

11215
28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL

**UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA BIOPSIA
INTESTINAL EN LA DIARREA CRONICA**

Wanda

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGIA
P R E S E N T A
DR. TOMAS REGUEIRO VAZQUEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002
—



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. LUIS LANDA.

**JEFE DEL CURSO DE POSTGRADO
EN
GASTROENTEROLOGIA.**

**Hospital General
Centro Medico Nacional**

INTRODUCCION

En las últimas dos décadas se ha avanzado considerablemente en el entendimiento de los procesos de digestión y absorción de diversos elementos así como en el conocimiento de la histología de la mucosa intestinal en la salud y en la enfermedad.

La biopsia intestinal ha jugado un papel muy importante en estos avances, ya que a través de ella ha sido posible identificar tanto en forma estática como dinámica los procesos de absorción y digestión en estados fisiológicos como patológicos.

En el presente trabajo se revisan los avances logrados hasta la actualidad en la digestión y absorción de tres nutrientes esenciales para la vida; estos son las proteínas, las grasas y los carbohidratos.

Posteriormente se revisa la historia y la evolución de los instrumentos utilizados para obtener biopsias intestinales por vía oral así como las complicaciones del procedimiento y la clasificación histológica de los hallazgos observados.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Finalmente, se presenta un informe de 20 pacientes estudiados por padecer diarrea crónica con o sin datos clínicos o de gabinete de absorción intestinal deficiente con el objetivo de valorar la utilidad de la biopsia intestinal en este tipo de pacientes y no en el síndrome de absorción intestinal deficiente en donde su papel ya está claramente establecido.

DIGESTION Y ABSORCION DE PROTEINAS

Generalidades:

La protefna es esencial para una salud óptima y mantener una continua homeostasis nutricional (1-2). Un individuo adulto de 70 Kgs requiere de por lo menos 45 gms de protefna dia - riamente, para mantener un balance nitrogenado positivo (3). Además de este ingreso exogeno el cual debe ser adecuado en cuanto a aminoácidos esenciales y no esenciales, a la cali - dad y cantidad de los mismos y a su digestividad (1), exis - ten fuentes de protefna endogena las cuales incluyen a la se - creción de las glándulas digestivas (20-30 gms / 24 hrs), cé - lulas de descamación provenientes del reemplazo de los epite - lios de revestimiento (30 gms / 24 hrs) y finalmente pequeñas cantidades de proteínas plasmáticas (1-2 gms/24 hrs) (4).

Como se ve el balance nitrogenado positivo y la síntesis pro - teica depende no solamente de un ingreso adecuado de amino - ácidos esenciales, sino también de la velocidad y eficiencia por medio de lo cual los aminoácidos son proporcionados. Hay que agregar que no toda la protefna ingerida es fácilmente - digerible. Excepto por raros ejemplos (albúmina de huevo) - la mayoría de los alimentos naturales o procesados contienen protefna que forma complejos ya sea con grasas o carbohidra -

tos y que por esta razón su hidrólisis es difícil. Al cocinar o almacenar estos alimentos que contienen proteína, esto puede alterar las interacciones entre los grupos funcionales de ésta y crear nuevos grupos de unión que en un momento determinado pueden ser resistentes a la hidrólisis enzimática (1-5).

El adulto sano excreta de 1 a 2 gms de nitrógeno fecal diariamente el cual equivale de 6 a 12 gms de proteína. Si tomamos en cuenta que el proceso global de digestión y absorción implica entre 100 y 300 gms de proteína diariamente (exógeno y endógena) podemos constatar que todo el sistema es muy eficiente.

Para analizar el proceso de digestión y absorción proteica conviene dividir a éste en diferentes fases para su mejor entendimiento. Iniciaré con la fase gástrica y la pancreática que pueden englobarse como eventos intraluminales y posteriormente la fase intestinal en la cual trataré aspectos de digestión, tipos de absorción y transporte de los productos de la hidrólisis proteica.

FASE GASTRICA:

La digestión de proteínas se inicia en el estómago gracias a

la acción de proteasas gástricas o pepsinas que actúan en forma óptima a un pH ácido. La pepsina, que es la proteasa gástrica más importante proviene de un precursor denominado pepsinógeno que se activa gracias a la unión enzimática selectiva de un pequeño péptido básico (6-7). La pepsina por sí sola, posteriormente activa al pepsinógeno de tal forma que este fenómeno se vuelve autocatalítico y funciona solamente en determinados niveles de acidez (7-8). El grupo de los productos obtenidos por esta digestión péptica está representado por péptidos con terminaciones de aminoácidos-N incluyendo a la Leucina y Fenilalanina, así como oligopéptidos y pequeñas cantidades de aminoácidos (9). Por medio de estudios electroforéticos, ha sido posible identificar a varios tipos de pepsinógenos que se les ha clasificado en dos grupos:

Grupo I: Pepsinógenos 1 al 5 que se encuentran confinados a las glándulas del fondo gástrico y a los cuales se les puede encontrar en plasma y orina.

Grupo II: Pepsinógenos 6 y 7 que se encuentran en la totalidad de la mucosa gástrica así como en el duodeno y que solo se identifica en el plasma (10).

Cada uno de estos pepsinógenos se piensa que dan origen a -

distintos tipos de pepsinas (7).

Esta fase gástrica de digestión está influenciada por factores hormonales (Gastrina, CCK y Secretina) así como no hormonales (acidez gástrica, grado de mezcla y la velocidad del vaciamiento gástrico). La liberación de hormonas puede ser estimulada por las proteínas, polipéptidos y/o aminoácidos que ocasionan secreción de ácido y pepsina. Por ejemplo la gastrina estimula tanto la secreción de ácido como de pepsina (11), mientras que la secretina inhibe el estímulo basal y de gastrina para la secreción de ácido, se conoce como un potente liberador de pepsina (12). La velocidad en el vaciamiento gástrico y su consecuente entrega del contenido al duodeno, parece estar modulada por la actividad de receptores sensibles no solamente al ácido, grasas y presión osmótica, sino también a los aminoácidos (13). Algunos estudios sugieren que la velocidad en el vaciamiento gástrico, dependía fundamentalmente de la presión osmótica ejercida por cada uno de los aminoácidos (14). Actualmente se sabe que por lo menos uno de estos elementos (L-Triptofano) es capaz de retardar el vaciamiento en condiciones fisiológicas (15). Finalmente el píloro que representa una zona de alta presión y que se relaja con la peristalsis es capaz de contraerse bajo la presencia de aminoácidos y este hecho esta mediado por factores hormonales (16).

Conforme a los conocimientos con los que contamos actualmente parece ser que la fase gástrica participa en forma mínima y no es indispensable en la asimilación protéica. Algunos pacientes con gastrectomía total son capaces de asimilar proteínas y mantenerse en un balance nitrogenado positivo (17-26). Además, en pacientes con anemia perniciosa y una actividad proteolítica mínima o ausente, son capaces de manejar las proteínas en forma adecuada (18).

Bajo ciertas circunstancias la fase gástrica puede adquirir mayor importancia. Un ejemplo de esto es en aquellos animales de experimentación los cuales cursan con insuficiencia pancreática exógena y en donde se logró incrementar significativamente la absorción intestinal de proteínas gracias a la incubación del alimento en ácido y pepsina (19).

Se considera que la pepsina no sea directamente esencial en la digestión protéica pero que en forma indirecta, si lo sea, ya que ésta puede desenmascarar peptidos y aminoácidos que se encuentran incluidos en todas las moléculas protéicas ingeridas y gracias a este efecto se logra en gran parte la liberación de enzimas pancreáticas.

FASE PANCREÁTICA:

Esta fase también denominada intraluminal es más importante

que la anterior. Los productos de la digestión peptica son secretagogos más potentes para las células endócrinas intestinales y que la proteína per se (9) Fig. 1. Estas células endócrinas liberan CCK y Secretina las cuales van a estimular a la célula acinar del páncreas para liberar precursores de enzimas hidrolíticas (9-20). Además estas hormonas tienen un efecto adicional sobre la célula de la mucosa intestinal las cuales liberan enzimas glicoprotéicas de las vellocidades; estas enzimas son la fosfatasa alcalina, sucarasa y enteropeptidasa (enteroquinasa)(21).

La enteropeptidasa convierte al tripsinogeno en tripsina (22-23) al quitar un hexapeptido de la terminación amino gracias a la hidrólisis de la unión peptídica que se encuentra entre la Licina 6 y la Isoleucina 7. La tripsina resultante por sí sola activa al tripsinogeno y a otros precursores enzimáticos liberados por el páncreas al duodeno (24). El jugo pancreático activado contiene endopeptidasas y exopeptidasas, las primeras están representadas por la tripsina, quimotripsina y elastasa las cuales actúan en las uniones peptídicas internas que se encuentran en los polipeptidos. Las segundas están principalmente constituidas por las Carboxipeptidasas A y B que actúan sobre las uniones peptídicas localizadas al grupo carboxílico terminal de la proteína. Dentro de este jugo pancreático es posible detectar cantida-

des pequeñas de aminopeptidasa (22-25). Los productos obtenidos por la acción conjunta de estas enzimas son pequeños péptidos y aminoácidos. Estos péptidos están constituidos por 2 a 6 aminoácidos y representan el 60 % del nitrógeno intraluminal y el 40 % restante proviene de los aminoácidos (26-27).

FASE INTESTINAL:

Posterior a la administración oral de proteínas, el nitrógeno aminado que se encuentra en la sangre depende casi en su totalidad de aminoácidos libres (28). Se puede encontrar en sangre portal algunos péptidos pequeños que contienen prolina o hidroxiprolina principalmente después de la ingestión de gelatina (29) y la carnosina y arsenina al ingerir pechugas de pollo (29).

En el feto y el neonato se absorben cantidades significativas de proteína entera y algunas macromoléculas (30-31). El suero de los recién nacidos contiene albúmina bovina después de que se les alimenta (32) y comparando este suero con el de los adultos, se observa una mayor cantidad de anticuerpos a antígenos de la dieta (33-34). Las inmunoglobulinas contenidas en el calostro parecen ser absorbidas en forma intacta por el recién nacido lo cual le confiere inmunidad pasiva -

(31). Este proceso, es decir, la absorción de proteína in -
tacta parece estar confinado a las primeras 48 hrs posteriores
al nacimiento. Algunos estudios realizados en el intestino
de mamíferos adultos (35) han demostrado que existe -
absorción de macromoléculas intactas. Estas macromoléculas
no parecen tener importancia nutricional, sino más bien juegan
un papel antigénico o biológico (31). En los humanos -
adultos se ha demostrado que hay macromoléculas que atravie-
san la mucosa intestinal en condiciones fisiológicas (36). -
Un ejemplo de esto es el de encontrar anticuerpos a la leche
después de haberla ingerido oralmente (36).

El proceso final de la digestión de los peptidos intralumina-
les, parece estar confinado a las células mucosas intestina-
les. En éstas se encuentra una gran actividad de aminopepti-
dasas, mientras que en el contenido intraluminal esta activi-
dad es mínima (37-38). La concentración de estas peptidasas
se encuentra principalmente localizadas en dos fracciones -
subcelulares: En organelos intracitoplásmicos y en la mem -
brana de las vellosidades intestinales (37-38). Aunque las
dos son aminopeptidasas, existen marcadas diferencias en la
movilidad electroforética, propiedades fisicoquímicas y la -
especificidad por substratos (39). La proporción de activi-
dad enzimática en estas dos fracciones subcelulares, varía -
importantemente dependiendo del tipo y longitud y cadena del

substrato. Las vellosidades tienen actividad enzimática en menos del 10 % en relación con dipeptidos, pero alcanza un 60 % con los tripeptidos (40) y es casi del 100 % con tetrapeptidos (41).

Como ya se mencionó previamente, la mayor cantidad de productos provenientes de la digestión intraluminal son pequeños peptidos y aminoácidos. El transporte de los últimos a través del intestino a sido revisado ampliamente (1-3-29-42) y parece existir varios sistemas de transporte activo dependientes de sodio los cuales son específicos para los diferentes productos de la hidrólisis. Estudios realizados en sujetos con trastornos hereditarios a nivel del transporte de aminoácidos en el intestino, apoyan estas conclusiones.

Estos sistemas de transporte incluyen:

1. Aminoácidos neutros (monoaminomonocarboxílicos): Alanina, Glicina, Serina, Treonina, Valina, Leucina, Isoleucina, Fenilalanina, Tirosina, Triptofano, Aspargina, Histidina, Cisteina, Metionina y Citrulina.

2. Aminoácidos dibásicos (diamino): Lisina, Arginina, Ornitina y el aminoácido neutro Cistina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. Aminoácidos dicarboxílicos (ácidos): Acido Glutámico y - Aspartico.

4. Glicina e Iminoácidos: Glicina, Prolina e Hidroxiprolina

Los productos de la hidrólisis intestinal utilizan diferen - tes mecanismos de transporte para los aminoácidos. Las si - guientes observaciones son válidas:

Primero: Algunos aminoácidos tienen mayor afinidad por al - gún sistema de transporte y un ejemplo de éstos es la Glici - na. Los estudios realizados en humanos (45-46) indican que la velocidad de absorción es más rápida en el yeyuno proxi - mal que en el ileon.

Segundo: Los aminoácidos de cadenas laterales largas y con cargas eléctricas positivas o negativas (aminoácidos neu - tros) tienen mayor afinidad por el yeyuno y son capaces de - inhibir por competencia la absorción en este sector de ami - noácidos con menor afinidad.

Tercero: Algunos mecanismos de transporte parecen depender en cierto grado de mecanismos en el túbulo renal (1-3-42).

Hace varios años se creía que la hidrólisis completa de las

proteínas se realizaba en la luz intestinal y posteriormente venfa la absorción de aminoácidos libres, sin embargo, ac - tualmente se sabe que en la zona intraluminal existen pequeños peptidos. Los siguientes puntos son una recopilación de diversos autores en relación al transporte de peptidos (48-49-50-51).

A) La absorción por la mucosa de aminoácidos y peptidos re - presentan procesos diferentes.

B) Los di y tripeptidos son activamente transportados contra un gradiente de concentración.

C) Los di y tripeptidos parecen compartir un mismo mecanismo de transporte.

D) La velocidad de absorción frecuentemente es mayor para - los peptidos que para los aminoácidos libres.

E) Mientras que los aminoácidos son absorbidos más rápidamente en el intestino proximal, los peptidos se absorben tanto en la zona proximal como distal. Fig. 1.

Los peptidos pequeños tienen por lo menos dos mecanismos generales de transporte. El primero corresponde a aquellos -

peptidos pobremente hidrolizados por las peptidasas del borde en cepillo y que son transportados en forma intacta a través de la membrana para posteriormente sufrir hidrólisis en el citoplasma. Este tipo de transporte parece corresponder al que comparten los di y tripeptidos. El segundo mecanismo estaría representado por aquellos peptidos que tienen mayor afinidad por las enzimas de la vellosidad obteniéndose de la acción de éstas, aminoácidos libres y di o tripeptidos, los cuales serían absorbidos por sus respectivos procesos de transporte. Para aquellos peptidos de cadena larga el sitio de hidrólisis parece corresponder en su totalidad a la membrana de las microvellosidades.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIGESTION Y ABSORCION DE GRASAS

Generalidades:

En el mundo occidental, la dieta habitual contiene de 90 a 100 gms de grasa lo cual representa el 40 % aproximadamente del total de las calorías ingeridas. La composición de esta grasa depende principalmente de triglicéridos ya sea de cadena larga, mediana o corta; además de esto se ingiere en menor grado Colesterol, ácidos grasos libres y fosfolípidos. La composición porcentual aproximada se muestra en la tabla I.

Incluiré a las vitaminas liposolubles en la ingesta de las grasas, ya que su absorción y digestión depende de estas.

En condiciones normales, el 90 a 100 % de la grasa ingerida se absorbe en el yeyuno proximal, este hecho habla de la eficiencia del mecanismo de absorción y digestión por lo que se infiere que es fundamental la integridad anatómica y funcional de dicho segmento intestinal. Algunos autores informan que el 5 % de la grasa obtenida en la materia fecal corresponde a grasa producida por las células intestinales, o bien al producto de la flora normal del intestino. Además de la integridad anatómica y funcional del yeyuno es necesario que para la digestión y absorción sea normal, el sistema bilio-

pancreático, los vasos intestinales tanto los linfáticos como los portales sean también normales, ya que la digestión y absorción son un proceso multifactorial que depende de los elementos señalados.

Recientemente se le ha dado especial importancia a la síntesis y metabolismo de las lipoproteínas intestinales, ya que se ha demostrado que juegan un papel esencial en la formación de los quilomicrones, además de que representan una fuente importante de la poza total de lipoproteínas séricas.

Tradicionalmente el capítulo que nos interesa, se ha dividido para su estudio en tres fases principales denominadas:

I. Fase Intraluminal: Comprende a la emulsificación, hidrólisis y solubilización.

II. Fase Mucosa o Celular: Integrada por la absorción propiamente dicha, resíntesis de triglicéridos y formación de quilomicrones.

III. Fase de Transporte o Secreción: En esta se analizan el papel de los vasos linfáticos y portales en la entrega al organismo de las grasas absorbidas.

Así pues no me alejaré de este enfoque tradicional y didáctico, pero sí quiero hacer una aclaración pertinente al lector: " Si bien hay tres fases, éstas no son independientes una de otra y en el contexto del tiempo se desarrollan conjuntamente; es decir al unísono ".

FASE INTRALUMINAL:

La grasa ingerida en forma de lípidos neutros penetra al estómago en donde se inicia su preparación para ser absorbida y digerida. Esta preparación consiste en la emulsificación de las grasas con el contenido gástrico e intestinal y depende de las contracciones peristálticas tanto gástricas como intestinales. Ya lograda la emulsificación, el contenido gástrico se empieza a vaciar en el duodeno y yeyuno proximal donde se inicia la hidrólisis gracias a la acción de las lipasas pancreáticas. Se ha descrito una lipasa gástrica, sin embargo, esta no juega un papel importante en la hidrólisis. (32-53-54). Al llegar la grasa al duodeno continua la emulsificación, ahora con el contenido duodenal que esta formado por lipasas pancreáticas, sales biliares, agua y bicarbonato pancreático, este último tiene como función la de alcalinizar el contenido duodenal a un pH que varía entre 6 y 6.5. Esta alcalinización es esencial ya que la acidez inhibe la acción de las lipasas de tal suerte que la hidrólisis de los

triglicéridos no se llevaría a cabo (55).

La presencia de grasa en el duodeno es el gatillo para la secreción de Colecistoquinina la cual produce contracciones de la vesícula y relajación del esfínter de Oddi para con esto aumentar la cantidad de sales en el contenido duodenal, además de que estimula la secreción exocrina del páncreas en forma conjunta con la Secretina que se libera por las células epiteliales duodenales en presencia de HCL. Con esta preparación se inicia la lipólisis de los triglicéridos que están formados por tres ácidos grasos unidos a una molécula de Glicerol en donde la lipasa actúa produciendo una hidrólisis reversible en las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos. dejando como productos de ésta a un diglicérido o bien dos ácidos grasos libres, más un beta-monoglicérido. Para que la acción lipolítica de la lipasa pancreática sea óptima, se requiere de la presencia de un factor pancreático conocido como una proteína de bajo peso molecular denominada Colipasa. La acción de esta Colipasa, parece depender de su unión con la superficie de las sales biliares y los lípidos para así facilitar la hidrólisis de los triglicéridos (56).

En este momento el contenido intraluminal de lípidos está constituido principalmente por monoglicéridos, ácidos grasos, colesterol (ya sea proveniente de la dieta o bien de la

secreción del Hígado), digliceridos, sales biliares así como Fosfolípidos siendo el principal de éstos la Lecitina o la Isolecitina que corresponde a la primera menos un ácido - graso gracias a la acción de una fosfolipasa. Como se ve la composición engloba a diferentes lípidos que por razones físicoquímicas y bioquímicas tienen diferentes grados de solubilidad con respecto al agua de tal forma que se encuentran dispuestos en dos fases principales denominadas la oleada - por un lado y la micelar por otro. Los elementos de la primera están en constante tránsito a la fase micelar constituyendo así un fenómeno importantemente dinámico.

La fase oleosa se encuentra integrada por lípidos tipo I, es decir, por lípidos de mínima solubilidad al medio acuoso que están representados por los trigliceridos, digliceridos, ácidos grasos y quizá Lecitina. La fase micelar integrada a su vez por lípidos tipo II y III representados por aquellos con mejor grado de solubilidad que comprende a los ácidos grasos, monogliceridos, sales biliares, Colesterol e Isolecitina. Esta última fase representa el inicio de la solubilización de los lípidos en medio acuoso gracias a la acción anfifílica de las sales biliares, efecto que es sumamente importante y que contiene conceptos esenciales para la comprensión del mecanismo de actuación. Dado que como mencioné en un principio en los últimos años han habido avances conside-

rables en la comprensión de la fisiología de las sales biliares haré un inciso aparte para analizar estos avances.

SALES BILIARES Y SU IMPORTANCIA EN LA ABSORCION DE LIPIDOS

Las sales biliares son ácidos biliares dihidroxilados o trihidroxilados y que se encuentran conjugados con Taurina o Glicina (57).

Los ácidos biliares primarios que son el Colico y Quenodesoxicólico provenientes de la acción de una enzima denominada la 7-alfa hidroxicoolesterol, sobre el Colesterol, representan el 80 % de los ácidos biliares secretados en la bilis y el 20 % restante lo forman los ácidos biliares secundarios representados por el ácido Desoxicólico derivado del Colico por acción bacteriana intestinal y el Urocolico proveniente del Quenodesoxicólico bajo las mismas circunstancias. Para que estos ácidos biliares sean resistentes a la acción de las diferentes enzimas digestivas es necesario que se conjuguen con Taurina o bien Glicina representando la conjugación con esta última el 75 % de las sales biliares secretadas por el hígado hacia la bilis.

La producción hepática diaria de sales biliares varía de 600

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a 800 mgs. siendo esta cantidad la que se recupera diariamente en el excremento. La reserva total es de 4 gms aproximadamente y la cantidad de sales biliares que circulan por el intestino en 24 hrs. es de 20 a 30 gms. Este fenómeno se explica por el hecho de que estas sales se absorben casi en su totalidad en el ileon terminal por mecanismos no conocidos y regresan al Hígado por vía portal para de nueva cuenta secretarse, lo que integra el llamado ciclo enterohepático de las sales biliares (58)

De los papeles más importantes de las sales biliares en la absorción de las grasas es aquel que depende de dos propiedades fisicoquímicas de estas sales las cuales son la bipolaridad y el hecho de que su molécula esté constituida por dos extremos con cualidades diferentes: Uno de ellos es hidrofílico y el otro es lipofílico constituyendo así la mal llamada propiedad anfifílica. Gracias a esta propiedad son capaces de mantener en solución a los lípidos dentro de un medio acuoso representado por el contenido intraluminal en base a la formación de micelas (59).

Estas micelas son agregados colidales formados por compuestos anfifílicos (sales biliares) en agua, sobre una concentración crítica de solutos (lípidos) y una concentración crítica micelar la cual se calcula que en el humano es de

15 mMOL/Lt. y representa a la concentración crítica micelar. De esta forma el compuesto polimolecular, la micela, distribuye sus extremos hidrofílicos hacia el exterior de la luz intestinal donde se pone en contacto con el medio acuoso y los extremos lipofílicos hacia el interior en donde se encuentran los productos de la lipólisis ya solubilizados. Esta fase micelar única en el humano es esencial para la absorción de los lípidos de tal forma, que se reconoce como evento fisiopatológico de la esteatorrea la ausencia o disminución de las sales biliares por debajo de la concentración crítica micelar.

Recientemente, se publicó un artículo en donde por microscopía de luz polarizada se sugiere que la formación micelar es ta integrada por varios pasos que dependen principalmente de la ionización de ácidos grasos y la presencia de Ca. para formar una fase cristalina inicial y progresar a una fase viscosa e isotropica (60). Estos hallazgos por demás interesantes deberán de someterse a investigaciones posteriores para otorgarles la importancia que en verdad merecen.

Otro de los papeles de las sales biliares en este proceso de absorción compete a la resíntesis de triglicéridos dentro de la célula ya que las enzimas responsables de esta resíntesis parece que son activadas en alguna forma por las sales bilia

res aunque éstas no penetran a la célula. El mecanismo para esta activación se propone es en base a receptores de membrana para estos compuestos (61).

FASE MUCOSA O CELULAR:

En esta fase trataré tanto a la absorción de lípidos como la resíntesis a triglicéridos, el transporte de estos dentro de la célula y la formación de quilomicrones.

En cuanto a la velocidad de absorción de los lípidos, esta depende principalmente del tamaño de la cadena de los ácidos grasos y el grado de saturación de los mismos (62). Es decir, mientras más corta es la cadena y menos saturación del ácido, la absorción es más rápida. Esto es particularmente interesante en aquellos ácidos grasos con cadenas compuestas por menos de 12 carbonos y aquellos triglicéridos de cadena mediana en los cuales inclusive sin sufrir hidrólisis intraluminal pueden ser absorbidos en forma directa y ya dentro de la célula son excretados a los vasos portales tal y como ingresaron o bien sufrir hidrólisis gracias a la lipasa propia de la célula, y ya convertidos a ácidos grasos los cuales son excretados por vía portal (63). La primera opción de absorción, es decir, la directa sin hidrólisis representa el 90 % de la absorción de los ácidos grasos de cadena corta

y los triglicéridos de cadena media. Este hecho tiene implicaciones terapéuticas en aquellos pacientes que padecen trastornos tanto en la hidrólisis intraluminal como aquellos con deficiencias enzimáticas y proteicas intracelulares.

Los caminos de absorción de estos lípidos y las diferencias que estos comparten con los triglicéridos de cadena larga y otros lípidos se muestran en la Fig. 2 y Tabla II.

En cuanto al mecanismo de absorción de lípidos por la célula intestinal, aunque no se conoce exactamente (64), la mayoría de los investigadores se inclinan a pensar que se trata de un mecanismo de difusión pasiva dependiente de la solubilidad de los lípidos con la membrana celular y el gradiente de concentración entre la luz intestinal y el interior de la célula. Ya absorbidos son inmediatamente fijados por una proteína ligadora de ácidos grasos (PLAG) recientemente descubierta (65) y que ésta es la responsable de transportarlos al retículo endoplásmico liso en donde se llevará a cabo la resíntesis a triglicéridos. Los pasos bioquímicos de esta resíntesis se muestran en la Fig. 3.

Otras teorías referentes al mecanismo de absorción que aunque no se han demostrado en forma total, en la microscopía electrónica las imágenes observadas parecen corresponder a -

fenómenos de pinocitosis o bien microcitosis.

Considero que es importante señalar el hecho de que las micelas no se absorben en su totalidad dado que este concepto - erróneo lo manejan aún muchos médicos. La micela gracias a su extremo hidrofílico permite un contacto íntimo entre ésta y la superficie de la vellosidad que se encuentra bañada por una capa muy delgada de agua (66-67), gracias a este contacto se facilita la unión de los lípidos del interior de la micela con los lípidos de la membrana y así se lleva a cabo la difusión de éstos. Las sales biliares, integrantes esenciales de la micela, no se absorben y se utilizan de nuevo para formación de otras micelas en la luz intestinal. En caso de que se lleguen a absorber las sales biliares esto sucede en mínima cantidad en el yeyuno y en forma muy importante en el íleon terminal de lo cual ya hice mención en el inciso de sales biliares.

En cuanto a la resíntesis de triglicéridos, se ha demostrado que las enzimas responsables de este proceso, se encuentran localizadas en el retículo endoplásmico liso (REL) en la porción apical de las células, inmediatamente por debajo de las microvellosidades (68). Ya formados los triglicéridos - estos migran por el REL hacia zonas más inferiores donde aun dentro de este se unen a fosfolípidos principalmente Leciti-

na que se obtiene de la refosforilación de la Isolecitina - gracias a una fosforilasa localizada en el REL. Al llegar - al retículo endoplásmico rugoso (REG) en forma de trigliceridos más fosfolípidos, son cubiertos por apoproteínas prove - nientes de la síntesis en el mismo REG y así ya formados como quilomicrones éstos emigran por medio de microcanaliculos citoplásmaticos hacia el aparato de Golgi donde son almacena - dos y posteriormente egresados por la porción latero basal - de la célula hacia los vasos linfáticos. La forma de expul - sión de las células parece corresponde a pinocitosis inversa que se efectua entre el espacio comprendido en la unión de - dos enterocitos (68-69).

Si se analiza el contenido de los quilomicrones (Tabla III)- se puede observar que el 91 % de los mismos está compuesto - por trigliceridos, un 7.5 % por fosfolipidos (Lecitina) y el 1.3 % restante por proteínas que corresponden a apoproteínas sintetizadas en el REG (70). A pesar de representar un por - centaje pequeño, estas apoproteínas son esenciales por dos - razones:

La primera es que sin ellas no es posible la formación de la capa del quilomicron.

La segunda es que estas apoproteínas intestinales represen -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tan el 30 % de las lipoproteínas séricas totales que se sintetizan diariamente (70). Por estos motivos haré un inciso aparte para analizar las características de estas proteínas.

CARACTERISTICAS DE LAS LIPOPROTEINAS INTESTINALES

Si se analizan por electroforesis las proteínas que se encuentran en el quilomicron, se encuentra un complejo de proteínas formado por elementos específicos. Este complejo son las apoproteínas con diferentes pesos moleculares distribuidas por segmentos denominados B, A-I, A-IV, C y C-II.

Especialmente importantes en el transporte de los lípidos, son las apoproteínas B y la A-I ya que éstas son las proteínas cuantitativamente más importantes de las circulantes y representan entre ambas el 20 % de la composición protéica del quilomicron (70). Además se le conoce otra a la apoproteína A-I que consiste en activar a la enzima denominada Colesterol-lecitintransferasa la cual es la responsable de la esterificación del Colesterol (70).

La apoproteína A-IV recientemente descubierta, se sabe juega un papel primordial en la formación de la pared del quilomicron y también tiene importancia para el transporte y secreción del mismo. Esta apoproteína es sintetizada en su tota-

lidad en la célula intestinal (71-72).

El otro grupo mencionado en un principio es la apoproteína C que corresponde a la de menos peso molecular y en donde la fracción C-II se conoce que es la responsable de la activación de la enzima lipoproteínlipasa que es la que se encarga de desintegrar al quilomicron después de su secreción celular y por lo tanto de liberar a las demás lipoproteínas integradoras para que se les ocupe en otras funciones (73-74).

Actualmente se sabe que el intestino es el responsable de la síntesis de tres apoproteínas que corresponden a la B, A-I y A-IV. El resto de ellas tienen otros sitios de síntesis y las adquiere el quilomicron al ponerse en contacto con el torrente linfático o venoso en el momento de su secreción celular (75).

FASE DE TRANSPORTE O SECRECIÓN:

En los incisos anteriores se ha mencionado en forma indirecta el sitio y la forma de secreción de los lípidos absorbidos. Se sabe que son dos vías, por un lado la linfática que se encuentra situada en las porciones laterobasales de la célula y la portal que se representa por el capilar venoso portal el cual tiene contacto con toda la base celular. La primaria

mera vía es utilizada principalmente para la secreción de los quilomicrones y la segunda para los ácidos grasos de cadena corta, triglicéridos de cadena media y parte del Colesterol. Los estados patológicos que ocasionen interrupción en ambos vasos no serán motivo de revisión en este trabajo.

DIGESTION Y ABSORCION DE CARBOHIDRATOS

Generalidades:

La ingesta de carbohidratos es totalmente dispensable. La dieta occidental contiene de un 50 a 60 % de carbohidratos y en algunos pueblos este porcentaje puede ser mayor. El ingreso diario varía de 250 a 800 gms, aproximadamente y esto proporciona de 1000 a 2500 calorías.

La composición de carbohidratos en la dieta está representada principalmente por el almidón vegetal el cual está integrado por cadenas lineales y laterales de glucosa. Las primeras se mantienen entre sí por uniones glucosídicas en la posición 1-4 alfa y las segundas por uniones en la posición 1-6 alfa. En menor cantidad se encuentran otros homopolisacáridos de la glucosa que incluyen al glucógeno animal; algunos homopolisacáridos de galactosa, manosa, arabinosa y xylosa; así como heteropolisacáridos. Los oligosacáridos cuantitativamente más importantes son la sacarosa (glucosa-fructosa), maltosa (glucosa-glucosa) y la lactosa de la leche (glucosa-galactosa). En cuanto a monosacáridos se refiere, la ingesta es mínima en la dieta normal. Algunas hexosas de alcohol, pentosas y derivados amínicos de carbohidratos se pueden encontrar incluidos como parte integrante de comple

jos moleculares.

La hidrólisis del almidón esta catalizada por las amilasas - salival y pancreática. Los disacaridos se disocian al poner se en contacto con las microvellosidades intestinales para - posteriormente ser absorbidos y la glucosa así como la galac - tosa son los azúcares mas activamente transportados. La - fructosa se absorbe por difusión facilitada (76).

DIGESTION DEL ALMIDON:

El almidón es inicialmente atacado por la amilasa salival y el grado de digestión de ésta, depende fundamentalmente de - la mezcla insuficiente del contenido gástrico con el ácido y del retraso en el vaciamiento de este contenido al duodeno.- Casi el 50 % del almidón es fragmentado en esta primera eta - pa. En el duodeno, el almidón se mezcla con la amilasa pan - creática en un medio con un pH favorable para la acción de - esta enzima. La mayoría del almidón, está representado por la amilopectina la cual esta constituída por cadenas linea - les largas de moleculas de glucosa y cadenas laterales del - mismo elemento que se encuentran unidas en las posiciones - previamente señaladas. Las amilasas (salival y pancreática) atacan al almidón en las uniones I-4 alfa, sin embargo, no - son capaces de hidrolizar las uniones I-4 alfa terminales o

bien las I-6 alfa de las cadenas laterales. Consecuentemente los productos de la hidrólisis por estas enzimas sobre la amilopectina son la maltosa (glucosa-glucosa) con unión I-4 alfa terminal), maltotriosa (glucosa-glucosa-glucosa con la misma unión) y una mezcla de dextrinas que contienen a las cadenas laterales I-6 alfa y que promedian seis residuos de glucosa. La digestión del glucogeno el cual también contiene cadenas con uniones I-6 alfa es semejante al de la amilopectina. La hidrólisis en el duodeno es muy rápida. Al medir la concentración enzimática de nuestras intraluminales tomadas después de la comida, muestran que la amilasa esta maximamente concentrada en este sitio y que su contenido en un mililitro puede hidrolizar 5 gms de almidón por hora a 37° C. En los primeros 10 minutos de permanencia en el duodeno, el almidón es fragmentado a compuestos que en promedio tienen tres hexosas, y los cuales rápidamente completarán su hidrólisis. Estos productos de la digestión del almidón, son osmóticamente activos a diferencia de su precursor. La hidrólisis de 10 gms de almidón a glucosa crea 60 mOs. Se calcula que se requiere de 200 ml de agua para retornar al contenido duodenal a la isotonicidad después de la hidrólisis de esta pequeña cantidad de almidón.

HIDROLISIS DE LOS OLIGOSACARIDOS:

La actividad de las enzimas que hidrolizan a los oligosacá -

ridos es muy baja en el contenido intraluminal, las enzimas presentes en este contenido, no provienen de secreción sino del contenido localizado en las células de descamación. Consecuentemente los oligosacáridos no se hidrolizan en la luz intestinal. Por otro lado, en la sangre portal solo se detectan monosacáridos como productos de absorción de los carbohidratos.

Las enzimas que catalizan la hidrólisis de los oligosacáridos se les denomina disacaridasas y se sabe que en el humano hay cinco tipos de ellas (77):

- a) Isomaltasa
- b) Sucrasa
- c) Maltasa II
- d) Maltasa III
- e) Lactasa.

Estas disacaridasas actúan sobre los oligosacáridos para obtener monosacáridos. La acción de estas enzimas se muestra a continuación:

| <u>ENZIMAS</u> | <u>SUSTRATO</u> | <u>PRODUCTO</u> |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Isomaltasa (Maltosa Ia) | Isomaltosa Maltosa | Glucosa Glucosa |
| Sucrasa (maltosa Ib) | Sacarosa Maltosa | Glucosa-Fructosa Glucosa |
| Maltasa II | Maltosa | Glucosa |
| Maltasa III | Maltosa | Glucosa |
| Lactasa | Lectosa | Glucosa-Galactosa |

En los sujetos normales, estas enzimas se encuentran distribuidas en toda la extensión del intestino delgado, pero su mayor concentración se encuentra en el yeyuno y el ileon proximal siendo bajas en el duodeno e ileon terminal. Las disacaridasas son componentes de las microvellosidades de las células epiteliales y dos de estas (Sucrasa y Maltasa) se han identificado como partículas de 60 A adheridas a la superficie externa de las microvellosidades. Todas las disacaridasas se han podido detectar en las microvellosidades e incluso no solo están presentes estas, sino que además se identifican al grupo de enzimas denominadas fosfomonoesterasas.

Los oligosacáridos son hidrolizados al ponerse en contacto con las microvellosidades y los productos de esta hidrólisis pueden ser absorbidos o regresados al contenido intraluminal.

Las moléculas de glucosa y galactosa son recogidas por un sistema de transporte activo que se encuentra localizado en la membrana celular cerca de la enzima hidrolítica y así las dos hexosas son acumuladas en el interior de la célula antes de ser excretadas a la sangre portal. Este sistema de transporte activo parece ser sodio dependiente. La fructosa, que no es transportada activamente se absorbe con mayor velocidad. En el humano el ritmo de hidrólisis es mayor que el de absorción de la glucosa y esta se absorbe 3 a 6 veces más rápidamente que la fructosa. El resultado es que cantidades variables de glucosa y mucho mayores de fructosa se encuentran en forma transitoria en el contenido intraluminal durante la digestión de la sacarosa. La maltosa es hidrolizada tan rápidamente como la sacarosa, pero la lactosa se fragmenta solo a la mitad de esta velocidad.

PAPEL DEL SODIO EN EL TRANSPORTE DE GLUCOSA:

Independientemente de la ausencia de una definición clara del papel que tiene el sodio en el transporte de glucosa, está establecido que la presencia de este ión hace que la membrana de la célula epitelial intestinal sea más permeable a la glucosa. El grado de dependencia de esta azúcar por el sodio para poder ser absorbida está aun en discusión dado que los reportes de estudios *in vitro* e *in vivo* difieren

significativamente (78). Probablemente esta dependencia de la glucosa sea un fenómeno privativo de los estudios *in vitro* como consecuencia de la ruptura celular. Probablemente al sodio no se le requiera en un medio externo (líquido intraluminal) ya que se encuentran presente en las secreciones de la mucosa y forma parte de la capa que cubre a las microvellosidades y la cual se encuentra entre el líquido intraluminal y la membrana celular (79). Este evento es un punto en discusión. Se ha demostrado que si se infunde en líquido que previamente ha sido depletado de sodio y además se logra desplazar totalmente la presencia de este ión en la superficie de la mucosa, la glucosa continúa siendo absorbida en forma activa y en gran medida independientemente de la concentración de este ión.

Los experimentos *in vitro* que han demostrado la relación que existe entre el sodio y el transporte de glucosa, indican que esta relación parece ser una reacción de equidad; el sodio y la glucosa entran en la célula en una proporción molecular de 1 : 1 en donde el papel del ión es el de crear un complejo ternario constituido por el ión, el transportador y la glucosa para poder atravesar la membrana celular.

Los reportes de estudios *in vitro* en relación con la importancia del sodio en el transporte de la glucosa no han podi

do ser extrapolados a estudios *in vivo* , además el hecho de que el transporte de sodio es independiente del de la azúcar tampoco se ha podido establecer. Los estudios *in vivo* de - muestran claramente que el transporte de sodio es dependiente en cierto grado de la presencia de glucosa (80).

Independientemente de la explicación final a este fenómeno, - está claro que tanto el sodio como la glucosa atraviesan juntos la membrana de la microvellosidad y que posteriormente - el primero es expulsado al contenido intraluminal por las zonas laterales de la membrana.

SISTEMA DE TRANSPORTE POR DISACARIDASAS:

La idea de un sistema de transporte dependiente de las disacaridasas ha sido recientemente emitido (81). El concepto - está basado en la observación de que el transporte de la D-glucosa se incrementa sobre su máximo teórico cuando al medio donde se encuentra este monosacárido se le agregan disacáridos y todo el complejo se pone en contacto con la superficie mucosa intestinal. Los disacáridos han demostrado ser inhibidores de aquellos monosacáridos que compiten con la - glucosa para su absorción. Estos competidores están representados por la galactosa y el beta metilglucosido. Concomi - tantemente se ha probado que existen otros componentes en el

transporte de glucosa que son independientes del sistema monosacáridos-sodio dependientes y que estos componentes pertenecen al sistema de disacaridasas que también es sodio dependiente. Se piensa que las disacaridasas puedan servir como mediadores en el transporte de la glucosa y un buen punto de apoyo es el hecho de que la glucosa proveniente del disacárido sacarosa sea más fácilmente transportada que si se encontrara en su forma libre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LA BIOPSIA INTESTINAL

Generalidades:

La biopsia intestinal peroral fue por primera vez descrita - hace 25 años por Royer (82) y Shiner (83-84) los cuales in - trodujeron instrumentos específicamente diseñados para obtener por succión muestras de tejido del intestino delgado. Es - tos instrumentos eran principalmente modificaciones del tubo para biopsias gástricas previamente diseñado y en forma inde - pendiente por Wood (85) y Tomenius (86). Posteriormente, se han reportado modificaciones a estos instrumentos sin que se haya abandonado el principio básico de los mismos. Corsby y Kugler (87) diseñaron un instrumento de mayor longitud y una gran flexibilidad que permitió por primera vez obtener muestras de tejido del yeyuno distal y también del ileon. Otro avance fue el advenimiento de un sistema hidráulico que fue descrito en forma independiente por Flick (88) y Baker (89) - y el cual permite tomar múltiples muestras a cualquier nivel del tubo digestivo con la ventaja de no tener que extraer el instrumento y además con gran rapidez y en forma automática. Con este diseño fue posible por primera vez obtener muestras en forma secuencial que permiten ver los cambios morfológi - cos en situaciones fisiológicas normales y anormales con lo cual se ha incrementado enormemente las investigaciones en -

este campo. Por otro lado también se ha descrito instrumentos y técnicas específicas para biopsiar a poblaciones pediátricas (90-91) a las cuales no me voy a referir.

Técnica:

La técnica utilizada para la biopsia intestinal por succión es simple y segura. Los diferentes instrumentos con los que actualmente se cuenta no difieren entre sí del tipo de técnica general excepto en el sistema hidráulico en donde las variantes a la misma dependen principalmente del manejo del aparato y no del paciente.

Como primer paso antes de hacer la biopsia, se deberá de practicar a todos los candidatos un tiempo de protrombina y un interrogatorio intensionado para descubrir evidencia de fenómenos hemorragiparos. Si existe alguna duda o el tiempo de protrombina es anormal, es necesario practicar exámenes completos de la coagulación. Los pacientes que pasan este examen son instruídos para que se abstengan de tomar medicamentos capaces de afectar la coagulación por lo menos 72 horas antes del procedimiento y agregar un ayuno total de 8 hrs. Con esta preparación se les da una explicación completa del procedimiento con el objeto de calmar al paciente y lograr una mejor cooperación. Se procede a anestesiar la hi

pofaringe con Spray de Xylocaina al 2 % hasta abatir lo más posible el reflejo nauseoso y ya logrado esto se da a tragar la sonda (Multipurpose Suction Biopsies Tube Type Quinton) - Fig. 4, en forma voluntaria y controlada hasta que han alcanzado a deglutir 20 cms de la misma. en este momento se coloca al paciente de pie frente a un fluoroscopio con el objeto de avanzar la sonda por la curvatura mayor del estómago hasta que el extremo distal se encuentre en la región prepilórica y entonces se le pide que se coloque en una camilla en decubito lateral derecho y aplicamos 20 mgs de Metoclorpramida intramuscular para facilitar el paso de la sonda a través del píloro bajo control fluoroscópico. Generalmente el efecto sobre la peristalsis gástrica se observa 5 minutos después de la aplicación de la Metoclorpramida y en ese momento se avanza la sonda para pasar al duodeno y llegar al ángulo de Treitz y pasar 5 cms más de este en donde tomamos las biopsias con el objeto de evitar confusión entre la zona de transición del duodeno y el yeyuno. La toma de la biopsia se realiza colocando un manómetro de presión negativa en el pivote de succión y se aspira con una jeringa de 50 cc. Fig. 5 El manómetro sirve para tener presiones negativas controladas de las cuales nosotros usamos entre 20 y 30 cc de agua con lo cual se obtienen muestras que incluyen Muscularis mucosa sin el defecto de extravasación de hematies en las vellosidades y la Lamina propia que se observa frecuentemen-

te cuando la presión utilizada excede a este rango. El objetivo de la presión negativa es lograr que la mucosa intestinal se invagine en los orificios de la cápsula y así al correr la cuchilla cilíndrica que se encuentra en el interior de la misma se obtengan dos fragmentos de la mucosa. Posteriormente se extrae todo el instrumento y se desconecta la cápsula en la cual se encuentran las biopsias. El manejo de las mismas requiere gran entrenamiento y destreza ya que se encuentran enrolladas sobre sí mismas por prolapso de la muscularis mucosa. Las vellosidades están orientadas hacia el exterior por lo que hay que colocarlas por medio de una aguja hipodérmica de insulina sobre el dedo índice previamente humedecido para evitar que la mucosa se adhiera a la piel lo cual condicionaría artificios en el momento de la interpretación. Para extender la muscularis mucosa es necesario identificarla por medio de una lente de aumento, y así con la punta de la aguja se inicia su extensión en forma centripeta hasta lograrlo completamente. A continuación se le coloca sobre papel filtro humedecido gracias a un movimiento de rotación del dedo índice sobre el mismo papel de tal forma que ya colocadas las vellosidades apunten hacia el observador y la muscularis mucosa se encuentre en contacto con el papel filtro. Todo el manejo de la biopsia debera hacerse con mínima presión sobre la misma y evitando tocar las vellosidades para que éstas se encuentren intactas en el momento

de su interpretación. "Después de que la biopsia está orientada correctamente se le deposita en líquido de Bouin por es pacio de 2 horas al cabo de las cuales el técnico en patología la procesa para cortarla y teñirla. El proceso de corte requiere de gran destreza ya que la cuchilla deberá seguir una dirección perpendicular a la muscularis y desde las vellosidades hacia la lamina propia ya que si se hace en sentido inverso las vellosidades pueden lesionarse por arrancamiento. El tipo de tinción que se utiliza en forma rutinaria incluye la Hematoxilina-Eosina y al P.A.S. y en caso de creerlo necesario se pueden utilizar otro tipo de tinciones.

En cuanto a la interpretación se refiere, ésta dependerá de la preparación y experiencia del patólogo, señalando que hay cinco situaciones en las cuales es imposible hacer una adecuada valoración:

1. Defecto en el manejo y orientación por parte del clínico.
2. Defecto en el procesamiento y corte por parte del técnico
3. Información inadecuada y/o incompleta por parte del clínico al patólogo.
4. Apreciación inadecuada por parte del patólogo en relación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a la histología normal.

5. Incapacidad del patólogo para apreciar la significación - clínica de su interpretación.

Complicaciones:

Las complicaciones de este procedimiento están representadas por la perforación (92), el hematoma (93), la infección (94) y la hemorragia. La frecuencia de las mismas es realmente - baja y como ejemplo se puede citar al grupo de Perera y - Rubin los cuales han practicado 4200 biopsias con sólo un ca so de hemorragia (95).

Clasificación:

La información que proporciona la biopsia intestinal en di - versos padecimientos puede ser clasificada en cuatro catego - rías (Tabla IV). El primer grupo está constituido por pade - cimientos en donde la biopsia tiene invariablemente valor - diagnóstico. El segundo grupo está compuesto por padecimien - tos donde la biopsia puede o no dar información diagnóstica específica. El tercer grupo es donde se encuentran los pade - cimientos que generalmente cursan con lesión de la mucosa in - testinal, pero ésta no es específica. Por último el grupo - de padecimientos donde la biopsia intestinal es normal.

TABLA IV

Grupo I: Alteraciones histológicas patognomónicas:

- a) Enfermedad de Whipple
- b) Abetalipoproteínemia
- c) Sprue colagenoso
- d) Linfoma
- e) Gastroenteritis eosinofílica
- f) Giardiasis
- g) Linfangiectasia
- h) Inmunodeficiencias

Grupo II: Enfermedades que pueden diagnosticarse por biopsia:

- a) Enfermedad de Crohn
- b) Síndrome de Zollinger-Ellison
- c) Acrodermatitis enteropática
- d) Amiloidosis
- e) Enfermedad granulomatosa crónica
- f) Enfermedad por almacenamiento de lípidos
- g) Enfermedad citomegálica de inclusión
- h) Histoplasmosis
- i) Capilariasis

Grupo III: Alteraciones histológicas idénticas:

- a) Sprue Celiaco
- b) Sprue tropical
- c) Gastroenteritis infecciosa
- d) Síndrome de estasis
- e) Desnutrición.

Grupo IV: Yeyuno normal:

- a) Pancreatitis
- b) Alcoholismo
- c) Cirrosis hepática
- d) Hepatitis
- e) Anemia por deficiencia de hierro
- f) Colitis ulcerosa
- g) Gastrectomía
- h) Cólera

INFORME DE 20 CASOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Objetivo:

Utilidad diagnóstica de la biopsia intestinal en pacientes con diarrea crónica con o sin datos clínicos o de gabinete de absorción intestinal deficiente.

Material y Métodos:

Se estudiaron 20 pacientes en el período comprendido entre marzo de 1979 y noviembre de 1980 los cuales se incluyeron en el protocolo.

Dichos pacientes tenían como síntoma principal diarrea crónica sin diagnóstico establecido.

El grupo estuvo integrado por 9 hombres con edad mínima de 20 años y máxima de 82 con una media de 48 años. Las 11 mujeres que completaban el grupo tenían una edad mínima de 23 años con máxima de 64 y una media de 39 años.

Todos los pacientes padecían de diarrea crónica con duración mínima de 4 meses y máxima de 23 años con una media de 3.6

años. A todos los pacientes se les practicaron exámenes de laboratorio y gabinete los cuales incluían:

Biometría hemática; glucosa, úrea y creatinina séricas, tiempos de protrombina, electroforesis de proteínas séricas, colesterol sérico, absorción de D-Xylosa, coprocultivo, copro - parasitoscópicos en serie de 3 y Serie esófago-gastro-duode - nal con tránsito intestinal.

La cuantificación de grasa fecal, vitamina B₁₂ (Schilling), ácido fólico sérico. Colon por enema y colecistografía oral, sólo se practicó en la mitad de los pacientes. Estos pacientes mostraban anemia megaloblastica, datos clínicos de esteatorrea sintomatología colonica y antecedentes compatibles con patología vesicular.

Posteriormente a estas pruebas, se les tomó biopsia intestinal según la técnica de Rubin y Perera (95-96) previamente descrita. El instrumento utilizado fue el Miltipurpose suction biopsy tube tipo Quinton con cápsula de doble orificio.

Todos los pacientes recibieron 20 mgs de Metoclorpramida por vía intramuscular para facilitar el paso de la sonda por el píloro.

Las biopsias obtenidas se fijaron en líquido de Bouin por es
pacio de 2 hrs. para posteriormente procesarlas y todas las
interpretaciones fueron hechas por el mismo patólogo. En to
dos los casos se utilizó tinción de Hematoxilina-Eosina y so
lo en la tercera parte de los casos fue necesaria la tinción
de PAS. En 1 caso se practicó inmunofluorescencia porque se
sospechaba inmunodeficiencia selectiva en base a una IgA sé-
rica anormal.

Se practicaron biopsias de control post-tratamiento en los -
casos en los que se considerara necesario y que corresponde
ron a todos los enfermos con Sprue y 1 paciente con desnutri
ción.

La interpretación de la biopsia se clasificó conforme a la -
Tabla IV previamente descrita.

Resultados:

Los datos clínicos, resultados de laboratorio y gabinete se
muestran en las Tablas V y VI.

Se obtuvieron 27 biopsias yeyunales en los 20 pacientes. El
tamaño de los fragmentos varió de 0.2 cms. a 0.5 cms. El -
tiempo utilizado para la toma de la biopsia varió de 20' a -

90' con una media de 27'. No tuvimos complicaciones medias ni inmediatas, y en 18 pacientes la biopsia fue tomada en el primer intento, solo en 2 hubo necesidad de practicar un segundo intento el cual resultó exitoso.

Se encontraron en la interpretación 9 biopsias anormales y el resto dentro de la normalidad y en 7 biopsias de control post-tratamiento se observó mejoría significativa. En la Tabla VII se muestran los diagnósticos finales de los pacientes con biopsias anormales y en la Tabla VIII los diagnósticos finales de los pacientes con biopsias normales.

Biopsias anormales:

Como se puede observar en la Tabla VII que agrupa al 45 % de los pacientes, las biopsias obtenidas mostraron alteraciones inespecíficas según la clasificación de la Tabla IV en el 35 % de los casos que corresponden a 6 pacientes con Sprue (1 tropical y 5 no tropicales) y a 1 paciente con desnutrición primaria.

En el 10 % restante la biopsia mostró alteraciones específicas que correspondieron a una paciente con deficiencia selectiva de IgA en la cual se le practicó inmunofluorescencia de la mucosa yeyunal y otra paciente con linfangiectasia intes-

tinal en donde por el cuadro clínico, tiempo de evolución y hallazgos en una linfografía se le catalogó como del tipo congénito.

En el grupo de pacientes con Sprue se encontró cierta uniformidad en las anomalías de laboratorio y gabinete. En el 100 % de ellos se detectó colesterol sérico bajo que varió de 80 a 148 mgs/ml con una media de 104 mgs/100 ml. La curva de absorción a la D-Xylosa fue plana con cifras que variaron de 0.6 a 4.4 gms en orina de 5 hrs con una media de 1.90 gms. En relación a los estudios de gabinete, todos los pacientes de este grupo mostraban tránsitos intestinales anormales con cambios que variaron desde la flucolación solamente hasta el edema de la mucosa.

Otro dato frecuente fue la hipoproteïnemia que se encontró en el 83 % a expensas de hipoalbuminemia con cifras que variaron de 2.8 a 3.3 gms/100 ml con una media de 3.02.

En la mitad de los casos se detectó anemia megaloblástica, esteatorrea y cifras de vitamina B₁₂ y ácido fólico por debajo de lo normal.

La paciente con deficiencia selectiva de IgA era portadora -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de un Lupus eritematoso sistémico de 1 año de evolución y sus exámenes de laboratorio y gabinete mostraron leucopenia mínima con diferencial normal, una IgA sérica de 50 mgs/dl, colesterol sérico normal, D-Xylosa normal con excreción de 5 gms en orina de 5 hrs. No había esteatorrea. La vitamina B₁₂ y el ácido fólico eran normales. Los coproparasitoscópicos fueron negativos y una aspiración de contenido duodenal para examen microscópico no mostró evidencia de Giardia Lamblia. El tránsito intestinal mostraba patrón nodular quizá secundario a hiperplasia nodular linfoide y en la biopsia intestinal con inmunofluorescencia se observaron numerosas células plasmáticas en la lámina propia que contenían IgM en su citoplasma con menor cantidad de IgG. El C3 y la IgA se encontraban ausentes. Las vellosidades se encontraban con su arquitectura conservada y no se observaron Giardias Lamblias. Con estos hallazgos se integró el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA y se procedió a aumentar la dosis de prednisona la cual llevaba varios meses tomándola. Con este aumento del esteroide se observó una evolución clínica favorable disminuyendo la diarrea.

En cuanto a la paciente con linfangiectasia, fue posible documentar un cuadro típico de enteropatía perdedora de proteínas. La exploración física mostraba edema masivo de extremidades y ascitis. En el laboratorio se documentó una

biometria hemática con cuenta diferencial normal. Las proteínas totales en 3.8 mgs/100 ml con albúmina de 2.07 y Globulina de 1.7 gms. El colesterol sérico fue normal. El tránsito intestinal fue típico de linfangiectasia intestinal y la biopsia corroboró la imagen radiológica.

El diagnóstico de tipo congénito se basó en el hecho de que la paciente tenía patología linfática en diferentes territorios desde su infancia.

Se instituyó tratamiento a base de albúmina humana por vía intravenosa, dieta elemental (Vivonex), diuréticos y prednisona con lo cual mejoraron los niveles de albúmina sérica y casi desapareció el edema de extremidades y la ascitis.

Biopsias normales:

En la Tabla VIII que corresponde a los diagnósticos finales de los pacientes con biopsias intestinales normales se puede observar que estan enlistadas tres entidades patológicas que cursan con anormalidades en la mucosa y que sin embargo no se detectaron no se demostraron por este medio.

Los pacientes con giardiasis no mostraron anormalidades en sus exámenes de laboratorio incluyendo coproparasitoscópicos

negativos, curvas de D-Xylosa con excreciones urinarias por arriba de 4.5 gms en orina de 5 hrs y grasas fecales normales.

El diagnóstico final se obtuvo por examen microscópico de los aspirados del contenido duodenal en donde se pudo observar al parásito.

En estos pacientes se instituyó terapia a base de Metronidazol con lo cual la diarrea desapareció y se logró curación.

En relación al caso de tuberculosis intestinal, el paciente no tenía alteraciones en su teleradiografía de tórax, la búsqueda de BAAR en expectoración, jugo gástrico, orina y heces fueron negativos y sólo en el tránsito intestinal se encontró patología del tipo de edema y patrón nodular en territorio del ileon principalmente terminal.

El diagnóstico final se logró por medio de la peritoneoscopia por medio de la cual se obtuvo biopsia del mesenterio y de un ganglio linfático y en estos tejidos se demostró el granuloma fímico. Se instituyó tratamiento específico y el paciente actualmente se encuentra sin diarrea y en mejores condiciones generales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En cuanto al caso de enteritis granulomatosa inespecífica se contaba con el antecedente de diarrea de 8 meses de evolución sin datos de desnutrición ni carencias específicas de nutrientes. Los exámenes de laboratorio incluyendo D-Xylosa, grasas en heces, vitamina B₁₂ y ácido fólico fueron todos normales. La electroforesis de proteínas mostró elevación de la IgG a 2500 mgs/100 ml con IgA e IgM normales. El tránsito intestinal mostraba floculación del medio de contraste con edema de la mucosa que se extendía desde el yeyuno hasta el ileon. En el ileon terminal existía patrón nodular sin poder identificar en todo el intestino zonas de estenosis o fístulas. La angiografía selectiva de tronco celiaco y mesentéricas mostró anomalías vasculares inespecíficas en el ileon.

En base al cuadro clínico, la IgG elevada, el patrón nodular en el tránsito intestinal y las alteraciones angiográficas se decidió practicarle laparotomía exploradora con lo cual se estableció el diagnóstico final corroborado por biopsias tomadas en el acto quirúrgico.

Actualmente el paciente se encuentra bajo régimen terapéutico a base de Prednisona y Azulfidina y su evolución hasta este momento ha sido satisfactoria sin presentar nuevos cua -

dros de diarrea.

En el resto de los pacientes que corresponde a seis sujetos con trastornos funcionales y a 1 sujeto con deficiencia de hierro la biopsia fue normal porque en estas entidades no está afectada la mucosa intestinal.

Discusión:

Desde hace 25 años con el desarrollo de instrumentos y técnicas para obtener biopsias del intestino, este método ha logrado ocupar un sitio importante en el diagnóstico de pacientes que cursan con absorción intestinal deficiente (96). Solo con la biopsia el médico puede incluir o excluir ciertos padecimientos difusos de la mucosa intestinal que condicionan trastornos en la absorción intestinal.

Durante estos 25 años de investigación, la biopsia intestinal se ha situado en forma paralela con el estudio de absorción intestinal deficiente y poco interés se ha mostrado en la utilidad diagnóstica de este método en el estudio de la diarrea crónica que cursa o no con trastornos de la absorción, por lo que esta falta de interés me motivó a desarrollar el trabajo en discusión para poder valorar a este método en un problema ciertamente frecuente al que nos enfrenta-

mos diariamente los internistas y gastroenterólogos.

El trabajo aquí presentado no posee significación estadística suficiente dada la exiguidad de las cifras valoradas. Proporciona una imagen más bien cuantitativa de la patología responsable de la diarrea crónica que presentaron nuestro grupo estudiado.

Como se puede observar por el reporte de resultados, el grupo protocolizado estaba constituido por sujetos portadores de un problema crónico que había condicionado múltiples consultas médicas y por ende, múltiples tratamientos sintomáticos sin que éstos hubiesen solucionado su padecimiento.

La biopsia intestinal resultó ser útil en todos ellos ya sea proporcionando datos patognomónicos, sugestivos de o con datos no específicos pero que daban la pauta para justificar pruebas terapéuticas (como en los casos de Sprue) o bien biopsias normales que descartaban la presencia de patología difusa de la mucosa intestinal.

El orden de esta discusión se inicia con el análisis de las biopsias anormales, posteriormente con las biopsias normales y finalmente se hace mención de las posibles causas que ex -

pliquen la presencia de falsas negativas con este método.

Biopsias anormales:

Estas biopsias anormales agrupan a 6 pacientes con Sprue y 3 pacientes con diferentes patologías: Linfangiectasia, inmunodeficiencia selectiva de IgA y desnutrición. Con estas cifras encontramos que en las biopsias anormales la patología más frecuente resultó ser el Sprue lo cual concuerda con reportes previos (83-97-98).

Si bien es cierto que las alteraciones histológicas observadas en este padecimiento no son específicas del mismo ya que existen otras entidades patológicas que pueden condicionar cambios semejantes (ver Tabla IV), también es cierto que estas alteraciones son muy sugestivas y que por frecuencia de las mismas es necesario investigar este padecimiento como primera opción diagnóstica. En estos pacientes después de ver los cambios histológicos instituímos una prueba terapéutica consistente en dieta pobre en gluten con lo cual se observó una dramática mejoría clínica y sus biopsias post-tratamiento también mostraron mejoría aunque no se encontraban totalmente normales. Estos hechos ya se han reportado ampliamente por otros autores (98).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El paciente con desnutrición primaria mostraba cambios histológicos muy parecidos a los observados en el Sprue solo que en los exámenes de laboratorio como la D-Xylosa y el transito intestinal fueron normales lo cual no se observó en nuestros pacientes con Sprue ya que como se mencionó en los resultados todos estos pacientes tenían anomalías en estos estudios. Además contaba con el antecedente de mínima ingesta dietética. En este paciente se le administró dieta hipercalórica e hiperprotéica con lo cual su diarrea desapareció paulatinamente y una biopsia de control post-tratamiento mostró reducción importante de la atrofia de las vellosidades.

En este grupo con biopsias anormales observamos cambios patognomónicos en la mujer con Inmunodeficiencia selectiva de IgA los cuales consistieron en presencia de células plasmáticas en la lámina propia con gran contenido de IgG e IgM pero sin IgA. La arquitectura de las vellosidades era normal. Estos cambios han sido ampliamente estudiados(100). Por otro lado, se ha reportado una asociación frecuente entre este tipo de inmunodeficiencias y la presencia de Giardia Lamblia (101) lo cual no se reprodujo en nuestro estudio ya que en este caso no encontramos vestigios de Giardia en el aspirado duodenal o en las heces.

En cuanto a la linfangiectasia intestinal no la menciono co-

mo hallazgo patognomónico ya que el hecho de encontrar dilataciones linfáticas en la mucosa no nos aclara el origen de las mismas, sólo establece el diagnóstico sindromático de linfangiectasia intestinal. Algunos autores consideran este cambio como patognomónico (95) con lo cual no estoy de acuerdo, ya que si la causa de la linfangiectasia no se ha podido establecer es necesario hacer toda una rutina diagnóstica hasta llegar al origen de la misma que generalmente resulta ser de tipo congénito (102-103) pero esto no se logra aclarar hasta tener una linfografía (104) o bien tener otras causas (105-106).

Biopsias normales:

En el 55 % de nuestros pacientes la biopsia resultó ser normal como se puede observar en la Tabla VIII en donde se enlistan los diagnósticos finales de estos padecimientos, existen tres padecimientos que cursan con alteraciones de la mucosa intestinal los cuales corresponden a dos pacientes con Giardiasis, un paciente con TB intestinal y uno más con enteritis granulomatosa inespecífica.

Giardiasis: Este parásito se le ha reconocido como un elemento frecuentemente responsable en el desarrollo de diarrea y se sabe que generalmente se le encuentra en el yeyuno pro-

ximal en donde puede localizarse en la luz intestinal o bien llegar a invadir la mucosa. Cuando se encuentra en la luz intestinal su sitio predilecto es el espacio intervalloso donde se adhiere al moco.

En el trabajo de Rubin, Perera y Weinstein (95) estos autores mencionan que la observación del parásito en la biopsia intestinal es diagnóstico de esta entidad, lo que no mencionan es el hecho de que la frecuencia en la que se observa el parásito es muy baja y de ahí que existen mejores métodos para el diagnóstico de esta entidad como son el examen microscópico del aspirado duodenal (107-108). Por otro lado cuando la Giardia no ha invadido la mucosa y el cuadro es leve, la mucosa intestinal puede ser totalmente normal, por el contrario, cuando se trata de invasión la mucosa puede estar severamente alterada (109).

En nuestro trabajo sucedió la primera situación: los pacientes no estaban invadidos y la mucosa fue normal y el diagnóstico final se hizo con el examen del aspirado duodenal.

Tuberculosis intestinal:

Patología ampliamente conocida en nuestro medio de la cual -

no voy a profundizar y solo mencionaré que afecta a la mucosa intestinal en forma segmentaria y preferentemente a las porciones distales del intestino delgado.

En nuestro paciente con este padecimiento la biopsia fue normal por dos razones:

Primero: Fue tomado del yeyuno proximal (raramente afectado).

Segundo: Se utilizó cápsula de dos orificios y solo se tomaron dos biopsias.

Se sospechó el diagnóstico de TB intestinal por el tránsito intestinal ya que aunque no era típico del padecimiento mostraba cambios en el ileon terminal compatibles con esta entidad.

En primer lugar cuando se sospechan lesiones segmentarias de la mucosa intestinal, se recomienda utilizar una cápsula de cuatro orificios y hacer dos intentos para obtener ocho especímenes de biopsia con lo cual las falsas negativas se reducen considerablemente (95).

En segundo lugar, cuando la lesión se encuentra en el ileon

distal es necesario utilizar sondas de longitud apropiada para alcanzar la lesión.

Nosotros no seguimos estos lineamientos porque en el momento actual no contamos con cápsulas de este tipo ni sondas de esta longitud. Quizá el presente estudio justifique adquirir estos instrumentos.

Finalmente, dado que la biopsia fue normal pero continuamos sospechando esta patología, se decidió hacer peritoneoscopia con lo cual se logró establecer el diagnóstico de certeza.

Enteritis granulomatosa inespecífica.- Lo mencionado para el caso anterior es válida para el presente y no considero necesario ahondar más en este tema.

Vale la pena señalar que lo incidioso del padecimiento, sobre todo en etapas iniciales del mismo y la ausencia de datos orientadores en el laboratorio (solo IgG elevada) hicieron difícil el diagnóstico de este caso. El tránsito intestinal ciertamente mostró patrón nodular en el ileon terminal y edema que se extendía desde el yeyuno hasta la válvula ileocecal, sin embargo, no había zonas de estenosis o fistulas que orientaran más al padecimiento. Por esta razón se -

decidió practicar arteriografía selectiva de tronco celiaco y mesentericas, la cual dió más luz al diagnóstico final y se decidió la laparotomía exploradora que resultó diagnóstica.

En los siete pacientes restantes donde la biopsia intestinal fue normal no se pudo documentar ni por laboratorio o exámenes de gabinete algún padecimiento de tipo orgánico. Todos estos pacientes se les diagnosticó como portadores de trastornos funcionales del aparato digestivo por exclusión.

En estos casos la biopsia tuvo importancia ya que al no encontrar anormalidades descartó la presencia de padecimientos difusos de la mucosa intestinal y en menor grado a los padecimientos que condicionan alteraciones segmentarias.

En estos casos se utilizó tratamiento médico sintomático que incluyó en la mayoría de los casos ansiolíticos dado que se detectó fondo psiconeurótico. La evolución hasta el momento actual ha sido satisfactoria, aunque no podemos asegurar que en un futuro no presenten exacerbación de su diarrea.

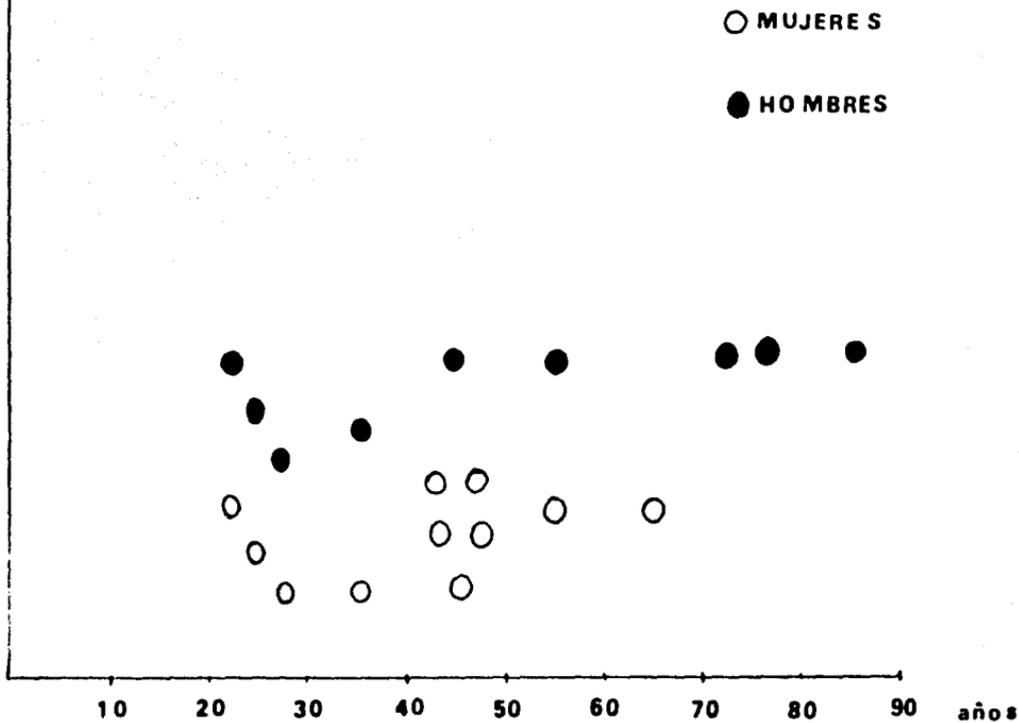
CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo la biopsia intestinal mostró alteraciones en la mucosa intestinal en el 45 % de los casos estudiados. En el 10 % cambios patognomonicos y en el 35 % restante las alteraciones histológicas fueron - muy sugestivas de enfermedad celiaca.
2. En nuestra serie sólo el 35 % de los pacientes con - diarrea crónica mostraban absorción intestinal diferente.
3. Las falsas negativas aquí observadas son secundarias a errores técnicos en la toma de la biopsia, cápsula inadecuada y sondas de longitud inapropiada.
4. En todos los pacientes la biopsia intestinal contribuyó al diagnóstico final ya sea demostrando patología o bien descartándola.

T A B L A IIICOMPOSICION QUIMICA DEL QUILOMICRON

| <u>Composicion Quimica</u> | <u>-%_en relacion a peso.</u> <u>Humano</u> |
|----------------------------|--|
| TRIGLICERIDOS | 91 |
| FOSFOLIPIDOS | 7.5 |
| COLESTEROL | 1.6 |
| PROTEINA | 1.3 |

TABLA V



64

T A B L A V I

| | DX | Ag | Hie | PCM | colestero | albumina | phosforina | B 12 | ácido fólico | D XYLOSA | GRASA FECAL | I9A | I9G | I9M | COPRO CULTIVO | TRANS. INTEST. |
|----|-------------------|----|-----|-----|-----------|----------|------------|------|-----------------|-------------|----------------|-----|-----|-----|------------------|-------------------|
| 1 | SPRUE | B | B | A | B | B | N | B | B | B | A | N | N | N | N | AN |
| 2 | ' ' | B | B | A | B | B | N | B | B | B | A | N | N | N | N | AN |
| 3 | ' ' | B | B | A | B | B | N | B | B | B | A | N | N | N | N | AN |
| 4 | ' ' | N | N | N | B | B | N | N | N | B | N | N | N | N | N | AN |
| 5 | ' ' | N | N | N | B | B | N | N | N | B | N | N | N | N | N | AN |
| 6 | ' ' | N | N | N | B | N | N | N | N | B | N | N | N | N | N | AN |
| 7 | DES- NUTRICION | N | N | N | N | B | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 8 | TRAST. FUNC. | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 9 | ' ' | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 10 | ' ' | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 11 | ' ' | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 12 | ' ' | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 13 | ' ' | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 14 | TO INTEST. | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | AN |
| 15 | E.G.I. | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | A | N | N | AN |
| 16 | DEF. HIERRO | B | B | B | N | N | N | B | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 17 | DEF. I9A | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | B | N | N | N | N |
| 18 | LINFAN. | N | N | N | N | B | N | - | - | - | - | N | N | N | N | AN |
| 19 | GIARDIA | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | AN |
| 20 | ' ' | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | AN |

N-NORMAL

A-ALTO

B-BAJO

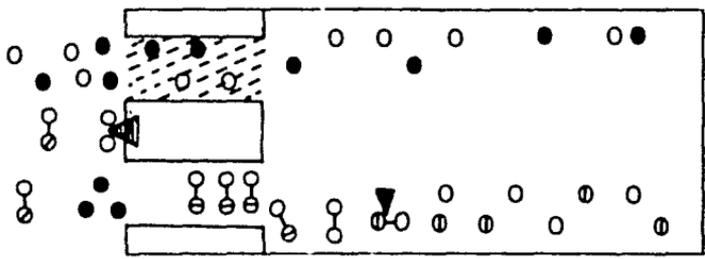
AN ANORMAL

65

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F I G U R A 1

LUZ MEMBRANA CITOPLASMA SANGRE PORTAL



AMINOACIDOS ○ ● ⊕



TRANSPORTE DE AMINOACIDOS

AMINOPEPTIDASA ▸



TRANSPORTE DE PEPTIDOS

66

T A B L A VIIBIOPSIAS ANORMALES CON DIAGNOSTICOS FINALES

| | |
|-----------------------|-------------|
| SPRUE NO TROPICAL | 5 PACIENTES |
| SPRUE TROPICAL | 1 PACIENTE |
| INMUNODEFICIENCIA IgA | 1 PACIENTE |
| LINFANGIECTASIA | 1 PACIENTE |
| DESNUTRICION | 1 PACIENTE |

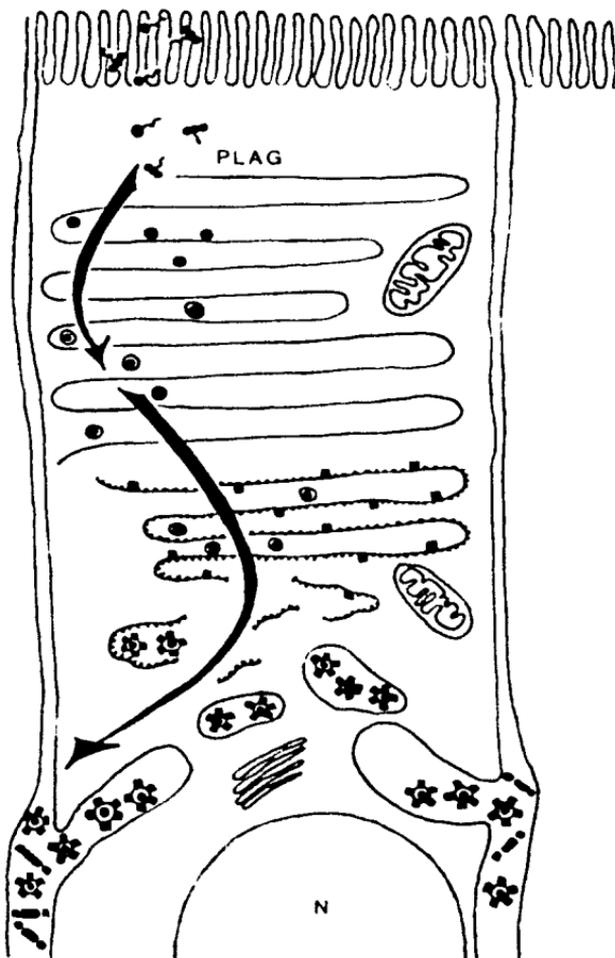
T A B L A VIIIBIOPSIAS NORMALES CON DIAGNOSTICOS FINALES

| | |
|---|-------------|
| TRASTORNOS FUNCIONALES | 6 PACIENTES |
| GIARDIASIS | 2 PACIENTES |
| TUBERCULOSIS INTESTINAL | 1 PACIENTE |
| ENTERITIS GRANULOMATOSA INESPECIFICA | 1 PACIENTE |
| DEFICIENCIA DE HIERRO | 1 PACIENTE |

FIGURA 3

Formacion Micelar

- ▲ Sales Biliares
- Acidos Grasos
- ~B Monogliceridos



REL resintesis de Trigliceridos (●)

Refosforilacion (○)

RER sintesis de Apoproteinas (■)

Ap. Golgi: almacen

Exocitosis

PLAG

N

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA (PROTEINAS)

1. Freeman HJ, Kim YS: Ann. Rev. Med. 29: 99, 1978.
2. Sleisenger MH, Kim YS: N. Eng. J. Med. 300: 659, 1979.
3. Hellier MD, Hodsworth CD: In Intestinal Absorption in man. (McColl, Sladen, Ed.) London Academic Press, 1975.
4. Matthews DM: J. Clin. Pathol. 24: Suppl. Roy. Coll. Pathol. 5: 29, 1971.
5. Ford, JE: In Peptide transport and protein nutrition - (Mathews and Payne, ed.) Amsterdam: North Holland, 1975.
6. Neurath, H., Walsh KA: Proc. Natl, Aca. Sci. 73: 3825, 1976.
7. Rudick J, Javowitz HD: In Gastroenterology (Bockus HL ed.) Philadelphia: Saunders, 1974.
8. Piper DW, Fenton B.: Gut 6: 506, 1965.
9. Meyer JH, Kelly GA: Am. J. Physiol. 231: 682, 1977.
10. Samloff IM: Gastroenterology 60: 586, 1971.
11. Walsh JH, Grossman MI: N. Eng. J. Med. 292: 1324, 1975.
12. Rayford PL, Miller TA, Thompson JC: N. Eng. J. Med. - 194: 1093, 1976.

13. Cooke AR: Gastroenterology 68: 804, 1975.
14. Cooke AR, Moviang J: Gastroenterology 62: 528, 1972.
15. Stephens JR, Cooke AR: Clin. Res. 22: 606A (Abst), - 1974.
16. Fischer R, Cohen S.: Gastroenterology 64: 67, 1973.
17. Davenport HW: In Physiology of the digestiv tract. - Chicago: Yerbook 1971.
18. Albanese AP, Orto LA: In Modern nutrition in health - and disease (Goodhart ME ed.) Philadelphia: Lea and Febiger 1973.
19. Curtis KJ, Gaimer HD, Kim YS: Gastroenterology 74: - 1271, 1978.
20. Curtis KJ, Kim YS: Gastroenterology 68: 1071, 1975.
21. Gotze H, Adelson JB: Gut 13: 471, 1972.
22. Keil B.: In the enzymes (Boyer PD ed.) New York: - Academic. 1971.
23. Maroux S, Baratti J., Desneulle PJ: J. Biol. Chem. - 246: 5031, 1971.
24. Neurath H, Dixon GH: Fed. Proc. 16: 791, 1957.
25. Hadorn B.: Med. Clin. North Am. 58: 1319, 1974.
26. Chen ML, Rogers QL, Harper AE.: J. Nut. 76: 235, 1962.

27. Nixon SE, Mawer GE: Br. J. Nut. 24: 241, 1970.
28. Adibi SA, Mercer DW: J. Clin. Invest. 52: 1586, 1973.
29. Matthews DM, Adibi SA.: Gastroenterology 71: 151, -
1976.
30. Lev R, Orlic D.: Gastroenterology 65: 60, 1973.
31. Walker WA, Isselbacher KJ.: Gastroenterology 67: 531,
1974.
32. Rothberg RM: J. Pediatr. 75: 391, 1969.
33. Lippard VW, Schloss OM, Johnson PA.: Am. J. Dis. Child
51: 562, 1936.
34. Stanfield JP: Acta Paediatr. Scand. 48: 85, 1959.
35. Cornell R, Walker WA, Isselbacher KJ.: Lab. Invest. -
25: 42, 1971.
36. Korenblat RE, Rothberg RM, Minden P: J. Allergy 41: -
226, 1968.
37. Kim YS, Kim YW, Sleisenger MI: Biochem. Biophys. Acta
370: 283, 1974.
38. Kim YS, Birtwhistle W, Kim YW: J. Clin. Invest. 51: -
1419, 1972.
39. Kim YS, Kim YW, Sleisenger MI.: Biochem. Biophys. Acta
370: 283, 1974.
40. Peters TJ: Biochem. J. 120: 195, 1970.

41. Chung YC, Silk DB, Kim YS: Clin. Res. 24: 282A, 1976.
42. Silk DBA, Dawson AM: International Review of Physiology. Gastrointestinal Physiology III, Vol. 19 (Crane RK ed.) Baltimore, University Park Press, 1979.
43. Chung YC, Freeman HJ, Morita A.: Gastroenterology 74: 1019, 1978.
44. Adibi SA, Morse EL, Masilamani SS.: J. Clin. Invest. - 56: 1355, 1975.
45. Schedl HP, Pierce CE, Rider A.: J. Clin. Invest. 47: 417, 1968.
46. Adibi SA.: J. Clin. Invest. 50: 2266, 1971.
47. Adibi SA, Gray SJ.: Gastroenterology 52: 837, 1967.
48. Kim YS, Nicholson JA.: Med. Clin. North Am. 58: 1397 1974.
49. Matthews DM, Adibi SA.: Gastroenterology 71: 151, 1976.
50. Matthews DM.: Physiol. Rev. 55: 537, 1975.
51. Silk DB, Webb JP, Lane AE.: Gut 15: 444, 1974.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA (GRASAS)

52. Schanheyder F, Volqvartz K.: Acta Physiol. Scand. 11: 349, 1946.
53. Clark SB, Brause B, Hott, PR.: Gastroenterology 56: 214, 1969.
54. Helander HF, Olivererana T.: Gastroenterology 59: 22, 1970.
55. Hofmann AF.: Gastroenterology 48: 484, 1965.
56. Borgstrom B.: J. Lipid Res. 16: 411, 1975.
57. Hofmann AF.: In Stollerman (ed.) : Advances in Internal Medicine. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1976.
58. Borgstrom B.: J. Lipid Res. 16: 411, 1975.
59. Carey MC and Small DM.: Arch. Intern. Med. 130: 506, 1972.
60. Patton JS, Carey, MC." Science 204: 145, 1979.
61. Knoebel LK.: Am. J. Physiol. 223: 255, 1972.
62. Hogben CAM.: Gastroenterology 50: 51, 1966.
63. Greenberger NJ and Skillman TG.: N. Eng. J. Med. 280: 1045, 1969.
64. Borgstrom B.: Fat Digestion and Absorption . In Smyth

- (ed.) Biomembranes 4B. Plenum Press, London, New York 1974.
65. Ockner RK, Manning JA.: J. Clin. Invest. 58: 632, - 1976.
 66. Wilson FA, Dietschy JM.: J. Clin. Invest. 51: 3015, - 1972.
 67. Wilson FA, Sallee VL, Dietschy JM.: Science 174: 1031, 1971.
 68. Cardell RR Jr, Badenhausen S, Porter KP.: J. Cell - Biolog. 34: 125, 1967.
 69. Glickman RM, Perrotto JL, Kirsch K.: Gastroenterology 70: 347, 1976.
 70. Green PHR, Glickman RM, Sandeck CD.: J. Clin. Invest. 64: 233, 1979.
 71. Green PHR, Glickman RM, Riley JW.: Gastroenterology - 76: 1143, 1979.
 72. Weisgraber KH, Bersot TP, Mahley RW.: Biochem. Biophys Res. Comm. 85: 287, 1978.
 73. Gamesan D, Bradford RH, Alanponic P.: FEBS Lett. 15: - 105, 1971.
 74. Brown WY, Baginsky ML.: Biochem. Biophys Res. Comm. - 46: 375, 1972.
 75. Glickman RM, Green PHR, Lees RS.: Gastroenterology 76: 288, 1979.

BIBLIOGRAFIA (CARBOHIDRATOS)

76. Gray GM.: Carbohydrate digestion and absorption: Role of the small intestine. *New Eng. J. Med.* 292: 1225, - 1975.
77. Dahlquist A.: Specificity of the human intestinal - disaccharidases and implications for hereditary disaccharidase intolerance. *J. Clin. Invest.* 41: 463, 1962.
78. Olsen WA and Ingelfinger FJ.: The role of sodium in - intestinal glucose absorption in man. *J. Clin. Invest.* 47: 1133, 1968.
79. Dietschy JM, Sallee VL and Wilson FA.: Unstirred water layers and absorption across the intestinal mucosa. - *Gastroenterology* 61: 932, 1971.
80. Saltzman DA, Rector FC Jr. and Fordtran JS.: The role of intraluminal sodium in glucose absorption *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 51: 876, 1972.
81. Crane RK.: Intestinal absorption of glucose. In - Smyth DH (ed.): *Biomembranes 4A*. Plenum Press, London New York 1974. p. 541.
82. Royer M., Croxatto O, Biempica L, and Balcazar-Morrison AJ.: Biopsia duodenal por aspiración bajo control radioscópico. *Prensa Médica Argentina.* 42: 2515, 1955.
83. Shiner MD.: Duodenal biopsy. *Lancet* 1: 17, 1956.
84. Shiner M: Jejunal biopsy tube. *Lancet* 1: 85, 1956.
85. Wood IJ, Doig RK, Motteram R, and Hughes A.: Gastric biopsy; report on fifty-five biopsies using new flexible gastric biopsy tubes. *Lancet* 1: 18, 1949.

86. Tomenius J.: An instrument for gastro-biopsies. *Gastroenterology* 15: 498, 1950.
87. Crosby WH, and Kugler HW.: Intraluminal biopsy of the small intestine. *Am. J. Dig. Dis* 2: 236, 1957.
88. Flock AL, Quinton WE and Rubin CE.: A peroral hydraulic biopsy tube for multiple sampling at any level of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 40: 120, 1961.
89. Baker SJ, Hugher A.: Multiple-retrieving small-intestinal biopsy tube. *Lancet* 2: 686, 1960.
90. Kauder E. and Bayless TM.: Peroral intestinal biopsy in children: a technic. *Am. J. Dis. Child* 107: 582, 1964.
91. Lanzkowsky P, Wilson JF, and Lahey ME.: Technique for peroral small intestinal biopsy in children. *J. Pediat.* 63: 459, 1963.
92. Partin J, and Schubert W.: Precautionary note on the use of the intestinal biopsy capsule in infants and amaciated children. *New Engl. J. Med.* 274: 94, 1966.
93. Ahmed S., Patel R.: Intraluminal jejunal haematoma after peroral mucosal biopsy in a child with intestinal malrotation. *Arch. Dis. Child.* 46: 723, 1971.
94. Petty A., Wenger J.: Bacteremia following peroral biopsy of the small intestine. *Gastroenterology* 59: 140, 1970.
95. Perera Dr, Weinstein WM, and Rubin CE.: Small intestinal biopsy. Part II. *Human Pathol.* Vol. 6 No. 2: 157, 1975.

96. Rubin C.E.: Peroral biopsy of the small intestine: A review of its diagnostic usefulness. *Gastroenterology* 49 (6): 676, 1965.
97. Rubin C.E., Brandborg L.L., Phelps P.D., et al: Studies of Celiac disease I. The apparent identical lesion and specific nature of duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 37: 1-16, 1959.
98. Sakula J., and M. Shiner: Celiac disease with atrophy of the small intestine mucosa. *Lancet* 273: 876, 1957.
99. Weinstein W., Brown J., Parker F., et al : The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis. II Relationship of the small intestinal lesion to gluten. *Gastroenterology* 60:362, 1971.
100. Ament M., Ochs H., and Davis S.: Structure and function of the gastrointestinal tract in primary immunodeficiency syndromes: A study of 39 patients. *Medicine* 52: 227, 1973.
101. Ament M., and Rubin C.E.: Relation of giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes. *Gastroenterology* 62: 216, 1972
102. Rosen F.S., D.H. Smith, R. Earle Jr., C.A. Janeway, and D. Gitlin.: The etiology of hypoproteinemia in a patient with congenital chylous ascitis. *Pediatrics* 30: 696, 1962.
103. Nugent F.W., J.R. Ross, and L.M. Hurxthal.: Intestinal lymphangiectasia. *Gastroenterology* 47: 536, 1964.
104. Pomerantz M., and T.A. Waldmann.: Systemic lymphatic abnormalities associated with gastrointestinal protein loss secondary to intestinal lymphangiectasia. *Gastroenterology* 45: 703, 1979.
105. Eidelman S.E., and Rubin C.E.: Abdominal lymphoma presenting as malabsorption.
106. Bank S., and A. Timme.: Peroral intestinal biopsy: Analysis of results in 134 patients. *S. Afric. Med. J.* 38: 451, 1964.

107. Ament M.: Diagnosis and treatment of Giardiasis. J. Ped. 80: 633, 1972.
108. Kamath K., and Musugasu M.: A comparative study of four methods for detecting Giardia Lamblia in children with diarrheal disease and malabsorption. Gastroenterology 66: 16, 1974.
109. Brandborg L.L., Tankersley C.B., Gottlieb S., et al.: Histological demonstration of mucosal invasion by Giardia Lamblia in man. Gastroenterology 52: 143, 1967.