

Laboratorio de Nutrición. Departamento de Fisiología. Escuela de Medicina de La Habana.

ESTADO DE LA MORFOFUNCIÓN DEL INTESTINO DELGADO EN RATAS REALIMENTADAS TRAS RESTRICCIÓN ENERGÉTICO-NUTRIMENTAL

Lázaro Velazco Brito^{1¶}, Aime González Santiesteban^{1§¶}, Yunit Hernández Rodríguez^{2¶†}, Ana María Díaz-Canel Navarro^{3¶*}.

RESUMEN

La desnutrición energético-nutricional ocasiona cambios metabólicos que conducen a alteraciones profundas de las funciones del sistema digestivo. La realimentación tras desnutrición moderada debe lograr la regresión de las alteraciones morfofuncionales producidas en el sistema digestivo. Para demostrar esta hipótesis, se construyó un modelo de desnutrición mediante la restricción durante 28 días del 75% de los requerimientos diarios para la edad de 32 ratas machos Wistar recién nacidas. Concluido el período de restricción alimentaria, las ratas fueron renutridas durante 3 semanas. La realimentación resultó en un aumento del peso del intestino delgado, pero no trajo consigo cambios en la longitud del órgano, ni tampoco en el contenido de proteínas y la actividad disacaridásica de la mucosa del yeyuno, siendo los valores de estas 3 últimas características morfométricas menores que los observados en las ratas no tratadas. Si bien la renutrición puede causar un aumento del peso del intestino delgado, es poco probable que el órgano “renutrido” pueda soportar el estado nutricional del animal. **Velazco Brito L, González Santiesteban A, Hernández Rodríguez Y, Díaz-Canel Navarro AM.** Estado de la morfofunción del intestino delgado en ratas realimentadas tras restricción energético-nutricional. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):172-85. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Descriptor DeCS: Ratas / Desnutrición / Morfofunción / Intestino delgado.

¹ Licenciado, Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. ² Médico, Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. ³ Médico, Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Doctora en Ciencias Médicas.

¶ Profesor Asistente. § Profesor Auxiliar. † Profesor Titular.

¶ Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. † Universidad Médica de Pinar del Río. * Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” de La Habana.

Recibido: 12 de Marzo del 2012. Aceptado: 12 de Junio del 2012.

Lázaro Velazco Brito. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas. Artemisa. Mayabeque.

Correo electrónico: aimeglez@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La alimentación constituye uno de los componentes esenciales del estado de salud del ser humano, a la vez que un valioso indicador del bienestar y el nivel de vida de las comunidades humanas.¹ La alimentación representa también, junto con otros indicadores, el grado de desarrollo de un país.²⁻³ Una de las formas de expresión del atraso y la pobreza de una colectividad está dada precisamente por el hambre y la desnutrición.⁴⁻⁵

Actualmente hay aproximadamente 840 millones de personas desnutridas en el mundo, y la mayor parte de ellas vive en los países denominados “en vías de desarrollo”: alrededor del 32% de ellos en el sur de Asia, el 30% en el Asia oriental, el 26% en el África Subsahariana, y el 8% en América Latina y el Caribe.⁶ En el caso de Cuba, se ha reportado que las muertes causadas por desnutrición ascienden a 39 casos, para una tasa de 0.3 por cada 100,000 habitantes, mientras que la tasa de años de vida potencialmente perdidos por la desnutrición es del 0.1%.⁷

Se ha podido comprobar que la malnutrición energético-nutricional (MEN) es el resultado del desequilibrio entre las necesidades del organismo y la ingestión de nutrientes, lo que puede conducir a síndromes de deficiencia, dependencia, toxicidad u obesidad.⁸ En el caso específico de la desnutrición energético nutricional, se plantea que ésta es un síndrome clínico complejo donde pueden concurrir numerosas deficiencias al mismo tiempo.⁹

Se han realizado varios estudios orientados a la mejoría del estado de salud de los individuos desnutridos mediante esquemas de renutrición.¹⁰ Los esquemas de renutrición descansan en el aporte de energía y aminoácidos esenciales, pero éstos deben acompañarse de micronutrientes tales como minerales (entre tantos, potasio, fósforo, y

magnesio); vitaminas (a saber: complejo B, y vitaminas A y C); y oligoelementos como el selenio.¹¹⁻¹² El proceso de renutrición dependerá en gran medida del grado de la desnutrición que padezca el paciente, el estrés metabólico y/o infeccioso concurrente, y las características propias de la enfermedad de base.¹⁰⁻¹²

Tanto las medidas de renutrición que se propongan, como los nutrientes que se utilicen y las correspondientes vías de administración, serán individualizadas, y se modificarán en función de la respuesta del paciente.^{10,13-14} En los inicios, ninguna de las vías utilizadas parecía adecuada para satisfacer de forma completa las necesidades nutricionales del enfermo desnutrido.¹⁵ La combinación de distintos métodos de renutrición anticipó los progresos que se observan hoy en la actualidad, y las investigaciones corrientes han evolucionado hacia la apreciación de las ventajas fisiológicas y nutricionales de una realimentación adecuada.¹⁵

Durante el proceso de renutrición deben tenerse en cuenta las capacidades funcionales que presenta el enfermo, teniendo en cuenta en todo momento que éste es muy sensible a cualquier agresión externa.^{10,16} Por lo tanto, se deben respetar los límites impuestos por la capacidad metabólica y funcional que presenta el enfermo en cada etapa del proceso. Adicionalmente, cualquier esquema de renutrición debe estar orientado a la restauración de la masa magra del individuo, que es la que soporta la maquinaria metabólica del mismo.^{10,17}

La renutrición se ha convertido desde tiempos inmemorables en un problema acuciante llegada la hora de la intervención en un enfermo desnutrido. Contrario de lo que pueda parecer, cuanto mayor sea el grado de desnutrición más lenta debe ser la renutrición, y menos cantidades se precisan para alcanzar el estado de anabolismo.¹⁰ La

adherencia a esta premisa puede servir para prevenir los fenómenos de sobrecarga metabólica (el síndrome de realimentación entre ellos) que aparecen en los inicios de la renutrición (no importa por la vía que ésta sea hecha: oral, enteral o parenteral); y cuya gravedad atenta contra la vida del paciente.¹⁸⁻¹⁹

Todo lo anteriormente expuesto justifica la creación de modelos experimentales en animales de laboratorio para el diseño de diferentes regímenes de renutrición, y el estudio de las ventajas, bondades e insuficiencias de los mismos. Por consiguiente, en este trabajo se presenta un modelo de renutrición creado en ratas Wistar para verificar las modificaciones que se producen en la morfofunción intestinal de las ratas realimentadas tras la restricción del 75% de los requerimientos nutrimentales según la edad del animal.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del modelo de renutrición: El modelo de renutrición expuesto en este artículo implica el aporte de nutrientes durante 3 semanas a ratas machos sanas que fueron sometidas previamente a privación energética y nutrimental durante 4 semanas en condiciones controladas. Durante el período de inducción de la desnutrición los aportes hechos al animal fueron solo del 25% de los requerimientos nutricionales propios del sexo y la edad. Con esta tasa de restricción se logra en el animal una desnutrición moderada. De esta manera se puede estudiar, dentro de una secuencia temporal, las diferentes alteraciones morfológicas y funcionales que pueden ocurrir en el sistema digestivo durante la privación energético-nutrimental, y la posterior recuperación nutricional, a fin de extrapolar al ser humano los hallazgos observados en el animal. Conocidas razones éticas impiden la realización de estudios de

similar naturaleza en seres humanos.²⁰

Diseño experimental: Se realizó un estudio experimental en el Laboratorio de Fisiología Digestiva y Nutrición del Departamento de Fisiología, ICBP Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" (La Habana, Cuba), entre Enero y Diciembre del 2009. Para el estudio se emplearon 64 ratas Wistar albinas machos nacidas de madres con un buen estado nutricional, y valores homogéneos de tamaño y peso. Las ratas fueron suministradas por el CENPALAB Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (Bejucal, La Habana, Cuba). Los animales fueron destetados de sus madres a los 21 días de nacidos, y colocados en jaulas en grupos de a 5, donde se les ofreció agua fresca y alimentos de acuerdo al diseño del modelo de renutrición, adecuada iluminación, y cambio diario de las camas. Se le encargó a un técnico veterinario el monitoreo de los animales durante la duración del estudio.

Las ratas fueron incluidos en el experimento si eran machos (para de esta manera eliminar el probable efecto del estro), nacieron de madres sanas con buen estado nutricional, no presentaron malformaciones (u otras enfermedades) en el momento del nacimiento y durante los primeros 21 días de vida extrauterina, exhibieron una ganancia adecuada de peso en esta etapa, y los valores del tamaño y el peso fueron homogéneos. Se excluyeron entonces las ratas hembras, las nacidas de madres desnutridas o enfermas, las ratas que presentaron malformaciones al nacimiento, las ratas que enfermaron en algún momento del estudio (ya sea durante los primeros 21 días de nacidas, o durante el desarrollo del experimento), y las ratas que no tuvieron una ganancia adecuada de peso durante los primeros 21 días de vida extrauterina.

Las ratas empleadas en el estudio se asignaron a cualquiera de dos grupos (Control/Experimental) de igual tamaño cada

uno, y durante 7 días se les administró a libre demanda pienso elaborado con harina de huevo, alfalfa, pescado, harina de soya, avena, trigo, maíz amarillo, sal común, y suplementado con vitaminas y minerales.

Cuando las ratas cumplieron 28 días de nacido, los animales incluidos en el grupo experimental fueron sometidos durante las 4 semanas siguientes a una reducción del 75% del aporte de energía y nutrientes, a fin de provocarles una desnutrición moderada. Por su parte, las ratas que fungieron como controles fueron alimentadas según los requerimientos para la edad. El tamaño y el peso de los animales fueron registrados semanalmente.

Finalizado el período de restricción energético-nutricional, se inició la renutrición de las ratas desnutridas mediante la oferta de pienso a libre demanda. La renutrición se extendió durante 3 semanas.

El impacto de la desnutrición-renutrición se evaluó de los cambios en la longitud y peso del intestino delgado, el contenido intestinal de proteínas, y la actividad disacaridásica de la mucosa tras el sacrificio de 8 animales al inicio del período de renutrición (cuarta semana del experimento); y a la conclusión de cada semana subsiguiente (esto es: las semanas quinta, sexta y séptima de experimentación), hasta agotar la totalidad del grupo experimental. Concurrentemente, se sacrificaron también 8 animales del grupo control en cada momento para establecer los cambios observados naturalmente con una dieta que satisficiera los requerimientos nutricionales de la rata según la edad.

El sacrificio se produjo mediante la administración de una sobredosis de Pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, cuidando de no causar dolor innecesariamente a los animales, según los lineamientos y principios éticos que han sido normados institucionalmente para el manejo y cuidado de los animales de laboratorios.²¹

Medición de la longitud y el peso del intestino delgado: Después de anestesiar el animal, se realizó una incisión en la línea media del abdomen hasta penetrar en cavidad peritoneal, y el intestino delgado se separó desde la unión píloro-abdominal hasta la unión ileocecal. Una vez extraído el intestino delgado, se retiró la grasa adherida al mismo, se lavó con suero fisiológico, se secó, y se pesó en una balanza analítica Yamato LW-3200 (Japón). El valor observado del peso del intestino delgado en gramos se anotó como el peso seco del mismo. La longitud del intestino delgado se midió en centímetros, una vez extraído y pesado el mismo, y después de extenderlo sobre una regla milimetrada.

Determinación del contenido intestinal de proteínas: Una vez extraído el intestino delgado, se tomó un ponche de 300 mg de peso de la mucosa yeyunal, a 10 centímetros del ángulo de Treitz, mucosa. El ponche de la mucosa se pesó en una balanza analítica (Sartorius, Alemania), y se homogeneizó en 2 mL de NaOH 0.1 N. El homogenato se centrifugó durante 10 minutos a 3,000 rpm, y el sobrenadante se aspiró para determinar el contenido mucosal de proteínas mediante el método de Lowry,²² tal y como se conduce en el laboratorio de pertenencia de los autores. Se empleó albúmina bovina purificada como patrón de calibración del ensayo.

Actividad disacaridásica intestinal: Con el intestino extendido, se retiró un segmento de 5 centímetros de longitud del yeyuno situado a 10 cm (aproximadamente) del ángulo de Treitz. Ciento diez miligramos de mucosa de este segmento se homogenizaron en 2 mL de NaCl 0.9%, y se centrifugaron a 3,000 rpm durante 10 minutos. Doscientos microlitros del sobrenadante se incubaron con 100 microlitros de sacarosa (extraída de una solución madre preparada con 20 miligramos de sacarosa diluidos en 2 mL de agua destilada), en baño de María a 37°C con

agitación constante durante una hora.²³ Terminada la incubación, se aspiraron 20 μ L de la suspensión, se le añadieron 2 mL de una solución comercial de enzima glucosa-oxidasa (RapiGlucotest©®, EPB Empresa de Productos Biológicos “Carlos Juan Finlay”, La Habana, Cuba), y la mezcla se incubó en baño de María a 37°C durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se midió la absorbancia a 505 nm del color desarrollado en un espectrofotómetro.²³ La absorbancia anotada se convirtió en miligramos de glucosa liberada al medio de reacción después de la acción catalítica de la sacarasa presente en la mucosa yeyunal sobre la sacarosa añadida.

Estudio histológico del intestino delgado: En cada momento de observación del experimento, una vez extendido el intestino delgado del animal, se resecaron 10 centímetros de intestino delgado a partir del ángulo de Treitz, que se colocaron a continuación en un frasco contentivo de solución de atropina 10.7 M, para asegurar la plena relajación de dicho segmento intestinal. Hecho esto, se ataron ambos extremos del fragmento, y se instilaron varios mL de formalina al 12% dentro de la bolsa creada de esta manera. Los segmentos yeyunales se sumergieron entonces en frascos tapados que también contenían formalina al 12% durante 24 horas. Completado este paso, los fragmentos se enviaron al Departamento de Histología para la inclusión en bloques de parafina, la realización de cortes micrométricos, y la extensión, tinción con hematoxilina-eosina, y posterior fijación de los cortes para examen histopatológico.

Procesamiento estadístico-matemático de los datos y análisis de los resultados: Los datos experimentales fueron almacenados en un contenedor digital creado con EXCEL©® para OFFICE©® de WINDOWS©® (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos). Los resultados se describieron mediante estadígrafos de locación (media) y

dispersión (desviación estándar). La existencia de diferencias entre las variables de interés se exploró mediante el test “t” de Student.²⁴ Se consideró toda diferencia estadística como significativa si la probabilidad p de ocurrencia fuera menor del 5%.²⁴

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra el tamaño y el peso del animal, junto con las características morfométricas del intestino delgado de las ratas sometidas a deprivación nutrimental durante 4 semanas. La restricción nutrimental resultó en valores disminuidos en un 19.8% del tamaño (*Controles*: 17.59 \pm 4.51 cm vs. *Desnutridas*: 14.11 \pm 3.87 g; Δ = 3.48; “t” de Student = 2.342; p < 0.05); y en un 28.5% del peso del animal (*Controles*: 174.28 \pm 2.21 g vs. *Desnutridas*: 124.71 \pm 1.99 g; Δ = 49.57; “t” de Student = 66.673; p < 0.05); respectivamente. Igualmente, la deprivación nutrimental provocó reducción del peso promedio del intestino delgado en un 23.0% (*Controles*: 3.41 \pm 1.23 g vs. *Desnutridas*: 2.48 \pm 0.99 g; Δ = 0.93; “t” de Student = 2.356; p < 0.05); disminución de la longitud del intestino delgado en un 10.0% (*Controles*: 118.63 \pm 3.76 cm vs. *Desnutridas*: 106.23 \pm 2.65 cm; Δ = 12.4; “t” de Student = 10.783; p < 0.05); un contenido de proteínas en la mucosa del yeyuno menor en un 48.0% (*Controles*: 543.25 \pm 5.87 g.gramo⁻¹ de tejido vs. *Desnutridas*: 260.38 \pm 3.12 g.gramo⁻¹ de tejido; Δ = 282.87; “t” de Student = 170.207; p < 0.05); y una actividad disacaridásica reducida en un 9.8% (*Controles*: 25.03 \pm 1.32 μ moles de glucosa liberada.mg⁻¹ de mucosa vs. *Desnutridas*: 22.71 \pm 1.29 μ moles de glucosa liberada.mg⁻¹ de mucosa; Δ = 2.32; “t” de Student = 5.027; p < 0.05); respectivamente.

Tabla 1. Características morfométricas del intestino delgado de las ratas sometidas a privación nutrimental durante 4 semanas. Se presentan la media \pm desviación estándar de la característica observada en la rata sacrificada tras 4 semanas de restricción del 75% de las necesidades nutrimentales para la edad.

Característica	Control	Experimental
Tamaño, cm	17.59 \pm 4.51	14.11 \pm 3.87 [¶]
Peso del animal, g	174.28 \pm 2.21	124.71 \pm 1.99 [¶]
Peso del intestino delgado, g	3.41 \pm 1.23	2.48 \pm 0.99 [¶]
Longitud del intestino delgado, cm	118.63 \pm 3.76	106.23 \pm 2.65 [¶]
Contenido de proteínas de la mucosa intestinal, g.gramo ⁻¹ de tejido	543.25 \pm 5.87	260.38 \pm 3.12 [¶]
Actividad disacaridásica, μ moles de glucosa liberada.mg ⁻¹ de mucosa [§]	25.03 \pm 1.32	22.71 \pm 1.29 [¶]

[§] Obtenida tras 60 minutos de incubación a 37°C. La determinación de la actividad disacaridásica se muestra en la sección "Material y Método" de este artículo.

[¶] $p < 0.05$

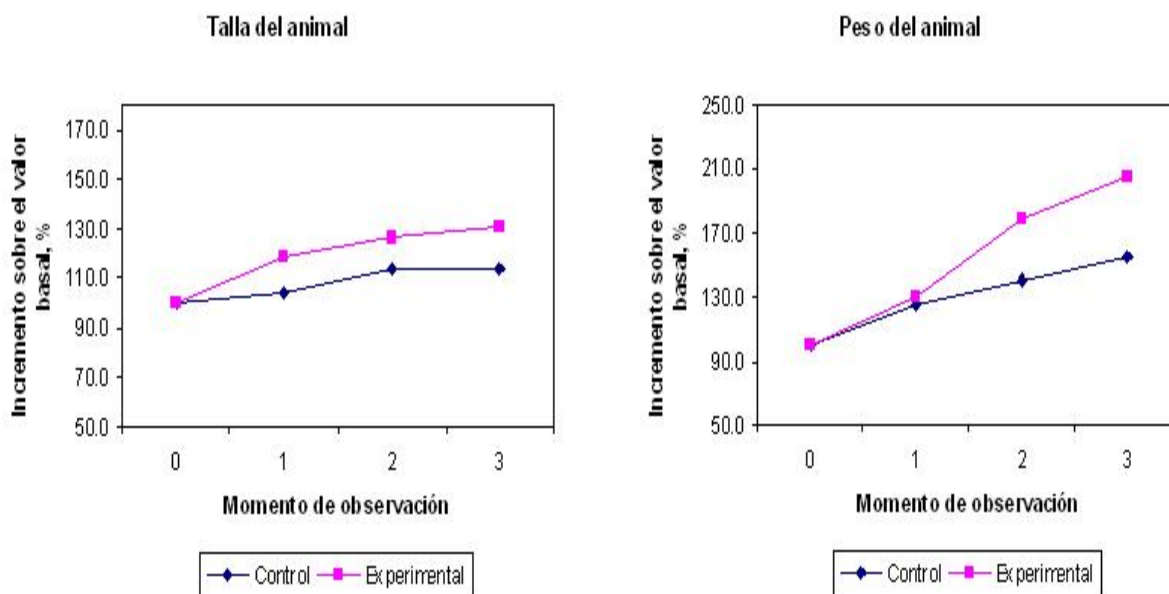
La Figura 1 muestra el comportamiento del tamaño y el peso de la rata durante el período de renutrición. Las ratas desnutridas-renutridas mostraron un rápido aumento del tamaño y el peso corporales. El cambio en el tamaño fue del 30.6% al final de la renutrición respecto del valor observado en el animal desnutrido, mientras que el incremento en el peso fue del 105.4%. Los valores finales del tamaño corporal de las ratas desnutridas-renutridas fueron similares a los observados en las ratas no tratadas: *Controles*: 20.07 \pm 4.05 g vs. *Desnutridas*: 18.43 \pm 3.12 g; $\Delta = 1.64$; "t" de Student = 1.283; $p > 0.05$). Por el contrario, el peso corporal de las ratas desnutridas-renutridas fue significativamente menor que la propia de las ratas no tratadas: *Controles*: 270.89 \pm 2.0 cm vs. *Desnutridas*: 256.1 \pm 1.70 cm; $\Delta = 14.79$; "t" de Student = 22.538; $p < 0.05$).

La Figura 2 muestra el comportamiento del peso y la longitud del intestino delgado durante la etapa de renutrición. Las ratas desnutridas-renutridas mostraron un rápido aumento del peso del intestino, cambio que llegó a ser del 77.8% al final de la renutrición respecto del valor observado en el animal desnutrido. Por el contrario, el incremento en

la longitud del intestino delgado fue mucho menor, y solo llegó a ser del 14.8% al cierre de la ventana de observación. Los valores finales del peso del intestino delgado de las ratas desnutridas-renutridas fueron similares a los observados en las ratas no tratadas: *Controles*: 4.75 \pm 1.05 g vs. *Desnutridas*: 4.41 \pm 1.12 g; $\Delta = 0.34$; "t" de Student = 0.886; $p > 0.05$). Por el contrario, la longitud del intestino delgado de las ratas desnutridas-renutridas fue significativamente menor que la propia de las ratas no tratadas: *Controles*: 125.88 \pm 4.0 cm vs. *Desnutridas*: 121.95 \pm 3.70 cm; $\Delta = 0.34$; "t" de Student = 2.885; $p < 0.05$).

La Figura 3 muestra el comportamiento del contenido de proteínas y la actividad disacaridásica de la mucosa yeyunal durante la renutrición. Las ratas desnutridas-renutridas exhibieron una rápida deposición de proteínas en la mucosa yeyunal, y el incremento llegó a ser del 45.4% al término de la renutrición. Sin embargo, la actividad disacaridásica yeyunal no mostró cambios significativos con la renutrición, y el cambio observado al final del experimento fue tan solo del 11.8% de los valores observados en el animal desnutrido.

Figura 1. Comportamiento del tamaño y el peso de la rata desnutrida durante la renutrición. El comportamiento de la característica antropométrica se expresa como el porcentaje de cambio respecto del valor observado al final de la fase de deprivación. Los números en el eje de las abscisas se refieren a las semanas de duración del experimento. *Izquierda*: Cambio en el tamaño del animal. *Derecha*: Cambio en el peso del animal. Para más detalles: Consulte la Sección "Material y Método" de este artículo.

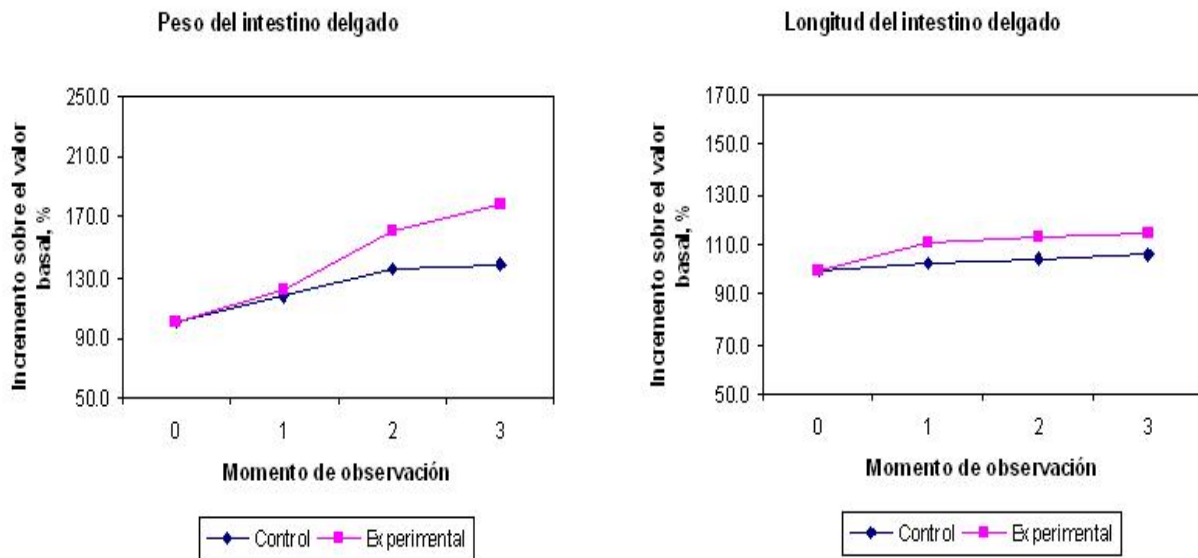


Legenda: Número en el eje de las abscisas: 0: Al final de la etapa de deprivación nutricional. 1: Después de una semana de renutrición. 2: Tras 2 semanas de renutrición. 3: Tras 3 semanas de renutrición.

A pesar de los cambios observados, el contenido de proteínas y la actividad disacaridásica de la mucosa yeyunal fueron significativamente menores en las ratas desnutridas-renutridas respecto de los animales no tratados: Contenido de proteínas de la mucosa yeyunal: *Controles*: $589.1 \pm 2.12 \text{ g.g}^{-1}$ de tejido yeyunal vs. *Desnutridas*: $378.5 \pm 3.04 \text{ g.g}^{-1}$ de tejido yeyunal; $\Delta = 210.6$; "t" de Student = 227.29; $p < 0.05$); Actividad disacaridásica yeyunal: *Controles*: $28.43 \pm 1.76 \text{ } \mu\text{moles de glucosa liberada.mg}^{-1}$ de mucosa yeyunal vs. *Desnutridas*: $25.39 \pm 2.05 \text{ } \mu\text{moles de glucosa liberada.mg}^{-1}$ de mucosa yeyunal; $\Delta = 3.04$; "t" de Student = 4.5; $p < 0.05$).

Finalmente, la Figura 4 muestra el aspecto histopatológico de la mucosa yeyunal en diferentes momentos de la desnutrición-renutrición del animal. La deprivación energética practicada en la rata produjo cambios significativos de la morfología yeyunal, con un aplanamiento y una menor celularidad del epitelio intestinal; y un menor tamaño de las criptas de Lieberkühn, hallazgos que se corresponden con la disminución provocada en la tasa de crecimiento y desarrollo del animal. Al término de la renutrición, se apreció una recuperación de la morfología propia de la mucosa de la rata saludable, con presencia de todas las capas de la misma, crecimiento de las vellosidades, y aparición de células caliciformes en el epitelio.

Figura 2. Comportamiento del peso y la longitud del intestino delgado de la rata desnutrida durante la renutrición. El comportamiento de la característica morfológica se expresa como el porcentaje de cambio respecto del valor observado al final de la fase de deprivación. Los números en el eje de las abscisas se refieren a las semanas de duración del experimento. *Izquierda*: Cambio en el peso del intestino delgado. *Derecha*: Cambio en la longitud del intestino delgado. Para más detalles: Consulte la Sección "Material y Método" de este artículo.



Leyenda: Número en el eje de las abscisas: 0: Al final de la etapa de deprivación nutricional. 1: Después de una semana de renutrición. 2: Tras 2 semanas de renutrición. 3: Tras 3 semanas de renutrición.

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como finalidad describir las modificaciones que se producen en la morfofunción intestinal de las ratas desnutridas-renutridas. Se pudo observar que la deprivación nutricional a la que el animal es sometido (y que representa el 75% de los requerimientos nutricionales para la edad) provocó la disminución del peso y la longitud del intestino delgado, en concordancia con los resultados reportados independientemente por Heller y Gromova.²⁵⁻²⁶ El intestino delgado posee una gran capacidad de reserva funcional: como quiera que los procesos de digestión y absorción se completan prácticamente en la porción proximal del órgano, el resto del

intestino delgado actúa como una superficie de absorción de reserva. Se debe hacer notar que, a diferencia de otros órganos y sistemas, la nutrición del intestino delgado es luminal: el trofismo del órgano depende por entero de los nutrientes que le llegan en la luz. Luego, solo cabe esperar que la deprivación nutricional afecte desfavorablemente el crecimiento y desarrollo del intestino delgado (junto con otros órganos y sistemas de la economía del animal), al ser éste un órgano exquisitamente dependiente de una correcta provisión luminal de nutrientes para satisfacer las necesidades inherentes al rápido recambio celular que ocurre en el epitelio intestinal, y la intensa actividad del sistema inmune de la submucosa intestinal.

La concentración de proteínas de un órgano es un reflejo del estado morfo-funcional del mismo, por cuanto puede ser considerada como un indicador de la masa celular funcional. La restricción nutrimental resultó también en una disminución de la concentración de proteínas de la mucosa yeyunal, lo que corrobora los hallazgos observados previamente por Gámez Fonseca.²⁷ De acuerdo con esta autora, la privación nutrimental afecta marcadamente el contenido de proteínas de la mucosa del intestino delgado, si bien el grado de afectación puede variar según los diferentes estadios de la restricción.

La privación nutrimental también afectó la actividad disacaridásica de la mucosa yeyunal, observación que advierte de la afectación funcional del órgano, y que puede explicar los estados malabsortivos que suelen concurrir en el animal desnutrido por una deficiente digestión de los disacáridos de origen dietético. Es oportuno mencionar en este punto de la discusión que Dudley *et al.*,²⁸ después de estudios en un modelo experimental con cerdos, comprobaron que la síntesis de enzimas intestinales estaba disminuida de forma importante en el animal desnutrido. Así, se puede afirmar que la morfología y la fisiología de la mucosa intestinal se afectan seriamente debido a los trastornos que la privación nutrimental produce en la intensidad de los procesos de proliferación y recambio celulares, como también por el aumento en el ritmo de la apoptosis de las células presentes en la mucosa.

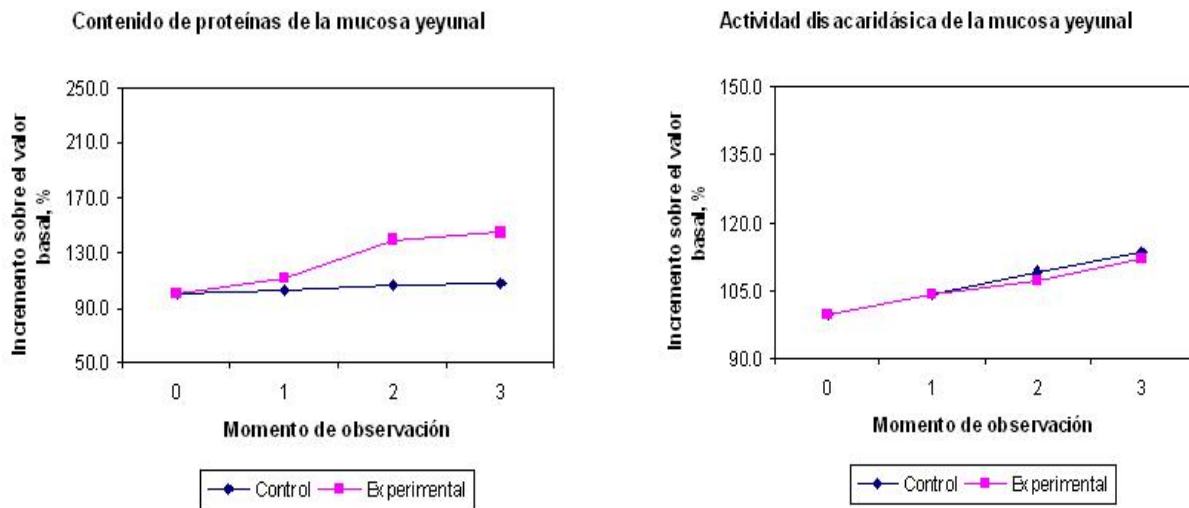
Con la realimentación del animal desnutrido se apreció un aumento en el peso del intestino delgado y las concentraciones de proteínas en la mucosa yeyunal, lo que apunta hacia la reversión de las alteraciones estructurales sufridas por el órgano durante la etapa de privación nutrimental debido al restablecimiento de los aportes nutrimentales necesarios para sostener los procesos

especializados de crecimiento, desarrollo, maduración y diferenciación. El comportamiento de estos indicadores morfométricos de la función intestinal de la rata desnutrida-renutrida coincide con el descrito por Grantham-McGregor *et al.*,²⁹ quienes también reportaron un incremento de las cantidades de proteínas intestinales en ratas realimentadas.

El patrón de cambio de las características morfométricas del intestino delgado es consistente con el fenómeno del “catch-up growth”: término sin traducción al español, y que denota el rápido crecimiento que se observa en un niño previamente desnutrido cuando se inicia la renutrición.³⁰ En virtud de este fenómeno, el animal desnutrido-renutrido crece a una tasa mayor que la esperada para sus congéneres, de forma tal de alcanzar las metas de desarrollo propias de la edad.³⁰

Sin embargo, la realimentación no produjo cambios significativos ni en la longitud del intestino delgado, ni la actividad disacaridásica de la mucosa yeyunal, hallazgos que contradicen el comportamiento de los otros indicadores morfofuncionales empleados en este estudio para describir la readaptación intestinal. Luego, un aumento en el peso del intestino delgado no implica necesariamente una mayor longitud del órgano, ni una mayor deposición de proteínas en la mucosa yeyunal significa una expresión superior de la actividad enzimática de la mucosa. Esta disociación morfofuncional pudiera implicar que la readaptación intestinal tras la privación nutrimental podría consumir mucho más tiempo del programado, y/o que la readaptación exitosa del órgano conllevaría el aporte de nutrientes especializados (como la Glutamina) para conseguir una mejor respuesta proliferativa y funcional de la mucosa yeyunal, como se ha sugerido previamente.³¹⁻³³

Figura 3. Comportamiento del contenido de proteínas y la actividad disacaridásica de la mucosa yeyunal de la rata desnutrida durante la renutrición. El comportamiento de la característica funcional se expresa como el porcentaje de cambio respecto del valor observado al final de la fase de deprivación. Los números en el eje de las abscisas se refieren a las semanas de duración del experimento. *Izquierda*: Cambio en el contenido de proteínas de la mucosa yeyunal. *Derecha*: Cambio en la actividad disacaridásica de la mucosa yeyunal. Para más detalles: Consulte la Sección “Material y Método” de este artículo.



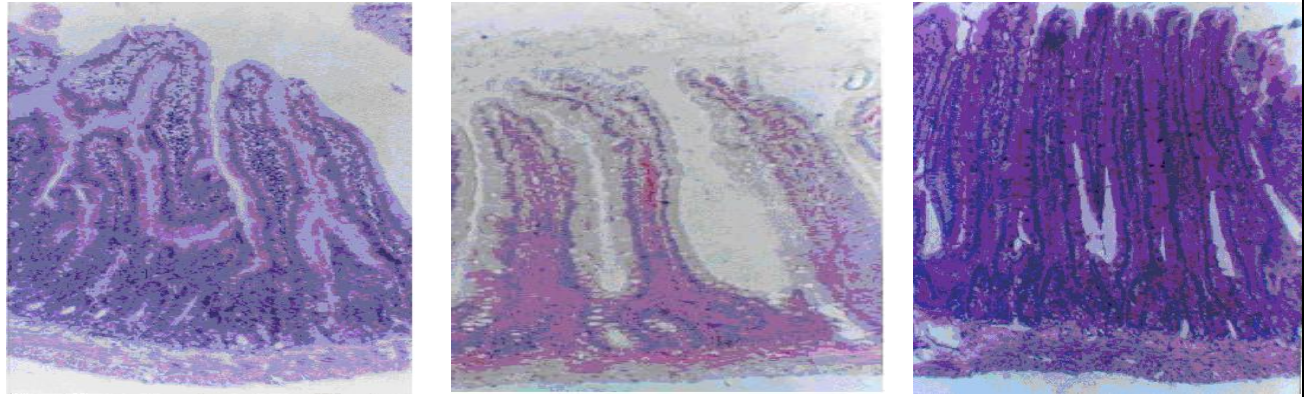
Leyenda: Número en el eje de las abscisas: 0: Al final de la etapa de deprivación nutricional. 1: Después de una semana de renutrición. 2: Tras 2 semanas de renutrición. 3: Tras 3 semanas de renutrición.

Ello explicaría por qué, concluidas las 3 semanas de la renutrición, todavía las ratas desnutridas-renutridas muestran valores menores de la longitud del intestino delgado, y el contenido de proteínas y la actividad disacaridásica de la mucosa yeyunal; lo que arrojaría dudas sobre la capacidad del órgano “renutrido” de sostener el estado nutricional del animal. Lo anterior se corrobora, además, del examen de las características antropométricas del animal. Si bien al final de la renutrición el tamaño del animal desnutrido-renutrido era similar (aunque numéricamente menor) al observado en la rata no desnutrida, el peso fue (sin lugar a dudas) inferior, apuntando hacia la “insuficiencia” del intestino “renutrido”.

El estudio del comportamiento de los indicadores morfofuncionales del intestino

delgado se complementó con el examen histopatológico de la mucosa yeyunal durante las distintas etapas de la deprivación-renutrición. Así, en la mucosa yeyunal de las ratas tratadas se observó un aplanamiento del epitelio intestinal, en correspondencia con la disminución de la tasa de crecimiento y desarrollo del intestino delgado provocado por la restricción nutricional. Los cambios ocurridos en la mucosa del yeyuno de las ratas desnutridas-renutridas son similares a los descritos por Costas *et al.*,³⁴ quienes estudiaron la afectación de la histología de la mucosa intestinal, la tasa de proliferación celular, y el contenido mucosal de proteínas producida por diferentes regímenes de restricción nutricional (ayuno incluido) en ratas de laboratorio.

Figura 4. Cambios observados en la mucosa del yeyuno tras desnutrición-renutrición. Se presentan las microfotografías de cortes transversales de la primera porción del yeyuno. *Izquierda*: Ratas controles. Se aprecian las vellosidades normales con un epitelio alto. Se destacan las criptas de Lieberkühn. Aumento: 145X. Coloración: Hematoxilina-Eosina. *Centro*: Ratas desnutridas. Obsérvese que las vellosidades muestran un epitelio de menor altura, con una menor celularidad. Las glándulas intestinales son de pequeño tamaño. Aumento: 145X. Coloración: Hematoxilina-Eosina. *Derecha*: Ratas desnutridas tras la renutrición. Se muestran todas las capas. Obsérvese el crecimiento de las vellosidades. Los puntos claros que se observan en el epitelio representan células caliciformes. Aumento: 145X. Coloración: PAS.



Tras la renutrición, se apreció una recuperación de la morfología del epitelio intestinal, y con ello, el restablecimiento del sistema de microvellosidades en el borde luminal (conocido mejor como “borde en cepillo”), dentro del cual se encuentran embebidas las disacaridasas intestinales que son las responsables del completamiento de la digestión de los carbohidratos. La repercusión del restablecimiento de la arquitectura hística y la actividad funcional del epitelio intestinal sobre el estado nutricional del animal desnutrido-renutrido se apreció en la favorable evolución de las variables morfométricas, tal y como se expuso más arriba. La influencia positiva de la realimentación en animales desnutridos ha sido también documentada por Meguid *et al.*,³⁵ quienes observaron cambios similares en el epitelio intestinal de cerdos renutridos mediante técnicas de Nutrición parenteral.

CONCLUSIONES

Se ha podido corroborar que la privación nutricional puede provocar cambios profundos de la estructura y el funcionamiento del intestino delgado. Los cambios ocurridos pueden hacer aún más difícil la incorporación al organismo de los nutrientes aportados con la dieta regular debido a la concurrencia de estados malabsortivos. Con la realimentación se produce la recuperación de la arquitectura hística y la actividad funcional del epitelio intestinal, y con ello, un aumento de la deposición de proteínas en la mucosa, y un aumento del peso del intestino delgado. No obstante, la realimentación no provocó cambios ni en la longitud del órgano ni en la actividad disacaridásica yeyunal. Los indicadores empleados para la descripción de la morfofisiología de la mucosa yeyunal y el intestino delgado también mostraron un comportamiento desfavorable tras completar el ciclo desnutrición-renutrición, con valores

inferiores a los observados en los animales no tratados, lo que apunta hacia la inmadurez funcional del intestino delgado renutrido.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por toda la ayuda brindada para la redacción de este artículo.

SUMMARY

Nutrient energy malnutrition causes metabolic changes which lead to profound alterations of the functions of the digestive system. Refeeding after moderate undernutrition should accomplish the remission of morphofunctional alterations occurred in the digestive system. An undernutrition model was created after restricting during 28 days 75% of the daily requirements for age of 32 newly born Wistar male rats. Once food restriction was completed, rats were refed during 3 subsequent weeks. Refeeding resulted in an increase of the weight of the small bowel, but it did not produce changes in its length, neither the protein content nor the disaccharidase activity of jejunum mucosa, being the values of these three morphometric characteristics lower than those observed in non-treated rats. Although refeeding might cause an increase in the weight of the small bowel, it is unlikely the refed organ to be able to support the nutritional state of the animal. Velazco Brito L, González Santiesteban A, Hernández Rodríguez Y, Díaz-Canel Navarro AM. State of function and morphology of small bowel of rats refed after energy nutrient restriction. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):172-85. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Rats / Malnutrition / Morphofunction / Small intestine.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FAO Food and Agriculture Organization. Rome Declaration on World Food Security and World Food Summit Plan of

Action. World Food Summit 13-17 November 1996. Rome: 1996.

2. Fogel RW. Nutrition, physiological capital, and economic growth. Proceedings of a Senior Policy Seminar on Health, Human Capital and Economic Growth: Theory, Evidence and Policies. Washington DC: 2002. Pan American Health Organization and Inter-American Development Bank.
3. Fogel RW. Health, nutrition, and economic growth. Economic Development Cultural change 2004;52:643-58.
4. Smith GD, Brunner E. Socio-economic differentials in health: The role of nutrition. Proc Nutr Soc 1997;56:75-90.
5. Gyles CL, Lenoir-Wijnkoop I, Carlberg JG, Senanayake V, Gutierrez-Ibarluzea I, Poley MJ, Dubois D, Jones PJ. Health economics and nutrition: a review of published evidence. Nutr Rev 2012; 70:693-708.
6. Behrman J, Alderman H, Hoddinott J. Hunger and malnutrition. En: Global crises, global solutions. Washington DC: 2004. pp 363-442.
7. Anuario Estadístico 2010. MINSAP Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Disponible en: <http://www.sld.cu/> Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2012.
8. ASPEN Board of Directors. Definitions of terms used in ASPEN guidelines and standards. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995;19:1-2.
9. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN Jr. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. Am J Clin Nutr 1989; 50:444-7.
10. Apovian CM, McMahon MM, Bistrrian BR. Guidelines for refeeding the marasmic patient. Crit Care Med 1990; 18:1030-3.
11. Gentile MG, Manna GM. Refeeding hypophosphataemia in malnutrition

- patients: prevention and treatment [Editorial]. *Clin Nutr* 2012;31:429.
12. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:610-7.
 13. Brewster DR. Inpatient management of severe malnutrition: time for a change in protocol and practice. *Ann Trop Paediatr* 2011;31:97-107.
 14. Wagstaff G. Dietetic practice in refeeding syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24:505-15.
 15. McCray S, Walker S, Parrish CR. Much ado about refeeding. *Pract Gastroenterol* 2005;29: 26-44.
 16. Gentile MG. Enteral nutrition for feeding severely underfed patients with anorexia nervosa. *Nutrients* 2012;49:1293-303.
 17. Viana Lde A, Burgos MG, Silva R de A. Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance. *Arq Bras Cir Dig* 2012;25:56-9.
 18. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: A review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90-7.
 19. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17: 632-7.
 20. Kalm LM, Semba RD. They starved so that others be better fed: Remembering Ancel Keys and the Minnesota Experiment. *J Nutr* 2005;135:1347-52.
 21. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Publication number 85-23 (revised). NIH National Institutes of Health. Bethesda, Maryland: 1985.
 22. Lowry OH, Rose Broygh NJ, Farr AL, Randal RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:67-73.
 23. Dalqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* 2002;7:18-25.
 24. Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 1990.
 25. Heller H. Intestinal absorption of glucose in protein-deficient and in starving rats. *Br J Nutr* 1954;8:370-9.
 26. Gromova LV. The influence of protein starvation on hydrolytic and transport characteristics of the rat small intestine in chronic experiments. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2006;92:1239-49.
 27. Gámez Fonseca M. Repercusiones del déficit nutricional sobre el funcionamiento del intestino delgado en ratas. Tesis para la obtención del grado de Doctor en Ciencias. Escuela de Medicina de La Habana. MINSAP Ministerio de Salud Pública. La Habana: 1985.
 28. Dudley MA, Wykes L, Dudley Alden W. Lactase phlorizin hydrolase synthesis is decreased in protein malnourished pigs. *J Nutr* 2008;127:687-93.
 29. Grantham-McGregor SM, Walker SP, Chang S. Nutritional deficiencies and later behavioural development. *Proc Nutr Soc* 2000;59:47-54.
 30. Chrestani MA, Santos IS, Horta BL, Dumith SC, de Oliveira Dode MA. Associated factors for accelerated growth in childhood: A systematic review. *Matern Child Health J* 2012 [Epub ahead of print].
 31. Kukuruzovic RH, Brewster DR. Milk formulas in acute gastroenteritis and malnutrition: A randomized trial. *J Pediatrics Child Health* 2002;38:571-7.
 32. Tannuri U, Carrazza FR, Iriya K. The effects of glutamine-supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000;55:87-92.
 33. Baró L, Guadix EM, Martínez-Agustín O, Boza JJ, Gil A. Serum amino acid concentrations in growing rats fed intact protein versus enzymatic protein

- hydrolysate based diets. *Biol Neonate* 1995;68:55-61.
34. Costa SM, Gomes TAT, Haapalainen E, Fagundes Neto U. Microscopia eletrônica de varredura no intestino delgado na diarréia persistente. *Arq de Gastroenterol* 2000;34:89-94.
35. Meguid MM. Past, present and future of animal's nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;23(Suppl):S1-S44.