



Malabsorció i intoleràncies alimentàries

Curs DIGESTIU

Sala d'actes del Centre de Medicina
Avançada del Vallès (CEMAV)

Dra. Verónica Prado
Aparato Digestivo
Hospital de Mollet

1 de febrero del 2019

Intolerancia alimentaria

- Alteración no mediada inmunológicamente, desencadenada por la ingesta de determinados alimentos dando lugar a síntomas digestivos como distensión abdominal y diarrea, principalmente.
- Se estima una prevalencia 15-20% en la población.

Alergia alimentaria

Allteración inmunológica que puede o no ser dependiente de IgE y que suele asociar síntomas extradigestivos como migraña, asma o eccema.

Causas de la intolerancia

- Efectos farmacológicos de componentes de los alimentos (salicilatos, glutamatos, aminas, etc).
- Déficits enzimáticos o de transporte que impiden o dificultan su absorción (lactosa y fructosa)
- Mecanismos desconocidos como los desencadenados por los alimentos FODMAPs o el gluten en la sensibilidad al gluten no celíaca.

Prevalencias de intolerancias alimentarias

GRUPO ALIMENTARIO	ALIMENTO	PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTAN SÍNTOMAS
Cereales	Pan blanco	4,8-34,8
Vegetales	Repollo	9,6-57
	Cebolla	8,9-56
	Guisantes/Alubias	21,4-46
Lácteos	Leche	4,4-41,7
Miscelánea	Especias picantes	25,9-45
	Fritos	13,3-44
Bebidas	Café	26,2-39

Jiménez-Contreras, RAPD 2018,
Lomer Aliment Pharmacol Ther 2015

Mecanismos propuestos de intolerancias alimentarias

QUÍMICO ALIMENTARIO	FUENTES ALIMENTARIAS	MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO
Salicilatos	Café, te, manzanas verdes, plátano, limón, nectarina, ciruelas, uvas, tomate, zanahorias, pepino, guisantes, hierbas y especias	Estimulan mastocitos para producir metabolitos de leucotrienos que promueven reacciones proinflamatorias y contracción del músculo liso
Aminas (histamina...)	Vino, cerveza, quesos curados, derivados cárnicos, pescados enlatados	Baja actividad de aminaoxidasa limita la detoxificación de la histamina dietética y los niveles aumentados de histamina incrementan las contracciones del músculo liso
Glutamatos	Tomate, queso, pastillas de caldo, extracto de levadura	Desconocido pero la exclusión de la dieta en SII mejora >30% de los síntomas en 84% de los pacientetes
Cafeínas	Café, te, chocolate, bebidas de cola, bebidas con cafeína	Estimulan el SNC e incrementan la secreción gástrica y la actividad motora colónica a través de hormonas neuroendocrinas GI (colecistoquinina, gastrina o motilina)

Jiménez-Contreras, RAPD 2018,
Lomer, Aliment Pharmacol Ther 2015

Malabsorción de azúcares

- La malabsorción de azúcares de la dieta como la lactosa, la fructosa y el sorbitol es relativamente frecuente
- La *Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)* recomienda realizar una prueba para descartar la intolerancia a la lactosa antes de hacer un diagnóstico de diarrea funcional.
- Sospechar en presencia de distensión abdominal y meteorismo

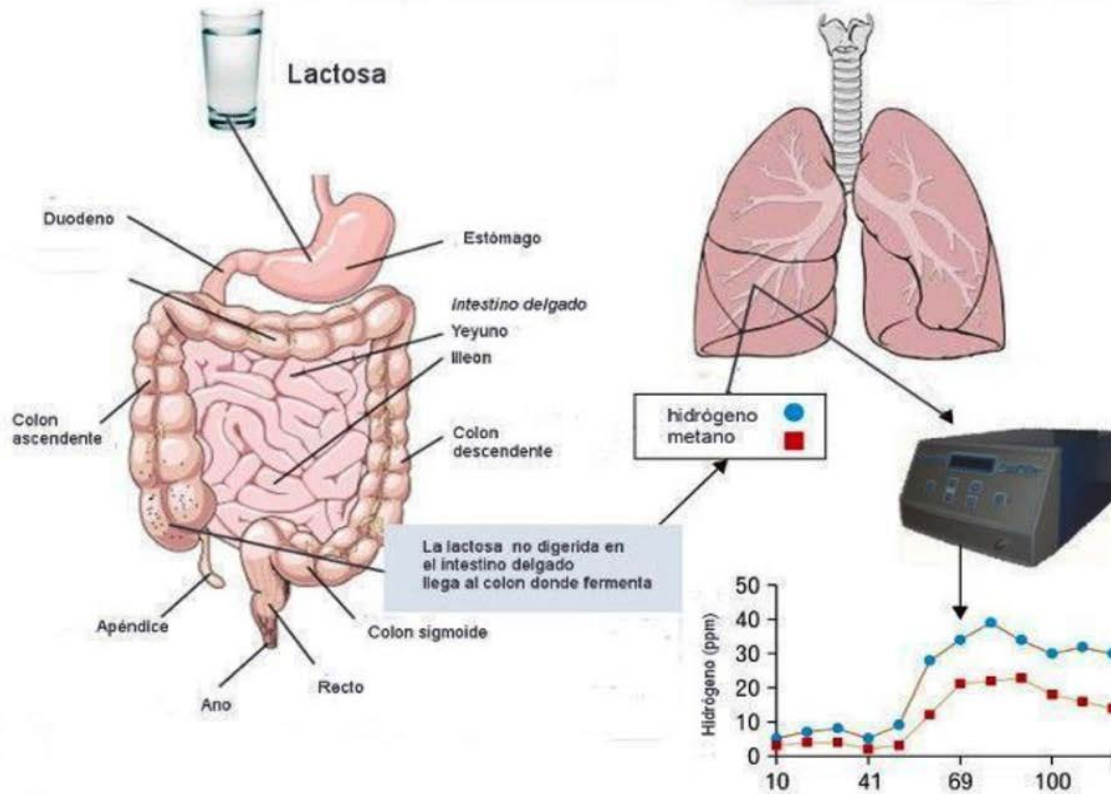
Intolerancia a la lactosa

- La lactosa es un disacárido formado por galactosa y glucosa.
- Su absorción intestinal requiere la hidrólisis de la molécula para absorber los monosacáridos que la componen. La enzima encargada de la hidrólisis es la lactasa que se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado.
- Su actividad disminuye progresivamente a lo largo de la vida pudiendo llegar a ser indetectable en la edad adulta como consecuencia de la disminución en la expresión del gen que codifica la lactasa.

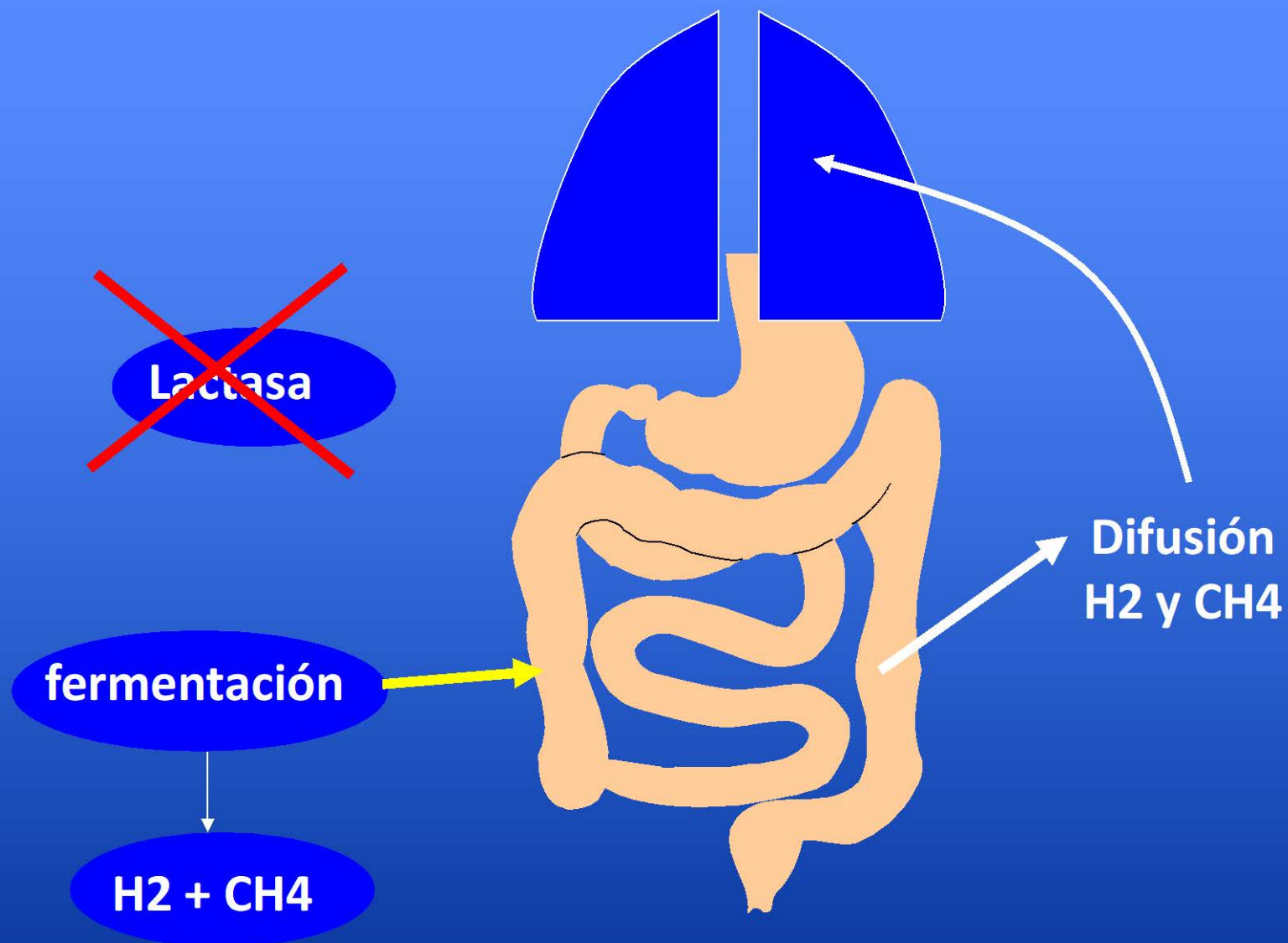
Intolerancia a la lactosa

- Síntomas cuando $< 50\%$ de la actividad de lactasa
- Clasificación
 - Déficit primario o no persistencia de la lactasa, frecuente en la edad adulta.
 - Déficit secundario a daño en el intestino delgado (infecciones o inflamación)
 - Déficit en el desarrollo (prematuros)
 - Déficit congénito (muy raro)
- Diagnóstico: Test de aliento (más económico y disponible)

Test del aliento



TEST DE ALIENTO CON H2 ESPIRADO



Otros tests diagn3sticos

- La prueba patr3n oro es la determinaci3n de la actividad de lactasa en biopsias intestinales (costoso e invasivo)
- El test de gaxilosa mide la cantidad de xilosa en orina acumulada de 5 h tras la administraci3n oral de 4-galactosil-xilosa, siendo diagn3stico de hipolactasia un valor de xilosuria $< 37,87$ mg
- El test gen3tico analiza la existencia de polimorfismos (C/T-13910, G/A-22018) asociados a la no persistencia de lactasa. Los genotipos CC y GG se asocian a no persistencia, y los genotipos CT, TT, GA y AA, a persistencia de lactasa (VPP 98%!!)

Intolerancia a la fructosa

- La fructosa es un monosacárido presente en las frutas y algunas verduras y muy utilizado como edulcorante por la industria alimentaria.
- Resultado de la degradación de la sacarosa (disacárido de fructosa y glucosa que forma parte del azúcar de mesa).
- La capacidad de absorción intestinal de fructosa es limitada.

Diagnóstico de intolerancia al fructosa

- La aparición de síntomas con un consumo de fructosa < 25-30 g define la intolerancia a la fructosa

Intolerancia al sorbitol

- El sorbitol es un azúcar alcohol presente en algunas frutas y muy utilizado como sustituto del azúcar, por lo que se encuentra en pasteles, mermeladas, chicles y productos bajos en calorías.
- Su absorción es por difusión pasiva en el intestino delgado y se comporta como un inhibidor de la GLUT-5 utilizada para la fructosa, por lo que el consumo conjunto de sorbitol y fructosa empeora los síntomas secundarios a la malabsorción de fructosa.

Diagnóstico

- Test del aliento de H₂ tras sobrecarga oral de 5 g de sorbitol proporciona el diagnóstico de malabsorción de este azúcar.

FODMAPS

- Fodmaps: Oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles.
- Grupo de hidratos de carbono de cadena corta pobremente absorbidos
- Incluye fructosa y lactosa cuando son malabsorbidos, distintos azúcares polialcoholes (sorbitol, maltitol, xilitol, etc.), que en general se absorben mal, y fructanos y galactanos (galactooligosacáridos tales como rafinosa y estaquiosa).
- Efectos osmóticos en el colon y fermentabilidad rápida por la microflora bacteriana.

Diagnóstico de las intolerancias

- Difícil diagnóstico
- Historia clínica detallada
- Dietas de exclusión
- Test de alientos
- Tests no validados

Dietas de exclusión

- Patrón de oro
- Eliminar alimentos para eliminar síntomas
- Reintroducción gradual de los alimentos y evaluar la tolerancia

Tests del aliento

- Método útil y no invasivo
- Detección de hidrógeno o hidrógeno y metano en el aire espirado tras la ingesta de un concentrado del hidrato de carbono a estudiar.
- Resultado positivo si hay un incremento de 10-20 ppm de hidrogeno o metano sobre la determinación basal en, al menos, dos determinaciones consecutivas en un intervalo de 15-30 minutos.
- INTOLERANCIA: síntomas durante la realización del test. Falta de correlación test positivo y síntomas.
- Deben realizarse determinaciones seriadas de tres a cinco horas
- Asociar metano, menos falsos negativos (flora metanogénica > hidrogénica)
- *** El sobrecrecimiento bacteriano aumenta la tasa de FALSOS POSITIVOS DE ESTE TEST.

Aplicaciones de los tests de aliento

APLICACION

- Intolerancia a la lactosa
- Intolerancia a fructosa/sorbitol
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Tiempo de tránsito orocecal
- Sd. malabsorción

SUSTRATO

- lactosa
- fructosa/sorbitol
- glucosa
- lactulosa
- xilosa

Tests no validados

Tabla 3. Tests no validados sin evidencia científica para su uso en el diagnóstico de intolerancias alimentarias

Tipo de test	Descripción
Determinación de IgG o IgG4	Determinación de IgG (IgG4) contra determinados alimentos por ELISA o RIA
Reacción citotoxicidad (ALCAT®)	Determinación de reacción leucocitaria a Ag alimentarios
Test electrodérmico	Medición de conductividad dérmica. Determinación de descenso en conductividad con el contacto con determinados alimentos
Análisis del pelo	Análisis por bioresonancia del pelo
Test del pulso	Descenso de > 16 lpm indica intolerancia tras exposición sublingual o transdérmica
Test de provocación sublingual	Provocación de síntomas tras exposición sublingual de extracto del alimento a estudio
Test de ADN	Estudio de susceptibilidad genética a determinados alimentos

Jiménez-Contreras, RAPD 2018,
Lomer, Aliment Pharmacol Ther 2015

Intolerancia al gluten no celíaca

- Síndrome caracterizado por un conjunto de síntomas intestinales y extraintestinales asociados a la ingesta de gluten, en personas que no padecen celiaquía ni alergia al trigo.
- Estudios con variabilidad en criterios de inclusión, estudio genético no realizado en muchos casos.

Intolerancia al gluten no celíaca

Table 1. The clinical manifestations of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS).

Frequency	Intestinal	Extra-Intestinal
Very Common	Bloating	Lack of wellbeing
	Abdominal pain	Tiredness
Common	Diarrhea	Headache
	Epigastric pain	Anxiety
	Nausea	Foggy mind
	Aerophagia	Numbness
	GER	Joint/muscle pain
	Aphthous stomatitis	Skin rash/dermatitis
	Alternating bowel habits	
Undetermined	Constipation	Weight loss
	Hematochezia	Anemia
	Anal fissures	Loss of balance
		Depression
		Rhinitis/asthma
		Weight increase
		Interstitial cystitis
		Ingrown hairs
		Oligo or polymenorrhea
		Sensory symptoms
		Disturbed sleep pattern
		Hallucinations
		Mood swings
	Autism	
	Schizophrenia	

Intolerancia al gluten no celíaca

Table 1 | Prevalence figures for non-coeliac gluten sensitivity (NCGS)

First author, year of publication	Country	Target population	NCGS prevalence
Tanpowpong, 2012 ⁸	New Zealand	916 children general population	5% GFD (1% CoD)
Sapone, 2012 ⁵	USA	5896 referred patients	6%
DiGiacomo, 2013 ²⁵	USA	7762 general population free of CoD	0.55%
Aziz, 2014 ²⁶	UK	1002 general population	13% (GFD 3.7%, 0.8% CoD)
Volta, 2014 ²⁷	Italy	12,255 referred patients	3.2%

CoD, coeliac-disease; GFD, gluten-free diet.

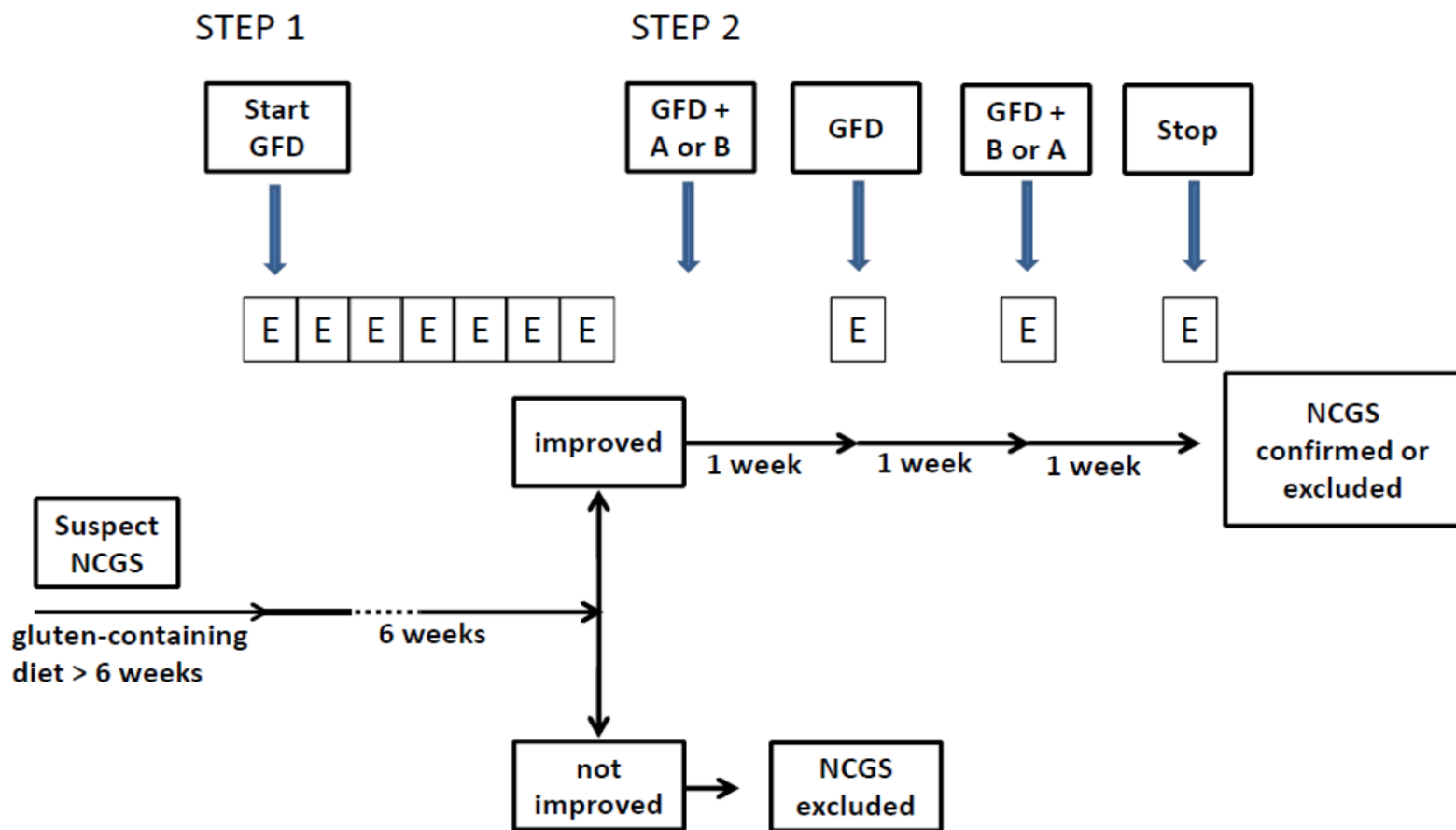


Figure 2 The flow diagram of the NCGS diagnostic process. GFD = gluten-free diet; A = product A (gluten or placebo); B = product B (placebo or gluten); E = evaluation (questionnaire). The evaluation is performed weekly during Step 1 and daily during Step 2.

Malabsorción y Maldigestión

- Maldigestión la alteración en la hidrólisis de los nutrientes.
- Malabsorción se refiere, a la alteración en la absorción mucosa de los nutrientes.

Tabla. Enfermedades que causan malabsorción y maldigestión

Fase luminal

- Disminución de la disponibilidad de los nutrientes.
 - Deficiencia de cofactores (anemia perniciosa; cirugía gástrica).
 - Consumo de nutrientes (sobrecrecimiento bacteriano).
- Alteración en la solubilización de las grasas.
 - Reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepatocelular).
 - Alteración en la secreción de sales biliares (colestasis crónica).
 - Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano).
 - Alteración en la liberación de CCK (enfermedad de la mucosa).
 - Aumento en la pérdida de sales biliares (enfermedad del íleon terminal o resección).
- Alteración en la hidrólisis de los nutrientes.
 - Inactivación de lipasas (síndrome de Zollinger-Ellison).
 - Deficiencia enzimática (insuficiencia pancreática o cáncer).
 - Mezcla inapropiada o tránsito rápido (resección; *bypass*; hipertiroidismo).

Fase mucosa

- Pérdida extensa de mucosa (resección o infarto).
- Enfermedad difusa de la mucosa (celiaquía, esprúe tropical, enfermedad de Crohn, enteritis por radiación, infección –enfermedad de Whipple, enteropatía del sida, otras infecciones intestinales—, fármacos, infiltraciones –mastocitosis, gastroenteritis eosinofílica, amiloidosis).
- Alteración del enterocito (déficit de hidrolasas —lactasa, sacarasa-isomaltasa, trehalasa—, defectos de transporte –cistinuria de Hartnup, captación de folato y vitamina B₁₂—, alteraciones en el procesamiento epitelial –abetalipoproteinemia).

Fase de transporte

- Insuficiencia vascular (ateromatosis, vasculitis).
- Obstrucción linfática (linfangiectasia intestinal, radiación, pericarditis obstructiva, endometriosis intestinal, linfoma, mesenteritis retractil, tuberculosis y sarcoidosis mesentérica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple).

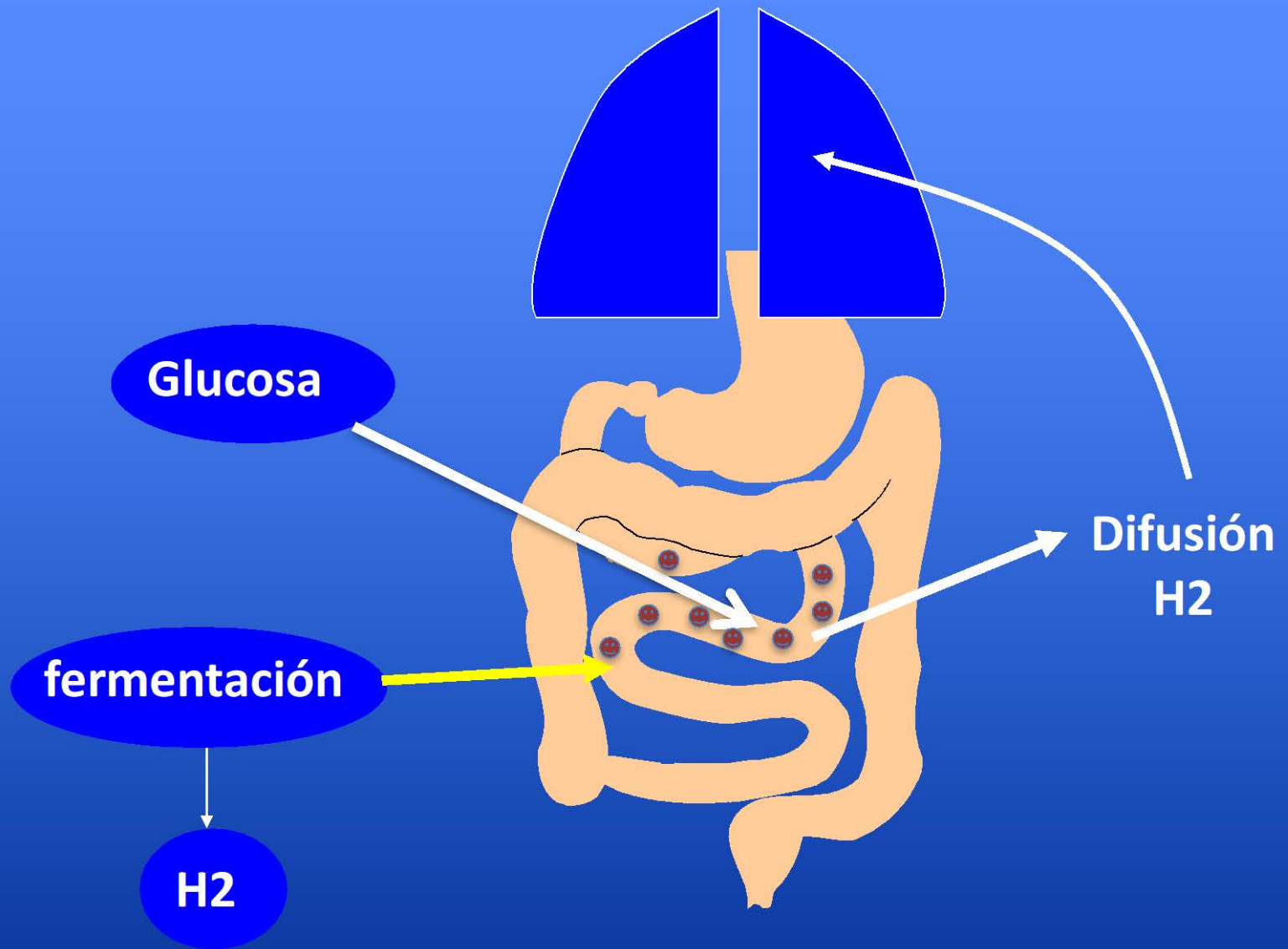
Malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

- Síndrome heterogéneo caracterizado por un elevado número y/o tipos de bacterias en el intestino delgado.
- Se debe a la malabsorción de nutrientes producida por el metabolismo de las bacterias que dificultan la formación micelar y reducen las enzimas de la superficie vellositaria.
- Sospechar en aumentos del pH duodenal o yeyunal proximal (tto con IBP, gastritis atrófica, gastrectomías)
- Sospechar en el contexto de alteración de la motilidad
 - Estructural: bypass
 - Funcional: enteropatía diabética

Pruebas recomendadas para estudio de sobrecrecimiento bacteriano

	Tècnica	Precisió diagnòstica
Recompte quantitatiu de l'aspirat jejunal	<p>Tècnica complexa.</p> <p>Recollida de mostra en condicions especials per a anaerobis, evitant contaminació per bacteris de l'orofaringe i sembra ràpida per anaerobis i aerobis</p> <p>Sobrecreixement bacterià $>10^5$ UFC*/mL al jejú proximal</p> <p>Falsos positius: recollida de la mostra a un diverticle</p> <p>Falsos negatius: recollida mostra proximal a alteració estructural</p>	"Patró or"
Prova de l'alè d'hidrògen	<p>Administració 50 g de glucosa</p> <p>Sobrecreixement bacterià: >20 ppm en la corba de l'aire espirat durant 2 hores post-administració</p> <p>Falsos negatius: flora no productora de H_2</p> <p>Falsos positius: trànsit oro-cecal molt ràpid (p.e., gastrectomia)</p>	<p>Sensibilitat 62.5%</p> <p>Especificitat 77.8%</p>
Prova de l'alè D-Xylosa C^{14}	<p>Administració de 1 g de C^{14} unit a D-Xylosa</p> <p>Sobrecreixement bacterià: de C^{14} en l'aire espirat</p> <p>Menys falsos positius perquè la D-Xylosa s'absorbeix a budell prim i no arriba al còlon</p>	<p>Sensibilitat</p> <p>Especificitat ~85-90%</p>

TEST DE H2 ESPIRADO CON GLUCOSA



Insuficiencia pancreática

- La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) consiste en la incapacidad del páncreas para sintetizar la cantidad de enzimas (complejos proteicos) necesarias para la adecuada digestión de los alimentos.
- En otros casos hay ineficacia de las enzimas por estar alterada la anatomía intestinal normal y no mezclarse adecuadamente con la comida.

Diarrea por Pancreatopatía

- El déficit de enzimas pancreáticas resulta en **MALDIGESTION** de alimentos (principalmente grasas)
- Disminución de la consistencia de las deposiciones y aumento del volumen diario.
- Para producir esteatorrea, la reserva pancreática debe estar muy disminuida.
- La esteatorrea moderada puede no asociarse a diarrea.
- Este tipo de diarrea no suele ser voluminosa, ni acuosa. Se reduce o mejora con el ayuno.

Causas de Insuficiencia pancreática

Causas primàries

- Pancreatitis crònica
- Fibrosi quística
- Càncer de pàncrees
- Pancreatitis aguda (generalment de forma temporal)
- Obstrucció ductal (inclosos ampuloma, quists i TPMI)
- Pancreatectomia
- Atròfia pancreàtica senil, atròfia adquirida (malnutrició severa persistent) o congènita (SBD, Johanson-Blizzar, lipomatosi pancreàtica, agenèsia pàncrees dorsal, MODY)

Causas secundàries

- Malaltia celíaca i altres enteropaties (malaltia de Crohn, immunodeficiència comú variable amb afectació intestinal, enteritis eosinofílica, etc)
- Gastrectomia - derivació pancreàtica
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Fàrmacs (octreòtide en tractament perllongat)

D'origen incert

- Diabetis mellitus
- Síndrome de budell irritable
- Insuficiència renal crònica

Diagnóstico

- Determinación de la concentración de elastasa pancreática fecal. Es la prueba más utilizada
- Su determinación en heces líquidas ocasiona falsos positivos.
- Se consideran normales niveles superiores a 200 $\mu\text{g/g}$ de heces, mientras que niveles < 100 indican insuficiencia pancreática grave.
- Pacientes con pancreatoduodenectomía cifras de elastasa fecal $< 200 \mu\text{g/g}$ ya se acompañan de esteatorrea
- Cifras inferiores a 100 $\mu\text{g/g}$ tienen una sensibilidad y especificidad para esteatorrea del 93 y del 81%

Otras pruebas diagnósticas

- *Prueba de aliento con triglicéridos marcados con C13.* Se analiza la concentración de C13 en el aire exhalado tras ingesta de triglicéridos marcados isotópicamente. Su sensibilidad es del 89% y su especificidad del 81% para el diagnóstico de esteatorrea pancreática. Duración de la prueba 6-8 horas!!
- *Grasa total en heces y coeficiente de absorción de grasa.* La cuantificación de la grasa en heces es un buen parámetro de insuficiencia exocrina cuando ya sabemos que hay lesión parenquimatosa pancreática. Se mide la grasa total en heces durante 72h, estando el enfermo con una dieta de 100g de grasa/día desde 2 días previos al inicio de la recogida. Una grasa fecal >7g/día denota esteatorrea (coeficiente de absorción de grasa <93%).