

Discurso de Inauguración del curso 2010

Alergias alimentarias.

por el Ilmo. Sr.
Dr. D. Jesús Calderón Gómez

EXCMO. E ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA,
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

DE TODOS ES SOBRADAMENTE CONOCIDA la gran relación existente entre alimentación y salud, tanto en el aspecto cualitativo como en el cuantitativo.

Cuando la alimentación es abundante como frecuentemente tiene lugar en los ricos países de occidente, son frecuentes determinadas patologías como obesidad, diabetes, hipertensión y arterosclerosis que se atenúan bastante con la dieta y con el aporte de fibras y vitaminas. Al margen de estos aspectos más o menos elementales hay otros muy importantes para nuestra salud, me estoy refiriendo a los alimentos como agentes patogénicos de reacciones adversas productoras de enfermedades o trastornos conocidos desde hace muchísimos años. Antes del inicio de la “Era Cristiana” ya Lucrecio Caro de la Escuela Hipocrática en su obra de “*Rerum Nature*”, habla de las reacciones adversas de los alimentos y señala que el queso beneficioso para la mayoría de las personas es nocivo para algunas pocas pudiendo llegar a producir la muerte en casos excepcionales.

Desde hace algo más de 50 años, el Dr. Rimket en EE.UU. habla por primera vez de alergias retardadas o sensibilidad a los alimentos, rompiendo así con la tendencia clásica de la alergia inmediata, como único fenómeno alérgico. Desde Rinket clasificamos las alergias en dos grupos perfectamente conocidos y definidos: **alergias inmediatas o alergias crónicas y alergias retardadas o sensibilidad a los alimentos.**

Alergias alimentarias inmediatas. Este tipo de alergias están mediadas por la IgE. En ellas están implicados uno o dos alimentos solamente. La aparición de los síntomas tiene lugar antes de las dos horas de la ingesta de los alimentos. Los síntomas de este tipo de alergias afectan a las vías respiratorias, al tubo digestivo y a la piel, pudiendo en algunos casos llegar a ser mortal. Los alimentos implicados se comen rara vez, no implican adicción ni producen síntomas de abstinencia, los test cutáneos y de IgE son positivos. De esta alergia propiamente dicha no vamos a ocuparnos y sí de la alergia retardada o sensibilidad alimentaria.

Alergias retardadas. Este tipo de alergias están mediadas por la IgG y en ellas están implicados varios alimentos a la vez, la aparición de los síntomas ocurre entre las dos y setenta y dos horas de la ingesta del alimento, de ahí el nombre de retardadas. Los alimentos implicados se comen con frecuencia y producen adicción y ansia, paradójicamente el paciente necesita comer el alimento que le produce la alergia con el fin de mantenerse libre de síntomas.

Hace diez años aproximadamente fuimos pioneros en España en el estudio de la sensibilidad alimentaria y hoy nos avalan las más de 40.000 determinaciones efectuadas a lo largo de estos años.

En un 30% de los casos se produce un síndrome de abstinencia al retirar los alimentos alergénicos. Las reacciones alérgicas suelen desaparecer entre los tres y seis meses de abstinencia de los alimentos productores. Los test cutáneos y de la IgE son negativos.

Los factores que influyen en la aparición de los síntomas de las alergias retardadas dependen del estado emocional, de la flora intestinal y de las barreras inmunológicas, pero sobre todo dependen del estado de la mucosa intestinal. Esta mucosa intestinal es la barrera que separa la sangre y linfa de nuestro organismo de la flora intestinal y de las macromoléculas procedentes de la digestión de los alimentos. Estas macromoléculas tienen todas ellas las características organolépticas de los alimentos de donde proceden, por lo tanto al penetrar en el torrente circulatorio se comportarán como antígenos. No hace muchos años, se descubrieron las células M de la mucosa intestinal especializadas en captar e introducir en el torrente circulatorio estas macromoléculas, por lo tanto cuanto mayor sea el número de estas células y mayor el número de macromoléculas, mayor será el número que de ellas lleguen al torrente circulatorio, con el consiguiente riesgo que esto representa.

Un factor muy importante es la permeabilidad de la mucosa intestinal es la flora. Debe existir un equilibrio entre la *Candida albicans* y los bacilos acidófilos, ya que una proliferación de *Candidas* produciría una alteración en el intestino con el aumento de la permeabilidad a las grandes moléculas.

El estado emocional y el equilibrio mineral influyen significativamente en la producción de los jugos gástricos, con lo cual la digestión se puede ver afectada y aumentar el número de macromoléculas producidas.

En cuanto a la actuación inmunológica, el primer anticuerpo que entra en funcionamiento es la IgA secretora, producida fundamentalmente por la saliva, vesícula biliar y conductos biliares. Este anticuerpo se encarga de bloquear los antígenos en la luz intestinal evitando que se pongan en contacto con la mucosa y penetren en el torrente circulatorio y al mismo tiempo producen un aumento en la secreción de moco por parte de la mucosa.

Si la permeabilidad intestinal está alterada, bien sea por un deterioro de las microvellosidades o por un aumento de las macromoléculas a través de las células M, los antígenos de la circulación sanguínea se ponen en contacto con las IgG específicas de cada antígeno, se encargarán de señalarlos para que sean eliminados del organismo por los mecanismos de limpieza adecuados.

El problema radica en que estos antígenos se ingieren con mucha frecuencia, ya que el paciente no rechaza el alimento patógeno, entonces por saturación del complejo Ag-IgG se supera la capacidad de aclaramiento del organismo, pasando a depositarse dicho complejo en los diferentes tejidos. Cuando se depositan en el riñón disminuye la filtración glomerular, hay tendencia a la retención de líquidos y por consiguiente aumento de peso.

Todos los tejidos del organismo son susceptibles de ser atacados. Donde quiera que se depositen los antígenos causan inflamación e interfieren con el funcionamiento óptimo. Lo hacen atrayendo al complemento que a su vez provoca la liberación de mediadores químicos, radicales libres, lo que da lugar a la inflamación del tejido, agregación plaquetaria, dolor, hinchazón y destrucción celular.

Si el alérgeno es excesivamente agresivo sobrepasa la barrera de la IgG y se pone en contacto con las IgE, produciendo la liberación de mediadores más agresivos que pueden desencadenar el shock anafiláctico y la posible muerte del paciente. Por el contrario la alergia retardada nunca es capaz de producir la muerte del paciente pero si es capaz de producir infinidad de trastornos, que impiden el desarrollo de una vida normal.

Sensibilizaciones alimentarias. Cursan siempre con un aumento considerable de las IgG específicas en cada caso. La mayor parte de las veces pasan inadvertidas clínicamente, a pesar de lo cual juegan un papel importante en la patogenia de determinados procesos que dañan nuestra salud.

Con síntomas leves e inespecíficos, la mayor parte de las veces, las sensibilizaciones alimentarias se manifiestan con un discreto hinchazón abdominal, retención de líquidos, flatulencia, mal olor corporal, sobrepeso con dificultades para adelgazar, dolores de cabeza, dolores de estómago, diarreas, sinusitis y pequeñas alteraciones cutáneas.

Contrariamente a las alergias crónicas, las sensibilidades a los alimentos cursan sin patologías manifiestas y sin signos clínicos evidentes, pero sí presentan determinadas alteraciones que sin ser graves, sí son lo suficientemente molestas para impedir el desarrollo de una vida normal. No se está en plenitud, van de médico en médico sin encontrar la solución para sus problemas.

Por lo comentado hasta ahora, creemos que puede resultar interesante la realización del "test de sensibilización a los alimentos" en las siguientes situaciones:

En determinados trastornos gastrointestinales. Es lógico pensar que el equilibrio y buen estado del "tracto gastrointestinal" esté en gran parte vinculado a los alimentos.

Hoy se admite unánimemente que muchas de estas alteraciones están en buena parte ligadas a la sensibilidad a determinados alimentos o a determinados componentes de los mismos.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes que afectan al aparato digestivo, se encuentran las digestiones pesadas, el exceso de gases, la intolerancia a determinados alimentos, en una palabra, las manifestaciones clínicas atenuadas del “colon irritable” con tendencia a la cronicidad. Estos trastornos son tan frecuentes que representan el 20% de los enfermos que acuden a la consulta del digestólogo. Una gran parte de este grupo de enfermos encuentra una gran mejoría siguiendo escrupulosamente las indicaciones derivadas del test de sensibilización.

En pediatría, las pruebas de sensibilización también resultan interesantes en el estudio y tratamiento de los niños hiperactivos y en el estudio de algunos trastornos gastrointestinales muy similares a los señalados anteriormente en el adulto, como la llamada “colitis infantil” y ciertas enteropatías crónicas, causadas la mayor parte de las veces por sensibilización a la leche y derivados y en menor proporción a los frutos secos, soja y huevos.

En otorrino, aun desconociendo los verdaderos mecanismos pato-génicos, el estudio de la sensibilización alimentaria resulta interesante en el estudio de la rinitis y procesos afines.

En medicina general, en el estudio de cefaleas y migrañas.

En medicina deportiva contribuye a mejorar el rendimiento físico del deportista. Nosotros en un trabajo publicado hace algunos años, determinamos la composición corporal por zonas, antes y después de llevar la alimentación indicada en el test de sensibilización. Demostramos un pequeño descenso de grasa corporal y un aumento en la misma proporción de la masa muscular.

Consideren que del 20 al 30% de la población mundial está sensibilizada a algunos de los alimentos más comunes de nuestra dieta, lo que acarrea toda una serie de trastornos y molestias, que impiden llevar una vida normal.

Muy interesante y curioso resulta la cuestión de la alergia/adicción, una de las manifestaciones más insidiosas de la alergia ya que hasta que el daño a nuestra salud no es evidente, los síntomas están ocultos, enmascarados.

En otras palabras, a menudo ignoramos que tenemos alergia a los alimentos porque tapamos los síntomas.

¿Cómo puede ocurrir esto? Sencillamente, porque nosotros ocultamos los síntomas comiendo frecuentemente el alimento al que tenemos alergia. Si dejamos de comer este alimento caemos en un síndrome de abstinencia (dolor, nerviosismo, desasosiego), de la misma manera que un alcohólico necesita el alcohol o el drogadicto la droga.

Esto, por supuesto no ocurre a nivel consciente, nosotros creemos que elegimos comer ese alimento con frecuencia porque es el que más nos gusta.

Pero conscientemente o no tendemos a anhelar aquellos alimentos a los que tenemos alergia, porque los necesitamos para mantener nuestro síndrome de abstinencia a raya. Cuando llegamos a ese punto y necesitamos un determinado alimento para sentirnos cómodos, somos adictos a ese alimento. Este fenómeno es lo que se llama síndrome de alergia/adicción.

Simplemente, las reacciones de sensibilidad alimentaria pueden dar lugar a la adicción a un alimento que es perjudicial para nosotros, ya que comiendo ese alimento aliviamos temporalmente el desasosiego que produce en un primer momento.

Se entiende que los alimentos a los que estamos sensibilizados sean a menudo nuestros favoritos, los que comemos más frecuentemente porque nos hacen sentir bien.

La adicción a los alimentos es de tipo bioquímico y psicológicamente idéntica a la relación entre el alcohólico y el alcohol o entre el drogadicto y la droga, causa los mismos anhelos y conductas y tiene el mismo potencial para producir un síndrome de abstinencia aunque no de la misma gravedad.

Otro síntoma común es la retención de agua o edema. Las personas que tienen tendencia a ganar o perder más de un kilo de peso por día y cuyo peso varía impredeciblemente y con independencia de la cantidad de alimento ingerido, debería por lo menos sospechar que padece una alergia alimentaria. Ya que una de las formas en que el cuerpo humano puede reducir la irritación producida por la alergia es retener mucha agua, para diluir de esta manera los alérgenos adheridos a los tejidos, de ahí el edema característico, ya que el cuerpo no puede eliminar estos líquidos mientras esté defendiéndose de ataques alérgicos, será muy difícil mantener un peso bajo hasta que los alimentos alérgicos hayan sido eliminados de la dieta. De ahí la tendencia de la gente a considerar que la prueba de sensibilidad a los alimentos es una prueba para adelgazar, lo que representa un gran error.

Hincharse después de comer es una manifestación normal de las retenciones de agua. Muchas mujeres que toman diuréticos son el blanco de serias deficiencias de potasio y magnesio, así como de los riesgos cardiovasculares relacionados con ellas, una terapia más segura y eficaz para el edema crónico sería identificar y eliminar de la dieta los alimentos alérgicos.

En los años 50 el Dr. Rinkel fue el primero en hablar del síndrome de la alergia/adicción e intentó solucionar los problemas de salud producidos por los alimentos mal digeridos, descubriendo que a medida que mejoraba la salud del paciente comenzaba a perder peso si lo tenía en exceso.

Recientes estudios muestran la relación directa entre los alimentos mal digeridos y los trastornos gastrointestinales (colon irritable, colitis ulcerosa).

Una buena alimentación depende de una buena digestión y es el fundamento para que todo nuestro organismo parta con unas buenas bases de funcionamiento. Actualmente el análisis de la intolerancia a los alimentos, está ofreciendo excelentes resultados en los pacientes obesos. Desde hace diez años lo venimos haciendo en este tipo de pacientes y especialmente en los que dicen que comen poco y sin embargo engordan.

Cuando en este tipo de pacientes se realizan el análisis de los alimentos, comprobamos que la mayoría de los alimentos señalados como alergénicos son los que el paciente come con más regularidad.

Un paciente que como poco y engorda, se empeña en comer alimentos teóricamente sanos y en poca cantidad con el fin de adelgazar, pero si digiere mal, en lugar de nutrirse se está intoxicando y malnutriendo. Cuando le retiramos los alimentos teóricamente sanos pero intolerantes para él y le damos a comer otros alimentos diferentes, algunos con fama de que engordan, pero perfectamente tolerados por él, además de adelgazar, mejora su salud.

Vamos a tratar muy superficialmente el tema de la sensibilidad alimentaria en sí y vamos a ocuparnos más detenidamente de los factores patogénicos determinantes del proceso, íntimamente relacionados con los de otras enfermedades, algunas de un gran interés como la poliartritis reumática, la espondilitis anquilopoyética y algunas enfermedades autoinmunes.

En la patogenia de toda esta serie de procesos desempeña un papel fundamental la mucosa intestinal, de la que a continuación nos vamos a ocupar.

La mucosa intestinal. El intestino delgado es por una parte fundamental para mantener una buena salud, por otra puede ser el punto de partida de numerosas enfermedades.

La mucosa del intestino delgado representa la barrera de separación entre medio interno del organismo (sangre y linfa) y los factores del medio externo, flora bacteriana y macromoléculas procedentes de la digestión de los alimentos, productos que en muchas ocasiones resultan tóxicos y pueden dar lugar a diferentes patologías.

El intestino delgado es la parte del intestino comprendida entre el píloro y el esfínter íleo-cecal. Tiene una longitud aproximada de 5 metros y en él se pueden considerar tres partes diferentes: duodeno, yeyuno e íleon. El duodeno forma un cuadrado, dentro del cual se sitúa la cabeza del páncreas. En el yeyuno, las asas intestinales adquieren una disposición horizontal, mientras que en el íleon esta disposición es vertical.

En la estructura del intestino delgado distinguimos desde la luz a la superficie externa las siguientes capas: la mucosa, la capa muscular, la submucosa y por último la serosa.

La mucosa desempeña un papel fundamental en la patogenia de la sensibilidad alimentaria y de otras enfermedades importantes como la poliartritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética y numerosas enfermedades autoinmunes. Esta teoría cobra interés desde los interesantes trabajos y descubrimientos de Jean Seignalet.

La mucosa es un epitelio formado por una sola capa de células que descansan sobre un "corion conjuntivo". La mucosa presenta numerosas protuberancias de 0,1 a 0,8 mm de altura llamadas vellosidades intestinales y separadas por unas depresiones denominadas criptas. Esta estructura aumenta considerablemente la superficie funcional del intestino que llega a superar los 100 metros cuadrados y si tenemos en cuenta el borde en cepillo de los enterocitos la superficie intestinal puede llegar a los 600 metros cuadrados.

El epitelio de la mucosa está formado por varios tipos de células que proceden de una célula pluripotencial situada en las criptas. La renovación de las células de las vellosidades tiene lugar desde la base hasta la cima.

Se distinguen cinco variedades de células: los enterocitos o células absorbentes, tienen forma alargada y estrecha, forman una pared interrumpida en algunos puntos por las células mucosas y a la altura de las placas de Peyer por las células M que son las encargadas de transportar las macromoléculas procedentes de la digestión al torrente circulatorio.

La vida media de los enterocitos es corta, siete días aproximadamente para los enterocitos del duodeno y del yeyuno y tres días aproximadamente para los del íleon.

Los enterocitos están conectados entre si por tres tipos de conexiones: uniones estrechas, uniones intermediarias y desmosomas.

Las células mucosas se encargan de la segregación de los péptidos trifoliados y del moco. Los péptidos trifoliáceos, denominados así por su aspecto de hojas de trébol.

Tienen una estructura muy compacta que les permite resistir a los enzimas proteolíticos. Desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y en la cicatrización de las heridas. Producen unos tres litros de moco al día de pH alcalino y cuya función es la protección de la mucosa intestinal frente a agresiones del pH extremo de los jugos gástricos, de los enzimas digestivos, de las acciones de las bacterias y alimentos.

Las células de Paneth, situadas en el fondo de las criptas, se encargan de segregar las lisozimas y las defensinas.

Las células endocrinas situadas también en el fondo de las criptas segregan varios péptidos, uno de los más importantes es el GIP (Gastric Inhibitory Peptide), la secretina, la colecistoquinina, el péptido YY y el enteroglucagón.

Las células M encargadas del transporte de las macromoléculas procedente de la digestión a través de la pared intestinal, son muy pobres en lisosomas, están desprovistas del borde en cepillo de los enterocitos, emiten grandes pseudópodos y no sintetizan IgA, características por las cuales se explica que la mayoría de los antígenos que proceden de la luz intestinal penetren en las células M antes que en los enterocitos.

Funciones del intestino delgado. En primer lugar participa en la digestión de los alimentos. La digestión no es ni más ni menos que la degradación de las grandes moléculas complejas en moléculas más simples: los polisacáridos en azúcares simples, los lípidos en ácidos grasos simples y las proteínas en aminoácidos, La digestión se realiza gracias a los enzimas glicolíticos, lipolíticos y proteolíticos, estos enzimas están presentes en las diversas secreciones que se vierten en el tubo digestivo: saliva, jugo gástrico, bilis, jugo pancreático y jugo intestinal.

En segundo lugar asegura la absorción selectiva de las sustancias digeridas.

Esta absorción se produce en las vellosidades intestinales mientras que en las criptas se produce una secreción.

Los productos de la digestión atraviesan la pared intestinal por dos caminos diferentes, uno de ellos a través de los enterocitos en forma de transporte pasivo, cuyo obstáculo principal son las uniones estrechas. El otro a través de los enterocitos atravesando primero la membrana apical y después la membrana vasolateral, tratándose de un transporte activo con pinocitosis o endocitosis, por parte del receptor que obtiene la energía del adenosín trifosfato.

Los productos de la digestión de los glúcidos y de las proteínas se drenan a través de la sangre. Los productos de la digestión de los lípidos se drenan a través de la linfa.

El intestino delgado permite también la progresión del quilo. El quilo avanza a través del intestino delgado y llega al colon por las contracciones de la musculatura lisa del intestino delgado que produce un movimiento peristáltico que hace progresar al quilo.

También tiene una gran importancia la flora intestinal. A este respecto aún quedan muchas cosas que aclarar o confirmar.

Un estado fisiológico, en el cual la flora es saprofita, es beneficioso. Se establece una simbiosis entre los gérmenes y el huésped humano.

Las bacterias se alimentan de los productos procedentes de la digestión de los alimentos. Es decir, viven a expensas de su huésped, pero en compensación ejercen una acción beneficiosa, completan la digestión de algunos alimentos, degradan los pigmentos biliares, contribuyen a la formación de la vitamina K, frenan el desarrollo de levaduras y hongos, liberan poliaminas que en dosis fisiológicas son nutritivas para los enterocitos.

Un estado patológico en el cual la flora se vuelve patógena, una bacteria peligrosa prolifera en exceso y provoca una enfermedad.

En general, las bacterias intestinales y sobre todo las aerobias del intestino delgado superior, son las responsables de muchas enfermedades. Se puede implicar a las *Klebsiellas* en el desarrollo de la espondilitis anquilopoyética, al *Proteus mirabilis* en la poliartritis reumatoide a la *Yersinia enterocolitica* en la hipertiroiditis de Basedow.

La mayoría de las bacterias del intestino delgado están muertas, lo que facilita su descomposición en péptidos, en lipopolisacáridos y en otras substancias más o menos peligrosas.

Son necesarias nuevas investigaciones sobre la relación entre bacterias intestinales y patología, como las realizadas en 1993 por Megraud que culminaron con el descubrimiento de *Helicobacter pylori*, germen de la mucosa gástrica y que es el mayor causante de las úlceras gastrointestinales.

Las defensas del intestino delgado. La mucosa del intestino delgado constituye una barrera que separa y protege nuestro medio interno de ciertos agresores nocivos del medio externo. Tiene una superficie de 100 metros cuadrados, superficie que como ya hemos señalado puede llegar a los 600 metros cuadrados si consideramos el borde en cepillo de los enterocitos. Su espesor es de 0,25 mm, lo que es lógico si consideramos la única capa de enterocitos. La mucosa del intestino delgado está protegida por dos sistemas de defensa, defensas no inmunes y defensas inmunes.

Los mecanismos de defensa no inmunes son variados, entre ellos citamos en primer lugar al jugo gástrico, el cual por su acidez tiene propiedades bactericidas; también está la motilidad del intestino producida por el peristaltismo, la rápida renovación de las células epiteliales de la mucosa, la flora intestinal. Tengan en cuenta que los gérmenes saprofitos impiden la proliferación de los patógenos, también hay que tener en cuenta la mucosidad de los péptidos trifoliáceos y las numerosas variedades de mucinas, cada una de las cuales puede estar especializada en la neutralización de un agresor. También tiene interés la lisozima que elimina muchas bacterias de las paredes y la defensina, péptido antimicrobiano que se sintetiza a un ritmo mucho más amplio que la velocidad de multiplicación de las bacterias.

Las defensas inmunes, hoy se conocen bastante bien y se apoyan en dos tipos de estructuras: las células diseminadas de la mucosa y las Placas de Peyer.

Entre las células diseminadas en la mucosa están los linfocitos y los plasmocitos que segregan mucha más IgG e IgE. También están diseminados en la mucosa los linfocitos T de tipo CD4 y CD8. Los macrófagos son muy numerosos, al contrario que los monocitos y los polinucleares neutrófilos y los eosinófilos.

Las placas de Peyer son formaciones complejas recubiertas por un epitelio de superficie. Este epitelio carece de vellosidades y contiene unas células especiales, las células M que aparecen intercaladas entre los enterocitos. Son muy pobres en lisosomas, están desprovistas del borde en cepillo, emiten grandes pseudópodos y no sintetizan IgA.

Estas características, junto a la ausencia de células mucosas en las Placas de Peyer explican de manera perfecta que la mayoría de los antígenos procedentes de la luz intestinal penetren en las células M antes que en los enterocitos.

El citoplasma de las células M forma unos repliegues donde se encuentran los linfocitos T y B, los plasmocitos y los macrófagos.

Es importante conocer que la membrana basal es discontinua en los lugares ocupados por las células M. Las cuales captan los antígenos procedentes del medio y los presentan a los linfocitos, por lo que se las denomina células CPA o células presentadoras de antígenos. Hasta hace algunos años se creía que la absorción selectiva del intestino era eficaz y que solo dejaba filtrar el agua, los iones, las vitaminas, los azúcares simples los ácidos grasos y los aminoácidos. Hoy se admite, que incluso en las personas sanas la permeabilidad del intestino delgado es imperfecta. Desde 1980, desde los interesantes trabajos de Fairclough (1), se admite que tanto los péptidos pequeños como los aminoácidos franquean fácilmente la barrera intestinal. Las moléculas más voluminosas como los péptidos grandes y algunas proteínas atraviesan también la mucosa en menor proporción. En individuos sanos las proteínas de la leche y del huevo se detectan en la sangre pocas horas después de comer. Lo demuestra Foucard T. (2) en 1975. Varios autores estiman que alrededor del 1/1.000 de las proteínas intactas llegan a la sangre portal.

La permeabilidad de intestino delgado está controlada por los péptidos reguladores, algunos sintetizados por el sistema nervioso central o periférico y otros por células endocrinas diseminadas por el tubo digestivo y por el páncreas.

Aspectos patológicos. Es necesario admitir un paso exagerado de proteínas para aclarar algunas cosas, como los accidentes de atopia después del consumo de leche o huevos. La intolerancia a la leche en el adulto. La intolerancia al gluten en el adulto. Las migrañas debidas a la leche, al trigo o a los huevos, que se curan con la supresión del alimento causante.

En el caso de muchas enfermedades estudiadas, se ha demostrado que había una mayor permeabilidad del intestino delgado en la casi totalidad de los pacientes. Causas de la hiperpermeabilidad. La vía transcelular es sólida y en pocas ocasiones se ve alterada. Sin embargo, una agresión a los enterocitos puede provocar la muerte de algunas células y el acortamiento y atrofia

de las vellosidades. Es cierto que el epitelio se reconstruye a partir de las criptas pero los enterocitos jóvenes son pobres en enzimas y menos eficaces.

La vía intracelular es mucho más frágil. El tendón de Aquiles de la mucosa son los pliegues circulares o las válvulas conniventes que unen los enterocitos y que pueden distenderse.

En las personas predisuestas por ciertos factores genéticos, diversos elementos pueden producir un aumento de la permeabilidad.

Algunas bacterias pueden multiplicarse en exceso, adherirse a las células epiteliales y lesionarlas de manera más o menos grave, liberar toxinas y producir lesiones inflamatorias importantes.

Entre las bacterias peligrosas contamos con los estreptococos, estafilococos, colibacilos, klebsiellas, shigellas, yersinia, salmonellas y campylobacter.

Algunos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos, los salicilatos y los corticoides, tienen efectos nocivos sobre la pared del intestino delgado a través de varios mecanismos de acción: separan los enterocitos, lo que da lugar a un aumento de la permeabilidad intestinal, disminuyen localmente la producción de prostaglandinas, lo que da lugar a un descenso de la mucina, de los fosfolípidos de superficie y de los bicarbonatos, lo que origina un descenso de las defensas de la mucosa, suelen inducir una inflamación, observada por el aumento del número de granulocitos en heces, inhiben las mitocondrias y las ciclooxigenasas, frenando la división de los enterocitos.

Los medicamentos citados hasta ahora actúan como un arma de doble filo cuando se emplean para tratar las enfermedades inflamatorias relacionadas con el paso de macromoléculas, bacterias o alimentos a través de la barrera intestinal, por una parte calman momentáneamente la inflamación y alivian los dolores de los enfermos pero por otra parte aumentan la permeabilidad del intestino delgado, permitiendo que lo atraviesen nuevas macromoléculas que perpetúan la enfermedad.

Como consecuencia de la hiperpermeabilidad, los residuos bacterianos y alimenticios atraviesan con más facilidad la pared del intestino delgado y penetran en la circulación general. Estas macromoléculas a las que se añaden algunos factores genéticos son los causantes de numerosas enfermedades.

Evaluación de la permeabilidad intestinal. Teniendo en cuenta todo lo comentado hasta ahora sobre la mucosa intestinal y su permeabilidad como factores patogénicos de la sensibilidad a los alimentos y de algunas enfermedades importantes como la artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética y ciertas enfermedades autoinmunes, va a resultar verdaderamente interesante la evaluación de la permeabilidad intestinal para el mejor conocimiento de la absorción del intestino delgado y de la función barrera del mismo.

Tengan en cuenta que tanto la mala absorción como el aumento de la permeabilidad intestinal, tienen mucho que ver con ciertos desequilibrios gastrointestinales crónicos como también con otros trastornos sistémicos.

Como ya hemos comentado, el intestino delgado tiene la doble función de ser por una parte un órgano de absorción y por otra parte como "barrera mecánica" contra la excesiva absorción de bacterias, antígenos alimentarios de determinadas macromoléculas.

Una permeabilidad aumentada de la barrera intestinal aumenta el número de componentes que penetra en el torrente circulatorio. El aumento de la toma de componentes tóxicos puede saturar el sistema de desintoxicación, así como llevar a un sistema inmune muy sensibilizado. Una sensibilidad aumentada ha sido observada en numerosas ocasiones como en el caso del intestino inflamado, en la sensibilidad a los alimentos, en caso de inflamaciones articulares y en algunos trastornos dermatológicos. Se está intentando demostrar que una permeabilidad aumentada vista en la espondilitis anquilopoyética, en la artritis reumatoide y en la vasculitis podría jugar un papel importante en la patogenia de estos trastornos como ya hemos indicado en ocasiones anteriores.

Cualquier alteración o deterioro en la mucosa intestinal puede dar lugar a una alteración en el proceso de absorción. Alteración que puede producirse en dos sentidos diferentes: por defecto o por exceso. Una disminución de la permeabilidad intestinal implica un descenso en la absorción de nutrientes que puede dar lugar diferentes trastornos: osteomalacia por déficit en la absorción de calcio, trastornos de la coagulación por déficit de vitamina K y anemia megaloblástica por deficiente absorción de vitamina B12 y ácido fólico. Por el contrario un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal lleva consigo el paso aumentado a la sangre de las macromoléculas procedentes de la digestión de los alimentos, lo que pondrá en marcha los mecanismos que el organismo tiene para defenderse de los agentes externos.

Por la importancia que tienen diremos una vez más que estas macromoléculas que llegan al torrente circulatorio son los determinantes patogénicos de la sensibilidad alimentaria y de ciertas

patologías importantes como la artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética y numerosas enfermedades autoinmunes.

Por lo comentado últimamente, puede resultar interesante conocer la evolución de la permeabilidad intestinal, tanto por el conocimiento de la propia absorción del intestino delgado como por el conocimiento de la función barrera del mismo.

Diagnóstico de alteraciones de la permeabilidad intestinal.

Todos los métodos para evaluar el grado de permeabilidad intestinal se basan en proporcionar por vía oral al paciente sustancias de diferente tamaño molecular inocuas y que no van a sufrir modificaciones digestivas ni metabólicas y en valorar cuantitativamente su presencia en orina al cabo de cierto tiempo. De forma que si estas sustancias son absorbidas a través de la mucosa intestinal, van a ser eliminadas a través de la vía renal y se podrán cuantificar en orina y si por el contrario, no son absorbidas por la mucosa intestinal, van a ser eliminadas a través de las heces y en consecuencia no van a detectarse en orina.

Una de las pruebas que más se utiliza en este sentido es la que consiste en administrar cantidades conocidas de lactulosa y manitol.

La molécula de lactulosa es de gran tamaño y representa a los macronutrientes que en circunstancias normales no son absorbidos fácilmente por las microvellosidades de los enterocitos.

Por el contrario, el manitol, molécula de pequeño tamaño, representa a los micronutrientes que en circunstancias normales son absorbidos fácilmente por las microvellosidades de los enterocitos.

Una vez administradas estas sustancias, se recoge íntegramente la orina del paciente durante las cinco horas posteriores a la toma de la preparación, mientras tanto el paciente sigue en ayunas y sólo se le permite beber agua en las tres últimas horas de la prueba.

En condiciones normales se recupera entre el 0,1 y 0,5% de la lactulosa y del 5 al 25% del manitol administrado. Si la lactulosa se recupera en una cantidad superior a la esperada es indicativo de un aumento de la permeabilidad intestinal. Si, por el contrario, se recupera en orina un cantidad de manitol inferior a la esperada es indicativo de una disminución de la absorción a nivel intestinal, ya sea por una disminución de la absorción, o por una disminución de la capacidad de la mucosa o por un aumento de la velocidad del tránsito intestinal.

Causas de aumento de la permeabilidad intestinal. La permeabilidad intestinal se ve alterada en todos aquellos procesos que provocan una inflamación a nivel de la mucosa intestinal, como pueden ser determinadas alteraciones digestivas, en este caso, muchas de las alteraciones intestinales causantes son a su vez consecuencia de dicha alteración, de manera que se establece un círculo vicioso de difícil solución si no se adoptan las medidas oportunas. Ejemplo de estas alteraciones son la enfermedad de Crohn, colon irritable, enfermedad celiaca, alergia y sensibilidad alimentaria.

Son también causa del aumento de la permeabilidad intestinal las alteraciones digestivas extraintestinales como la pancreatitis, la cirrosis hepática, la ictericia obstructiva, una simple mala masticación o cualquier otra causa que conlleve una mala digestión de los alimentos ya que van a provocar la fermentación o putrefacción de los mismos a nivel intestinal que pueden dañar la mucosa a este nivel.

Alteraciones nutricionales. Consumo de sustancias irritantes de la mucosa, como tabaco, té, café, alcohol o sustancias tóxicas aportadas en alimentos no biológicos.

Un aporte excesivo de proteínas o de azúcares de asimilación rápida que van a favorecer procesos de putrefacción o de fermentación respectivamente a nivel intestinal.

Un aporte insuficiente de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 omega 6 o de vitaminas B3, B6, C, biotina o minerales como magnesio o zinc, van a dificultar la síntesis de prostaglandinas PG1 y PG3, que intervienen controlando los procesos inflamatorios.

Aporte insuficiente de vitaminas antioxidantes como carotenos y vitaminas C y E que actúan como antioxidantes de gran capacidad para neutralizar los radicales libres agresores de la membrana celular, generados en cualquier proceso inflamatorio.

Son muy importantes las causas de origen genético como el polimorfismo de los genes que codifican enzimas digestivas ya que estos genes pueden presentar pequeñas diferencias (polimorfismos) entre diferentes individuos que se traducen en alguna modificación en algún aminoácido de las proteínas que codifican. Las diferentes enzimas codificadas por un mismo gen polimorfo se denominan haloenzimas. Todas ellas presentan la misma función biológica, pero las haloenzimas se diferencian por su mayor o menor eficacia.

En algunos individuos predispuestos, una haloenzima poco eficaz puede provocar una alteración en la digestión, es decir, acúmulo de alimentos no digeridos en la luz intestinal y por tanto putrefacción y fermentación.

Polimorfismo de los genes que codifican las mucinas. Las mucinas son glucoproteínas que protegen a la mucosa de las agresiones ambientales. Se trata de un producto multigénico que resulta de la activación de los genes que codifican a las proteínas y a los enzimas de la glicosilación, lo que les confiere una gran variabilidad individual. Del mismo modo que en el caso de los enzimas digestivos, los polimorfismos en los genes que codifican las mucinas intestinales van a provocar que existan individuos con mucinas menos eficaces que otros frente a la agresión de la mucosa intestinal por parte de ciertas sustancias presentes en la luz intestinal. Dicho de otro modo, existen individuos más susceptibles que otros a sufrir un problema de permeabilidad intestinal como consecuencia de la agresión externa.

Son también causa determinante del aumento de la permeabilidad intestinal la fibrosis quística, enfermedad hereditaria que provoca la acumulación de moco espeso y pegajoso en los pulmones y el aparato digestivo y que por lo tanto afecta directamente al proceso de absorción a nivel intestinal.

El consumo de medicamentos como los antiinflamatorios, corticoides, salicilatos o paracetamol, que son sustancias agresivas contra la mucosa intestinal. Precisamente estos fármacos son administrados en muchas ocasiones para combatir procesos inflamatorio que en algunos casos están causados por la entrada de sustancias tóxicas a través de una mucosa intestinal demasiado permeable, lo que produce un alivio que contribuye a prolongar el proceso inflamatorio de forma indefinida.

El uso de antibióticos contribuye a alterar la composición de la flora intestinal favoreciendo el crecimiento de microorganismos resistentes a los antibióticos, como los hongos que pueden ser agentes agresores de la mucosa intestinal.

Infecciones intestinales. Existen numerosos microorganismos (bacterias, virus, parásitos) capaces de agredir directamente a la mucosa intestinal ya sea mediante la producción de toxinas como en el caso del *Staphylococcus aureus*, o por tener la capacidad de invadir

o destruir la mucosa intestinal como en el caso de las bacterias *Campylobacter*, *Echerichia coli*, *Salmonella*, *Yersina*, *Aeromonas* y alguna más. Parásitos, tanto protozoos como helmintos y virus como el rota-virus o adenovirus.

Déficit de IgA. La IgA secretora es el primer anticuerpo que entra en funciones en la actuación de nuestro sistema inmunológico. Se produce principalmente en la saliva y en la vesícula biliar. Este anticuerpo se en carga de bloquear los antígenos de la luz intestinal evitando que se pongan en contacto con la mucosa y puedan pasar al torrente circulatorio y al mismo tiempo producen un aumento en la secreción de moco por parte de la mucosa.

Consecuencias de la alteración de la permeabilidad intestinal. La primera consecuencia de la disminución de la permeabilidad intestinal es la desnutrición y de manera indirecta todos los problemas derivados de la misma.

El aumento de la permeabilidad intestinal se ha observado en una gran variedad de situaciones, de las cuales una de las más importantes es la entrada de macromoléculas en el torrente circulatorio, como ocurre en la fibromialgia, colon irritable, alergia y sensibilidad alimentaria, problemas dermatológicos crónicos, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, halitosis, fatiga crónica, jaquecas, asma y otras.

¿Cómo mejorar la absorción intestinal? Para poder mejorar la absorción de los medicamentos es fundamental empezar a conocer el grado de permeabilidad de la mucosa intestinal. En segundo lugar el clínico debe analizar las posibles causas que han podido provocar una alteración a este nivel y en base a las conclusiones obtenidas establecer las diferentes estrategias terapéuticas adecuadas.

En una gran mayoría de casos es fundamental reestablecer la flora intestinal normal mediante lavados intestinales y con el aporte adecuado de prebióticos y probióticos.

También está indicado favorecer la completa digestión de los alimentos ya sea mejorando los hábitos alimenticios como favoreciendo la digestión con preparados enzimáticos cuando se vea que ésta no se realiza adecuadamente de forma natural.

También resulta útil el establecer una dieta adecuada con el aporte idóneo de vitaminas, oligoelementos, proteínas, hidratos de carbono y ácidos grasos esenciales.

También es interesante el tratamiento de una posible infección a nivel intestinal ya sea de origen vírico, bacteriano o parasitológico.

Sensibilidad Alimentaria 2ª parte

Patogenia de la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es el reumatismo inflamatorio más frecuente, ya que afecta al 1% de la población mundial. La proporción entre hombres y mujeres es de uno a tres. Puede aparecer a cualquier edad pero se da con más frecuencia entre los 30 y 50 años.

Por escapar a la finalidad de nuestro trabajo vamos a tratar muy superficialmente todo lo referente a diagnóstico, clínica, sintomatología y evolución de la enfermedad. Vamos a ocuparnos fundamentalmente de los factores patogénicos determinantes de la misma y de las lesiones generales que presenta.

El diagnóstico de la enfermedad es fácil y está muy claro en las formas típicas pero algo más complicado y confuso en las formas moderadas. Los criterios actuales para efectuar el diagnóstico son los establecidos por el American College of Rheumatology:

Aumento considerable de la velocidad de sedimentación, por la presencia del factor reumatoide que es un anticuerpo anti IgG, anemia de tipo sideropénico por la carencia de hierro de los hematíes. El factor reumatoide se pone de manifiesto en la reacción de Waller Rose y en la reacción del látex.

La artritis reumatoide se caracteriza por articulaciones hinchadas, calientes, dolorosas enrojecidas y tumefactas. Es positiva la presencia de anticuerpos antinucleares en el 30% de los casos aproximadamente. Hay también anticuerpos específicos de la artrosis que aparecen muy precozmente como son los anticuerpos anti-estratum corneum y los anticuerpos antiperinucleares.

Las lesiones de la artritis reumatoide, son perfectamente conocidas en estos momentos y afectan fundamentalmente al cartílago y a la membrana sinovial.

Y por otra parte y a continuación una respuesta inflamatoria con infiltrado de polinucleares, osteoclastos, mastocitos y los mediadores producidos por estas células como la histamina, serotonina, prostaglandinas y leucotrienos.

Como consecuencia de esta doble agresión, la membrana sinovial formada por una sola capa de células proliferando dando lugar a una estructura de seis a diez capas de células que se extiende como un tumor, es el pannus que destruye durante su expansión cuantas estructuras encuentra a su paso, como son la capsula articular, los ligamentos, tendones, huesos y cartílagos.

Los mecanismos que dan lugar a la artritis reumatoide se desconocen. Se trata de un proceso autoinmune en el que sólo dos puntos están comprobados. El proceso inicial es la respuesta inmunitaria. En esta primera fase los linfocitos T desempeñan un papel fundamental.

Tratamiento. Al desconocerse las causas de la enfermedad no puede existir un tratamiento etiológico. Los medicamentos utilizados están enfocados principalmente a disminuir la inmunidad y la inflamación y presentan algunos inconvenientes. A corto plazo su eficacia es muy irregular, calman pero no curan. A largo plazo no se ha demostrado su eficacia y no impiden la evolución destructiva del reumatismo.

Confirmando lo dicho, una estadística de Scott y col. (3). En 1987, recogen 117 casos de artritis reumatoide, tratados durante 20 años con la medicación clásica y ponen de manifiesto que el pronóstico no es bueno tanto en el aspecto vital como en el funcional. Además si comparamos los sujetos tratados con los no tratados, no existen diferencias respecto a las lesiones articulares; sí se observó una disminución de los sufrimientos y un aumento de la mortalidad en los enfermos tratados.

Wolfe y col. (4) En 1884 siguieron la evolución de varios miles de enfermos a lo largo de 35 años y demostraron que a lo largo de ese tiempo el número de fallecimientos se multiplicó por 2,6 con arreglo a la población control.

Las principales causas de muerte son las que derivan claramente de la propia artritis reumatoide como las complicaciones viscerales o por efectos secundarios del tratamiento con medicamentos, otras causas son menos evidentes como pueden ser los efectos secundarios o reacciones cardiovasculares, cerebrales, infecciones o cánceres. Las dos últimas íntimamente ligadas al tratamiento con medicamentos inmunosupresores.

Por todo lo comentado hasta ahora, es primordial el descubrir los mecanismos de producción de la artritis reumatoide para poder desarrollar un tratamiento específico y eficaz. En 1998 Jean Seignalet desarrolló su teoría sobre la patogenia de la enfermedad. Desde entonces se ha modificado algo la hipótesis del autor profundizando en algunos aspectos diferentes que han permitido desarrollar un tratamiento, basado en regímenes alimenticios en el que se tiene gran confianza.

El primer gen de la susceptibilidad es el HLA-DR. La mayoría de las enfermedades autoinmunes están asociadas a los genes HLA y con frecuencia al HLA-DR. Esto significa que en los enfermos, uno o varios genes HLA están claramente más extendidos que en los sujetos normales.

La artritis reumatoide está asociada a los genes DR1, DR4, DR10 Y DR14.

Estas moléculas se unen a unos péptidos en el interior de los macrófagos, los cuales presentan una bolsa donde puede alojarse un péptido de 13 a 25 aminoácidos. Los pares HLADR/péptido se transportan a la superficie de los macrófagos y se presentan a los linfocitos T que los reconocen gracias al receptor TCR.

En un sujeto normal las moléculas HLA-DR únicamente están presentes en la membrana de las células que participan en la respuesta inmune: macrófagos, linfocitos T activados y linfocitos B.

Por el contrario en el transcurso de la enfermedad autoinmune, las moléculas HLA-DR, aparecen en gran número en las células que sirven de diana a la reacción autoinmune. Esta expresión aberrante se ha demostrado en la artritis reumatoide, en la cual, las moléculas HLA-DR se expresan en las células de la membrana sinovial.

Un único mediador, el interferón gamma es capaz de hacer que aparezcan las moléculas HLA-DR en las células que no las tenían. El interferón gamma es segregado fundamentalmente por los linfocitos TH1, bajo la influencia de varios estímulos como los virus, lipopolisacáridos bacterianos, por el estrés y por las hormonas femeninas.

La primera conclusión: la respuesta inmunitaria dirigida a las articulaciones está mediada por un péptido que las moléculas HLADR, que los sinoviocitos y condrocitos llevan en su membrana.

El problema fundamental radica en averiguar la procedencia del péptido causal.

Puede tratarse de un péptido no procedente del intestino.

Por otra parte, factores medioambientales pueden participar en el origen de la artritis reumatoide. Para penetrar en el organismo dichos factores no pueden atravesar ni la piel ni la mayoría de las mucosas que son impermeables. Hay solamente dos mucosas delgadas y permeables, que son los alvéolos pulmonares y el intestino delgado encargado de la absorción de las macromoléculas procedentes de la digestión de los alimentos.

Descartado el pulmón, numerosos investigadores han estudiado la participación de los virus en el origen de la artritis reumatoide. El intestino delgado es el principal sospechoso por las dos razones que a continuación vamos a exponer. Los factores que provienen del medio ambiente ya que los alimentos y numerosas bacterias aerobias y anaerobias procedentes de más de 40 especies diferentes se acumulan en él.

La mucosa del intestino delgado constituye un filtro muy extenso (600 metros cuadrados de superficie) y muy delgado ya que está formada por una sola capa de células (enterocitos), unidos entre sí en las personas normales. No ocurre así en el caso de la artritis reumatoide donde se observan a menudo lesiones de la mucosa del intestino delgado que aumentan la permeabilidad del mismo. Por lo tanto un péptido procedente del exterior a través la pared intestinal llega a la sangre. Si este péptido no es viral, únicamente puede ser o bacteriano o alimenticio.

El mayor factor de influencia del medio ambiente lo constituye la alimentación. La influencia de la alimentación en la artritis reumatoide se pone de manifiesto con las experiencias que a continuación vamos a comentar.

Lo primero es el ayuno, que mejora con mucha frecuencia el estado de la artritis reumatoide, Skolddstan 1979 (5) sometió a 16 enfermos a un ayuno muy intenso y comprobó su eficacia al cabo de 6 a 19 días. En tal sentido Beri y col. (6). en 1988 llegan a las mismas conclusiones.

El segundo experimento se observa con la exclusión de algunos alimentos que mejoran a los enfermos de artritis reumatoide. Algunos enfermos practican de forma espontánea un régimen de restricción sobre todo de leche tras comprobar que el consumo de productos lácteos exacerba la sintomatología.

En 1981 se dio a conocer el caso de una enferma con artritis reumatoide y resistente a los tratamientos habituales que mejora rápidamente tras reducir la ingesta de derivados lácteos. Al reintroducir en la dieta este tipo de productos, provocan una fuerte reactivación del reumatismo. Se han publicado números trabajos como éste.

Hay algunas publicaciones similares: Artritis reumatoide y su relación con la leche, Panush y col. 1986 (7).

Se han estudiado por diferentes autores, entre ellos S. Skolddstan (1989) (8) la gran importancia de la leche en la artritis reumatoide. Regímenes de Dong, que excluye aditivos, conservantes, frutas, carnes rojas, verduras y productos lácteos han sido estudiados en la artritis reumatoide.

Se han estudiado regímenes de exclusión en la hipótesis de una alergia alimentaria sin resultados satisfactorios.

En cambio otros equipos han obtenido buenos resultados tras aplicar un protocolo análogo, dando a sus pacientes una alimentación de la cual se habían excluido los alimentos de riesgo. Luego estos son

reintroducidos uno por uno empezando por los menos sospechosos y terminando con los más peligrosos. En los casos favorables el régimen privativo mejora la sintomatología que vuelve a despertarse con la introducción de los alimentos peligrosos. La supresión de estos últimos ocasiona una regresión de la artritis reumatoide.

Tras la aplicación durante algunas semanas de este protocolo, se obtuvieron notables éxitos, así lo manifiestan los trabajos de Darlington en 1986 (9).

Los beneficios obtenidos son duraderos; Beri señala que en tres pacientes, al cabo de 10 meses la enfermedad remite sin medicación alguna. Bastante más significativos son los trabajos publicados por Darlington en 1991 (10), en los que se demuestra que los resultados obtenidos con 200 enfermos tratados y que han seguido el régimen de exclusión durante siete años. En el 75% de los casos se han visto notables mejorías y en el 33% de los casos la enfermedad se considera curada.

Darlington en 1991 (11) estableció una lista de alimentos peligrosos que reproducen el cuadro clínico.

Aunque los productos nocivos pueden variar de un individuo a otro, los cereales, la leche animal, los alimentos cocidos, se relacionan más frecuentemente con el desarrollo de actividad.

A pesar de todo lo comentado, la alimentación como causa directa parece poco probable. La primera consecuencia que sugiere la eficacia de la dietética en la artritis reumatoide es que un péptido alimentario es el causante de la enfermedad.

Pero parece imposible achacar a un único péptido alimentario todo el origen de todas las artritis reumatoides por varias razones.

Una cuarta parte de los enfermos no responden a las variaciones dietéticas, Beri y col. en 1988 (12).

Por otra parte, el trigo y la leche no tienen un péptido común. Además como alimentos pueden ser peligrosos, como pudieron comprobar varios investigadores citados últimamente.

En algunos países de Asia y África el trigo y la leche se consumen muy poco o no se consume, sin embargo la artritis reumatoide existe, aunque su frecuencia es bastante menor que en Europa, Hochberg 1981 (13).

La artritis reumatoide es un reumatismo reciente en Europa. La primera opinión que se ha mantenido sobre este reumatismo es la de Landre-Beauvais en 1800. Tras estudiar la literatura y pintura europeas, no encuentran ningún indicio cierto de la existencia de la enfermedad antes de esa época. La artritis reumatoide provendría del Nuevo Mundo; se han detectado esqueletos de amerindios afectados de la enfermedad que datan de 3.000 á 5.000 años, mientras que el reumatismo se detecta en Europa a partir de 1785. Ahora bien, los amerindios no cultivaban el trigo y no criaban bovinos, es decir no consumían ni leche ni trigo y sin embargo padecían la enfermedad, con una frecuencia igual a la europea en los momentos actuales. Los principales alimentos llegados de América son las patatas, las judías, los tomates, el maíz, el chocolate y el pavo. Estos alimentos tampoco están implicados en la artritis reumatoide, ya que ninguno de ellos se prohíbe en los regímenes indicados en el tratamiento de la enfermedad, solamente el maíz es utilizado, pero su consumo es escaso y poco significativo en Europa. Pero la intervención del medio ambiente en la artritis reumatoide está demostrada con el siguiente hecho. La enfermedad afectaba únicamente a una región fértil que incluía al Yucatán. Cuando una tribu de amerindios se dividía en dos grupos y uno sólo se quedaba en la zona de riesgo y el otro fuera, la artritis reumatoide sólo afectaba al primer grupo.

Afirmar que la causa de la artritis puede atribuirse a un péptido alimenticio parece improbable. Hay que matizar y esclarecer que según Seignalet 1992 (14), se trata de un péptido que proviene de un germen.

La alimentación como causa indirecta en la génesis de la artritis reumatoide parece ser más probable. La alimentación moderna podría actuar por medio de mecanismos asociados como:

Modificando la flora bacteriana del intestino delgado con proliferación de bacterias peligrosas que serían las responsables de la artritis reumatoide o bien con la agresión del intestino delgado dañando los enterocitos y aumentando notablemente la permeabilidad de la mucosa intestinal.

El segundo factor del medio ambiente puede ser una bacteria intestinal. Varios autores han propuesto la hipótesis de que las bacterias intestinales pueden provocar la artritis reumatoide, entre ellos tenemos a Gullberg en 1978 (15), a Bennett también en 1978 (16).

El posible efecto beneficioso de una antibioterapia, en tal sentido Capperton y col. en 1990 (17) obtuvieron mejorías notables durante bastante tiempo en cerca del 42% de 12 enfermos administrando el antibiótico ceftriaxona. Tilley y col. en 1995 (18) administraron durante un año una tetraciclina y minociclina a 35 y 109 enfermos respectivamente y obtuvieron mejoras significativas en algunos pacientes ya que los antibióticos pudieron modificar o destruir la bacteria intestinal.

En este sentido también es interesante el tener en cuenta la frecuencia de artritis en el curso de las afecciones intestinales crónicas como la enfermedad de Crohn o la rectocolitis ulcerohemorrágica.

También es necesario tener en cuenta la presencia de antígenos bacterianos en la membrana sinovial.

También puede resultar interesante el considerar el origen americano de la artritis reumatoide. En tal sentido puede admitirse que algunas bacterias presentes en la población americana pueden haber llegado a Europa en 1785, durante los grandes intercambios entre el nuevo y el viejo mundo, precisamente ese año, durante los grandes intercambios, se detecta la artritis por primera vez en Europa.

También es posible la intervención de un superantígeno en la génesis de la artritis reumatoide. Tengan en cuenta que la mayoría de superantígenos son transportados por bacterias intestinales, fundamentalmente estreptococos y estafilococos. Se han visto determinadas bacterias como agentes causantes de la artritis reumatoide como el colibacilo, el *Clostridium perfringens*, pero sobre todo el *Proteus mirabilis*, ya que la concentración anticuerpos anti *Proteus mirabilis* está más elevado en los sujetos con artritis reumatoides que en la población normal. Además, la concentración de estos anticuerpos aumenta durante los brotes de la enfermedad y disminuye durante las remisiones.

Se ha comprobado aumento de la permeabilidad intestinal en el 50 % de los enfermos de artritis reumatoides.

El intestino delgado, tiene como principal función la digestión de los alimentos, para lo cual dispone de enzimas encargadas de degradar las proteínas en aminoácidos y del mucus encargado de proteger a los enterocitos.

Es muy probable que los enzimas y los mucus estén más adaptados a la alimentación ancestral que a la moderna. La inadaptación enzimática, tendrá como consecuencia un insuficiencia digestiva. La inadaptación de las mucinas puede dar lugar a un alimento peligroso que dañe la mucosa intestinal.

El interferón gama disminuye la impermeabilidad intestinal ya que produce una disyunción entre los enterocitos, lo que da lugar a un paso exagerado de macromoléculas.

En el tema que estamos tratando tiene una gran importancia el estrés ya que produce la liberación de neuropéptido por las neuronas.

Un segundo gen de la susceptibilidad debe de estar ligado al sexo femenino ya que la artritis reumatoide es tres o cuatro veces mayor en la mujer que en el hombre. La enfermedad mejora con la administración de estrógenos, es muy rara en la juventud y después de la menopausia, remite con el embarazo y mejora con la píldora.

Los distintos comentarios sobre la patogenia de la artritis reumatoide permiten elaborar una teoría sobre los mecanismos que dan lugar a la enfermedad, En primer lugar, tenemos que la alimentación moderna favorece la proliferación de una flora intestinal de putrefacción. Entre esta flora y la gran cantidad de *Proteus mirabilis* cuya degradación da lugar a un péptido peligroso X. Este péptido atraviesa la membrana intestinal y tiene una gran actividad por los condrocitos y sinovocitos. Los estrógenos inducen liberación de interferón gama en la articulación que favorece la aparición de moléculas en los sinoviocitos y condrocitos. Estas moléculas, se unen al péptido y lo transportan la superficie.

Las moléculas HLD-DR son reconocidas por los linfocitos T, lo que da lugar a una destrucción de sinoviocitos y condrocitos.

La alimentación moderna favorece la proliferación de bacterias peligrosas y un aumento de la permeabilidad intestinal. El reumatismo pasa a ser crónico.

La mucosa intestinal constituye un filtro muy extenso y delgado, ya que está formado por una sola capa de células (enterocitos), unidos entre si en las personas sanas y normales, no ocurre así en el caso de la artritis reumatoide, en donde se observa con alguna frecuencia lesiones de la mucosa que dan lugar a un aumento de la permeabilidad del intestino delgado. Por lo tanto un péptido puede atravesar la pared intestinal y llegar a la sangre. Si este péptido no es viral, únicamente puede ser alimenticio o bacteriano.

El mayor factor de influencia del medio ambiente, lo constituye la alimentación. La influencia de la alimentación en la artritis reumatoide se ha demostrado con los dos experimentos siguientes. El primero de ellos lo constituye el ayuno que frecuentemente mejora a los enfermos de artritis reumatoide. Numerosos investigadores han obtenido los mismos resultados.

El segundo experimento se observa excluyendo de la dieta determinados alimentos que suelen mejorar a los enfermos de artritis reumatoide, particularmente sensibles a la ausencia de leche y huevos.

Con el fin de aclarar algunos conceptos sobre la etiología de la artritis reumatoide, comentamos que aún quedan bastantes cosas por aclarar, confiamos que al ritmo que van las investigaciones pronto pueda quedar aclarado un tema tan importante.

Bibliografía

1. *Gut*. 1980 Oct; 21 (10): 829-34.
2. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1975; 48 (6) 812-23.
3. *Lancet* 1987 May 16; 1 (8542): 1108-1.
4. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr; 37 (4): 481-94.
5. *Scand J Rheumatol.* 1979; 8 (4): 249-55.
6. *Ann Rheum Dis. (Annals of Rheumatic Diseases)* 1988 Jan; 47 (1): 69-72.
7. *Arthritis Rheum. (Arthritis Rheumatism)* 1986 Feb; 29 (2): 220-6.
8. *Nord Med. (Nordisk Medicin)* 1989; 104 (4): 112-4, 124.
9. *Lancet*. 1986 Feb 1; 1 (8475): 236-8.
10. *Br J Rheumatol. (British Journal of Rheumatology)* 1991 Aug; 30 (4): 315-6.
11. *Rheum Dis Clin North Am. (Rheumatic Diseases Clinics of North America)* 1991 May; 17 (2): 273-85. Review.
12. *Ann Rheum Dis. (Annals of Rheumatic Diseases)* 1988. Jan; 47 (1): 69-72.
13. *Epidemiologic reviews* 1981; 3:27-44.
14. *Lancet*. 1992 Jan 4; 339 (8784): 68-9.
15. *Rheumatology and Rehabilitation* 1978; Supl: 5-10.
16. *Arthritis and Rheumatism* 1978 Jun; 21(5): 531-8.
17. *Arch Intern Med. (Archives of Internal Medicine)* 1990. Aug; 150 (8): 1677-82.
18. *Ann Intern Med. (Annals of Internal Medicine)* 1995 Jan 15; 122 (2): 81-9.