

La barrera intestinal: trastornos funcionales en enfermedades digestivas y extradigestivas

S. Pascual, J. Martínez y M. Pérez-Mateo

Unidad Hepática. Sección de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante.

El intestino desempeña dos funciones fundamentales para la vida: la absorción de los nutrientes y la constitución de una barrera defensiva que impide la entrada de sustancias potencialmente tóxicas o antígenos al interior del organismo. Ambas funciones, en apariencia contradictorias, las desarrolla gracias a la peculiar anatomía que presenta el epitelio intestinal y a su complejo funcionamiento. El estudio de la barrera intestinal abarca, pues, dos aspectos íntimamente relacionados: el estudio morfológico y el estudio de la permeabilidad intestinal (PI). En la tabla I se reflejan todas las enfermedades en las cuales han sido descritas alteraciones de la permeabilidad¹⁻⁵.

LA MORFOLOGÍA DE LA BARRERA INTESTINAL

La superficie del intestino delgado está cubierta por una mucosa compuesta por tres elementos, un epitelio de células columnares que asientan sobre una membrana basal de tejido conectivo (lámina propia) y una delgada capa muscular de músculo liso (*muscularis mucosa*). Por debajo de la capa muscular de la mucosa se encuentra la submucosa, formada por una densa capa de tejido conectivo dentro de la cual existe una población heterogénea de células que incluyen linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos y fibroblastos. En la submucosa se encuentran también elementos vasculares, linfáticos, fibras nerviosas y células ganglionares (plexo de Meissner). Inmediatamente después se localiza la capa muscular, que contiene una capa circular interna y una longitudinal externa, de células musculares lisas. Entre ambas capas se encuentran los constituyentes del plexo mientérico de

TABLA I. Enfermedades con alteración de la permeabilidad intestinal

<i>De origen digestivo</i>
Enfermedad de Crohn
Enfermedad celíaca
Pancreatitis aguda
Cirrosis hepática
Ictericia obstructiva
<i>De origen no digestivo</i>
Etilismo crónico
AINE
Pacientes críticos: grandes quemados, sepsis, politraumatizados
Nutrición parenteral
Gastroenteritis aguda
Alergias alimentarias
Infección por VIH
Sarcoidosis, fibrosis quística, asma bronquial
Diabetes mellitus
Esquizofrenia
Enfermedad injerto contra huésped
Miscelánea

Auerbach. La última capa de la pared intestinal es la serosa, constituida por una membrana de células mesoteliales, que envuelve el intestino.

El epitelio intestinal de revestimiento constituye la verdadera barrera entre el exterior, representado por el contenido de la luz intestinal, y la entrada al propio organismo, en este caso la lámina propia, y actúa regulando el flujo entre ambos compartimientos. Su misión es, pues, doble: por una parte es el encargado de la absorción de nutrientes necesarios para la vida y por otra parte actúa como una barrera que evita la entrada de sustancias nocivas.

La superficie total de esta membrana epitelial está muy aumentada debido a tres fenómenos morfológicos: el primero de ellos tiene lugar en la mucosa y la submucosa que forman una serie de pliegues circulares, macroscópicos, más prominentes en el yeyuno proximal y que van disminuyendo en número a medida que se avanza distalmente en el intestino, para desaparecer en el íleon terminal.

El segundo hallazgo consiste en unas estructuras digitiformes compuestas por mucosa y lámina propia, de unos 0,5-1 mm de tamaño, denominadas vellosidades intestinales, que se extienden hacia la luz intestinal. Son más altas

Correspondencia: Dra. S. Pascual Bartolomé.
Unidad Hepática. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante.
Correo electrónico: pascual_son@gva.es

Recibido el 2-1-2001; aceptado para su publicación el 8-1-2001.

(Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 256-267)

en el yeyuno y disminuyen de tamaño en el íleon. Las vellosidades están cubiertas por células absortivas, células redondas y linfocitos intraepiteliales. Entre las vellosidades, el epitelio se introduce dentro de la lámina propia para formar las criptas o glándulas intestinales, que se extienden hasta la muscularis mucosa. Cada vellosidad recibe células de 6-10 criptas diferentes. A medida que las células indiferenciadas de las criptas emigran hacia la parte superior de las vellosidades, inician su diferenciación y adquieren propiedades de células absortivas. Las células finalmente se desprenden desde la parte superior de la vellosidad, y el *turn over* de estas células es de aproximadamente 4-6 días.

El tercer elemento son las microvellosidades, que son proyecciones de digitiformes que salen de la superficie apical de las células epiteliales. Estas proyecciones son más prominentes en las células de la superficie de la vellosidad, lo que les confiere el aspecto característico de borde estriado o borde en cepillo observado al microscopio.

La anatomía vascular de las vellosidades intestinales es compleja. Una o dos arteriolas no ramificadas, procedentes de la submucosa, se dirigen hacia la parte superior de la vellosidad, donde comienzan a ramificarse formando una densa red de vasos subepiteliales que desembocan en las vénulas a diferentes niveles de la vellosidad. Esta peculiar vascularización garantiza un adecuado flujo de sangre en toda la extensión de la vellosidad que proporciona una adecuada superficie para la absorción de nutrientes.

Este epitelio intestinal está compuesto por diferentes tipos de células, entre las que destacan por su importancia los enterocitos, que son las células absortivas y, por tanto, el componente más importante de la membrana intestinal. Están conectadas unas con otras por un sistema complejo que diferencia la membrana apical de la lateral y basal. La cara apical contiene las denominadas microvellosidades, que son mucho más numerosas en el intestino delgado que en el intestino grueso. Se estima que aumentan la superficie de absorción de 14 a 40 veces. Esta membrana apical contiene una variedad de enzimas digestivas, proteínas transportadoras y canales de intercambio iónico, diferentes de los encontrados en la membrana basolateral y cuya distribución varía en función de la región del intestino y sus prioridades de absorción. La capa basal del enterocito está adosada a la membrana basal de la mucosa. La permeabilidad epitelial, el transporte de solutos y la replicación, migración y diferenciación celular están regulados por unas interacciones complejas entre los enterocitos y las células adyacentes, hormonas, neurotransmisores y otros péptidos^{6,7}.

Los bordes laterales de las células adyacentes están unidas por una serie de estructuras muy complejas, denominadas «zónula adherens» (ZA) y «zónula ocludens» (ZO). La ZA es la responsable de la adhesión y la polaridad de la célula. La ZO o *tight junction* (TJ) es el complejo más apical y consiste en una estrecha banda compuesta por varios filamentos que unen unas células con otras. El número de filamentos se correlaciona directamente con el grado de impermeabilización de la vía paracelular. En el

intestino, las TJ del epitelio de las vellosidades tiene un mayor número de estos filamentos y, por tanto, se las considera más restrictivas que las TJ del epitelio de las criptas, que tienen un menor número de filamentos. Se cree que estas TJ desempeñan un importante papel en el control de la permeabilidad intestinal a través de la vía paracelular, ejerciendo la función de barrera para iones y macromoléculas^{1,8}.

LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

Los iones y solutos pueden atravesar este epitelio por dos mecanismos de transporte: activo y pasivo.

El transporte activo es el movimiento neto de solutos e iones en contra del gradiente electromecánico. Requiere consumo de energía y se realiza por vía transcelular.

El transporte pasivo de solutos sin carga eléctrica puede ocurrir por difusión o por convección (*solvent drag* o arrastre de solventes). Su difusión se encuentra determinada únicamente por la diferencia de concentraciones a un lado y otro de la membrana. El movimiento pasivo de iones depende tanto del gradiente de concentraciones como de la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana.

El transporte pasivo a través del epitelio puede ocurrir por dos vías: la transcelular, atravesando la célula epitelial, y la paracelular, a través de los canales intercelulares. Las específicas características de las uniones intercelulares determinan la contribución del flujo paracelular al conjunto del transporte. De hecho, la impermeabilización del epitelio no está determinada por la membrana basal del mismo, sino por la permeabilidad de la vía paracelular. Así, el yeyuno está considerado un epitelio poroso (*leaky epithelium*) que permite la transferencia de grandes cantidades de líquido de características similares (absorción isotónica), a diferencia del colon, que se considera un epitelio impermeable (*tight epithelium*), en el cual la transferencia de solutos se hace en contra de gradiente.

El concepto de permeabilidad se relaciona con la propiedad que posee una membrana para permitir el paso de solutos a su través, y debe diferenciarse de la función de absorción de agua y nutrientes que cumple el intestino, que precisa el consumo de energía y cuyo fin último es la nutrición del ser humano. La difusión pasiva de una sustancia se encuentra determinada por varios factores, como la estructura de la membrana (composición, carga eléctrica, grosor, etc.), las propiedades fisicoquímicas de los solutos (tamaño molecular, forma, carga y solubilidad) y su interacción con el medio (solvente).

Actualmente existen dos teorías que intentan explicar la manera en que las diversas sustancias atraviesan la barrera que forma el epitelio intestinal: en la primera de ellas se afirma que existen dos vías anatómicas que permitirían el paso de sustancias, la vía paracelular (entre células) y la transcelular, que atravesaría el enterocito⁹ (fig. 1). En esta hipótesis se sugiere que la mucosa intestinal está compuesta por una sucesión de poros de diferentes tamaños que, en consecuencia, permitirían el paso de moléculas a su través en función de su tamaño.

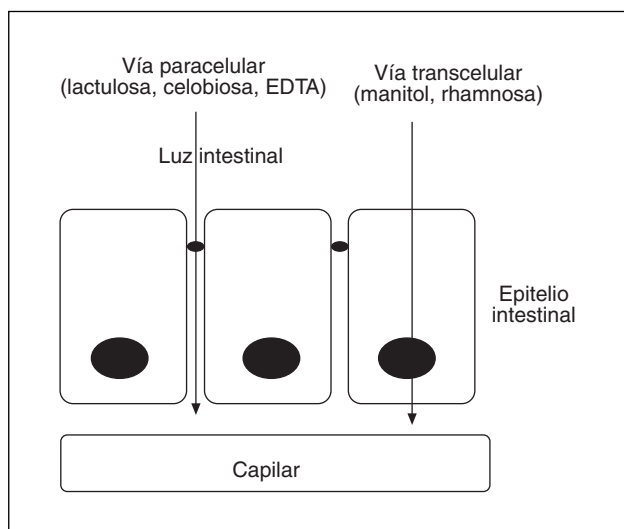


Fig. 1. Representación esquemática de las dos vías de acceso al interior del organismo de las diferentes sustancias de acuerdo con la primera teoría de la permeabilidad intestinal.

La vía transcelular estaría constituida por los poros de pequeño tamaño (0,4-0,7 nm), que serían los más abundantes, y poros de mayor diámetro (6,5 nm), que serían más escasos en número¹⁰. El paso por la vía paracelular tendría lugar a través de canales entre los enterocitos, atravesando las TJ, lo que permitiría el paso de moléculas de un mayor diámetro (macromoléculas)¹¹. El funcionamiento de estas uniones depende de las proteínas de su estructura y de su localización en la vellosidad intestinal. Se ha descrito una heterogeneidad morfológica y funcional entre las TJ situadas en las vellosidades y las TJ de las criptas, de manera que las TJ de las criptas son más delgadas y,

por tanto, más permeables; en cambio, las de la vellosidad tienen un grosor mayor y son menos permeables¹²⁻¹⁴. De este modo, la permeabilidad de las TJ es mayor en el fondo de la cripta y disminuiría a medida que se avanza por la vellosidad hacia su parte más superior y, por tanto, más en contacto con la luz intestinal. Este hecho y la imposibilidad de probar la existencia de los citados poros en la superficie de la mucosa intestinal han dado lugar a la segunda teoría de la permeabilidad y la más reciente, en la que se baraja la hipótesis de que la permeabilidad depende exclusivamente de la TJ¹⁵. Así, las moléculas de pequeño tamaño, como el manitol o la rhamnosa, podrían atravesar la barrera intestinal por cualquier TJ del epitelio, pero las de mayor tamaño, como la lactulosa, la celobiosa, el EDTA y el DTPA sólo podrían atravesar por las TJ del fondo de la cripta, que por otra parte es más inaccesible por presentar menos contacto con la luz intestinal (fig. 2).

MÉTODOS DE ESTUDIO EN LA PERMEABILIDAD

En la práctica clínica, los métodos empleados para medir la PI *in vivo* se basan en la cuantificación de la cantidad de una sustancia que aparece en la orina tras su administración oral. Se trata, por tanto, de una prueba no invasiva y para la cual se han empleado diferentes tipos de moléculas, de tamaño y peso molecular variable. El marcador bioquímico ideal para estudiar la permeabilidad debe ser hidrosoluble, no tóxico y no degradable. Su absorción debe ser fisiológica, pasiva y seguir una cinética de primer orden. No debe sufrir un proceso de metabolización en la luz intestinal ni en el interior del organismo, y debe ser excretado en orina intacto. Preferiblemente no debe estar presente en la orina en condiciones normales y su excreción urinaria debe ser completa tras

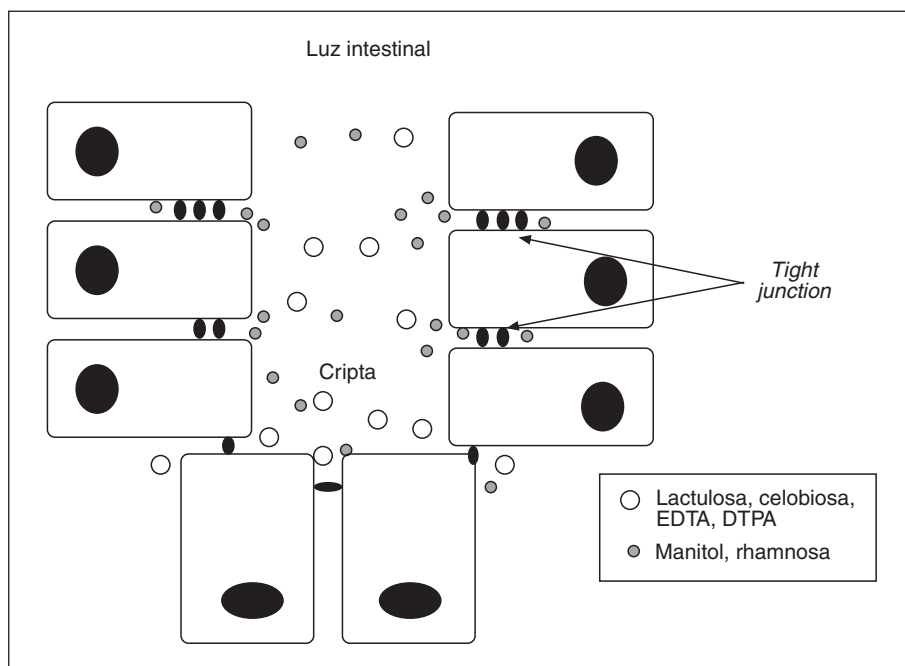


Fig. 2. Representación esquemática de una cripta intestinal donde se observan las diferencias de grosor existentes entre las tight junction de la vellosidad y la cripta y las diferencias en la permeabilidad intestinal entre las sustancias.

su administración intravenosa. Los métodos de medida de la prueba deben ser sensibles, garantizar la exactitud de los resultados y fáciles de realizar.

El tiempo de recogida de orina tras la administración de la molécula depende del tramo de tubo digestivo que se quiera estudiar. En la diuresis recogida en las 5-6 h siguientes a la administración de la sustancia aparecerá una cantidad de la misma que corresponderá a la cantidad de la molécula que haya traspasado la barrera intestinal en el intestino delgado. Si lo que se pretende es medir la permeabilidad de colon se debe recoger la diuresis de 24 h empleando una sustancia que no sea metabolizada por la flora colónica habitual.

El test se puede llevar a cabo utilizando una sola sustancia, pero dado que los resultados pueden estar influidos por factores premucosa (alteraciones de la flora intestinal) o posmucosa (insuficiencia renal), además de por los cambios en la permeabilidad del epitelio intestinal, que es el objetivo a medir, en los últimos años se ha utilizado para la determinación de la permeabilidad el cociente de dos sustancias. En este caso se administran conjuntamente ambas sustancias y con posterioridad se mide la concentración de ambas en la orina recogida en las horas siguientes, expresando los resultados como el cociente de ambas concentraciones. Esto ha dado lugar a la aparición y desarrollo del cociente de PI. De esta manera se puede presuponer que ambas sustancias se verán afectadas por igual por factores ajenos a la propia permeabilidad, como alteraciones de tránsito intestinal, insuficiencia renal, etc. y, por consiguiente, el cociente entre ambas eliminará los errores que pudieran estar inducidos por estos hechos.

Hay varias sustancias que cumplen los criterios antes mencionados y que se emplean para medir la permeabilidad. Existe una excelente correlación entre el tamaño de la molécula (diámetro seccional) y el grado de PI de la misma^{16,17}. El diámetro de una molécula es incluso mejor predictor de su grado de permeabilidad que el propio peso molecular, puesto que el tamaño puede variar enormemente entre moléculas con el mismo peso molecular. Parece que para que una molécula pueda atravesar el epitelio intestinal debe hacerlo a través de poros que tengan un diámetro al menos dos veces superior al de la molécula¹⁸.

MARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

En la tabla II se exponen las sustancias más utilizadas como marcadores de permeabilidad y sus principales características. Se pueden clasificar en dos tipos, que describimos a continuación.

Marcadores bioquímicos

Monosacáridos. l-rhamnosa y manitol. Ambos son de uso común. La excreción urinaria de l-rhamnosa 24 h después de su administración intravenosa es incompleta (aproximadamente del 74%), mientras que la de manitol oscila entre el 67-100%, según las series. Existe una pequeña

TABLA II. Características de los marcadores de permeabilidad

Marcadores	Tamaño (Å)	Excreción urinaria*
Bioquímicos		
Monosacáridos		
Rhamnosa	8,3	5-10
Manitol	6,7	10-25
Disacáridos		
Lactulosa	9,5	0,1-0,5
Celobiosa	10,3	0,2-0,4
PEG 400	5,3	20-30
Isotópicos		
⁵¹ CrEDTA	10,5	0,5-1,1
^{99m} TcDTPA		

*Expresado como porcentaje de la cantidad administrada por vía oral.

producción endógena de manitol que no parece influir en los resultados finales. La explicación para justificar su vía de acceso al interior del organismo varía de una teoría a otra. En la primera se afirma que es capaz de atravesar los poros de menor tamaño que supuestamente existen en la membrana apical del enterocito, y la segunda que el paso se realiza por vía paracelular, por las TJ. En ambos supuestos su absorción depende fundamentalmente de la superficie total del epitelio intestinal; por tanto, si existe una disminución de la superficie, como sucede en la atrofia intestinal, debería aparecer en menor cantidad en orina.

Disacáridos. Lactulosa y celobiosa. La lactulosa es el disacárido más empleado para los estudios de permeabilidad por varios motivos, entre los más importantes destaca su disponibilidad comercial y su bajo coste. Por su tamaño sólo es capaz de atravesar el epitelio intestinal normal en muy pequeñas cantidades y la vía que emplea para ello no está clara. Basándose en la primera de las hipótesis de la permeabilidad debería traspasar la barrera a través de los poros de mayor tamaño del epitelio, y de acuerdo con la segunda teoría lo haría a través de las TJ más permeables, que se localizan en la porción más profunda de la cripta, lo que explicaría la escasa permeabilidad a macromoléculas encontrada en humanos por el difícil acceso a esta parte del epitelio intestinal.

Polímeros del etilenglicol (PEG). Los PEG disponibles comercialmente para los estudios de PI son el 400, 600, 1.000, 3.000 y 4.000. Su uso está también muy extendido como solvente, como aditivo en productos alimenticios y como base de ungüentos en pegamentos y supositorios. Además, el PEG 4.000 se emplea como purgante para las preparaciones de colonoscopia. Aunque el margen entre las dosis consideradas tóxicas y las concentraciones empleadas para los estudios de permeabilidad es bastante amplio, existe una gran variabilidad en los estudios sobre permeabilidad con el PEG.

El más usado en estudios en humanos es el PEG 400, que abarca los polímeros de un peso molecular entre 194-502. Sus características teóricas le convierten en una sustancia

ideal para los estudios en PI^{19,20}, pero presenta una serie de inconvenientes: *a)* tiene un sabor desagradable; *b)* su excreción en orina tras una dosis intravenosa es variable, oscilando entre un 26% para el PEG 194 y un 69% para PEG 502²¹; esto puede ser debido a que el volumen de distribución y el manejo en el túbulo renal de los distintos polímeros es variable y depende en gran medida del tamaño de la molécula y la hidratación que se recibe durante la realización de la prueba²²; *c)* posee propiedades hidrofílicas y lipofílicas²²; *d)* no existe un consenso acerca de cómo expresar los resultados, y *e)* tras su administración oral se recoge en orina de 6 h el 20-50% de la dosis total. La vía de paso parece paracelular¹⁹ pero debido a sus propiedades liposolubles no se puede descartar que sea capaz de atravesar la membrana celular²³. A pesar de todo ello, su uso como molécula para el estudio de permeabilidad está muy extendido y ha sido utilizado en diversos estudios sobre el tema.

Marcadores isotópicos

Quelatos no degradables marcados isotópicamente. Son el ⁵¹CrEDTA y el ^{99m}TcDTPA. Comparten muchas propiedades físicas con los oligosacáridos y son fáciles de medir, pero tienen la desventaja de ser radiactivos. La elección entre uno y otro marcador depende sólo de la disponibilidad del mismo en el centro donde se realice la determinación. Tras su administración intravenosa se recoge en la orina el 98% de la dosis de CrEDTA. Se puede usar conjuntamente con un monosacárido para estudiar el cociente de excreción. Son los marcadores ideales para medir permeabilidad colónica, puesto que no sufren metabolización por las bacterias intestinales.

Uno de los tests más utilizados para el estudio de la PI es el que emplea una combinación de dos azúcares, un monosacárido como el manitol, y un disacárido como la lactulosa, expresando los resultados como el cociente del porcentaje de la dosis oral de cada una de las sustancias que aparece en orina. Es lo que se conoce como test de lactulosa-manitol (LM). Ambas sustancias sufren procesos similares, tanto en la luz intestinal como tras su absorción, lo que las convierte en buenos indicadores de permeabilidad. Un estudio reciente que emplea el cociente de ambos azúcares como marcador de PI ha demostrado que se podría acortar el tiempo de recogida de diuresis tras la administración de las sustancias de 5-6 a 1-2 h. Los autores demostraron que el cociente de excreción no variaba sustancialmente si se recogía sólo la orina de las primeras 2 h o la de las 5 h completas, lo que permitiría un sensible acortamiento en el tiempo de realización de la prueba²⁴. Existe, además, la posibilidad de determinar el cociente lactulosa-manitol midiendo las concentraciones de ambas sustancias en suero una hora después de su administración oral²⁵. Esto evita la recogida de orina en los casos en los que esto suponga una dificultad añadida.

Es muy importante conocer la osmolaridad de la solución que se administra al emplear el test de permeabilidad de lactulosa-manitol, puesto que se ha demostrado que se

produce un aumento de la PI a oligosacáridos como la lactulosa en individuos sanos cuando la osmolaridad de dicha solución supera los 1.500 mOsm/l. De hecho, se han descrito aumentos de PI a lactulosa 1,5-2,8 veces el valor normal cuando la solución pasa de ser isoosmolar a 1.500 y 2.300 mOsm/l, respectivamente. En cambio, la permeabilidad a monosacáridos no se ve afectada aunque la osmolaridad sea mayor de 3.600 mOsm/l. Una hiperosmolaridad excesiva puede incluso causar lesiones estructurales. Esta diferencia es más evidente cuando se estudia la permeabilidad en pacientes con enfermedad celíaca, en los cuales el incremento de lactulosa en orina es todavía más acusado, permitiendo una mejor discriminación entre enfermos y sanos^{3,9,26}.

No existe hasta el momento una estandarización del método a emplear para la realización de los tests de PI, como tampoco existe un acuerdo a la hora de expresar los resultados²⁷. Esta ausencia de consenso da lugar a una falta de homogeneidad en los trabajos publicados sobre el tema que impide la posibilidad de comparar los resultados obtenidos y, además, obliga a incluir de manera sistemática controles sanos para poder extraer conclusiones acerca de las posibles alteraciones de la PI en las diferentes patologías que actualmente son objeto de estudio y debate, como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn. Por ello, es necesario siempre incluir en los estudios un grupo control, que sirva como referencia, para poder establecer diferencias respecto al grupo de pacientes en los cuales se realiza el estudio de permeabilidad.

PERMEABILIDAD INTESTINAL EN ENFERMEDAD NO DIGESTIVA

Desde que se introdujo el concepto de PI han sido numerosos los estudios realizados sobre el tema, tanto en enfermedades digestivas como en otras sin relación aparente con el tubo digestivo. En algunas ocasiones, como en el caso de las alteraciones causadas por la administración de AINE, estos parecen causantes de un incremento local de permeabilidad intestinal. Este aumento de la PI da lugar a un desbalance en la interacción normal entre los factores luminales potencialmente tóxicos y los factores defensivos de la mucosa²⁸.

Se han descrito alteraciones de la permeabilidad en enfermedades no digestivas en las cuales se cree que el aumento de la PI a macromoléculas es capaz de desencadenar o perpetuar la enfermedad, al permitir la exposición de antígenos luminales al interior del organismo. Es posible, no obstante, que este aumento de la permeabilidad sea en unos casos origen y en otros consecuencia de la enfermedad o circunstancia a la que se asocia. De hecho, una larga serie de factores ambientales y de enfermedades no digestivas se han relacionado con alteraciones de la permeabilidad (tabla I).

La edad es un aspecto controvertido, puesto que existen pocos estudios que analicen las posibles variaciones de la permeabilidad que se puedan producir en las edades más avanzadas. La excreción urinaria de monosacáridos y disacáridos parece disminuir a partir de los 75 años, pero el cociente entre ambos permanece normal^{29,30}. Del mismo

modo, en un estudio con ^{51}Cr -EDTA y ^{14}C -manitol se produjo un descenso significativo de la excreción urinaria de ambas sustancias con la edad, pero al usar el cociente éste no sufría alteraciones³¹.

Aunque ha sido poco analizado, no parecen existir diferencias en la excreción urinaria de los diferentes marcadores de PI entre sexos³¹.

Alcohol y tabaco

Prytz et al³² hallaron una menor cantidad de ^{51}Cr -EDTA en orina de 24 h en fumadores respecto a no fumadores, con una excreción de PEG 400 en orina de 6 h similar en ambos grupos. Esto orientaría a la consideración de que el tabaco tiene una mayor influencia en la PI en los tramos distales del intestino delgado y colon. Parece que el tabaco tiene la capacidad de «sellar» el epitelio intestinal, y se especula que podría deberse a un efecto directo sobre la TJ. Blomquist et al³¹ estudiaron la permeabilidad en varios grupos de pacientes, empleando una solución que contenía lactulosa, manitol, ^{14}C -manitol, ^{51}Cr -EDTA, en 52 ml de agua, con una recogida de orina de 6 h, y no encontraron diferencias entre fumadores y no fumadores.

El etilismo crónico puede dar lugar a una serie de alteraciones del tubo digestivo, algunas de las cuales tienen como consecuencia una malabsorción de nutrientes como la tiamina, el ácido fólico, la vitamina B₁₂, determinadas grasas, la xylosa, etc. Otras manifestaciones del consumo agudo y crónico son los síntomas gastrointestinales como la diarrea, náuseas y vómitos, anorexia y dolor abdominal, todo lo cual parece contribuir a la malnutrición que padecen estos pacientes. No está claro si estas manifestaciones son consecuencia de cambios en el epitelio del intestino causadas por el consumo crónico de alcohol, puesto que las alteraciones descritas en esta localización son leves, su hallazgo no es constante y no siempre se correlaciona con la clínica.

El consumo de alcohol se ha relacionado con incrementos de la PI. Tanto la ingesta aguda como la crónica aumentan la excreción urinaria de PEG 400³³ y de ^{51}Cr -EDTA³⁴. La normalización de los tests de permeabilidad tras la abstinencia etílica varía entre las 24-72 h para el PEG y entre 4 días a 2 semanas para el EDTA. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Pfeifer et al³⁵ la permeabilidad para PEG 4.000 (en orina de 24 h) fue similar en alcohólicos crónicos y voluntarios sanos.

Respecto a la excreción urinaria de monosacáridos y disacáridos, los resultados son diferentes en la intoxicación aguda y en el etilismo crónico. Tras una dosis intravenosa y una dosis oral de etanol no se encontraron modificaciones en la absorción de lactulosa o manitol. En cambio en los pacientes con etilismo crónico el cociente lactulosa/manitol aumentó debido a una menor absorción del manitol respecto a los controles sanos, siendo semejante la absorción de la lactulosa. Ambos parámetros, la absorción de manitol y el cociente, volvieron a la normalidad tras un período de abstinencia de entre 7 y 14 días³⁶.

Enteropatía por antiinflamatorios no esteroides (AINE)

Los AINE son probablemente los fármacos cuya prescripción está más extendida. Su uso como parte del tratamiento de las enfermedades reumáticas, como analgésicos en el tratamiento de todo tipo de dolor y el reciente empleo del ácido acetilsalicílico como antiagregante, han hecho de este grupo de fármacos uno de los más importantes del mundo de la terapéutica. Por este motivo sus efectos secundarios, especialmente los gastrointestinales, son bien conocidos y las estrategias dirigidas a desarrollar una profilaxis adecuada para evitar las lesiones causadas por los AINE son un motivo de estudio constante³⁷. El desarrollo de lesiones pépticas, como las úlceras gástricas y duodenales, lesiones agudas de la mucosa gástrica y duodenal, esofagitis, y las complicaciones derivadas de las mismas, como la perforación y la hemorragia digestiva, son algunos de estos efectos secundarios. El desarrollo de ulceraciones y las complicaciones derivadas de las mismas han sido descritas en otros tramos del tubo digestivo, aunque con mucha menos frecuencia.

Existe una variante de afección intestinal que se ha denominado enteropatía por AINE, que se ha relacionado con cambios de la PI^{28,38}. Estos cambios se producen en las horas siguientes a la administración de los AINE y pueden observarse incluso tras terapias de corta duración³⁹. Inicialmente, las alteraciones de la PI por AINE se estudiaron en pacientes con enfermedades reumatológicas, en los cuales el empleo de estos fármacos es muy habitual⁴⁰. Desde entonces, el papel de los AINE en las alteraciones de la PI ha sido confirmado en estudios tanto en estos pacientes como en voluntarios sanos^{41,42}. Este incremento de PI se produce dentro de las primeras 12 h tras la ingestión de ibuprofeno, indometacina o naproxeno⁴¹. En cambio, el ácido acetilsalicílico y la nabumetona no se asocian a aumentos de la PI por razones no bien conocidas^{41,43}. Después de una dosis única, la PI retorna a valores normales entre 24 h y 4 días tras la ingesta del fármaco⁴³.

El mecanismo por el que se produce el aumento de PI es desconocido, pero parece preciso que se dé una gran concentración del AINE en el intestino delgado, porque fármacos como el sulindac (un pro-AINE), cuyo metabolito activo tras la absorción oral se produce en el hígado, no aumenta la PI⁴⁴.

Los cambios en la PI son similares a los descritos en otras enfermedades del tubo digestivo, como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn. La excreción urinaria de lactulosa⁴³ y ^{51}Cr -EDTA⁴⁰⁻⁴² aumenta, y disminuye la de manitol y rhamnosa, produciéndose una elevación del cociente LM⁴⁴. Se ha descrito, además, un incremento de la permeabilidad también en el colon al encontrar una excreción elevada de ^{51}Cr -EDTA en orina de 24 h⁴⁵. Sin embargo, al emplear PEG 400, 1.000 y 3.000 en pacientes con artritis reumatoidea en tratamiento con AINE, la excreción del mismo en orina fue normal o disminuida⁴⁶.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

En los últimos años, la infección por el VIH se ha revelado como una de las causas de aumento de la PI. La apari-

ción de diarrea en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) ocurre hasta en el 50% de los pacientes en algún momento de su enfermedad, sin que se llegue a conocer la etiología en un porcentaje importante de los casos. Es lo que ha definido como la enteropatía asociada al sida, que se caracteriza por una atrofia vellositaria con un síndrome de malabsorción. En los estudios realizados mediante el cociente de disacárido/monosacárido para el estudio de la PI aparecen alteraciones similares a las descritas en la enfermedad celíaca^{47,48}, con aumentos de la excreción de disacáridos y disminución de monosacáridos. Estas alteraciones se asocian sobre todo a estadios finales del sida y al desarrollo de cuadros diarreicos propios de esta enfermedad, con malabsorción que en algunos casos puede llegar a ser muy grave^{49,50}.

Paciente crítico (politraumatismos, grandes quemados)

En pacientes en situación crítica se producen alteraciones de la PI cuyas consecuencias no son bien conocidas. En grandes quemados se ha descrito un aumento de la PI en los días que siguen a la agresión térmica^{51,52}. Esto podría favorecer la entrada de microorganismos desde la luz intestinal al interior del organismo y, en consecuencia, el desarrollo de cuadros sépticos por gérmenes gramnegativos, relativamente frecuentes en estos pacientes. Esta relación entre la aparición de un incremento de la PI y complicaciones sépticas no ha sido confirmada en otros estudios realizados en pacientes politraumatizados o con un shock hemorrágico^{53,54}.

En un estudio de Pape et al en pacientes con traumatismos graves se demostró un aumento del cociente LM que se correlacionó con valores séricos elevados de elastasa polimorfonuclear. Esto apoyaría la hipótesis de que los cambios en la PI podrían desencadenar una reacción inflamatoria sistémica⁵³. Las intervenciones quirúrgicas en las cuales puede existir un cierto grado de hipoperfusión intestinal, como en la cirugía cardíaca, se pueden desencadenar incrementos de la permeabilidad asociados a patrones típicos de malabsorción⁵⁵.

No está claro si los cambios en la PI que aparecen en pacientes graves pueden precipitar un fallo sistémico o incluso la muerte. Son necesarios más estudios para saber si este aumento de la PI es sólo un epifenómeno o es un factor que puede condicionar la aparición de complicaciones sépticas y el pronóstico en este tipo de enfermos.

Nutrición

Algunos autores han sugerido que la desnutrición puede afectar a la función del intestino como barrera. Se han descrito aumentos de la PI en estudios realizados con el cociente disacárido/monosacárido^{56,57}, pero este hecho no ha sido corroborado en otros estudios⁵⁸. Además, en pacientes malnutridos se han observado alteraciones de la morfología del epitelio intestinal⁵⁹, pero su hallazgo no es

constante, por lo que la explicación a este posible incremento de la PI y sus consecuencias no están resueltas.

Se ha relacionado el empleo de la nutrición enteral⁶⁰ y la parenteral⁶¹ con alteraciones de la PI, aunque no ha sido corroborado por otros autores⁶².

Otros

Han sido muchos los estudios encaminados a buscar alteraciones de la PI en una amplia variedad de situaciones clínicas diferentes, que incluyen algunas enfermedades pulmonares como la sarcoidosis⁶³, la fibrosis quística⁶⁴ y el asma bronquial⁶⁵, enfermedades con un claro componente alérgico, sobre todo en la infancia, como el eccema atópico⁶⁶, las alergias alimentarias⁶⁷, la intolerancia a la leche de vaca⁶⁸ y enfermedades psiquiátricas crónicas como la esquizofrenia⁶⁹.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades que se ha intentado relacionar con alteraciones de la permeabilidad que aparecen, según los datos obtenidos en los estudios realizados, en pacientes con diarrea diabética⁷⁰. Fármacos como el ácido quenodesoxicólico⁷¹ y algunos agentes empleados en la quimioterapia de las enfermedades neoplásicas^{72,73} son capaces de provocar aumentos transitorios de la PI. Los corredores de fondo, probablemente debido a un cierto grado de hipoperfusión intestinal durante las carreras de larga distancia, pueden presentar incrementos de la PI⁷⁴.

PERMEABILIDAD INTESTINAL EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

Las pruebas para el estudio de la PI han sido utilizadas como método de cribado en algunas enfermedades digestivas, en un intento de anticiparse al inicio clínico de ciertas afecciones como la enfermedad celíaca, e incluso reemplazar algunas de las exploraciones invasivas empleadas para su diagnóstico.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Existe actualmente una evidencia considerable refrendada por los resultados de muchos estudios, como para poder afirmar con seguridad que en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, particularmente en la enfermedad de Crohn, hay una alteración de la barrera intestinal que se traduce en un aumento de la PI^{1,3,9,75,76}. En la colitis ulcerosa, la PI también parece estar incrementada, pero las evidencias no son tan concluyentes como para la enfermedad de Crohn^{77,78}.

La excreción urinaria de moléculas como el ⁵¹CrEDTA y la lactulosa se encuentra elevada en más del 90% de los pacientes con afección del intestino delgado en la enfermedad de Crohn. El cociente disacárido/monosacárido se encuentra disminuido a expensas del descenso en la absorción de los monosacáridos como el manitol. Estos tests son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento con dieta elemental^{79,80} y predecir las recaídas⁸¹.

Una cuestión no resuelta todavía es si este aumento de la PI en los pacientes con una enfermedad de Crohn es un factor determinante en la patogenia de la enfermedad^{15,82} o es consecuencia de la inflamación intestinal que ocurre en el transcurso de la misma⁸³. Uno de los principales argumentos a favor de que sea un factor etiológico de la enfermedad se basa en los estudios realizados a familiares de pacientes con enfermedad de Crohn, sin evidencia de enfermedad intestinal, en los cuales se ha logrado demostrar un aumento de PI, lo que sugeriría un defecto de la barrera intestinal que estaría genéticamente determinado por la exposición a unos antígenos o toxinas ambientales comunes a todo el entorno familiar^{84,85}. Sin embargo, estos hallazgos no han sido corroborados por otros autores^{86,87}, algunos de los cuales sólo encontraron aumentos de la PI en un pequeño porcentaje (en torno al 10%) de los familiares de primer grado estudiados^{87,88}. Al administrar ácido acetilsalicílico a los familiares se demostró un incremento de la PI⁸⁹, lo que sugiere una sensibilidad exacerbada de la barrera intestinal ante agentes potencialmente nocivos para la misma y que quizá permitiría distinguir entre grupos con diferente potencial para desarrollar la enfermedad en el futuro.

El comportamiento del PEG en la enfermedad inflamatoria intestinal es inconstante y ha dado lugar a confusiones, puesto que se han comunicado resultados dispares. Los resultados varían de unos estudios a otros, y se han podido encontrar tanto aumentos como disminuciones de la permeabilidad del PEG 400 en estos enfermos con respecto a controles^{76,85,90,91}. Además, no todos los polímeros tienen el mismo comportamiento, de modo que mientras la permeabilidad del PEG 1.000 está disminuida⁹⁰, la del PEG 600 está aumentada⁹¹. Parece que esto podría ser debido a las diferencias en la afección intestinal en estos pacientes, la heterogeneidad de la enfermedad y al diferente tamaño molecular. En relación con este aspecto se han realizado estudios con ⁵¹Cr-EDTA en orina de 24 h fraccionada para poder establecer con más precisión el sitio donde se produce la afección intestinal en cada caso concreto y poder distinguir entre la afección de intestino delgado y colon⁹².

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca fue la primera afección digestiva en la que se describieron alteraciones de la PI y, a diferencia de otras enfermedades, donde los datos son más confusos, hay una uniformidad de resultados en los diversos estudios realizados en pacientes que padecen esta enfermedad y no han recibido tratamiento. Existe una disminución de la permeabilidad de moléculas de pequeño tamaño como el PEG 400 y los monosacáridos atribuido a una atrofia de la mucosa intestinal que da lugar a una reducción del área con capacidad absorbente y un aumento de la permeabilidad de moléculas de mayor tamaño, como los oligosacáridos y el ⁵¹Cr-EDTA, debido a un aumento de la permeabilidad paracelular, que indicaría una lesión de las TJ del epitelio intestinal^{19,93-95}. Parece que este aumento de la PI no es un defecto primario de la en-

fermedad, puesto que la PI retorna a la normalidad cuando se produce la remisión clínica al tratar al paciente con dieta estricta sin gluten⁹⁶. Por este motivo, los tests de PI también pueden emplearse, además de para la detección de nuevos casos de enfermedad celíaca, para la monitorización del cumplimiento terapéutico.

Bijlsma et al⁹⁷ propusieron una teoría diferente para explicar los cambios de la PI, sobre todo en lo que se refiere a la disminución de la absorción de manitol. Según estos autores, en los pacientes con enfermedad celíaca la reducción de la permeabilidad para el manitol se debe a la atrofia vellositaria, con una pérdida de altura de las vellosidades, lo que da lugar a una imposibilidad para que se produzca la hiperosmolaridad habitual de la parte superior de la vellosidad, que es la responsable de la captación de manitol que en condiciones normales atraviesa la superficie epitelial arrastrado por los solutos que penetran en la vellosidad.

Un estudio reciente demuestra la utilidad de la sucrosa para el cribado de pacientes con enfermedad celíaca debido a que su absorción tiene lugar en la parte proximal del tubo digestivo, donde la enfermedad tiende a ser más importante⁹⁸.

Ictericia obstructiva

La ictericia extrahepática de etiología obstructiva también puede ser causa de alteraciones de la barrera intestinal, provocando un aumento de la PI que retorna a la normalidad tras la resolución del cuadro mediante la cirugía o bien con la instauración de una prótesis biliar con el objetivo de conseguir un adecuado drenaje de la bilis al tubo digestivo^{99,100}.

Otros

La aparición de cuadros diarreicos originados por agentes infecciosos es otro motivo de aumento de la PI. Zuckerman et al encontraron un incremento de la excreción de ⁵¹Cr-EDTA en orina de 24 h en el 75% de casos de una serie de pacientes que presentaban una gastroenteritis aguda, y en los cuales se había demostrado el origen infeccioso del cuadro¹⁰¹.

En un estudio de Parrilli et al¹⁰² se demostró que, en la hepatitis viral aguda, la función del intestino como barrera está comprometida (existe un aumento de la PI a macromoléculas como la lactulosa) pero se mantiene íntegra la capacidad absorbente del mismo.

La cirugía derivativa portal ha sido también señalada como causa de alteración de la barrera intestinal. Pantzar et al encontraron un descenso en la PI a PEG 400 y 1.000 en ratas sometidas a *shunt* porto-cava¹⁰³.

Cirrosis hepática

Se ha sugerido que la patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) está relacionada con el fenómeno de

la traslocación bacteriana, definido como el paso de microorganismos viables y no viables, y productos bacterianos como la endotoxina, a través del epitelio del tracto gastrointestinal hacia otras localizaciones del organismo, especialmente los ganglios linfáticos del mesenterio, sin rotura aparente de la pared abdominal¹⁰⁴. Para que tenga lugar la traslocación se deben asociar una serie de factores¹⁰⁵:

1. Alteraciones en el equilibrio ecológico intestinal, con variaciones de la flora intestinal y aumento del número de bacterias, como ocurre en el sobrecrecimiento bacteriano con colonización de tramos altos de yeyuno, enlentecimiento del tránsito intestinal o inoculación experimental de bacterias.

2. Deficiencias en el sistema inmunológico local y sistémico, en el contexto de determinadas enfermedades o secundario a tratamientos administrados.

3. Aumento de permeabilidad de la barrera mucosa intestinal por daño directo a los enterocitos y/o reducción del flujo sanguíneo.

Desde que, en 1985, Budillón et al¹⁰⁶ estudiaron la función del intestino en la cirrosis hepática, han sido varios los autores que han intentado demostrar la existencia de alteraciones de la barrera intestinal que se correlacionen con un aumento de la PI y, por tanto, con la posibilidad de desarrollar una PBE.

Los datos obtenidos en estos estudios no son homogéneos y ofrecen resultados dispares. Además, los tipos de tests empleados para la valoración de la permeabilidad en algunos de los estudios tenían como objetivo el colon, puesto que han recogido la cantidad de la molécula administrada que aparece en orina de 24 h, y esto indica permeabilidad colónica, sobre todo con sustancias como el ⁵¹Cr-EDTA o el ^{99m}TcDTPA, no degradables por la flora propia del intestino grueso¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. En estos trabajos mencionados, la permeabilidad a estas sustancias en el colon está disminuida¹⁰⁸ o no hay diferencias respecto a los controles¹⁰⁷.

Budillon et al¹⁰⁶ no encontraron alteraciones en el funcionamiento del intestino delgado en los 11 pacientes cirróticos que incluyeron en el estudio. En el trabajo de Campillo et al¹¹⁰ se estudió la PI en un amplio grupo de pacientes con cirrosis. Los resultados se expresan desglosados por grados de Child-Pugh, siendo las diferencias entre cada uno de los grupos y los controles estadísticamente significativas. Tanto el porcentaje de recuperación de lactulosa como el cociente LM presentaron una tendencia a ser más elevados en los cirróticos con ascitis respecto a los que no la presentaban, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. La PI fue más elevada en los 16 pacientes cirróticos (14 en estadio C de Child) que presentaron algún proceso infeccioso.

En un estudio realizado por nuestro grupo, sobre 75 cirróticos y 25 controles la PI (estudiada mediante el test de lactulosa-manitol) fue más alta en los pacientes cirróticos respecto a los controles y este incremento de la PI se relacionó con el estadio de Child-Pugh. Además, el cociente fue más elevado si existía ascitis, encefalopatía o PBE¹¹¹.

Pancreatitis aguda

En la fisiopatología de la pancreatitis aguda también interviene el fenómeno de la traslocación bacteriana¹¹². Se cree que el paso de bacterias o de endotoxinas a través de la mucosa intestinal favorece la aparición de una respuesta sistémica exagerada que determina el desarrollo de complicaciones en esta enfermedad. La disfunción del sistema reticuloendotelial o de la barrera mucosa intestinal serían factores que posibilitarían el paso de la endotoxina a la circulación sistémica¹¹³. Diversos estudios han comprobado la presencia de elevadas cantidades de endotoxina en el plasma de pacientes con pancreatitis aguda grave^{114,115}. Por tanto, parece existir una relación entre la alteración de la barrera mucosa intestinal, la presencia de endotoxemia y el desarrollo de complicaciones en la pancreatitis aguda. Por otra parte, estudios experimentales han demostrado que se produce un aumento de la PI en la pancreatitis aguda grave^{116,117}. Hasta la fecha, sólo se ha publicado un trabajo que confirme este hecho en humanos. En este estudio, Ammori et al¹¹⁸ valoraron la PI mediante PEG 400/3.350 en 36 pacientes con pancreatitis aguda leve y 16 con pancreatitis grave en las primeras 72 h desde el inicio de la enfermedad, encontrando que existía un incremento significativo de la PI para macromoléculas en los pacientes con pancreatitis grave.

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto anteriormente se pueden extrapolar las potenciales aplicaciones que en la actualidad tiene el estudio de la permeabilidad intestinal¹¹⁹:

- Conocer la fisiología de la barrera intestinal en humanos puesto que, como se ha comentado, los tests de permeabilidad son la vía de estudio de la función de barrera del intestino.
- Estudiar la fisiopatología del intestino y las consecuencias del aumento de la permeabilidad.
- Estudiar los efectos en el funcionamiento del epitelio intestinal de determinados fármacos, como los AINE y sus repercusiones sistémicas.
- En enfermedades digestivas, como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca, permite establecer el diagnóstico diferencial con la enfermedad funcional, como el síndrome de intestino irritable, predecir el pronóstico (en cuanto a posibilidad de recaídas) y valorar la respuesta al tratamiento al comprobar la normalización o mejoría de la permeabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unno N, Fink MP. Intestinal Epithelial Hyperpermeability. Mechanisms and relevance to disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 289-307.
2. Nauveau S, Leger-Ravet MB, Houdayer C, Bedossa P, Lemaigre G, Chaput JC. Nonhereditary colonic angiodysplasias: Histomorphometric approach to their pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 839-842.

3. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581.
4. Bjarnason I. Intestinal permeability. *Gut* 1994; 36 (Supl 1): 18-22.
5. Uil JJ, Van Elburg RM, Van Overbeek FM, Mulder CJJ, Vanberge-Henegouwen GP, Heymans HSA. Clinical implications of the sugar absorption test: intestinal permeability test to assess mucosal barrier function. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Supl 223): 70-78.
6. Rubin W. The epithelial «membrane» of the small intestine. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 45-64.
7. Keljo DJ, Squires RH. Anatomy and anomalies of the small and large intestines. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editores. *Gastrointestinal and liver disease*. Filadelfia; WB Saunders, 1998; 1419-1436.
8. Sellin JH. Intestinal electrolyte absorption and secretion. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editores. *Gastrointestinal and liver disease*. Filadelfia: WB Saunders, 1998; 1451-1471.
9. Heresbach D, Le Gall R, Bretagne JF, Gosselin M. Étude de la perméabilité intestinale chez l'homme. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 638-648.
10. Travis S, Menzies IS. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci* 1992; 82: 471-488.
11. Fordtran JS, Rector FC, Ewton MF, Soter N, Kinney J. Permeability characteristics of the human small intestine. *J Clin Invest* 1965; 44: 1935-1944.
12. Marcial MA, Carlson SL, Madara JL. Partitioning of paracellular conductance along the ileal crypt-villus axis: a hypothesis based on structural analysis with detailed consideration of the tight junction structure-function relationship. *J Membr Biol* 1984; 80: 59-70.
13. Gumbier B. Structure, biochemistry, and assembly of epithelial tight junctions. *Am J Physiol* 1987; 253: C749-C758.
14. Stevenson BR, Anderson JM, Bullivant S. The epithelial tight junction: structure, function and preliminary biochemical characterization. *Mol Cell Biochem* 1988; 83: 129-145.
15. Hollander D. The intestinal permeability barrier. A hypothesis as to its regulation and involvement in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 721-726.
16. Hollander D, Rickets D, Boyd CAR. Importance of «probe» molecular geometry in determining intestinal permeability. *Can J Gastroenterol* 1988; 2 (Supl A): 35-38.
17. Ma TY, Hollander D, Bhalla D, Nguyen H, Krugliak P. IEC-18, a nontransformed small intestinal cell line for studying epithelial permeability. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 329-341.
18. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Effect of changing intestinal flow rate on a measurement of intestinal permeability. *Gastroenterology* 1995; 108: 983-989.
19. Chadwick VS, Philips SF, Hofman AF. Measurements of intestinal permeability using low molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). I. Chemical analysis and biological properties of PEG 400. *Gastroenterology* 1977; 73: 241-246.
20. Chadwick VS, Philips SF, Hofman AF. Measurements of intestinal permeability using low molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). II. Applications to study of normal and abnormal permeability states in man and animals. *Gastroenterology* 1977; 73: 247-251.
21. Maxton DG, Bjarnason I, Reynolds AP, Catt S, Peters TJ, Menzies IS. Lactulose, ⁵¹CrEDTA, L-Rhamnose and polyethylene glycol 400 as probe markers for *in vivo* assessment of human intestinal permeability. *Clin Sci* 1986; 71: 71-80.
22. Cox MA, Iqbal TH, Lewis KO, Cooper BT. Viewpoints in Intestinal Permeability. *Gastroenterology* 1997; 112: 669-673.
23. Ukabam SO, Cooper BT. Small intestinal permeability to mannitol, lactulose, and polyethylene glycol 400 in celiac disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 809-816.
24. Akram S, Mourani S, Ou C-N, Rognerud C, Saqid R, Goodgame RW. Assessment of intestinal permeability with two-hour urine collection. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1946-1950.
25. Cox MA, Lewis KO, Cooper BT. Measurement of small intestinal permeability markers, lactulose, and mannitol in serum. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 402-406.
26. Van Nieuwenhoven MA, Geerling BJ, Deutz NEP, Brouns F, Brummer R-JM. The sensitivity of the lactulose/rhamnose gut permeability test. *Eur J Clin Invest* 1999; 44: 402-406.
27. Peeters M, Hiele M, Ghooys Y, Huysmans V, Geboes K, Vantrappen G et al. Test conditions greatly influence permeation of water soluble molecules through the intestinal mucosa: need for standardization. *Gut* 1994; 35: 1404-1408.
28. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-1847.
29. Sawiers WM, Andrews DJ, Low-Beers TS. The double sugar test of intestinal permeability in the elderly. *Age Aging* 1985; 14: 312-315.
30. Saltzman JR, Kowdley KV, Perrone G, Russell RM. Changes in small-intestine permeability with aging. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 160-164.
31. Blomquist L, Bark T, Hedenborg G, Norman A. Evaluation of the lactulose/mannitol and ⁵¹Cr-Ethylenediaminetetraacetic Acid/¹⁴C-mannitol methods for the intestinal permeability. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 805-812.
32. Prytz H, Benoni C, Tagesson C. Does smoking tighten the gut? *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 1084-1088.
33. Robinson GM, Orrego H, Israel Y, Devenyi P, Kapur BM. Low-molecular weight polyethylene glycol as a probe of gastrointestinal permeability after alcohol ingestion. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 971-977.
34. Bjarnason I, Ward K, Peters TJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* 1984; 1: 179-182.
35. Pfeiffer A, Schmidt T, Vidon N, Pehl C, Kaess H. Absorption of nutrient solution in chronic alcoholics without nutrient deficiencies and liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 1203-1030.
36. Keshavarzian A, Fields JZ, Vaeth J, Holmes EW. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2205-2221.
37. Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994; 96: 281.
38. Aabakken L. Small-bowel side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 383-388.
39. Bjarnason I, Fehily B, Smethurst P, Menzies IS, Levi AJ. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on permeability of the small intestine in humans. *J Rheumatol* 1992; 19 (Supl 36): 83-84.
40. Jenkins RT, Rooney PJ, Jones DB, Bienenstock J, Goodacre RL. Increased intestinal permeability in patients with rheumatoid arthritis: a side effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs therapy. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 104-107.
41. Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, Peters TJ, Lae AJ. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandin on the permeability of the human small intestine. *Gut* 1986; 27: 1292-1297.
42. Bjarnason I, Fehily B, Smethurst P, Menzies IS, Levi AJ. Importance of local versus systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability in man. *Gut* 1991; 32: 275-277.
43. Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, Menzies I, Macpherson A, Moots R et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998; 43: 506-511.
44. Davies GR, Rampton DS. The pro-drug sulindac may reduce the risk of intestinal damage associated with the use of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 593-598.
45. Jenkins AP, Trew DR, Crump BJ, Nukajam WS, Foley JA, Menzies IS et al. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs increase colonic permeability? *Gut* 1991; 32: 66-69.
46. Tagesson C, Bengtsson A. Intestinal permeability to different size polyethylene glycols in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 124-128.
47. Keating J, Bjarnason I, Somasundaram S, Macpherson A, Francis N, Price AB et al. Intestinal absorptive capacity, intestinal permeability and jejunal histology in HIV and their relation to diarrhoea. *Gut* 1995; 37: 623-629.
48. Lim SG, Mezzies S, Lee CA, Johnson MA, Pounder RE. Intestinal permeability and function in patients infected with human immunodeficiency virus. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 573-580.

49. Tepper RE, Simon D, Brandt LJ, Nutovis R, Lee MJ. Intestinal permeability in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 878-882.
50. Pernet P, Vittecoq D, Kodjo A, Randrianariso MH, Dumitresco L, Blondon H et al. Intestinal absorption and permeability in human immunodeficiency virus-infected patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 29-34.
51. Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer, Demling RH, Wilmore DW. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 1988; 123: 1313-1319.
52. Deitz EA. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 1990; 102: 411-412.
53. Langkamp-Henken B, Donovan TB, Pate LM, Maull CD, Kudsk KA. Increased intestinal permeability following blunt and penetrating trauma. *Crit Care Med* 1995; 23: 660-664.
54. Roumen RMH, Hendriks T, Wevers RA, Goris JA. Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications. *Arch Surg* 1993; 128: 453-457.
55. Ohri SK, Somasundaram S, Koak Y, Macpherson A, Keogh BE, Taylor KM et al. The effect of intestinal hypoperfusion on intestinal absorption and permeability during cardiopulmonary bypass. *Gastroenterology* 1994; 106: 318-323.
56. Welsh FKS, Farmery SM, MacLennan K, Sheridan MB, Barclay GR, Guillou PJ et al. Gut barrier function in malnourished patients. *Gut* 1998; 42: 396-401.
57. Brewster DR, Manary MJ, Menzies IS, O'Loughlin EV, Henry RL. Increased permeability in kwashiorkor. *Arch Dis Child* 1997; 76: 236-241.
58. Elia M, Gore A, Behrens R. Effect of total starvation and very low calorie diets on intestinal permeability in man. *Clin Sci* 1987; 73: 205-210.
59. Van Der Hulst RRWJ, Von Meyenfeldt MF, Van Kreel BK, Thunnissen FBJM, Brummer RJM, Arends JW et al. Gut permeability, intestinal morphology and nutritional depletion. *Nutrition* 1998; 14: 1-6.
60. Maxton DG, Thompson RP, Menzies IS. Intestinal malabsorption and hyperpermeability during enteral nutrition. *Clin Sci* 1984; 67: 36A.
61. Illig KA, Ryan CK, Hardy DJ, Rhodes J, Locke W, Sax HC. Total parenteral nutrition-induced changes in gut function: atrophy alone is not the issue. *Surgery* 1992; 112: 631-637.
62. Sedman PC, MacFie J, Palmer MD, Mitchell CJ, Sagar PM. Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995; 82: 1663-1667.
63. Wallaert B, Colombel JF, Adenis A, Marchandise X, Hallgren R, Janin A et al. Intestinal permeability in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1440-1445.
64. Leclercq-Foucart J, Forget P, Sodoyez-Gouffaux F, Zapitelli A. Intestinal Permeability to $^{51}\text{CrEDTA}$ in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 384-387.
65. Bernard A, Desreumeaux P, Huglo D, Hoorelbeke A, Tonnel AB, Wallaert B. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1173-1178.
66. Bjarnasson I, Goolamali SK, Levi AJ, Peters TL. Intestinal permeability in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1985; 112: 291-297.
67. Andre F, Andre C, Feknous M, Colin L, Cavagna S. Digestive permeability to different-size molecules and to sodium cromoglycate in food allergy. *Allergy Proc* 1991; 12: 293-298.
68. Schrander JJP, Unsalan-Hooyen RWM, Forest PP, Jansen J. (^{51}Cr) EDTA intestinal permeability in children with cow's milk intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 189-192.
69. McGauley GA. Abnormal intestinal permeability: an aetiological factor in chronic psychiatric disorders. *Br J Psychiatr* 1987; 151: 704-705.
70. Cooper BT, Ukabam SON, O'Brien IAD. Intestinal permeability in diabetic diarrhoea. *Diabetes Med* 1987; 4: 49-52.
71. Erickson RA, Epstein RM. Oral chenodeoxycholic acid increases small intestinal permeability to lactulose in humans. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 541-544.
72. Selby PJ, Lopes N, Mundy J, Crofts M, Millar JL, McElwin TJ. Cyclophosphamide priming reduces intestinal damage in man following high dose melphalan chemotherapy. *Br J Cancer* 1987; 55: 531-533.
73. Siber GR, Mayer RJ, Levin MJ. Increased intestinal absorption of large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma. *Cancer Res* 1980; 40: 3430-3436.
74. Oktedalen O, Lunde OC, Opstad PK, Aabeken L, Kvernebo K. Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 270-274.
75. Meddings JB. Review article: intestinal permeability in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 47-56.
76. Olaison G, Sjö Dahl R, Tagesson C. Abnormal Intestinal Permeability in Crohn's Disease. A Possible Pathogenic Factor. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 321-328.
77. Imer S, Franzen L. Increased absorption of polyethylene glycol 600 deposited in colon in active ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 509-513.
78. Zuckerman MJ, Watts MT. Intestinal permeability to ^{51}Cr -ethylenediaminetetraacetate in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1978-1981.
79. Teahon K, Smethurst P, Macpherson AJ, Levi AJ, Menzies IS, Bjarnasson I. Intestinal permeability in Crohn's disease and its relation to disease activity and relapse following treatment with elemental diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 79-84.
80. Teahon K, Smethurst P, Pearson M, Levi AJ, Bjarnasson I. The effect of elemental diet on intestinal permeability and inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 101: 84-89.
81. Wyatt J, Volgelsang H, Hübl W, Waldhöer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 341: 1437-1439.
82. Hollander D. Crohn's disease a permeability disorder of the tight junction? *Gut* 1988; 29: 1621-1624.
83. Malin M, Isolauri E, Pikkarainen P, Karikoski R, Isolauri J. Enhanced absorption of macromolecules. A secondary factor in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1423-1428.
84. Peeters M, Geypens B, Claus D, Nevens H, Ghoos Y, Verbeke G et al. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 802-807.
85. Hollander D. Permeability in Crohn's disease: altered barrier functions in healthy relatives? *Gastroenterology* 1993; 104: 1848-1873.
86. Munkholm P, Langholz E, Hollander D, Thornberg K, Orholm M, Katz KD et al. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis and their first degree relatives. *Gut* 1994; 35: 68-72.
87. Teahon K, Smethurst P, Levi AJ, Menzies IS, Bjarnasson I. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives. *Gut* 1992; 33: 320-323.
88. May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? *Gastroenterology* 1993; 104: 1627-1632.
89. Pironi L, Miglioli M, Ruggeri E, Dallasta MA, Ormigotti L, Valpiani D et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on intestinal permeability in first degree relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: A679.
90. Olaison G, Sjö Dahl R, Tagesson C. Decreased gastrointestinal absorption of different-size polyethylene glycols (PEG 1000) in Crohn's disease: a sign of jejunal abnormality. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 373-377.
91. Olaison G, Leandersson P, Sjö Dahl R, Tagesson C. Intestinal permeability to polyethylene glycol 600 in Crohn's disease. Perioperative determination in a defined segment of the small bowel. *Gut* 1988; 29: 196-199.
92. Teahon K, Somasundaram S, Smith T, Menzies I, Bjarnasson I. Assessing the site of increased intestinal permeability in coeliac and inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 864-869.
93. Bjarnasson I, Maxton D, Reynolds AP, Catt S, Peters TJ, Menzies IS. Comparison of Four markers of intestinal permeability in control subjects and patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 630-639.
94. Cobden I, Dickinson RJ, Rothwell J, Axon ATR. Intestinal permeability assessed by excretion ratios of two molecules: results in coeliac disease. *Br Med J* 1978; 2: 1060.
95. Juby LD, Rothwell J, Axon ATR. Cellobiose/mannitol sugar test: a sensitive tubeless test for coeliac disease: results on 1010 unselected patients. *Gut* 1989; 30: 476-480.

96. Hamilton I, Cobden I, Rothwell J, Axon ATR. Intestinal permeability in coeliac disease: the response to gluten withdrawal and single-dose gluten challenge. *Gut* 1982; 23: 202-210.
97. Bijlsma PB, Peeters RA, Groot JA, Dekker PR, Taminiau JA, Van Der Meer R. Differential in vivo and in vitro intestinal permeability to lactulose and mannitol in animals and humans: a hypothesis. *Gastroenterology* 1995; 108: 687-696.
98. Smecuol E, Bai JC, Vazquez H, Kogan Z, Niveloni S, Pedreira S et al. Gastrointestinal permeability in coeliac disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1129-1136.
99. Parks RW, Clements EDB, Smye MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg* 1996; 83: 1345-1349.
100. Welsh FKS, Ramsden CW, MacLennan K, Sheridan MB, Barclay GR, Guillou PJ et al. Increased intestinal permeability and altered mucosal immunity in cholestatic jaundice. *Ann Surg* 1998; 227: 205-212.
101. Zuckerman MJ, Watts MT, Bhatt BD, Ho H. Intestinal permeability to [⁵¹Cr]EDTA in infectious diarrhea. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1651-1657.
102. Parrilli G, Cuomo R, Nardone G, Maio G, Izzo CM, Budillon G. Investigation of intestine function during acute viral hepatitis using combined sugar oral load. *Gut* 1987; 28: 1439-1444.
103. Pantzar N, Bergqvist PBF, Bugge M, Olaison G, Lundin G, Jeppsson B et al. Small intestinal absorption of polyethylene glycol 400 to 1000 in the portacaval shunted Rat. *Hepatology* 1995; 21: 1167-1173.
104. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Pack MD, Dunn DL et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212: 496-510.
105. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med* 1992; 23: 217-244.
106. Budillón G, Parrilli G, Pacella M, Cuomo R, Menzies IS. Investigation of intestine and liver function in cirrhosis using combined sugar oral loads. *J Hepatol* 1985; 1: 513-524.
107. Bac DJ, Swart GR, van den Berg JWO, Wilson JHP. Small bowel wall function in patients with advanced liver cirrhosis and portal hypertension: studies on permeability and luminal bacterial overgrowth. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 383-387.
108. Hamdani R, Chapparella R, Stauber RE, Wood S, Kramer D, Roseblum E et al. Intestinal permeability as measured with polyethylene glycol 600 in patients with cirrhosis: clinical investigation. *Gastroenterology* 1995; 108: A1079.
109. Ersöz G, Aydin A, Erdem S, Yüksel D, Akarca U, Kumanlioglu K. Intestinal permeability in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 409-412.
110. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanley M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 755-759.
111. Pascual S, Such J, Esteban A, Carnicer F, Palazón JM, Pérez-Mateo M. Permeabilidad intestinal en la cirrosis: estudio de absorción de macromoléculas. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: A132.
112. Smale S, Tibble J, Bjarnasson I. Small intestinal permeability. *Curr Op Gastroenterol* 2000; 16: 134-139.
113. Domínguez-Muñoz JE, Viedma JA, Pérez-Mateo M, Carballo F, García MF. La respuesta inflamatoria en la fase inicial de la pancreatitis aguda: relación con el comienzo y la gravedad de la enfermedad. *Rev Esp Enferm Digest* 1995; 3: 236-246.
114. Wig JD, Kochhar R, Ray JD, Rao DVK, Gupta NM, Ganguly NK. Endotoxemia predicts outcome in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 121-124.
115. Martínez J, Muñoz C, Sánchez-Payá J, López-Quemada M, Quílez C, Palazón JM. Estudio sobre el valor de la endotoxina en el pronóstico de la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Digest* 1998; 10: 761.
116. Ryan CM, Schmidt J, Lewandroski K, Compton CC, Rattner DW, Warshaw AL, Tompkins RG. Gut macromolecular permeability in pancreatitis correlates with severity of disease in rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 890-895.
117. Wang XD, Wang Q, Andersson R, Ihse I. Alterations in intestinal function in acute pancreatitis in an experimental model. *Br J Surg* 1996; 83: 1537-1542.
118. Ammori BJ, Leeder PC, King RF, Barclay GR, Martin IG, Larvin M et al. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure and mortality. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 252-262.
119. Smale S, Tibble J, Bjarnason I. Small intestinal permeability. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 16: 134-139.