia de cada célula. Las observaciones que argumentan en contra del aumento de la capacidad funcional individual de las células como responsable del mecanismo de compensación son las siguientes:

1. La capacidad de absorción aunque aumenta por unidad de longitud intestinal no se eleva por unidad de peso de la mucosa o de su contenido proteico.⁷²
2. No se ha podido demostrar aumento de la concentración de enzimas en el ribete en cepillo del intestino que ha alcanzado la compensación.
3. El aumento de la capacidad de absorción del intestino es paralelo al desarrollo de la hipertrofia de las vellosidades y la hiperplasia celular.

Los resultados de los estudios vinculados con la reposición (turnover) de las células de la mucosa sugiere que la diferenciación celular se produce en las criptas y luego es seguida por la migración hacia la punta de la vellosidad donde se produce la caída de las células seniles.¹⁰¹ Con el advenimiento de las autorradiografías y el uso de la timidina tritiada, se han podido estudiar los detalles de la migración celular y de la renovación de la mucosa, tanto en condiciones normales como luego de las resecciones intestinales.¹¹⁸ La división celular de la mucosa intestinal se produce sólo en la base de las criptas de Lieberkühn. Se ha demostrado que el epitelio de la mucosa se renueva en forma completa cada 3 a 6 días; esa afirmación se apoya en el hallazgo de que las células normales de las criptas no entran en la interfase de las mitosis observadas en los tejidos de crecimen-

to lento. En los seres humanos todo el ciclo celular dura sólo un día. Mientras que la síntesis del DNA se restringe a la fase S, que dura alrededor de 3 horas, la síntesis de las proteínas y del RNA continúa durante las fases G_2 , premitótica y G_1 .¹⁰⁸ La fase mitótica M dura cerca de una hora. Luego de varias mitosis dentro de la cripta, las células pasan a formar parte de la vellosidad, donde pierden su capacidad de incorporar la timidina tritiada y ya no se dividen más.¹⁰⁷ A medida que las células ascienden hacia la punta de la vellosidad, van apareciendo sus funciones digestivas y absorptivas; cuando la alcanza es eliminada a la luz del intestino, lo que hace posible que la determinación de la concentración del DNA en el contenido luminal del intestino pueda ser utilizada como índice de la renovación celular. Esta medición debe ser efectuada en condiciones de reposo, en las cuales los índices de renovación y muerte celular se equilibran.¹⁷⁷ La capa de fibroblastos, que se encuentra por debajo de las criptas y las vellosidades, también muestra una rápida renovación celular, similar a la del epitelio.¹³⁴ Por ello, debe considerarse que la capa mesenquimática posee una importante función en el mantenimiento de la integridad funcional y estructural de la mucosa intestinal.

Aunque muchos son los factores que influyen sobre la velocidad de la proliferación de las células de las criptas y la altura de las vellosidades, la resección intestinal parece tener un efecto muy pronunciado. El crecimiento compensatorio que experimenta el intestino delgado, luego de la resección, compromete todas las capas de la pared intestinal, aunque los cambios más llamativos se localizan en el epitelio de la mucosa.¹²⁹ El aumento de la altura de la vellosidad y la hiperplasia de las células de las criptas se acompañan con grandes cambios del diámetro y longitud del intestino. El incremento de la masa celular de la mucosa se documenta por los aumentos mensurables de proteínas, DNA y RNA en el contenido luminal. El aumento de la altura de las vellosidades intestinales se debe más a la hiperplasia que a la hipertrofia, ya que no existe reducción del número de células por unidad de longitud de la vellosidad.⁷² Las publicaciones referidas a los cambios ultraestructurales producidos en las células columnares del epitelio han resultado conflictivas. Se considera que el número real de vellosidades presentes por centímetro cuadrado de superficie mucosa sigue sin cambios o muestra sólo un ligero aumento. Los análisis del efecto de la hipertrofia vellosa en relación con la superficie total del intestino fue realizado hace ya algunos años.⁴⁷ Utilizando el análisis geométrico de estructura de la vellosidad, Flint calculó que la duplicación de la longitud

de éste implica la cuadruplicación de la superficie de absorción.⁴⁷ Nygaard demostró que luego de la resección intestinal la zona que sufre la mayor hiperplasia compensadora es la que se encuentra adyacente a la anastomosis.¹²⁹ Los índices de crecimiento compensatorio se van reduciendo en ambas direcciones a partir de ese punto. Cuanto mayor sea la longitud del segmento resecado, también lo será la extensión de la respuesta compensadora. Se ha estimado que cuando se reseca alrededor de la mitad del intestino, toda la porción remanente desarrolla hiperplasia compensadora. Por razones todavía poco claras, la enterectomía proximal parece ser más efectiva que la distal para provocar la respuesta hiperplásica compensadora. Aunque el crecimiento de la mucosa comienza dentro de las 48 horas de la resección, el proceso sigue activo durante varios meses.

Teniendo en cuenta que las células germinativas de las criptas mucosas tienen una interfase G_0 muy corta, debe aceptarse que el aumento de la renovación celular no puede ser consecuencia del acortamiento del ciclo en esa fase. En cambio, es en las fases S o G_1 donde el ciclo celular se acorta.⁷³ Luego de las resecciones intestinales se observa el aumento de las enzimas que participan en la síntesis del ácido nucleico en las células de las criptas que presentan rápidas divisiones. Como el alargamiento de las criptas se debe al aumento, tanto de las células proliferantes como de las no proliferantes, la proporción de la captación de la timidina tritiada sigue siendo la misma que en condiciones normales. Aunque se produce la aceleración de la proliferación de las células de las criptas, el alargamiento de la vellosidad significa que las células mucosas maduras necesitan más tiempo para alcanzar la punta de la vellosidad antes de caer a la luz intestinal. En consecuencia, la velocidad general de renovación de la mucosa no muestra cambios. La posibilidad que exista crecimiento celular es aceptable ya que se observa el aumento de la concentración de ácido nucleico en la luz del intestino. De esta forma, la adaptación intestinal se caracteriza por el aumento de la renovación de las células de las criptas y cierto incremento de la altura de las vellosidades, y no se trata de un simple proceso de hipertrofia o hiperplasia.

Se han realizado numerosos intentos para caracterizar los factores responsables de la iniciación y mantenimiento de la adaptación compensadora. Aunque no se dispone todavía de respuestas definitivas, pueden mencionarse algunas observaciones interesantes. Parece lógico aceptar que la hiperplasia de la mucosa intestinal es estimulada por la presencia de sustratos intraluminales producidos por la digestión. Con frecuencia, la compensación estructural

ral y funcional observada en el íleon luego de la yeyunectomía ha sido atribuida a la presencia de nutrientes en la luz del íleon que deberían haber sido absorbidos, en condiciones normales, por el yeyuno intacto funcionante.³⁸ Esta hipótesis se sostiene por la observación que la hipertrofia del íleon, aparecida luego de la yeyunectomía, es mayor que la del yeyuno luego de la resección ileal. La transposición experimental del yeyuno en posición ileal, con la simultánea ubicación del íleon en situación yeyunal, produce la hipertrofia de la mucosa en el segmento ileal, ahora proximal, y la atrofia de la mucosa del segmento yeyunal, que ha quedado ubicado en posición distal. La hiperfagia experimental se observa en la hiperplasia mucosa típica. En general, la eliminación de los nutrientes enterales, sea por inanición o por la exclusión de segmentos intestinales, determina la atrofia progresiva del intestino. Esos cambios son interrumpidos en forma rápida si se reinicia la alimentación o se restaura la continuidad del intestino. Utilizando perros sometidos a enterectomías parciales, se ha intentado establecer el verdadero papel desempeñado por la desnutrición en comparación con el resultado obtenido con la eliminación de los nutrientes intraluminales, en cuanto se refiere a la iniciación de la respuesta hiperplásica.⁴³ En los perros mantenidos con alimentación intravenosa exclusiva se observó la atrofia de las vellosidades del íleo remanente.

Se ha propuesto la existencia de un factor humoral responsable de la hiperplasia intestinal. La hiperplasia compensadora se ha observado en segmentos ileales excluidos de animales sometidos a yeyunectomía, aun cuando el segmento aislado no estuviera expuesto al contenido intestinal.¹⁶² En las ratas, con la transposición de los segmentos duodenales a una posición ileal no se observa atrofia, aunque la mucosa ileal distal al duodeno transpuesto sufre una marcada hiperplasia.⁶

La hiperplasia compensadora parece ser más pronunciada en los segmentos de intestino cercanos al estómago y al duodeno. Las secreciones gástricas, duodenales, biliopancreáticas, en forma individual o combinada, promueven la hiperplasia del intestino delgado. Las secreciones biliopancreáticas combinadas tienen el mayor efecto trófico. La reimplantación de la ampolla de Vater en la parte media del intestino delgado produce una rápida e importante hiperplasia distal, de duración bastante prolongada, que se intensifica si a esa reimplantación ampollar se agrega una yeyunectomía. Además, si un segmento excluido del intestino delgado es perfundido con secreciones pancreáticas o con una mezcla de aminoácidos, se nota una respuesta hiperplásica mayor en el segmento ex-

puesto al jugo pancreático. En los perros alimentados por vía intravenosa exclusiva, se puede evitar la atrofia de la mucosa intestinal mediante la estimulación crónica de la secreción biliopancreática con colecistoquinina y secretina. Es probable que el efecto de las secreciones biliopancreáticas no sea el resultado de la actividad enzimática ejercida sobre los nutrientes ya que esa hiperplasia no aumenta si se agrega una dieta enteral.¹⁷⁶ Por ello, la alimentación enteral puede evitar la atrofia de la mucosa al provocar la estimulación de las secreciones biliopancreáticas en vez de hacerlo por algún efecto directo sobre la mucosa.

Aunque las teorías basadas en el efecto de los nutrientes de origen exógeno y las secreciones endógenas pueden explicar muchas facetas de la adaptación intestinal, existen algunas observaciones que siguen careciendo de una interpretación adecuada y que pueden sugerir la existencia de algún otro factor de tipo hormonal. La respuesta hiperplásica inicial, luego de la yeyunectomía, es mucho mayor que la que se observa luego de la transposición de la ampolla de Vater. Por otra parte, la teoría de los nutrientes no explica en forma adecuada 1) la hiperplasia yeyunal observada luego de la resección ileal o de la respuesta del íleon luego de la colectomía²⁴; 2) la hiperplasia intestinal que aparece en la zona distal de los segmentos atrésicos de los recién nacidos afectados por esa anomalía, o 3) las hiperplasias compensadoras próximas a las anastomosis, aun cuando no se realicen resecciones intestinales. En animales en que el esófago fue anastomosado al íleon y las secreciones del tracto digestivo alto fueron desviadas al ciego, la hiperplasia compensadora sigue apareciendo en el segmento ileal.¹⁶¹ Estas observaciones sugieren que pueden existir otros mecanismos que participan de la adaptación intestinal y que ese proceso todavía no es totalmente conocido.

Diversos experimentos y modelos animales sostienen la existencia de un mecanismo humoral en la iniciación y mantenimiento de la hiperplasia compensadora. Uno de ellos consiste en la creación de parabiosis cutánea en animales de experimentación. Con este modelo las ratas muestran en el animal parabiótico no operado, luego de la resección intestinal sufrida por el otro, un aumento de la capacidad del intestino para captar la timidina tritiada y un incremento de la celularidad de las vellosidades, pero no el incremento de la altura de éstas. La inanición del animal no operado elimina la respuesta compensadora.¹⁸² Utilizando un modelo de circulación cruzada se puede asegurar un intercambio más completo. En cerdos, LaPlace mostró aumento del peso de la masa intestinal luego de la enterectomía parcial realizada en el

animal parabiótico.¹⁰⁰ La hiperplasia de las vellosidades se produce en el injerto autógeno ileal trasplantado luego de la resección intestinal.¹⁶⁰ Estas observaciones sólo pueden ser explicadas si se acepta la presencia de un factor humoral.

Se han estudiado diversas sustancias de origen natural en el intento de explicar la hiperplasia que se produce como respuesta a la resección intestinal. Se sabe que la gastrina posee un conocido efecto trófico. La hipergastrinemia crónica determina hiperplasia de las células fúndicas del estómago, por sus efectos sobre la masa celular parietal. Sin embargo, esta relación puede no ser directa, porque la atrofia de la mucosa gástrica se produce luego de la vagotomía y piloroplastia, a pesar de la existencia de una hipergastrinemia acompañante. En general, la administración de gastrina (o de sus análogos sintéticos) aumenta la incorporación de la timidina y la concentración de DNA en la mucosa gastroduodenal de la rata y evita la atrofia por inanición producida en animales de experimentación que reciben alimentación parenteral. En los seres humanos, la gastrina exógena no aumenta la proliferación de las células de la mucosa gástrica.⁷¹ Diversos estudios han fracasado en el intento de demostrar que la gastrectomía parcial o total tiene algún efecto en la hiperplasia compensadora que aparece luego de la enterectomía parcial o en la atrofia intestinal condicionada por los estados de inanición. Los pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison presentan hiperplasia mucosa limitada al estómago y al duodeno proximal, y sólo cambios inflamatorios en el intestino delgado más distal.

Se han estudiado los efectos del glucagón sobre la hiperplasia del intestino delgado. Aunque existen buenas evidencias que sostienen el papel del glucagón en la estimulación de la regeneración hepática, parece improbable que esa hormona tenga algún efecto sobre la hiperplasia intestinal que aparece luego de las resecciones. Es probable que el aumento de la absorción de los aminoácidos y de los hidratos de carbono, que se observa en el yeyuno de las ratas luego de la administración de glucagón exógeno, esté relacionado con el acortamiento de las vellosidades y la migración celular reducida.

Los signos que en algunos casos acompañan a la enfermedad de Addison y la aparición de atrofia de la mucosa intestinal, luego de la suprarrenalectomía bilateral, han sugerido que los corticosteroides pueden tener un papel en la estimulación de la hiperplasia intestinal compensadora. La administración de mineralocorticoides o glucocorticoides exógenos estimula la aparición de cambios funcionales y estructurales en el intestino delgado. Por desgracia, no se han podido detectar aumentos de los niveles de

corticosteroides después de las resecciones intestinales.

De igual forma se han estudiado otras hormonas y sustancias, entre las que se incluyen la serotonina, histamina, colecistoquinina, secretina, vitamina D y VIP. Ninguna de ellas parece tener un efecto estimulador uniforme de la mucosa intestinal.

Las alteraciones de la innervación intestinal han sido involucradas en la estimulación de la respuesta compensadora posresección. Se ha propuesto que la atrofia difusa de las vellosidades, que sigue a la vagotomía abdominal completa, se debe a la reducción del flujo sanguíneo del intestino. Este concepto no tiene mucho apoyo, ya que la mayoría de los estudios han mostrado que luego de la vagotomía el flujo sanguíneo intestinal se reduce sólo durante un breve lapso, luego del cual vuelve a sus niveles normales o aun mayores. La proliferación de las células de la mucosa intestinal o la administración de drogas colinérgicas pueden aumentar con la estimulación de los nervios mesentéricos.¹⁶⁵ Los agentes alfaadrenérgicos, como la noradrenalina, parecen estimular la hiperplasia de las células de la mucosa, mientras que la adrenalina muestra un efecto inhibitorio que puede ser bloqueado por la administración de propranolol. La simpatectomía total no produce efectos ni reduce la respuesta compensadora.

En resumen, es probable que la alimentación enteral, las secreciones intestinales endógenas y las hormonas entéricas participen en la hiperplasia compensadora; pero también pueden actuar otros factores de tipo neurohumoral. Como estos mecanismos son interdependientes (por ej. la alimentación estimula la secreción biliopancreática y las hormonas enterales), resulta necesario aceptar una explicación multifactorial.

En relación con los estudios clínicos y experimentales pueden extraerse algunas conclusiones:

1. Luego de la resección intestinal, la aparición de la adaptación estructural y funcional con hiperplasia es un fenómeno que se observa en forma constante.

2. La alimentación enteral puede provocar esta respuesta. Si se derivan hacia afuera las secreciones biliopancreáticas, su reintroducción mediante gastrostomía o yeyunostomía puede reforzar el mecanismo compensador.

3. En general, la resección de los sitios selectivos de transporte activo de ciertas sustancias, como las sales biliares y la vitamina B₁₂, produce la malabsorción prolongada o definitiva de esas sustancias.

4. Aunque es probable que la alimentación parenteral total no estimule la actividad com-

pensadora, ella es importante porque mantiene un equilibrio calórico-nitrogenado positivo hasta que pueda ser indicada la alimentación enteral adecuada.

Tratamiento del síndrome de intestino corto

El tratamiento de un paciente con síndrome de intestino corto debe adaptarse a cada caso particular. Las variaciones en la extensión y nivel de las resecciones producen alteraciones metabólicas de gravedad diferente. Cuando se realiza una resección intestinal masiva, para evitar la aparición de problemas concurrentes se debe aportar un sostén nutricional de larga duración, que requiere meses de atención clínica estrecha junto con el control permanente del paciente. La mayor parte de los protocolos de tratamiento son empíricos y por lo tanto deben ser consecuencia del ensayo y el error. El desaliento por parte del paciente o del médico tratante no debe significar la ejecución de intentos precipitados para instaurar una alimentación oral completa. Los cansancios prematuros condicionados por las alternativas generales del proceso llevan al mantenimiento excesivo de la internación hospitalaria, a complicaciones agregadas y al empeoramiento del estrés emocional.

Luego de la resección intestinal masiva se puede considerar que la recuperación clínica se efectúa en tres etapas. En la primera, todo intento de alimentación por boca es seguido por náuseas y vómitos, así como por aumentos de la diarrea; debe ser mantenida la alimentación parenteral exclusiva. Las pérdidas hidroelectrolíticas constituyen el principal problema que aparece durante este estadio. En la segunda fase se produce una adaptación intestinal parcial; la administración cautelosa de alimentación oral puede facilitar la hiperplasia compensadora. La alimentación parenteral sigue siendo necesaria para aportar más nutrientes. En la tercera fase, el paciente se sostiene en forma exclusiva mediante la alimentación enteral. Durante esta etapa las modificaciones y la regulación de la dieta, así como el agregado de medicación auxiliar, constituyen los problemas más importantes.

ESTADIO I

En los primeros días que siguen a una resección intestinal masiva, la mayor parte de los pacientes experimentan un íleo adinámico. La diarrea no constituye un problema inicial. No se debe intentar la alimentación oral porque ello exagera la inevitable diarrea y complica el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico

así como la recuperación posquirúrgica del paciente. La diarrea masiva, característica del primer estadio, suele comenzar algunos días después de la resección. Mientras la pérdida excede los 2 litros por día el paciente debe ser considerado en el estadio inicial y la alimentación oral está totalmente contraindicada. El estado nutricional puede ser mantenido mediante la vía parenteral. Además las pérdidas hidroelectrolíticas producidas por las heces, aspiración nasogástrica u ostomías existentes deben ser sometidas a análisis cualitativos diarios o más frecuentes, para permitir su reposición apropiada. El contenido en potasio de la diarrea se acerca a los 20 mEq/L; el gran volumen diario excretado lleva con rapidez a la hipopotasemia, salvo que se efectúe una adecuada reposición. Aunque en esta fase el objetivo perseguido a corto plazo es el mantenimiento de un equilibrio hidroelectrolítico adecuado, se debe poner atención en el mantenimiento de la masa corporal y del equilibrio nitrogenado positivo. El tratamiento agresivo de las alteraciones hídricas y la institución temprana de la alimentación parenteral han mejorado la supervivencia inmediata observada luego de las resecciones masivas de intestino delgado. Muchos pacientes solicitan la administración oral de nutrientes o líquidos, pero ello no debe ser admitido porque por lo general produce vómitos por el retraso de la evacuación gástrica, con lo que se complica aun más el manejo hidroelectrolítico. Además, hasta los más pequeños aumentos de la carga de solutos son mal tolerados por el intestino. Se puede esperar que los pacientes con menos del 10% del intestino delgado intacto puedan alcanzar la segunda fase. Los pacientes que han sufrido resecciones intestinales masivas y, en esencia, presentan una anastomosis duodenocólica, raras veces salen del primer estadio y deben ser mantenidos con un apoyo nutricional parenteral permanente.

Otro problema que aparece durante la primera etapa de recuperación es la irritación perianal secundaria a la voluminosa diarrea. La piel perianal debe ser protegida del líquido irritante, porque se pueden producir graves lesiones cutáneas. La medicación intenta reducir la frecuencia de las deposiciones a menos de cinco por día y debe acompañarse con cuidados locales con polvos de estearato de aluminio o de karaya, o ungüentos de óxido de cinc. Las fisuras anales se producen con gran frecuencia y pueden ofrecer grandes dificultades para su tratamiento.

ESTADIO II

La administración de líquidos por boca debe ser postergada hasta que las pérdidas fecales

sean menores de 2 L/día. Para ingresar en esta fase pueden ser necesarios 1 o más meses. La primera solución enteral que se debe intentar es la solución salina hipotónica balanceada, de la cual existen preparaciones comerciales para los niños que son adaptables para su uso en adultos. Una vez que las soluciones salinas son bien toleradas, se puede iniciar la administración de soluciones con alimentación enteral elemental en concentraciones rebajadas. Aunque la administración de líquidos por vía oral suele ser posible en una fase tardía de esta etapa, no se debe intentar la administración del aporte calórico total hasta que no se haya alcanzado la tercera etapa de la compensación intestinal. El avance rápido hacia el ingreso calórico total por boca sólo conduce a la exacerbación de la diarrea. Es necesario continuar con la nutrición parenteral durante toda la segunda fase y puede ser necesario esperar varios meses antes de que el paciente pueda ser mantenido por vía oral exclusiva.

Cuando se comienza con las soluciones orales el vómito puede convertirse en un problema importante. Éste parece estar condicionado por un retardo de la evacuación gástrica, cuya causa no es conocida. Deben reponerse las pérdidas de líquidos y electrolitos dependientes de los vómitos y la diarrea, al principio por vía intravenosa y más tarde con un aumento progresivo del ingreso oral. En ningún momento de esta segunda etapa se deben administrar cantidades importantes de ácidos grasos de cadena larga o grasas completas, porque ellos aumentan la frecuencia y gravedad de los vómitos y las diarreas. Las consecuencias del retraso en la administración de grasas son diversas. Las dietas desprovistas de grasa suelen carecer de sabor y deben ser administradas mediante una sonda nasogástrica. Además pueden desarrollarse las deficiencias en ácidos grasos esenciales, que es posible evitar utilizando emulsiones parenterales de lípidos que cubran parte del valor calórico que el paciente necesita.

Cuando se pasa de la administración oral de soluciones hipotónicas balanceadas a la dieta elemental, se debe tener un extremo cuidado; las dietas elementales son hiperosmolares y su utilización puede exacerbar la diarrea si se administran con demasiada rapidez o no son bien diluidas. El incremento progresivo del volumen y de la concentración permite que el paciente llegue a tolerar suficiente líquido por boca. Como durante esta fase la absorción de los electrolitos es casi normal, pueden ser agregados a la dieta oral los complementos de sal y potasio y ser suficientes para mantener el equilibrio electrolítico, aunque todavía el aporte calórico adecuado no pueda ser establecido por esa mis-

ma vía. La absorción de las vitaminas se acerca a lo normal, excepto para la vitamina B₁₂ que debe ser aportada por vía parenteral en dosis de 100 µg/mes. Algunas veces se desarrollan coagulopatías secundarias a la hipoprotrombinaemia. En esos casos puede ser útil la administración parenteral de vitamina K, aunque los niveles reducidos de protrombina suelen deberse a la reducción de la capacidad hepática de síntesis, secundaria a su infiltración grasa, que es una complicación de la alimentación parenteral prolongada.

En general, los hidratos de carbono suelen ser bien absorbidos de entrada; éste es un factor importante que se debe tener en cuenta en la planificación del progreso de la alimentación oral. Las proteínas también son bien absorbidas aun cuando sólo queden 30 cm o menos de yeyuno. Además, no se conocen efectos adversos secundarios a las pérdidas excesivas de nitrógeno por las heces. Se debe proporcionar dietas de escasos residuos porque las fibras tienden a aumentar la motilidad intestinal, acortan el tiempo del tránsito e impiden el contacto de los nutrientes con la superficie absorptiva. Cuando se planifica la dieta elemental es mejor evitar las fuentes de hidrocarburos que contienen lactosa, ya que la diarrea puede empeorar. Cuando los hidratos de carbono y las proteínas son bien tolerados, las pérdidas por las diarreas no superan los 2 L/día y los requerimientos líquidos son satisfechos por la ingestión oral, se puede iniciar en forma gradual la administración de grasas. Se debe controlar el grado de esteatorrea existente para mantenerlo por debajo de 20 a 25 g/día. En general, el porcentaje de la grasa ingerida excretado en las heces se correlaciona con la extensión de la resección intestinal. En los pacientes en que el intestino delgado ha sido resecado a partir del ángulo de Treitz, la excreción de grasa puede superar el 75% de lo ingerido. Si persisten por lo menos 60 cm de intestino delgado, sólo el 20% de la grasa ingerida se pierde por las heces. La pérdida normal de grasa por las heces corresponde al 3 a 6% de la ingerida.

En condiciones normales, el aumento de la ingestión de grasa produce una mayor absorción de ella mientras se mantiene sin cambios el porcentaje excretado en las heces. La diarrea de olor fétido asociada con cationes bivalentes, que se observa en los pacientes con síndrome de intestino corto, impide el agregado de cantidades significativas de grasa en la dieta. Si se lo hace resulta necesario incorporar, además, carbonato de calcio, 1 a 5 g/día. El complemento de magnesio se administra por vía parenteral ya que las sales de ese mineral son mal absorbidas y sólo sirven para exacerbar la diarrea. Para evitar esos problemas, el ingreso de

grasa en la dieta debe ser mantenido por debajo de 40 g/día.

Las grasas y calorías complementarias deben aportarse mediante los triglicéridos de cadena mediana. Estos triglicéridos se absorben en forma pasiva en el intestino delgado, aun en ausencia de sales biliares. En consecuencia, su administración no provoca diarrea. Su sabor desagradable es un factor limitante para su uso: la presencia de un dietista imaginativo puede ser de gran utilidad. No obstante, la mayor parte de los pacientes no toleran un ingreso diario de más de 40 a 50 g de triglicéridos de cadena mediana. Se han realizado ensayos con mezclas de triglicéridos de cadena mediana y larga, con el objeto de permitir un ingreso calórico adecuado con menores problemas gastrointestinales secundarios. Una alternativa a los triglicéridos de cadena mediana es la combinación de grasas con sales biliares. Los ensayos clínicos con este tipo de tratamiento han logrado diferentes resultados. El principal problema es la diarrea que produce el ingreso al colon de las sales biliares no absorbidas.

ESTADIO III

La magnitud de la diarrea y el grado de esteatorrea se estabilizan desde el tercero al duodécimo mes del posoperatorio. La rapidez con que se produce la estabilización depende de la longitud del intestino remanente y el plan terapéutico utilizado. Aunque cierto grado de esteatorrea se hace permanente, la absorción de grasa se duplica durante la segunda mitad del año que sigue a la resección. A medida que los niveles séricos de lípidos vuelven a la normalidad, la adaptación intestinal se confirma por la presencia de una prueba de absorción de D-xilosa casi normal. La alimentación intravenosa puede ser interrumpida cuando el aporte calórico oral ha llegado a niveles aceptables, en general en coincidencia con el comienzo de esta etapa. Este período final es el más prolongado de los tres y puede ser desalentador tanto para el paciente como para el médico. Muchas veces los intentos para incrementar el ingreso calórico mediante cambios rápidos introducidos en la dieta producen graves diarreas y pueden requerir la reinternación hospitalaria. Con exclusión de los pacientes añosos, en todos los que tienen sólo un 10% de intestino delgado residual se puede esperar que lleguen a poder alimentarse por vía oral exclusiva en forma satisfactoria. Estos pacientes presentan evacuaciones intestinales más frecuentes que la población general y pueden estar sometidos a exacerbaciones periódicas de la diarrea. En general, las ingestiones frecuentes se toleran mejor porque de esa forma se evita la sobrecarga de solutos. Los pa-

cientes deben ser advertidos sobre la posible existencia de brotes de gastroenteritis, desprovistos de importancia para la población general, pero que en ellos pueden causar graves depleciones hidroelectrolíticas.

En el tratamiento del síndrome de intestino corto se puede utilizar una amplia gama de medicaciones auxiliares. Durante la primera fase el tratamiento farmacológico se dirige en forma exclusiva al control de la diarrea, para lo cual es conocido el buen resultado obtenido con la codeína. Para que este fármaco sea efectivo deben contarse, por lo menos, con 90 cm de intestino residual. La codeína no parece ser bien absorbida cuando los segmentos intestinales remanentes son más cortos. Para controlar la diarrea, que algunas veces puede superar los 5 L/día, puede ser necesario inyectar la codeína en forma intramuscular, en dosis de 30 a 60 mg cada 3 a 4 horas. Una vez que se ha estabilizado el volumen de la diarrea en 2 a 3 L/día, puede indicarse elixir paregórico, 5 a 10 ml cada 4 horas, o kaopectato, 60 ml cuatro veces por día. El lomotil se utiliza en los períodos tardíos, cuando han comenzado las deposiciones semi-sólidas. Cameron y col. han documentado los buenos resultados que se pueden obtener con la administración intramuscular de propantelina, cuando han fallado todas las otras medidas destinadas a controlar la diarrea.²⁶ La propantelina por vía oral puede ser efectiva, quizá porque se absorbe poco.

Durante la segunda y tercera fase de la recuperación pueden ser útiles otros fármacos. La diarrea que aparece con la iniciación de la dieta oral puede ser un problema importante. Pueden ser útiles diversos agentes antiperistálticos, como los ya mencionados. Además, la tintura de sódorizada de opio, de belladona y la loperamida pueden ser efectivas. LeVeen y col. informaron buenos resultados con grandes dosis orales de carbonato de calcio.¹⁰³ Esta sal produce la quelación de los ácidos grasos no absorbidos y los hace menos irritantes de la mucosa colónica. Esta forma de tratamiento no ha encontrado aprobación general por la posibilidad teórica de producir el síndrome leche-alcálinos (milk-alkali syndrome). Es mejor reducir el ingreso de grasa hasta que la esteatorrea sea inferior a 20 g/día. La colestiramina, que se liga con las sales biliares no absorbidas, se ha utilizado para controlar la diarrea asociada con el síndrome de intestino corto, pero su utilidad es nula si el intestino resecado es superior a los 100 cm.⁸¹ Como ese fármaco produce mayor depleción del pool de sales biliares circulantes, su uso debe quedar limitado a los pacientes con esteatorreas leves, secundarias a la resección de segmentos relativamente cortos de intestino delgado. Si la presencia de proliferación bacte-

riana es un factor que complica la situación, se debe ensayar con antibióticos de amplio espectro, con lo que se pueden obtener mejorías transitorias. Este tratamiento debe ser restringido a los pacientes en los que se han documentado recuentos elevados de bacterias o en los que la prueba del ácido biliar exhalado demuestra la proliferación bacteriana. El desarrollo de la enterocolitis asociada con los antibióticos o la exacerbación inducida por ellos pueden complicar el tratamiento.

Muchas veces, la hiperacidez gástrica que se observa luego de las resecciones masivas de intestino delgado es tratada en forma satisfactoria con cimetidina, 300 mg por vía intravenosa o por vía oral cada 6 horas. Este fármaco reduce el riesgo de la presentación de la úlcera péptica, aumenta la absorción de los nutrientes y evita la inactivación de las enzimas pancreáticas.

En el momento de la resección inicial o luego de la aparición del síndrome de intestino corto se pueden considerar diversas opciones quirúrgicas. Es de importancia capital conservar tanto intestino delgado como sea posible, aun cuando ello requiera un segundo tiempo operatorio a las 24 o 36 horas del primero a fin de asegurar la viabilidad del intestino dudoso. Se dispone de nuevos métodos para determinar el margen del intestino viable, como la angiografía con fluoresceína, que pueden reducir la extensión de la resección inicial debida a la insuficiencia vascular mesentérica. En el momento de la resección es preferible utilizar una anastomosis terminoterminal y evitar las asas ciegas, que pueden facilitar la proliferación bacteriana. Dentro de lo posible debe tratarse de conservar la válvula ileocecal. Si es viable, el colon derecho también debe ser preservado por su capacidad para absorber grandes cantidades de agua. Si el paciente ya ha sufrido otras resecciones intestinales, que han determinado la formación de un asa no funcionante, se debe tratar de restaurar la continuidad normal.

No se recomienda efectuar técnicas para reducir la producción de ácido gástrico durante la resección intestinal. Aun cuando la hiperacidez gástrica, secundaria a la resección intestinal masiva, suele controlarse mal en forma médica, en la mayor parte de los casos el problema tiende a solucionarse en forma espontánea. La aparición de úlceras pépticas es también poco frecuente para esta forma de hiperacidez. En la mayor parte de los pacientes esa hiperacidez puede ser controlada con cimetidina u otro de los nuevos antagonistas de los receptores H_2 .¹²³ Si resulta necesario efectuar alguna técnica de reducción ácida, el abordaje más tardío permite la corrección de una obstrucción intestinal parcial, la revisión de asas ciegas y la extirpación

de las fístulas. Los procedimientos de reducción de la secreción ácida, si son necesarios, no se realizan hasta la tercera fase de la recuperación. Deben ser restringidos a los pacientes que no responden a los antagonistas de los receptores H_2 y que mantienen una profusa diarrea a pesar del uso de anticolinérgicos o del agregado de enzimas pancreáticas. La vagotomía con piloroplastia es la técnica recomendada.⁴ La vagotomía supraselectiva puede ser más apropiada en vista de la menor incidencia de síndrome de dumping y diarrea que esa técnica ofrece. Siempre que sea posible, se debe evitar la gastroenteroanastomosis ya que produce un asa aferente no funcionante y por lo tanto sacrifica una zona provista de importante capacidad de absorción.

Se han propuesto diversos procedimientos para controlar el tránsito acelerado que presentan los pacientes con síndrome de intestino corto. Aunque la mayor parte de esas técnicas prolongan el tránsito intestinal, sus efectos beneficiosos sobre la absorción de los nutrientes son menos evidentes. El primer ensayo experimental de inversión del intestino delgado fue efectuado por Halsted en 1887 y publicado por Mall en 1896.¹¹⁴ El uso de esta técnica llevó a la formación de obstrucciones intestinales mortales en los 11 perros operados. En 1950 fueron conseguidos buenos resultados experimentales con la inversión de segmentos cortos de intestino, cuando Hammer y col. demostraron el aumento del tiempo de supervivencia en perros en los que se había realizado la inversión intestinal luego de la resección del intestino delgado.⁷⁶ Stahlgren y col. confirmaron los hallazgos de Hammer.¹⁵⁷ Se han publicado otras experiencias vinculadas con el uso de segmentos invertidos en diferentes ubicaciones y la utilización doble o triple de inversiones segmentarias. El primer ensayo clínico realizado en pacientes con el síndrome de intestino corto fue publicado por Gibson y col.⁵³ Luego de una resección del 90% del intestino distal, se invirtió un segmento de 7,5 cm del yeyuno con excelentes resultados. La confección de inversiones intestinales antiperistálticas también ha sido utilizada para el tratamiento de la diarrea posvagotomía. El efecto beneficioso de la inversión de un segmento intestinal no ha sido documentado con la comparación entre estudios metabólicos realizados antes y después de la inversión. Se ignora si la inversión de un segmento intestinal o la adaptación compensatoria natural del intestino delgado son responsables de la mejoría clínica observada.

Para controlar la diarrea o la pérdida de peso no se debe efectuar en forma rutinaria la inversión de segmentos intestinales, hasta que esa técnica haya demostrado que aumenta en forma

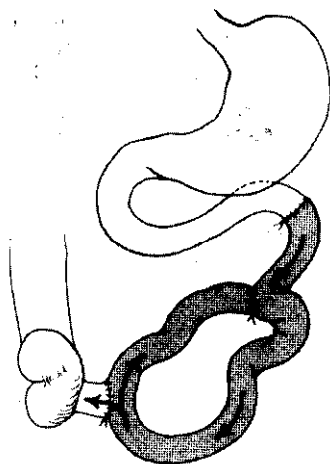


Fig. 22-17. Resección del 85% del intestino delgado con anastomosis circular del íleon y anastomosis ileocecal. (Tomado de Mackby M. J. et al.: *Methods of increasing the efficiency of residual small bowel segments*. *Am. J. Surg.*, 109:34, 1965.)

efectiva la absorción de los nutrientes. Hasta ese momento, esos procedimientos deben ser reservados para los pacientes que no pueden mantener una adecuada masa corporal sin alimentación intravenosa, y luego de haber dejado pasar 6 meses desde la resección. El asa invertida puede recomendarse sólo si se han descartado otras causas capaces de justificar la falla nutricional o el tránsito rápido. Su mayor beneficio se puede obtener en pacientes jóvenes, que muestran en sus heces restos alimentarios

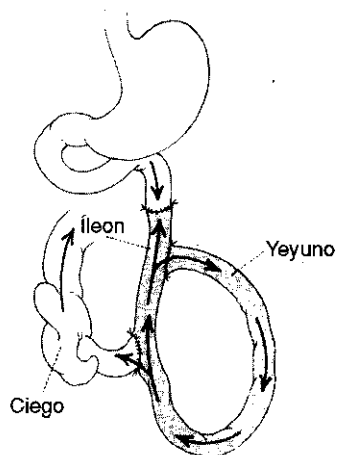


Fig. 22-18. Anastomosis circular del segmento residual de intestino delgado con inversión completa de su corriente. El íleon se anastomosa al yeyuno proximal, cerca del ligamento de Treitz. (Tomado de Mackby M. J. et al.: *Methods of increasing the efficiency of residual small bowel segments*. *Am. J. Surg.*, 109:34, 1965.)

reconocibles no digeridos y en los que su forma de vida se muestra afectada por la incapacidad para tratar su condición con la dieta y otros medios auxiliares.

La longitud apropiada del segmento invertido parece encontrarse entre 7 y 11 cm. Los segmentos superiores a 11 cm se acompañan con una elevada frecuencia de obstrucción intestinal. Los segmentos de longitud inferior a 7 cm pueden no producir los efectos deseados. La obstrucción intestinal parcial que produce esta técnica es indeseable, porque el intestino proximal aumenta su secreción líquida en vez de aumentar su absorción. Los segmentos invertidos múltiples han sido utilizados con buenos resultados.⁴⁵

Además de la confección de segmentos intestinales antiperistálticos, se ha propuesto la formación de asas recirculantes destinadas a aumentar la capacidad de absorción de un segmento intestinal corto.²⁷ Sin embargo, otros autores han considerado que la longitud efectiva funcional del intestino delgado resulta reducida por esas técnicas. Esas asas son simples cortocircuitos con peristalsis normal. Además, su construcción entraña los riesgos de presentación de infarto de intestino funcional, sea por hernias internas, a través o alrededor del asa utilizada o por el vólvulo de esa misma asa. Las asas de recirculación descritas por Mackby y col. son ilustradas en las figuras 22-17 y 22-18.¹¹³

Las descripciones de las técnicas de alargamiento han sido publicadas en la literatura quirúrgica pediátrica. Bianchi ha informado los resultados observados en sus experimentos efectuados en cerdos, en los que se utilizaron equipos GIA de sutura mecánica para seccionar el intestino delgado en forma longitudinal, conservando la irrigación de cada porción.¹¹ Los extremos de las nuevas asas formadas se anastomosaban en forma isoperistáltica. El diámetro del intestino se reduce a la mitad mientras que la longitud se duplica. El buen resultado de esta técnica, utilizada en un niño de 4 años con un síndrome de intestino corto, fue publicado por Boeckman y Traylor (fig. 22-19).¹⁶

Se han utilizado otros diferentes métodos, en forma experimental o clínica, destinados a retrasar el tránsito del intestino delgado luego de la resección intestinal masiva, Waddell y col. describieron la confección de una válvula en el lugar de la anastomosis yeyunocólica.¹⁷⁰ El método consiste en una invaginación en sentido contrario de un corto segmento de colon (o intestino distal) en el yeyuno (o segmento proximal). Una vez que la anastomosis ha sido efectuada, se practica una línea de suturas invaginantess a cerca de 1 cm de la línea del plano de la anastomosis. La luz de la válvula debe admi-

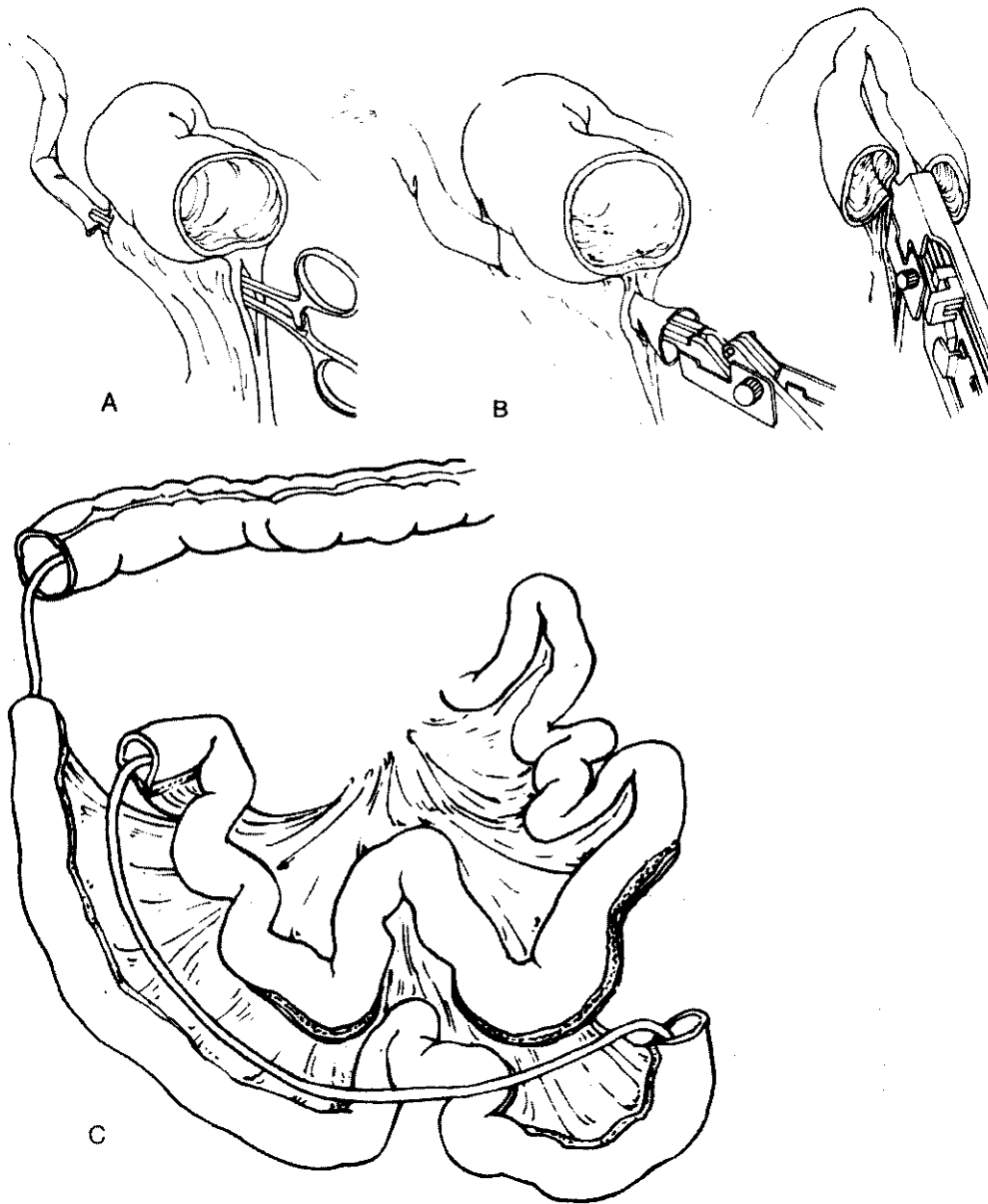


Fig. 22-19. Técnica quirúrgica para el alargamiento intestinal. A. Separación de los vasos sanguíneos. B. Inserción de un equipo GIA y creación de las asas intestinales. C. Restablecimiento de la continuidad intestinal. (Tomado de Boeckman C. R. and Traylor R.: Bowel lengthening for short-gut syndrome. *J. Pediatr. Surg.*, 16:997, 1981.)

tir la punta del dedo índice. Se puede aplicar una segunda hilera de puntos para hacer la válvula más ajustada (figs. 22-20 y 22-21). Esta técnica parece haber sido útil en dos de tres pacientes en los que fue utilizada: los fracasos estuvieron determinados por la obstrucción intestinal, que obligó al desmantelamiento de la neoválvula. Waddell y col. han propuesto que la segunda hilera de puntos puede haber sido la responsable del fracaso.

Hidalgo y col. diseñaron una técnica experimental para el síndrome de intestino corto, con la cual se construyen pliegues mucosos mediante la resección de capas musculares, los cuales retrasan el tránsito intestinal.⁷⁷ El pliegue de mucosa se emplaza a 15 cm distal de la anastomosis terminoterminal. La capa seromuscular es separada a lo largo de un trayecto intestinal de 4 cm de largo. La mucosa desnuda se invagina en la luz del intestino y los bor-

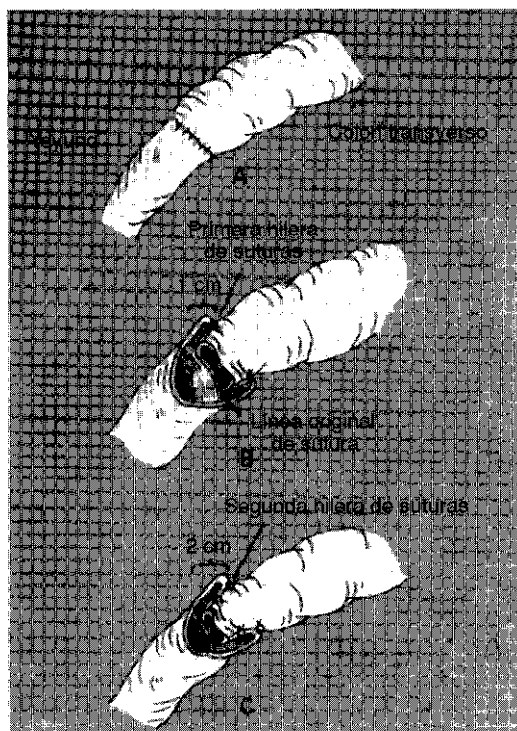


Fig. 22-20. Técnica quirúrgica para la construcción de una válvula en la anastomosis yeyunocólica. (Tomado de Waddell W. R. et al.: A simple jejunocolic "valve". Arch. Surg., 100:439, 1970.)

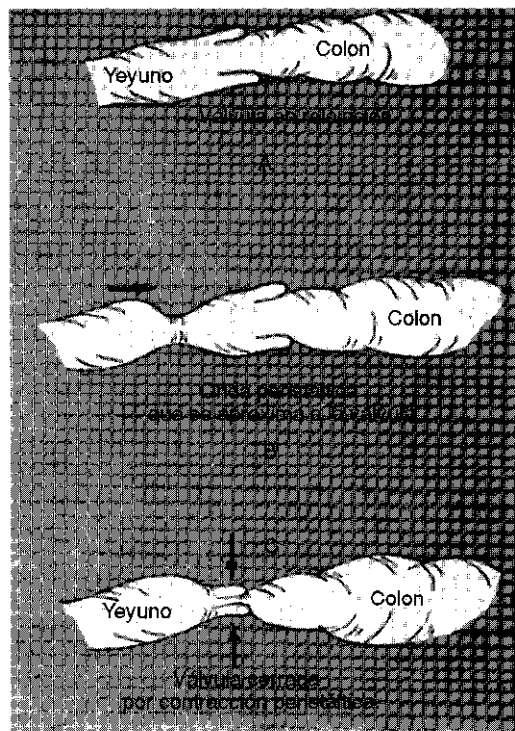


Fig. 22-21. Concepto fisiológico para la construcción de una válvula en la anastomosis yeyunocólica. (Tomado de Waddell W. R. et al.: A simple jejunocolic "valve". Arch. Surg., 100:439, 1970.)

des seromusculares se unen con puntos separados (fig. 22-22). En comparación con los controles, la esteatorrea se redujo y el tránsito se hizo más prolongado.

Zheng y col. propusieron otra válvula experimental destinada a sustituir la válvula ileocecal reseçada, retrasar el tránsito y evitar la colonización bacteriana del intestino delgado.¹⁸⁶ Se invagina el intestino proximal (en una longi-

tud equivalente a dos diámetros) dentro del distal. Con puntos separados de catgut cromado 4-0 se confecciona una anastomosis telescópica (fig. 22-23). El intestino invaginado se pliega sobre sí y forma una válvula.

Ricotta y col. describieron otra válvula ileocecal experimental, que luego fue utilizada en la clínica con buenos resultados en un solo caso.¹⁴² Se procede a liberar de su mesenterio un

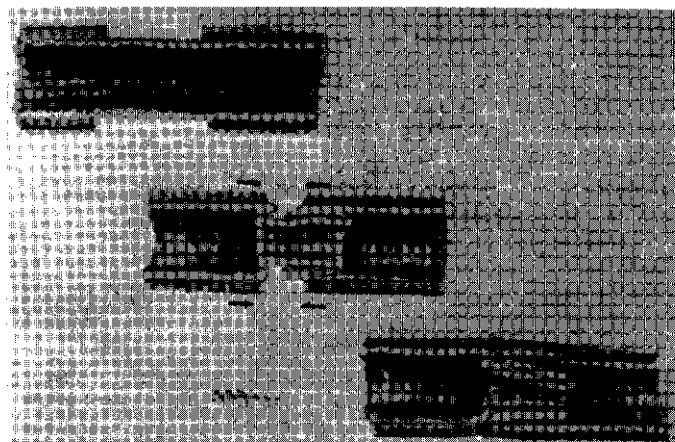


Fig. 22-22. Se efectúa la resección de la capa muscular. Luego de haber invaginado la mucosa desnuda se suturan los bordes cruentos seromusculares. (Tomado de Hidalgo F. et al.: Intestinal muscular layer ablation in shortbowel syndrome. Arch. Surg., 106:188, 1973. Copyright 1973. American Medical Association.)

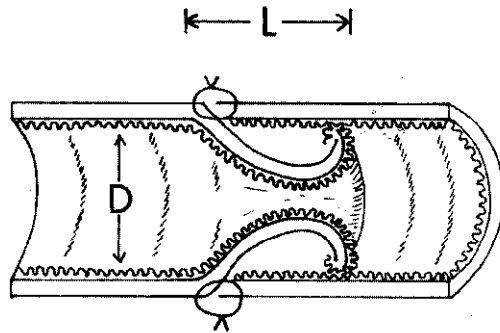


Fig. 22-23. Técnica para la construcción de una válvula mediante la anastomosis telescópica. La pared telescópica se curva sobre sí y forma una válvula efectiva. Se debe tener cuidado de no tomar la mucosa en los puntos de sutura. (D = diámetro del intestino; L = longitud de la válvula.) (Tomado de Zheng H. L., Onishi S., Tabigawa N. et al.: Manometric evaluation of an artificial intestinal valve. Arch. Surg., 111:579, 1976. Copyright 1976, American Medical Association.)

segmento intestinal de 8 cm, que luego es volcado sobre sí hasta formar una especie de pezón de 4 cm. Los cabos de los hilos utilizados para la sutura se dejan largos. Luego se invagina el pezón dentro del colon (o intestino distal) utilizando los cabos largos para efectuar puntos de colchonero. Luego se hace un segundo plano con puntos separados de Halsted que sirven

para asegurar la anastomosis. Para evitar la invaginación los autores aconsejaron la fijación del segmento ileocecal a la pared lateral del abdomen (fig. 22-24). Los experimentos de Ricotta y col. mostraron que había algunas características de la técnica que eran importantes. La válvula en pezón debía tener por lo menos 4 cm, porque un tamaño menor hacía su función totalmente incompetente. El fracaso para realizar este paso en forma adecuada determina una invaginación progresiva del colon dentro de sí, cuya cabeza era la misma neoválvula confeccionada. En perros, Myrvold y col. mostraron que su válvula en pezón experimental sustituía a la válvula ileocecal evitando la colonización por anaerobios del intestino proximal.

Por último, Kholoussy y col. describieron otra técnica experimental para la formación de una válvula intestinal.⁹² En ella se invagina el intestino proximal en el distal en una distancia de 3 cm. Se coloca un plano simple de puntos separados de ácido poliglicólico 3-0, que toman la capa seromuscular del segmento proximal y todo el espesor del distal (fig. 22-25). Esta técnica no ha sido ensayada en seres humanos.

El control de la motilidad y del tránsito por el intestino delgado está regulado, en parte, por la generación de potenciales de acción dentro del músculo liso del intestino, en especial en el

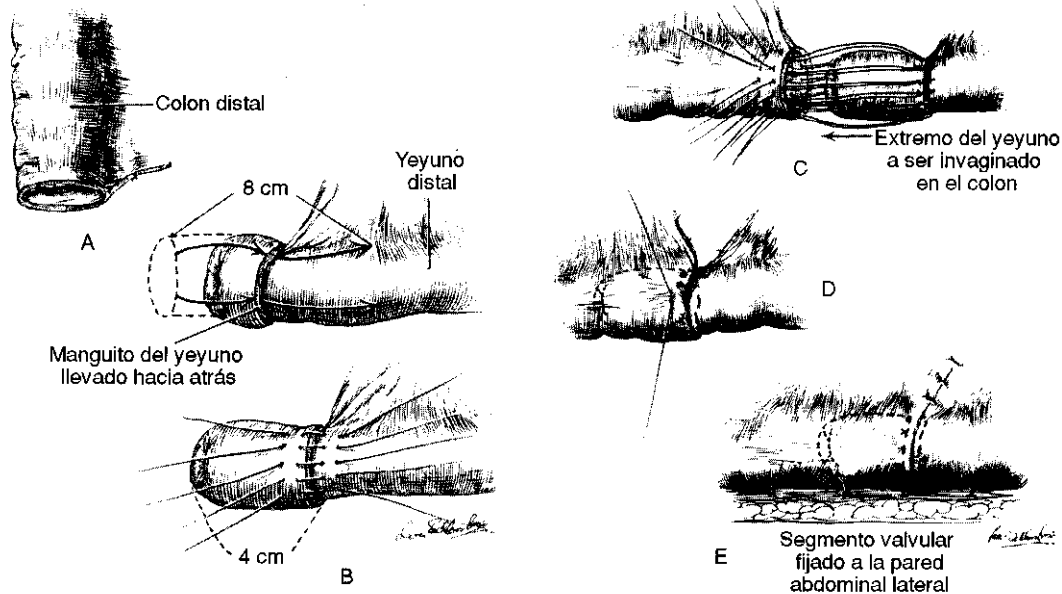


Fig. 22-24. A y B. Construcción de una válvula ileocecal experimental. Se liberan 8 cm de su mesenterio y se vuelca sobre sí dejando largos los cabos de las suturas. Se completa un pezón de 4 cm. C. Se invagina ese pezón dentro del colon utilizando los extremos largos de las suturas para efectuar con ellos puntos horizontales de colchonero. D. Se coloca un segundo plano de puntos de Halsted para asegurar la anastomosis. E. Para evitar la invaginación se sutura el segmento valvulado a la pared abdominal lateral. (Tomado de Ricotta J. et al.: Construction of an ileocecal valve and its role in massive resection of the small intestine. Surg. Gynecol. Obstetr., 152:310, 1981. Con autorización de Surgery, Gynecology & Obstetrics.)

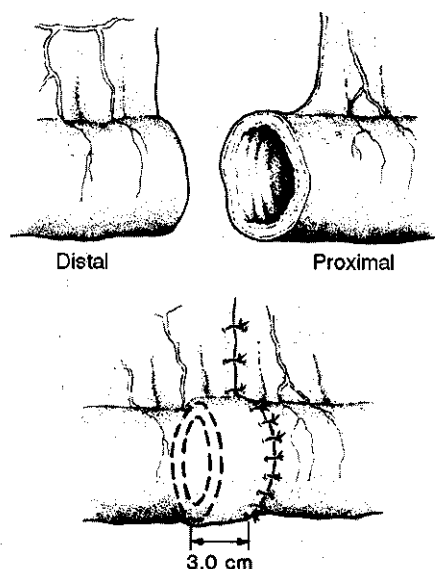


Fig. 22-25. Técnica de la invaginación. (Tomado de Kholoussy A. M. et al.: Intestinal valve formation with a simple invagination technique. *Am. J. Surg.*, 148:321, 1984.)

duodeno. Gladen y Kelly han propuesto la estimulación eléctrica del intestino en forma retrógrada, como medio para aumentar la absorción de agua, glucosa y potasio en perros con síndrome de intestino corto.⁵⁵ En otro estudio posterior, realizado por los mismos autores, se efectuó la comparación entre los resultados obtenidos en los mismos perros en dos períodos diferentes; en uno se administraba alimentación enteral y en el otro se aplicaba el estímulo eléctrico retrógrado.⁵⁶ En ambas situaciones se determinó la pérdida de peso y se pudo encontrar que era menor durante la alimentación con estímulo eléctrico retrógrado. Aunque esos estudios son de gran interés fisiológico, todavía no han sido aplicados en la clínica y requieren una más amplia experimentación.

El tratamiento del síndrome de intestino corto puede sufrir cambios revolucionarios cuando se haga posible el trasplante de intestino delgado. Lillehei y col. consideran que el comienzo de esa era no está cercano.¹⁰⁶ El rechazo de los trasplantes sigue siendo el principal problema y no existen sobrevivientes humanos luego de ellos en el largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman, L.V.: The pathology of radiation effect of normal and neoplastic tissue. *Am. J. Roentgenol.*, 114:447, 1972.
2. Adams, P.R., Copeland, E.M., Dudrick, S.J., et al.: Maintenance of gut mass in bypassed bowel of orally vs. parenterally nourished rats. *J. Surg. Res.*, 24:421, 1978.
3. Reference deleted.
4. Albo, R.J., Angotti, D., Sorenson, D., et al.: Value of selective and truncal vagotomy in massive bowel resection. *Am. J. Surg.*, 128:234, 1974.
5. Althausen, T.L., Doig, R.K., Uyeyama, K., et al.: Digestion and absorption after massive resection of the small intestine. II. Recovery of the absorptive function as shown by intestinal absorption tests in two patients and consideration of compensatory mechanisms. *Gastroenterology*, 16:126, 1950.
6. Altman, G.G., and LeBlond, C.P.: Factors influencing viscous size in the small intestine of adult rats as revealed by transposition of intestinal segments. *Am. J. Anat.*, 127:15, 1970.
7. Baird, I.M., Blackburn, E.K., and Wilson, G.M.: The pathogenesis of anemia after partial gastrectomy. *Q. J. Med.*, 28:21, 1959.
8. Bayless, T.M., Kapelowitz, R.F., Shelley, W.M., et al.: Intestinal ulceration: A complication of celiac disease. *N. Engl. J. Med.*, 276:996, 1967.
9. Bayless, T.M., and Wagner, J.C.: Gluten sensitivity in nutritional management. In Walser, M., Imbembo, A.L., Margolis, S., and Elfert, G.A. (eds.): *Nutritional Management*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1984.
10. Bayless, T.M., and Wagner, J.C.: Special diets for gastrointestinal disorders. In Walser, M., Imbembo, A.L., Margolis, S., and Elfert, G.A. (eds.): *Nutritional Management*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1984.
11. Bianchi, A.: Intestinal loop lengthening: A technique for increasing small intestinal length. *J. Pediatr. Surg.*, 15:145, 1980.
12. Birge, S.J., Jr., Keutmann, H.T., Cuatrecasas, P., and Wheldon, G.D.: Osteoporosis, intestinal lactase deficiency and low dietary calcium intake. *N. Engl. J. Med.*, 276:445, 1967.
13. Black, W.C., and Ackerman, L.V.: Carcinoma of the large intestine as a late complication of pelvic radiotherapy. *Clin. Radiol.*, 16:278, 1965.
14. Bluestone, R., MacMahon, M., and Dawson, J.M.: Systemic sclerosis and small bowel involvement. *Gut*, 10:185, 1969.
15. Blumenthal, H.T., Probsens, J.E., and Beinis, H.W.: Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch. Surg.*, 87:844, 1963.
16. Boeckman, C.R., and Traylor, R.: Bowel lengthening for short gut syndrome. *J. Pediatr. Surg.*, 16:996, 1981.
17. Bookstein, J.D., French, A.B., and Pollard, M.H.: Protein-losing gastroenteropathy: Concepts derived from lymphangiography. *Am. J. Dig. Dis.*, 10:573, 1965.
18. Borgstrom, B., Dahlquist, A., Lundh, G., et al.: Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J. Clin. Invest.*, 36:1521, 1957.
19. Borgstrom, B., Lundh, G., and Hofmann, A.: The site of absorption of conjugated bile salts in man. *Gastroenterology*, 45:229, 1963.
20. Braddock, L.R.I., Fleisher, D.R., and Barbero, G.J.: A physical chemical study of the Van der Kamer method for fecal fat analysis. *Gastroenterology*, 55:165, 1968.
21. Broitman, S.A., McCray, R.S., May, J.C., et al.: Mastocytosis and intestinal malabsorption. *Am. J. Med.*, 48:382, 1970.
22. Brow, J.R., Parker, F., Weinstein, W.M., et al.: The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis I: Severity and distribution of the small intestinal lesion and associated malabsorption. *Gastroenterology*, 60:455, 1971.
23. Brunser, O., Eidelman, S., and Klipstein, F.A.: Intestinal morphology of rural Haitians: A comparison between onset tropical sprue and asymptomatic subjects. *Gastroenterology*, 58:655, 1970.
24. Bucholtz, T.W., Malamud, D., Ross, J.S., and Malt, R.A.: Onset of cell proliferation in the shortened gut growth after subtotal colectomy. *Surgery*, 80:601, 1976.
25. Burgoon, C.F., Jr., Graham, J.G., McCaffree, D.L., et al.: Mast cell disease: A cutaneous variant with multisystem involvement. *Arch. Dermatol.*, 98:590, 1968.
26. Cameron, J.L., Gayler, B.W., and Hendrix, T.R.: The use of intramuscular propatheline in the short bowel syndrome. *Johns Hopkins Med. J.*, 138:91, 1976.
27. Camprodon, R., Guerrero, J.A., Salva, J.A., and Jornet, J.: Shortened small bowel syndrome: Mackby's operation. *Am. J. Surg.*, 129:585, 1975.
28. Caridis, D.T., Roberts, M., and Smith, G.: The effect of small bowel resection on gastric acid secretion in the rat. *Surgery*, 65:292, 1969.
29. Chadwick, V.S., Modha, K., and Dowling, H.: Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 289:172, 1973.
30. Cohen, A.S.: Amyloidosis. Part II. *N. Engl. J. Med.*, 277:628, 1967.
31. Dahlquist, A.: Assay of intestinal disaccharidase. *Anal. Biochem.*, 22:99, 1968.
32. Dahlquist, A., and Lundberg, T.: Development of the intestinal

- disaccharidase and alkaline phosphatase activities in the human fetus. *Clin. Sci.*, 30:516, 1969.
33. DiMagno, E.P., Go., V.L.W., and Summerskill, W.H.J.: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 288:813, 1973.
 34. Dische, M.R., and Porro, R.S.: The cardiac lesions in Bassen-Konzweig syndrome: Report of a case with autopsy findings. *Am. J. Med.*, 49:568, 1970.
 35. Donaldson, S.S., Jundt, S., Recour, C., et al.: Radiation enteritis in children: A retrospective review, clinicopathologic correlation, and dietary management. *Cancer*, 35:1167, 1975.
 36. Donowitz, M., and Binder, M.J.: Jejunal fluid and electrolyte secretion in carcinoid syndrome. *Am. J. Dig. Dis.*, 20:1115, 1975.
 37. Dowling, R.M., and Booth, C.C.: Functional compensation after small bowel resection in man. *Lancet*, 2:146, 1966.
 38. Dowling, R.M., and Booth, C.C.: Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. *Clin. Sci.*, 32:139, 1967.
 39. Dreiling, D.A., and Janowitz, H.D.: The measurement of pancreatic secretory function. In de Reuck, A.V.S., and Cameron, M.P. (eds.): *The Exocrine Pancreas*, Ciba Foundation Symposium. London, Churchill, 1962, p. 225.
 40. Duret, R.L., and Bastenie, P.A.: Intestinal disorders in hypothyroidism. Clinical and manometric study. *Am. J. Dig. Dis.*, 16:723, 1971.
 41. Edwards, J.P., Lyndon, P.J., Smith, R.B., et al.: Fecal fat excretion after truncal, selective and highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Gut*, 15:521, 1974.
 42. Eidelman, S., Perkins, R.A., and Rubin, C.E.: Abdominal lymphoma presenting as malabsorption: A clinicopathologic study of nine cases in Israel and a review of the literature. *Medicine*, 45:111, 1966.
 43. Feldman, E.J., Dowling, R.H., McNaughton, J., et al.: Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology*, 70:712, 1976.
 44. Fenyö, G., Hallberg, D., Soda, M., et al.: Morphological changes in the small intestine following jejuno-ileal shunt in parenterally fed rats. *Scand. J. Gastroenterol.*, 11:635, 1976.
 45. Fink, W.J., and Olson, J.D.: The massive bowel resection syndrome: Treatment with reversed intestinal segments. *Arch. Surg.*, 94:700, 1967.
 46. Finlay, J.M., Hogarth, J., and Wightman, K.J.R.: A clinical evaluation of the D-xylose tolerance test. *Ann. Intern. Med.*, 61:411, 1964.
 47. Flint, J.M.: The effect of extensive resection of the small intestine. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 23:127, 1912.
 48. Furdman, J.S.: Speculations on the pathogenesis of diarrhea. *Fed. Proc.*, 26:1405, 1967.
 49. Frederick, P.L., Siger, J.S., and Osborne, M.P.: Relation of massive bowel resection to gastric secretion. *N. Engl. J. Med.*, 272:509, 1965.
 50. Fromm, H., and Hofmann, A.F.: Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet*, 2:621, 1971.
 51. Ghosh, S.K., Littlewood, J.M., Goddard, D., and Steel, A.E.: Stool microscopy in screening for steatorrhea. *J. Clin. Pathol.*, 30:349, 1977.
 52. Gianella, R.A., Gots, R.E., Charney, A.N., et al.: Pathogenesis of salmonella-mediated intestinal fluid secretion. *Gastroenterology*, 69:1238, 1975.
 53. Gibson, C.D., Carter, R., and Hinshaw, D.B.: Segmental reversal of small intestine after massive bowel resection. *JAMA*, 182:952, 1962.
 54. Gilat, T., and Spiro, H.M.: Amyloidosis and the gut. *Am. J. Dig. Dis.*, 13:619, 1968.
 55. Gladen, H.E., and Kelly, K.A.: Enhancing absorption in the canine short bowel syndrome by intestinal pacing. *Surgery*, 88:281, 1980.
 56. Gladen, H.E., and Kelly, K.A.: Electrical pacing for short bowel syndrome. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 153:697, 1981.
 57. Glenner, G.G., Terry, W.D., and Isersky, C.: Amyloidosis: Its nature and pathogenesis. *Semin. Hematol.*, 10:65, 1973.
 58. Glenner, G.G., Terry, W.D., Marada, M., et al.: Amyloid fibril proteins: Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*, 172:1150, 1971.
 59. Gorbach, S.L.: Intestinal microflora. *Gastroenterology*, 60:1110, 1971.
 60. Gotto, A.M., Levy, R.I., John, K., and Frederickson, D.S.: On the protein defect in A-beta lipoproteinemia. *N. Engl. J. Med.*, 284:813, 1971.
 61. Graham, D.Y.: Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in man: Relation between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extract. *N. Engl. J. Med.*, 296:1314, 1977.
 62. Gray, F.M., Conklin, K.A., and Townley, R.R.W.: Sucrose-isomaltase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 294:750, 1976.
 63. Gray, G.M.: Congenital and adult intestinal lactase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 294:1057, 1976.
 64. Gray, G.M.: Intestinal disaccharidase deficiencies and glucosyl-galactose malabsorption. In Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., and Frederickson, D.S. (eds.): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1977.
 65. Gray, G.M., Walter, W.M., Jr., and Colver, E.H.: Persistent deficiency of intestinal lactase in apparently cured tropical sprue. *Gastroenterology*, 54:552, 1968.
 66. Green, P.A., Higgins, J.A., Brown, A.L., Jr., and Hoffman, H.N., II: Amyloidosis: Appraisal of intubation biopsy of the small intestine in diagnosis. *Gastroenterology*, 41:452, 1961.
 67. Gross, L., and Brotman, M.: Hypoprothrombinemia and hemorrhage associated with cholestyramine therapy. *Ann. Intern. Med.*, 72:95, 1970.
 68. Guerra, R., Wheby, M.S., and Bayless, T.M.: Long term antibiotic therapy in tropical sprue. *Ann. Intern. Med.*, 63:619, 1965.
 69. Hagemann, R.F., Signstad, C.P., and Leshner, S.: Intestinal crypt survival and total crypt levels of proliferative cellularity following irradiation: Fractionated x-ray exposure. *Radiat. Res.*, 47:149, 1971.
 70. Hammer, J.M., Seay, P.H., Johnson, D.V.M., et al.: The effect of antiperistaltic bowel segments on intestinal emptying time. *Arch. Surg.*, 79:537, 1959.
 71. Hansen, O.L., Pedersen, T., Larsen, J., et al.: Effect of gastrin on gastric mucosal cell proliferation in man. *Gut*, 17:536, 1976.
 72. Hanson, W.R., Osborne, J.W., and Sharp, J.G.: Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. I. Influence of amount of tissue removed. *Gastroenterology*, 73:692, 1977.
 73. Hanson, W.R., and Osborne, J.W.: Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 60 days after resection of 70 percent of the ileum and jejunum. *Gastroenterology*, 60:1087, 1971.
 74. Harris, O.D., Cooke, W.T., Thompson, M., and Waterhouse, J.A.M.: Malignancy in adult celiac disease and idiopathic steatorrhea. *Am. J. Med.*, 42:899, 1967.
 75. Heaton, K.W., Lever, J.V., and Barnard, D.: Osteomalacia associated with cholestyramine therapy for postilectomy diarrhea. *Gastroenterology*, 62:642, 1972.
 76. Herskovic, T., Bartholomew, L.G., and Green, P.A.: Amyloidosis and malabsorption syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 114:629, 1964.
 77. Hidalgo, F., Cortes, M.L., Salas, S.J., and Zavala, J.: Intestinal muscular layer ablation in short-bowel syndrome. *Arch. Surg.*, 106:188, 1973.
 78. Hirschhorn, N., and Molla, A.: Reversible jejunal disaccharidase deficiency in cholera and other diarrheal diseases. *Johns Hopkins Med. J.*, 125:291, 1969.
 79. Hofmann, A.F., and Grundy, S.M.: Abnormal bile salt metabolism in a patient with extensive lower intestinal resection. *Clin. Res.*, 13:254, 1965.
 80. Hofmann, A.F., and Borgstrom, B.: Physicochemical state of lipids in intestinal content during their digestion and absorption. *Fed. Proc.*, 21:43, 1962.
 81. Hofmann, A.F., and Poley, J.R.: Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *N. Engl. J. Med.*, 281:397, 1969.
 82. Hofmann, A.F., and Small, D.M.: Detergent properties of bile salts: Correlation with physiological function. *Ann. Rev. Med.*, 18:333, 1967.
 83. Imbembo, A.L., and Walker, J.: Enteral nutrition. In Walser, M., Imbembo, A.L., Margolis, S., and Elfert, G. (eds.): *Nutritional Management*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1984.
 84. Irvine, W.J., Scarth, L., Clark, B.F., et al.: Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus. *Lancet*, 2:164, 1970.
 85. Jacobson, E.D., Prior, J.T., and Faloona, W.W.: Malabsorption syndrome induced by neomycin: Morphologic alterations in the jejunal mucosa. *J. Lab. Clin. Med.*, 56:245, 1960.
 86. Jarman, S., and Zachariac, H.: Mastocytosis (urticaria pigmentosa) of skin, stomach and gut with malabsorption. *Gut*, 8:64, 1967.
 87. Jeffries, G.H., Steinberg, M., and Slesinger, M.H.: Chronic ulcerative (nongranulomatous) jejunitis. *Am. J. Med.*, 44:47, 1968.
 88. Jones, D.V., Latham, M.C., Kosikowski, F.V., and Woodward, G.: Symptoms response to lactose-reduced meal in lactose-intolerant adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 29:633, 1976.
 89. Kahn, I.J., Jeffries, G.H., and Slesinger, M.H.: Malabsorption in

- intestinal scleroderma: Correction by antibiotics. *N. Engl. J. Med.*, 274:1339, 1966.
90. Kasaka, T., and Lim, R.K.S.: Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 27:890, 1930.
91. Keller, R.T., and Roth, H.P.: Hyperchlorhydria and hyperhistaminemia in a patient with systemic mastocytosis. *N. Engl. J. Med.*, 283:1449, 1970.
92. Kholoussy, A.M., Okudaira, Y., Yang, Y., and Matsumoto, T.: Intestinal valve formation with a simple invagination technique. *Am. J. Surg.*, 148:321, 1984.
93. Kimberg, D.V., Field, M., Gershon, E., and Henderson, A.: Effects of prostaglandins and cholera enterotoxin on intestinal mucosal cAMP accumulation: Evidence against an essential role for prostaglandins in the action of toxin. *J. Clin. Invest.*, 53:941, 1974.
94. Klein, N.C., Hargrove, M.D., Slesinger, M.H., and Jeffries, G.H.: Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine*, 49:299, 1970.
95. Klipstein, F.A., Horowitz, I.R., Engert, R.F., and Schenk, E.A.: Effect of *Klebs. pneumoniae* enterotoxin on intestinal transport in the rat. *J. Clin. Invest.*, 56:799, 1975.
96. Kojacky, A., and Matlocha, Z.: Quantitative differences of intestinal disaccharidase activity following resection of the stomach. *Gastroenterology*, 10:343, 1969.
97. Kowlessar, O.D., and Slesinger, M.H.: The role of gliadin in the pathogenesis of adult celiac disease. *Gastroenterology*, 44:357, 1963.
98. Kyle, R.A., and Bayrd, E.D.: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine*, 54:271, 1975.
99. Landor, J.M.: Intestinal resection and gastric secretion in dogs with antrectomy. *Arch. Surg.*, 98:645, 1969.
100. LaPlace, J.P.: Effet humoral de la resection intestinale chez des pores en circulation sanguine croisee chronique. *Biol. Gastroenterol.*, 6:359, 1973.
101. LeBlond, C.P., and Stevens, C.E.: The constant renewal of the intestine epithelium in the albino rat. *Anat. Rec.*, 100:357, 1948.
102. Leinbach, G.E., and Rubin, C.E.: Eosinophilic gastroenteritis: A simple reaction to food allergies. *Gastroenterology*, 59:874, 1970.
103. LeVeen, H.H., Borek, B., Axelrod, D.R., et al.: Cause and treatment of diarrhea following resection of the small intestine. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 124:766, 1967.
104. Levitt, M.D., and Donaldson, R.M.: Use of respiratory hydrogen (H_2) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J. Lab. Clin. Med.*, 75:937, 1970.
105. Levy, R.I., Frederickson, D.S., Stone, J.N., et al.: Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia: A double blind trial. *Ann. Intern. Med.*, 79:51, 1973.
106. Lillehei, R.C., Udezuki, Y., Femster, J.A., et al.: Transplantation of stomach, intestine, and pancreas. Experimental and clinical observations. *Surgery*, 62:721, 1979.
107. Lipkin, M.: Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells. *Physiol. Rev.*, 53:891, 1973.
108. Lipkin, M., Sherlock, P., and Bell, B.: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. II. Cell renewal in stomach, ileum, colon, and rectum. *Gastroenterology*, 45:721, 1963.
109. Longstreth, G.F., and Newcomer, A.D.: Drug-induced malabsorption. *Mayo Clin. Proc.*, 50:284, 1975.
110. Lundh, G.: Intestinal digestion and absorption after gastrectomy. *Acta Chir. Scand. (Suppl.)*, 231:1, 1958.
111. Lundh, G.: Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: A simple and reliable new test. *Gastroenterology*, 42:275, 1962.
112. MacGregor, I.L., Parent, J.A., and Meyer, J.H.: Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man. *Gastroenterology*, 72:195, 1977.
113. Mackby, M.J., Richards, V., Gillilan, R.S., and Florida, R.: Methods of increasing the efficiency of residual small bowel segments. *Am. J. Surg.*, 109:32, 1965.
114. Mall, F.: Reversal of the intestine. *Johns Hopkins Hosp. Rep.*, 193, 1896.
115. Martin, J.R., Pattee, C.J., Campbell, G., et al.: Massive resection of the small intestine. *Can. Med. Assoc. J.*, 69:429, 1953.
116. McBrien, D.J., Jones, R.V., and Creamer, B.: Steatorrhea in Addison's disease. *Lancet*, 1:25, 1963.
117. Mehkjian, H.S., Philips, S.F., and Hofmann, A.F.: Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile salts: Infusion studies in man. *J. Clin. Invest.*, 50:1569, 1971.
118. Messier, B., and LeBlond, C.P.: Cell proliferation and migration as revealed by radio autography after injection of thymidine- H^3 into male rats and mice. *Am. J. Anat.*, 106:247, 1960.
119. Mistilis, S.P., and Skyring, A.P.: Intestinal lymphangiectasis: Therapeutic effect of lymph venous anastomosis. *Am. J. Med.*, 40:634, 1966.
120. Moossa, A.R., Hall, A.W., Skinner, D.B., and Winans, C.S.: Effect of fifty percent small bowel resection on gastric secretory function in rhesus monkeys. *Surgery*, 80:208, 1976.
121. Morgan, D.B., Hunt, G., and Paterson, C.R.: The osteomalacia syndrome after stomach operations. *Q. J. Med.*, 155:395, 1970.
122. Morin, C.C., Thompson, M.W., Sanford, J.M., and Sasa-Mortsak, A.: Biochemical and genetic studies in cystinuria: Observations on double heterozygotes of genotype I/II. *J. Clin. Invest.*, 50:1961, 1971.
123. Murphy, J.P., Jr., King, D.R., and Dubois, A.: Treatment of gastric hypersecretion with cimetidine in the short-bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 300:80, 1979.
124. Myrvold, H., Tindal, M.S., Isenberg, H.D., et al.: The nipple valve as a sphincter substitute for the ileocecal valve: Prevention of bacterial overgrowth in the small bowel. *Surgery*, 96:42, 1984.
125. Nakamura, K., Sarles, H., and Payar, H.: Three dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 62:942, 1972.
126. Navab, F., and Asatoor, A.M.: Studies on intestinal absorption of amino-acids and a dipeptide in a case of Hartnup disease. *Gut*, 11:373, 1970.
127. Newman, A., Katsaris, J., Blendis, L.M., et al.: Small intestinal injury in women who have had pelvic radiotherapy. *Lancet*, 2:1471, 1973.
128. Nilsson, B.E., and Westlin, N.E.: The fracture incidence after gastrectomy. *Acta. Chir. Scand.*, 137:533, 1971.
129. Nygaard, K.: Resection of the small intestine in rats. III. Morphological changes in the intestinal tract. *Acta. Chir. Scand.*, 133:233, 1967.
130. Nylander, G.: Gastric evacuation and propulsive intestinal motility following resection of the small intestine in the rat. *Acta. Chir. Scand.*, 133:131, 1967.
131. Orloff, M.J., Chandler, J.G., Alderman, S.G., et al.: Gastric secretion and peptic ulcer following portacaval shunt in man. *Ann. Surg.*, 170:515, 1969.
132. Osborne, M.P., Sizer, J., Frederick, P.L., et al.: Massive bowel resection and gastric hypersecretion. *Am. J. Surg.*, 114:393, 1967.
133. Pabyskula, M.A., Strauss, E.W., Ladman, A.J., and Gardner, F.M.: A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in non-tropical sprue. *Gastroenterology*, 40:735, 1961.
134. Parker, F.G., Barnes, E.N., and Kaye, G.I.: The pericryptal fibroblast sheath. IV. Replication, migration and differentiation of the superepithelial fibroblasts of the crypts and villous of the rabbit jejunum. *Gastroenterology*, 67:607, 1974.
135. Pauley, J.W.: A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology*, 22:128, 1952.
136. Perera, D.R., Weinstein, W.M., and Rubin, C.E.: Small intestinal biopsy. *Hum. Pathol.*, 6:157, 1975.
137. Perman, J.A., Barr, R.G., and Watkins, J.B.: Sucrose malabsorption in children: Noninvasive diagnosis by interval breath hydrogen determination. *J. Pediatr.*, 93:17, 1978.
138. Regan, P.T., Malagelada, J.R., DiMaggio, E.P., et al.: Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 297:854, 1977.
139. Regan, P.T., et al.: Rationale for the use of cimetidine in pancreatic insufficiency. *Mayo Clin. Proc.*, 53:79, 1978.
140. Reisenauer, A.M., Krunidieck, C.L., and Halsted, C.H.: Human jejunal brush border folate conjugase. *Gastroenterology*, 72:1118, 1977.
141. Reynell, P.E., and Sprey, G.A.: Small intestinal function in the rat after massive resections. *Gastroenterology*, 31:361, 1956.
142. Ricotta, J., Zuidema, G., Gadacz, T., and Sadri, D.: Construction of an ileo-cecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 152:310, 1981.
143. Roswit, B., Malsky, S.J., and Reid, C.B.: Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum. *Am. J. Roentgenol.*, 157:62, 1963.
144. Rubin, C.E., Brandborg, L.L., Phelps, P.C., and Taylor, M.D., Jr.: Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology*, 38:28, 1960.
145. Rubin, C.E., and Dobbins, W.O., III: Peroral biopsy of the small intestine: A review of its diagnostic usefulness. *Gastroenterology*, 49:676, 1965.
146. Ruffin, J.M., and Roufail, W.M.: Current views of the treatment

- of Whipple's disease. *Curr. Ther. Res.*, 8:203, 1966.
147. Santillana, M., Wise, L., Shuck, M., et al.: Changes in gastric acid secretion following resection and exclusion of different segments of the small intestine. *Surgery*, 65:777, 1969.
 148. Saunders, D.R.: Medium chain triglycerides and the Van de Kamer method. *Gastroenterology*, 52:135, 1967.
 149. Saunders, J.B., and Wormsley, K.G.: Progress report: Pancreatic extracts in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Gut*, 16:157, 1975.
 150. Schwartz, C.J., Kimberg, D.V., Sheerin, M.E., et al.: Vasoactive intestinal peptide stimulation of adenylate cyclase and active electrolyte secretion in intestinal mucosa. *J. Clin. Invest.*, 54:536, 1974.
 151. Sheflan, M., Galli, S.J., Perotto, J., and Fischer, J.E.: Intestinal adaptation after extensive resection of the small intestine and prolonged administration of parenteral nutrition. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 143:757, 1976.
 152. Sheldon, W.: Congenital pancreatic lipase deficiency. *Arch. Dis. Child.*, 39:268, 1964.
 153. Shimoda, S.S., Saunders, D.R., and Rubin, C.E.: The Z-E syndrome with steatorrhea. Mechanisms of fat and vitamin B-12 malabsorption. *Gastroenterology*, 55:705, 1968.
 154. Sieracki, J.C., and Fine, G.: Whipple's disease: Observations on systemic involvement. II. Gross and histologic observations. *Arch. Pathol.*, 67:81, 1959.
 155. Siurala, M., Varis, K., Lambert, B.A., et al.: Intestinal absorption and autoimmunity in endocrine disorders. *Acta. Med. Scand.*, 184:53, 1968.
 156. Smith, A.N., Preshaw, R.M., and Sircus, W.: Clinical features in patient with the carcinoid syndrome. *Gastroenterology*, 48:738, 1965.
 157. Stahlgren, L.H., Umana, G., Ray, R., et al.: A study of intestinal absorption in dogs following massive small intestinal resection and insertion of an antiperistaltic segment. *Ann. Surg.*, 156:483, 1962.
 158. Thomas, F.B., Caldwell, J.H., and Greenberger, N.J.: Diarrhea in thyrotoxicosis. *Ann. Intern. Med.*, 78:669, 1973.
 159. Thompson, G.R., Barrowman, J., Guittierrez, L., et al.: Action of neomycin on the intraluminal phase of lipid absorption. *J. Clin. Invest.*, 50:319, 1971.
 160. Tilson, M.D., and Livstone, E.M.: Radioautography of heterotopic autografts of ileal mucosa in rats after partial enterectomy. *Surg. Forum*, 26:393, 1975.
 161. Tilson, M.D., Sweeney, T., and Wright, H.K.: Compensatory hypertrophy of the ileum after gastroduodenojejunal exclusion. *Arch. Surg.*, 110:309, 1975.
 162. Tilson, M.D., and Wright, H.K.: Adaptation of functioning and bypassed segments of ileum during compensatory hypertrophy of the gut. *Surgery*, 67:687, 1970.
 163. Tosker, P., and Deren, J.: Vitamin B-12 absorption and malabsorption. *Gastroenterology*, 65:662, 1973.
 164. Trier, J.S., Phelps, P.C., Eidelman, S., and Rubin, C.E.: Whipple's disease: Light and electron microscope correlation of jejunal mucosal histology with antibiotic treatment and clinical status. *Gastroenterology*, 48:684, 1965.
 165. Tutton, P.J.M.: Neural and endocrine control systems acting on the population kinetics of the intestinal epithelium. *Med. Biol.*, 55:201, 1977.
 166. Ureles, A.L., Alschibaja, T., Lodico, D., and Stalins, S.J.: Idiopathic eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract, diffuse and circumscribed. *Am. J. Med.*, 30:899, 1961.
 167. Van der Kamer, J.H., Huinink, H.T.B., and Weyers, H.A.: Rapid method for the determination of fat in the feces. *J. Biol. Chem.*, 177:347, 1949.
 168. Van Hallie, T.B., Hashin, S.A., Crampton, R.S., et al.: The treatment of pruritus and hypercholesterolemia of primary biliary cirrhosis with cholestyramine. *N. Engl. J. Med.*, 265:469, 1961.
 169. Volpicelli, N.A., Salyer, W.R., Milligan, F.D., et al.: The endoscopic appearance of the duodenum in Whipple's disease. *Johns Hopkins Med. J.*, 138:19, 1976.
 170. Waddell, W.R., Kern, F., Malgrimson, C.G., and Woodbury, J.J.: A simple jejunoileal "valve." *Arch. Surg.*, 100:438, 1970.
 171. Waldmann, T.: A protein-losing enteropathy. *Gastroenterology*, 59:422, 1966.
 172. Walter, W.M., Jr., and Gray, G.M.: Enzyme assay of peroral biopsies: Storage conditions and basis of expression. *Gastroenterology*, 54:56, 1968.
 173. Weiden, P.L., Blaese, R.M., Strober, W., et al.: Impaired lymphocyte transformation in intestinal lymphangiectasis. Evidence for at least two functionally distinct lymphocyte populations in man. *J. Clin. Invest.*, 51:1319, 1972.
 174. Weinstein, W.M., Brow, J.R., Parker, F., et al.: The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis II. Relationship of the small intestinal mucosa to gluten. *Gastroenterology*, 60:362, 1970a.
 175. Weinstein, W.M., Saunders, D.R., Tytgat, G.N., and Rubin, C.E.: Collagenous sprue: An unrecognized type of malabsorption. *N. Engl. J. Med.*, 283:1297, 1970b.
 176. Weser, E., Heller, R., and Tawil, T.: Stimulation of mucosal growth in the rat ileum by bile and pancreatic secretions after jejunal resection. *Gastroenterology*, 73:524, 1977.
 177. Weser, E., and Tawil, T.: Epithelial cell loss in remaining intestine after small bowel resection in the rat. *Gastroenterology*, 71:412, 1976.
 178. Wheldon, E.J., Vanables, C.W., and Johnson, I.D.S.: Late metabolic sequelae of vagotomy and gastroenterostomy. *Lancet*, 1:437, 1970.
 179. Whipple, G.H.: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 18:382, 1907.
 180. Williamson, R.C.N.: Intestinal adaptation: Structural, functional and cytokinetic changes. *N. Engl. J. Med.*, 298:1393, 1978.
 181. Williamson, R.C.N.: Intestinal adaptation: Mechanisms of control. *N. Engl. J. Med.*, 298:1444, 1978.
 182. Williamson, R.C.N., Buchholtz, T.W., and Malt, R.A.: Humoral stimulation of cell proliferation in small bowel after transection and resection in rats. *Gastroenterology*, 75:249, 1978.
 183. Wilmore, D.W., Dudrick, S.J., Daly, J.M., and Vars, M.M.: The role of nutrition in the adaptation of the small intestine after massive resection. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 132:673, 1971.
 184. Wright, S.G., Tompkins, A.M., and Ridley, D.S.: Giardiasis: Clinical and therapeutic aspects. *Gut*, 18:343, 1977.
 185. Yablonski, M.E., and Lifson, N.: Mechanisms of production of intestinal secretion by elevated venous pressure. *J. Clin. Invest.*, 57:904, 1976.
 186. Zheng, M., Omishi, S., Tanigawa, N., et al.: Manometric evaluation of an artificial intestinal valve. *Arch. Surg.*, 111:578, 1976.