

ALGUNOS ASPECTOS DIGESTIVOS EN LA DESNUTRICION PRIMARIA*

DR. LUIS GUEVARA GONZÁLEZ**
DR. SALVADOR ZUBIRÁN**
DR. GUILLERMO SOBERÓN**

Las funciones primordiales de la célula depende de una nutrición adecuada; la desnutrición, por lo tanto, es capaz de producir alteraciones que primero se manifiestan a nivel celular y, más tarde, en los tejidos y órganos. Cuando esto sucede en los organismos superiores, aparecen los síntomas y signos de la desnutrición.

Para su correcta nutrición el organismo depende en forma importante del buen funcionamiento del tubo gastrointestinal, ya que normalmente todos los elementos nutritivos ingresan por esa vía.

Los trastornos del aparato digestivo determinan alteraciones importantes en la nutrición y, viceversa, la dieta insuficiente es capaz de producir cambios considerables en los órganos digestivos.

Las alteraciones digestivas debidas a la desnutrición crónica que afecta a una gran parte de la población rural de México, han sido objeto de numerosos estudios y publicaciones¹⁻³ que permiten asegurar la existencia de un déficit nutricional, fundamentalmente en el de los aminoácidos esenciales, metionina y triptofano que son los factores limitantes de la dieta.⁴

A través de un largo proceso de adaptación biológica desarrollado en el transcurso de los siglos, esta dieta ha conducido a un estado de desnutrición crónica "compensada"⁵⁻⁷ que no se manifiesta por los síntomas y signos de la desnutrición aguda, pero que afecta a la raza o a grupos de población en general, produciendo individuos pequeños y poco activos física y mentalmente, como si el propio

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado por el Dr. Luis Guevara González en la sesión del 10 de noviembre de 1965.

** Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

organismo quisiera adaptar su masa y su actividad al pequeño aporte alimenticio disponible.

En caso de que disminuya la ingestión de alimentos, o de que aumenten las demandas de los mismos, aparece la desnutrición aguda, con manifestaciones diversas y especialmente, con alteraciones en el aparato digestivo, siendo los órganos más afectados el intestino delgado y el hígado.

Las manifestaciones digestivas más comunmente observadas en la desnutrición, son las siguientes:

Anormalidades en la lengua: 86%

Diarrea: 80%

Dolor abdominal: 56%

Vómitos: 47%.

Meteorismo: 39%

Náusea: 29%

Tenesmo: 19%

Pirosis: 10%

El más importante de estos síntomas es la diarrea.

Por medio de estudios de la absorción intestinal mediante trioleína y ácido oléico marcados con I^{131} , d-xilosa, 4 , Fe^{59} , vitamina B_{12} marcada con Co^{60} y otros elementos, se ha podido demostrar que en los estados agudos de desnutrición primaria, se presenta un síndrome de absorción intestinal deficiente de grado variable y que tiene como sustrato anatómico alteraciones de la mucosa del intestino delgado, similares a las observadas en el esprue.³ (Fig. 1)

Los trastornos de la absorción intestinal en el ser humano desnutrido, han conducido a la realización de experimentos en animales de laboratorio tendientes a precisar los mecanismos de absorción de los aminoácidos esenciales para la nutrición humana.

En el Hospital de Enfermedades de la Nutrición hemos estudiado la absorción simultánea de 18 aminoácidos, bajo distintas condiciones experimentales, utilizando el analizador de aminoácidos de Moore y Stein.¹⁰

Primeramente se usó la técnica del asa intestinal invertida y más tarde se diseñó un sistema que permite que la mezcla por estudiar sea absorbida en una asa intestinal aislada, con circulación intacta que se deja en la cavidad abdominal del animal. Este último método proporciona información más fisiológica que el mencionado en primer término.

Las conclusiones obtenidas de estos estudios son las siguientes:

Primera: Los aminoácidos se absorben de acuerdo con una secuencia precisa.

Algunos, como la lisina y la metionina, atraviesan rápidamente la mucosa intestinal absorbiéndose completamente en 30 minutos.

Otros, como el triptófano y particularmente la arginina y el ácido aspártico, pasan más lentamente.

Segunda: La secuencia de absorción es muy similar a la de elución de los mistos aminoácidos observada en el sistema de separación cromatográfica utilizado.¹¹

Tercera: La velocidad de absorción de una mezcla de aminoácidos depende de la concentración relativa de cada uno de sus componentes.

Si la mezcla de aminoácidos semeja una proteína de alto valor biológico, como la albúmina de huevo, los aminoácidos se absorben rápidamente.

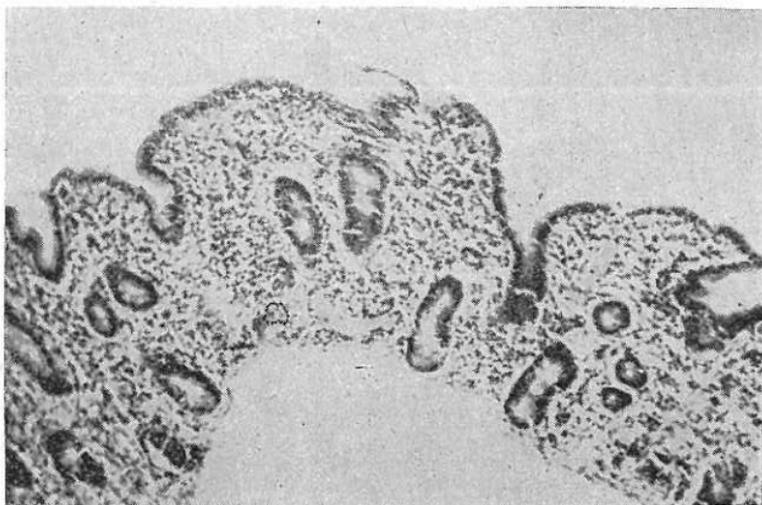


FIG. 1. Biopsia de mucosa intestinal en un caso de desnutrición primaria con síndrome de absorción intestinal deficiente.

Por el contrario, si la mezcla es similar a una proteína de bajo valor biológico, como la zeína, la velocidad de absorción es menor. Sin embargo, la secuencia de absorción de los aminoácidos permanece invariable. (Fig. 2)

Cuarta: La velocidad de absorción de un aminoácido de absorción lenta se retrasa aún más si se combina con uno de absorción más rápida, observándose que la absorción del primero se inicia hasta que el segundo ha sido completamente absorbido.

Las observaciones arriba mencionadas están de acuerdo con el concepto de que existe un proceso de competencia a nivel de la mucosa intestinal¹² que, en términos finalistas, parece tener por objeto seleccionar los aminoácidos de máxima calidad, concediéndoles prioridad para su absorción, a expensas de los elementos menos valiosos cuya pérdida no tiene repercusiones de importancia.

Experimentos como los mencionados son imposibles de llevar a cabo en el humano; no obstante los estudios de la absorción intestinal de aminoácidos marcados con C^{14} permiten suponer la existencia de mecanismos semejantes en estado normal y de alteración de los mismos en diversos estados patológicos.¹³

Las alteraciones hepáticas, cuyo estudio ha sido objeto de numerosos trabajos de investigación,¹⁴ alcanzan gran relieve en los estados de desnutrición.

Los estudios clínicos han demostrado, por regla general, que la desnutrición crónica ocasiona cambios morfológicos hepáticos moderadamente intensos y rever-

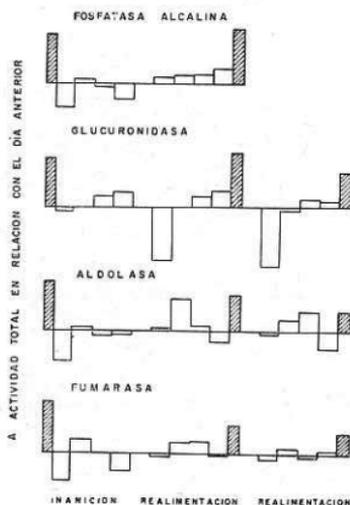


FIG. 2. Absorción por el intestino de rata de mezclas de aminoácidos semejantes a albúmina de huevo (izq.) y a zeína (der.). Cada columna horizontal representa la cantidad de aminoácido de la mezcla introducida en la luz intestinal. La parte obscura representa la cantidad restante después de 15 min. (Tomado de: *Delhumeau y Cols., J. Nutrition* 77: 52 (1962).

sibles, tales como infiltración grasa, fibrosis portal, citosiderosis, infiltración linfocitaria y atrofia parda.

Estos cambios coexisten con manifestaciones moderadas de insuficiencia hepática y con alteraciones leves de algunas de las llamadas pruebas de funcionamiento del hígado.

Habitualmente la desnutrición crónica sólo excepcionalmente origina cirrosis hepática, la cual aparece nada más cuando se asocia alcoholismo crónico.

En encuestas nutriólogicas llevadas a cabo en grupos representativos de la población rural mexicana (en la que prevalece la desnutrición crónica) no se en-

contraron alteraciones de las pruebas de funcionamiento del hígado y no se pudieron demostrar síntomas o signos de insuficiencia hepática.¹⁵

Sin embargo, en vista de que el hígado es, sin duda, el principal regulador de los procesos metabólicos del organismo, todo cambio en el equilibrio nutricional debe resultar en ajustes metabólicos en este órgano.

Estos ajustes no habían podido ser descubiertos hasta fechas recientes por las técnicas de laboratorio de uso común; ha sido mediante el empleo de procedi-

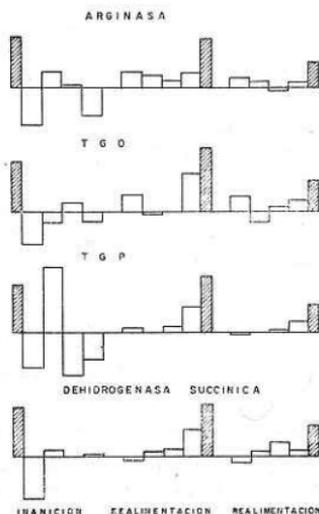


FIG. 3. Cambios en el hígado durante la inanición y la realimentación. La flecha indica el fin de la etapa de ayuno.

mientos más modernos y precisos como se ha podido poner de manifiesto en diversos laboratorios de investigación.

En nuestras manos, el estudio de las variaciones de las actividades enzimáticas del hígado en animales bajo diferentes condiciones de nutrición,¹⁶ ha mostrado lo siguiente:

Primero. En la desnutrición existen tres períodos bien definidos.¹⁷ (Fig. 3)

El primero está caracterizado por un descenso de las concentraciones de glucógeno, lípidos, proteínas y de las enzimas estudiadas (aldolasa, arginasa, beta glucuronidasa, fumarasa, deshidrogenasa succínica, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico-oxaloacética y transaminasa glutámico-pirúvica).

En el segundo se observa tendencia a la conservación de los diversos componentes tisulares, incluyendo la actividad enzimática.

Finalmente, el tercer período se caracteriza por un descenso progresivo de las concentraciones de proteínas y enzimas, ocurriendo la muerte si el animal no es alimentado.

Segundo. En este proceso catabólico no todas las enzimas se alteran en la misma forma y algunas de ellas son sintetizadas, aun cuando el descenso de las

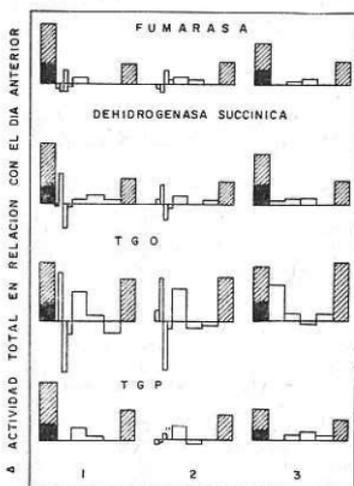


Fig. 4. Cambios en la actividad de las enzimas hepáticas durante la inanición seguida de realimentación con dietas de diferente valor biológico.

Actividad total al principio y al final del experimento. La escala usada es arbitraria. Los valores máximos de cada enzima se han representado de la misma altura para hacer resaltar los cambios relativos.

Actividad total menos actividad del día anterior. Por arriba de la línea horizontal se representan los aumentos (síntesis); por debajo, los descensos (desnutrición).

Período 1. Inanición.

Período 2. Realimentación con caseína.

Período 3. Realimentación con zeína.

funciones tisulares llegue al máximo, como sucede en el caso de la beta glucuronidasa.

Tercero. Cuando el animal desnutrido es alimentado, la recuperación sigue un patrón diferente para cada uno de los principales componentes del hígado. Primero aparecen depósitos de glucógeno y de lípidos, mientras que la síntesis de proteínas es más lenta.

Cada enzima tiene un patrón específico e individual para su recuperación y existe, asimismo, una secuencia invariable de síntesis de las enzimas estudiadas.

Cuarto. Cuando se administran dos proteínas de diferente valor biológico a

animal desnutrido, la secuencia de recuperación enzimática sigue el mismo patrón; sin embargo, existen diferencias en la cantidad absoluta de las enzimas sintetizadas, la cual guarda relación directa con el peso del hígado y con su contenido en proteína, desde el punto de vista de su valor biológico.

Quinto. En animales parcialmente hepatectomizados y alimentados inmediatamente después de la operación con dietas diferentes, en lo que respecta al valor biológico de la proteína que contienen, la recuperación de las enzimas en el

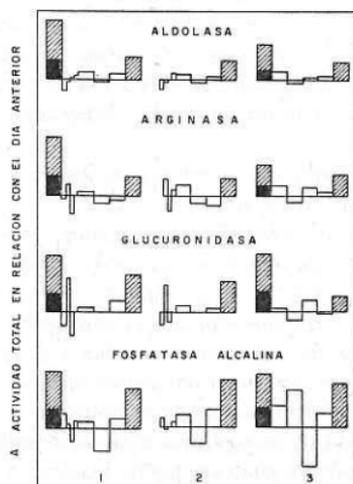


FIG. 5. Cambios en la actividad total de las enzimas hepáticas durante la regeneración después de hepatectomía parcial.

Actividad total en el fragmento extirpado.

Actividad total en el hígado restante.

Igual a la Fig. 4.

hígado durante el proceso de regeneración sigue exactamente el mismo patrón, independientemente del valor biológico de la proteína ingerida.¹⁸ (Fig. 5)

Estas observaciones sugieren fuertemente que existe un mecanismo de adaptación a situaciones de mayor demanda o de menor aporte de principios nutritivos, durante las cuales se desarrolla un importante proceso selectivo de síntesis protéica.

El organismo, por este mecanismo, puede utilizar ingredientes que no existen en la dieta, pero que pueden formarse a partir del catabolismo de los tejidos orgánicos.

A esto se le ha llamado "selectividad de la síntesis y del catabolismo protéicos".

En las observaciones arriba mencionadas se infiere que la capacidad funcional

del hígado puede estar disminuida en grado variable antes de poder ser demostrada por los procedimientos clínicos y que sólo cuando decrece considerablemente es posible reconocerla mediante las pruebas de funcionamiento del hígado usadas habitualmente, o por la aparición de los datos clínicos de insuficiencia hepática. Antes de que esto suceda, se llevan a cabo ajustes metabólicos que permiten que el organismo continúe sus funciones aun cuando en grado menor.

En condiciones de nutrición inadecuada, el hígado y, probablemente el organismo entero, hacen uso de mecanismos de adaptación que permiten conservar un aparente equilibrio inestable¹⁹ y que puede ser trastornado fácilmente por agresiones del ambiente o por una ingestión menor de alimentos.

La identificación y la interpretación adecuadas de estos finos mecanismos de adaptación del organismo constituyen índice adecuado para valorar el estado de nutrición.

Más aún, pueden contribuir a la formación de un criterio acerca de lo que en realidad es la desnutrición crónica.

Por ejemplo, la determinación de las isoenzimas plasmáticas de la fosfatasa alcalina en niños desnutridos demuestra un descenso de la concentración de la fosfatasa alcalina total, y, además, aumento importante de la fracción hepática de la misma; en el niño bien nutrido, por el contrario, o la isoenzima hepática no existe y la única fuente de esta enzima es el hueso en proceso de crecimiento.²⁰

Puede aventurarse, pues, que determinaciones enzimáticas de este tipo, practicadas en sujetos aparentemente sanos, pero crónicamente desnutridos, permiten una valoración más realista de la importancia de la desnutrición en nuestro medio y sus patrones por medio de los cuales se puede juzgar el valor de diversos regímenes alimenticios y la utilidad de campañas de educación dietética entre otras cosas.

Las deficiencias en la actividad de las numerosas enzimas hepáticas, estudiadas tanto en la desnutrición como en la enfermedad, pueden facilitar la comprensión de algunos hechos hasta ahora oscuros y de difícil interpretación, tales como las alteraciones del metabolismo del amoníaco en las hepatopatías.

En los pacientes con enfermedades del hígado, los trastornos del metabolismo amoniaco han sido atribuidos, por una parte, a incapacidad de la celdilla hepática para metabolizar el amoníaco procedente del intestino, y por otra, a la existencia de cortocircuitos portocavales, intra o extrahepáticos, a través de los cuales circula parte de la sangre esplácnica, sin pasar por los sinusoides hepáticos.²¹

Las comunicaciones venovenosas anormales han sido demostradas claramente en la cirrosis del hígado, tanto por estudios morfológicos como hemodinámicos.

Por el contrario, las alteraciones del mecanismo de transformación del amoníaco, hasta fechas recientes sólo habían sido objeto de especulaciones, sin haberse logrado demostración objetiva de ellas.

En el Hospital de Enfermedades de la Nutrición se han llevado a cabo inves-

tigaciones en animales de experimentación para precisar el modo como el animal normal, el cirrótico y el desnutrido manejan una carga de amoníaco introducido en la vena porta²² y para cuantificar la actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo de esta sustancia, a través de los ciclos de Krebs, de la urea y de los ácidos tricarbóxicos.²³

Las conclusiones obtenidas fueron las siguientes:

Primera. Una gran cantidad de amoníaco es fijada normalmente por el tejido muscular, pero cuando el hígado es excluido por la ligadura de su pedículo, la capacidad de fijación muscular disminuye considerablemente.

Segunda. En cirrosis experimental producida mediante tetracloruro de carbono, se observa reducción de las actividades enzimáticas del hígado.

Tercera. Las mismas actividades enzimáticas también están disminuidas en los animales sometidos a deficiencias nutricionales producidas por la administración de proteínas de bajo valor biológico, de dietas sin proteínas, o por supresión total de la alimentación.

Algunos autores han encontrado aumento de la actividad de las enzimas del ciclo de la urea durante la desnutrición, lo que ha sido interpretado como un mecanismo de adaptación a un balance negativo de nitrógeno.²⁴

La aparente contradicción con nuestros resultados puede ser explicada por diferencias en las condiciones experimentales. A la luz de estos hallazgos se llevaron a cabo biopsias de hígado de sujetos sanos y de enfermos cirróticos en las que se determinaron las concentraciones de enzima y la cinética de las enzimas que intervienen en el metabolismo amoniacal: carbamilsulfato sintetasa, ornitino transcarbamilasa, argininasintetasa, arginasa, glutaminasintetasa y deshidrogenasa glutámica.²⁵

Los resultados mostraron descenso considerable de las actividades enzimáticas en los hígados cirróticos.

En ninguno de los casos, la concentración de las enzimas alcanzó niveles normales y los valores medios fueron considerablemente menores que lo normal.

De estos estudios puede concluirse que, en la cirrosis hepática, la hiperamonemia y la baja tolerancia al amoníaco son debidas al exceso de producción intestinal de la sustancia y a los cortocircuitos portocavales por una parte y, por otra, a las deficiencias enzimáticas del hígado dañado.

En esta revisión somera, hemos intentado hacer destacar el hecho de que la utilización de procedimientos bioquímicos finos abre nuevos horizontes al estudio siempre apasionante de la desnutrición.

Creemos que la solución de muchos problemas actuales reside en la integración de la investigación básica, los estudios clínicos y la investigación social y en salud pública.

REFERENCIAS

1. Zuzirán, S.: *Principales manifestaciones clínicas de la desnutrición en nuestro medio*. Rev. Invest. Clin. 6:157, 1954.
2. Zubirán, S.: *Consideraciones generales y antecedentes de la alimentación en los enfermos desnutridos*. Rev. Invest. Clin. 9:11, 1957.
3. Zubirán, S.: *Nutritional aspects of gastrointestinal disease*. Am. J. Dig. Dis. 6:336, 1961.
4. Zubirán, S. y Chávez, A.: *Algunos datos sobre la situación nutricional en México*. Bol. Of. San. Pan. En prensa.
5. Zubirán, S. and Gómez Mont, F.: *Endocrine disturbances in chronic human malnutrition*. Vitamins and Hormones. 11: 96, 1953.
6. Zubirán, S., Gómez Mont, F. y Laguna J.: *Endocrine disturbances and their dietetic background in undernourished in Mexico*. Ann. Int. Med. 42:1259, 1955.
7. Gómez Mont, F. y Zubirán, S.: *Alteraciones de la función endocrina en la desnutrición*. Rev. Invest. Clin. 9:23, 1957.
8. Landa, L., Hurtado, E. y Maisterrena, J.: *El síndrome de absorción intestinal deficiente. II. La trioleína y el ácido oléico marcados con I^{31}* . Rev. Inves. Clin. 10:281, 1958.
9. Land, L., González Mcñiz, C. y Moulum, M.: *La absorción de la D-xilosa en los esteatorreas*. Rev. Invest. Clin. 9:103, 1957.
10. Delhumeau, G., Vélez Pratt, G. y Gitler, C.: *The Absorption of amino acid mixtures from the small intestine of the rat. I. Equimolar mixtures and those simulating egg albumin casein and zein*. J. Nutrition 77: 52, 1962.
11. Gitler, C.: *Comunicación personal*.
12. Hagihira, H., Ogata, M., Takisatsuo, N. y Suda, M.: *Intestinal absorption of amino acids. III. Interference between aminoacids during intestinal absorption*. J. Biochem. (Japan), 47: 139, 1960.
13. Ortega, C.: *Comunicación personal*.
14. Zubirán, S., Sepúlveda, B., Rojas, E. y Landa, L.: *Chronic malnutrition and liver damage in Mexico*. Proceedings of the World Congress of Gastroenterology, Washington, D.C., U.S.A., 1958.
15. Zubirán, S., Martínez, P. D., Balam, G. y Chávez, A.: *Estudio epidemiológico de la desnutrición en México*. Salud Pública de México 2: 111, 1960.
16. Soberón, G. y Sánchez, Q. E.: *Changes in effective enzyme concentration in the growing rat liver. I. Effects of fasting followed by repletion*. J. Biol. Chem. 236: 1602, 1961.
17. Schimke, R. T.: *Adaptive characteristics of urea cycle enzymes in the rat*. J. Biol. Chem. 237: 459, 1962.
18. Sánchez, Q. E., Soberón, G., Palacios, O., Lee, E. y Kuri, M.: *Changes in effective enzyme concentration in the growing rat liver. II. Liver regeneration after partial hepatectomy*. J. Biol. Chem. 236: 1607, 1961.
19. Knox, W. E., Auerbach, V. N. y Lin, E. C.: *Metabolic adaptation*. Physiol. Revs. 36: 164, 1956.
20. Torres, J.: *Comunicación personal*.
21. Sherlock, S.: *Liver failure*. Brit. Med. Bull. 13: 136, 1957.
22. Rosado, A., Flores, G., Mora, J. y Soberón, G.: *Distribution of an ammonia load in the normal rat*. Am. J. Physiol. 203: 37, 1962.
23. Flores, G., Rosado, A., Torres, J. y Soberón, G.: *Liver enzyme activities in the ammonia fixation by the rat*. Am. J. Physiol. 203: 43, 1962.
24. Shimke, R. T.: *Differential effects of fasting and protein free diets in levels of urea cycle enzymes in rat liver*. J. Biol. Chem. 237: 1921, 1962.
25. Soberón, G., Guevara, L. y Ortiz, P. J.: *Datos no publicados*.