Fisiología del intestino delgado 18

THOMAS R. GADACZ
HARRY M. RICHTER

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

El complejo proceso de la preparación del alimento para la asimilación y absorción del agua, electrólitos, minerales y nutrientes es una función importante que desarrollan los 7 a 8 metros de intestino delgado. Estos procesos generales se relacionan en forma integral. Además, el intestino contribuye con la inmunidad y las funciones hormonales del organismo. En esta sección se pone el acento en el papel digestivo del intestino delgado y se presentan detalles relacionados con algunos de los mecanismos vinculados con él.

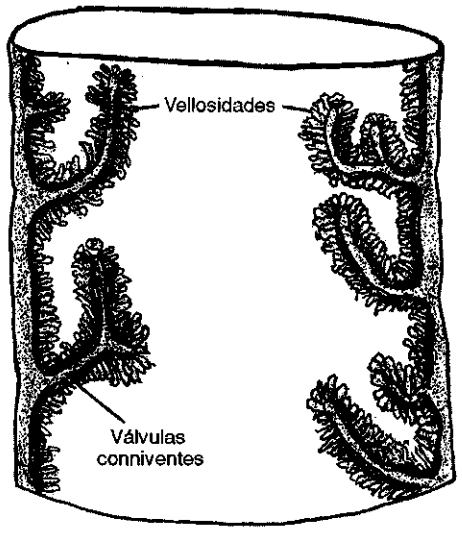


Fig. 18-1. Corte longitudinal del intestino delgado que muestra las válvulas conniventes cubiertas por vellosidades. (Tomado de Guyton A. C.: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1976, p. 885.)

Aunque luego de una gastrectomía total es posible la nutrición satisfactoria, el estómago facilita en gran forma la digestión y la absorción. El estómago funciona como reservorio al permitir la ingestión rápida del alimento para luego liberar su contenido al intestino en un plazo de varias horas. Los mecanismos de retroalimentación (feedback) propios del intestino regulan ese vaciamiento y evitan la saturación de sus funciones digestiva y absortiva. La digestión comienza en el estómago, mediante la trituración de los sólidos obtenida con la peristalsis antral. Casi todos los sólidos ingeridos abandonan el estómago en partículas de 1 mm o menores y en condiciones de ser sometidas a su digestión luminal por el jugo pancreático, la bilis y las enzimas del ribete en cepillo. Los efluentes gástricos, que son hipertónicos, se diluyen en el duodeno hasta alcanzar la isotonicidad. De igual forma, el bicarbonato duodenal neutraliza el quimo ácido. De este modo el sustrato sobre el que actúan las funciones intestinales es una suspensión neutra e isotónica de finas partículas sólidas que ingresan en volúmenes controlados.

Consideraciones anatómicas

La capacidad del intestino delgado para absorber líquidos, electrólitos y nutrientes puede ser explicada sobre la base de la superficie disponible.[27] La mucosa intestinal presenta numerosos pliegues llamados válvulas conniventes (fig. 18-1), que en forma aproximada triplican la superficie aparente de la mucosa. Esas estructuras son muy visibles en el duodeno y el yeyuno, en donde se extienden en forma circunferencial en toda la mucosa intestinal. Existen pequeñas proyecciones (de cerca de 1 mm), llamadas ve-

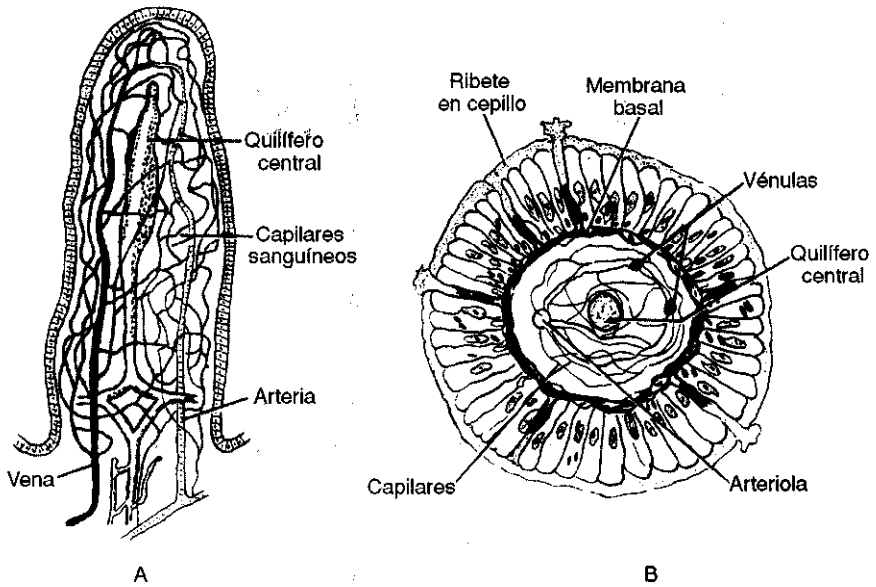


Fig. 18-2. Estructura de la vellosidad. **A.** Corte longitudinal. Se observa la rica red de capilares de la vellosidad. **B.** Corte transversal. El ribete en cepillo de la célula epitelial aumenta la superficie absortiva. (Tomado de Guyton A.C.: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1976, p. 886.)

llosidades, que cubren la superficie de la mucosa y aumentan el poder absortivo otras diez veces. En cada vellosidad existe una arteria, una vena y un quilífero centrales. La secreción y absorción de agua, electrólitos y nutrientes se produce a través de la rica arborización vascular que posee cada vellosidad mientras que el transporte de sustancias linfáticas, como las grasas y materiales inmunológicos, se produce a través de los vasos linfáticos. Cada vellosidad contiene células epiteliales, de bordes cubiertos con microvellosidades que se proyectan en la luz del intestino (fig. 18-2) y que aumentan la superficie absortiva del intestino delgado en otras 20 veces. La combinación de válvulas conniventes, vellosidades y ribete en cepillo aumenta 600 veces la capacidad absortiva de la mucosa y determina la existencia de una superficie intestinal total que llega a los 250 m^2. Los procesos de absorción y secreción pueden producirse en forma diferente en lugares de idéntico aspecto separados sólo por algunos milímetros[35] (fig. 18-3). Las células de las puntas de las vellosidades son responsables de la absorción de los líquidos mientras que la secreción se produce, en especial, en el fondo de las criptas.

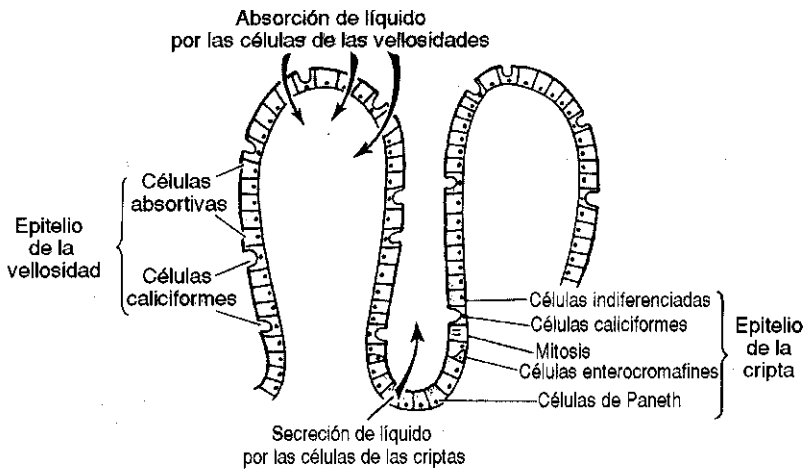


Fig. 18-3. Diagrama que representa la absorción y la secreción de líquido por la vellosidad. La absorción se produce, en forma especial, en las puntas de las vellosidades mientras que la secreción se observa en las criptas. Se muestran los diversos tipos de células epiteliales. (Tomado de Krejs G. J. and Fordtran J. S.: Physiology and pathophysiology of ion and water movement in the human intestine. En Sleisenger M. H. and Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 2nd. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1978, p. 298.)

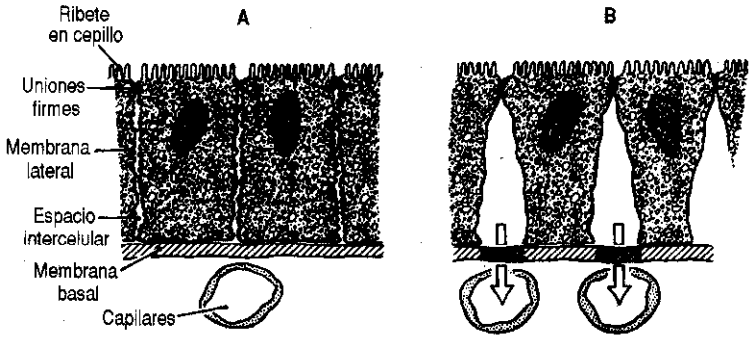


Fig. 18-4. Anatomía de las células mucosas del intestino delgado. Los espacios intercelulares están cerrados en estado de reposo (**A**) y dilatados durante la absorción de líquido (**B**). La vía paracelular de transporte se cumple a través del espacio intercelular. La vía transcelular se produce a través del ribete en cepillo y de la membrana basolateral. (Tomado de Krejs G. J. and Fordtran J. S.: Physiology and pathophysiology of ion and water movement in the human intestine. En Sleisenger M. H. and Fordtran J.S.[eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 2nd. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1978, p. 197.)

Otros diversos factores, además de la superficie de absorción, influyen sobre el transporte del agua y los electrólitos. Uno de ellos es la capa acuosa no mezclada, que es una delgada capa de agua mal mezclada que se encuentra cerca del ribete en cepillo de las células epiteliales. Esta capa acuosa provee a la membrana del ribete en cepillo de un microambiente particular. El espesor de la capa acuosa no mezclada puede variar mucho y, con toda probabilidad, es más delgada en la punta de las vellosidades. La importancia de la capa acuosa no mezclada es su capacidad para permitir la absorción de los solutos, en especial si la difusión de éstos es mayor a través de la capa acuosa que a través de la membrana celular. La capa de agua no mezclada es importante para la determinación de la velocidad de transporte de los diferentes solutos. En condiciones experimentales, los índices de absorción son influidos por la turbulencia que existe alrededor de la membrana del ribete en cepillo. La importancia clínica de la capa acuosa no mezclada es desconocida.

Agua y electrólitos

En los sujetos sanos, el intestino delgado es capaz de absorber grandes cantidades de agua, electrólitos y nutrientes. La ingestión diaria de líquidos es sólo de 1 a 1,5 litro, pero las secreciones de saliva, jugos gástrico, pancreático, biliar e intestinal agregan otros 7 a 8 litros a la luz del intestino delgado. La mayor parte del líquido se absorbe por el intestino y sólo 1 a 1,5 litro llega a la válvula ileocecal. Se estima que el intestino delgado es capaz de absorber cerca de 12 litros diarios de líquidos.

El movimiento de agua a través de la membrana epitelial se produce como resultado del transporte de electrólitos (especialmente sodio y cloro) y la absorción de pequeñas moléculas (en especial glucosa) y de aminoácidos. El transporte de estos últimos solutos se acopla directamente con la absorción de sodio. En general, la absorción de sodio, o de solutos acoplados con el sodio, produce absorción de agua, mientras que la secreción de cloro es una fuerza motivadora de secreción de agua. El transporte acuoso neto, por lo tanto, es la suma algebraica de la absorción acuosa (sodio-dependiente) y de la secreción de agua (fijada al cloro).

Los mecanismos de intercambio del agua y electrólitos a través de las membranas han sido catalogados como activos o pasivos. Otro método de clasificar este intercambio es como vías paracelulares o transcelulares (fig. 18-4). Esas dos vías se vinculan con los espacios que existen entre las células a través de los cuales pueden pasar el agua y los electrólitos. El tamaño de esos espacios determina los tipos de solutos que pueden ser transportados. Si el espacio es pequeño, la superficie epitelial es considerada como epitelio ajustado; si el espacio es grande o laxo, se denomina epitelio filtrante. La permeabilidad para los iones y el agua ha sido estudiada en muchos tejidos. Entre los epitelios ajustados se pueden citar los de la piel y la vejiga urinaria, mientras que como epitelios filtrantes se mencionan los del intestino delgado, la vesícula y los túbulos renales proximales.

La absorción del sodio a través de vías paracelulares es pasiva, es decir, el resultado de los gradientes de concentración química o diferencias de potencial eléctrico, desde la superficie mucosa a la serosa del epitelio. Las uniones intercelulares de los enterocitos son relativamente filtrantes y por ello se produce un pasaje pa-

racelular pasivo importante de sodio y agua en el intestino proximal. Las uniones celulares del íleon son más firmes y el epitelio del colon lo es mucho más, dificultando el mecanismo de transporte activo para la absorción colónica del sodio, aun en presencia de importantes gradientes osmóticos.[9]

El transporte activo del sodio es transcelular y conducido por gradientes eléctricos y químicos generados por la extrusión del sodio a través de la membrana celular basolateral. Esta bomba de sodio (Na-K-ATPasa) mantiene una baja concentración de sodio intracelular y una diferencia de potencial transcelular con el interior de la célula de cerca de –35 mV (fig. 18-5).

El transporte transcelular del sodio y el cloro en el intestino delgado se produce a través de tres mecanismos principales.[55] El primero corresponde a la absorción activa del sodio, en apariencia no mediada por su acoplamiento con otro ion (fig. 18-5). El cloro pasa en forma pasiva. Por este mecanismo de absorción de sodio, llamado no acoplado o electrogénico, ese ion llega a la célula por el gradiente de concentración que existe entre los líquidos extracelular e intracelular. Cuando el sodio llega a la célula, puede salir hacia el plasma o hacia el espacio paracelular, de donde puede ser segregado a la luz del intestino. Tanto el transporte al espacio paracelular como hacia el plasma son procesos que consumen energía y están mediados por el sistema Na-K-ATPasa. Esta enzima se localiza en las membranas basolaterales, que son partes de la membrana adyacentes al espacio paracelular y a la membrana basal. No se ha encontrado actividad Na-K-ATPasa cerca de la membrana apical de las células. Se considera mínima la cantidad de sodio absorbida a través de este mecanismo. El segundo mecanismo transcelular es la absorción del sodio acoplado con solutos orgánicos (fig. 18-6). Entre los solutos se incluyen un número elevado de elementos hidrosolubles, como las D-hexosas. L-

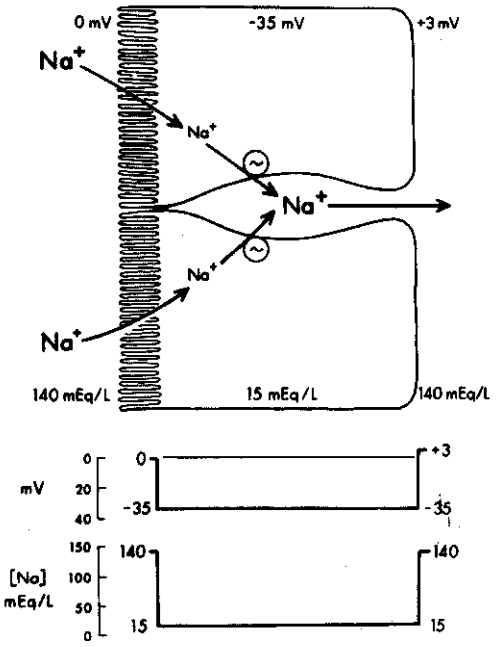


Fig. 18-5. La extrusión activa del Na^+, a través de la membrana basolateral del enterocito mediante la Na-K-ATPasa, genera una diferencia de potencial transcelular (negativa en el interior) y un gradiente de concentración química del Na, que favorecen la absorción de ese ion. (Tomado de Binder H. J.: Absorption and secretion of water and electrolytes by small and large intestine. En Sleisenger M. H. and Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 4th. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989, p. 1022.)

aminoácidos, diglicéridos, triglicéridos, vitaminas y sales biliares, aunque la glucosa y los aminoácidos son los que predominan. La absorción celular del sodio, mediada por transportadores, depende del gradiente de concentración. La energía requerida para la absorción de los solutos hidrosolubles parece derivar de la extrusión del sodio a través de las membranas basolaterales. El cloro es absorbido en for-

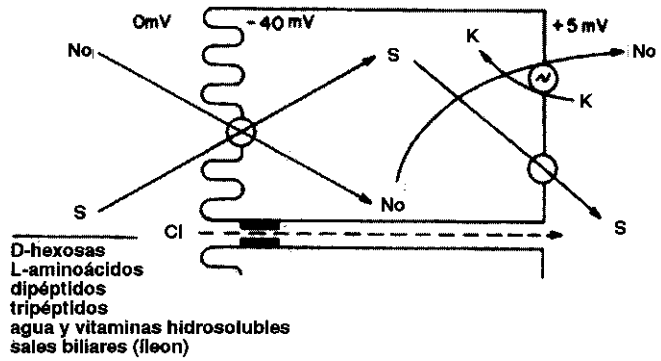


Fig. 18-6. Modelo celular para la absorción en el intestino delgado del Na acoplado con solutos orgánicos (S). (Tomado de Schultz S. G.: Salt and water absorption by mammalian small intestine. En Johnson L. R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 986.)

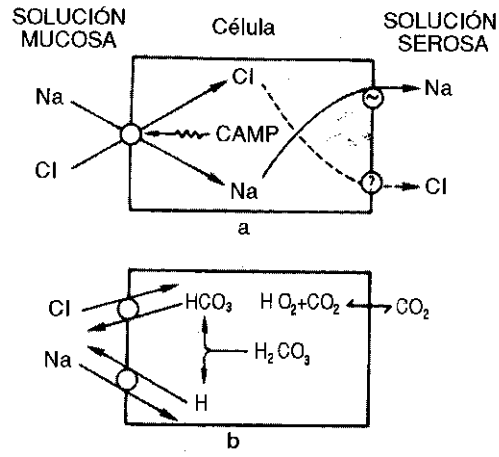


Fig. 18-7. Modelo celular de la absorción del ClNa neutro por el intestino delgado. **a.** Transporte directo del ClNa con cotransportadores o modelo symport. **b.** Contratransporte de Na–H y Cl–HCO_3 o modelo antiport. (Tomado de Schultz S. G.: Salt and water absorption by mammalian small intestine. En Johnson L. R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 986.)

ma pasiva a través de una vía paracelular. Esta vía absortiva es aprovechada en las fórmulas ricas en glucosa que se utilizan para la rehidratación oral en el tratamiento de ciertas diarreas secretoras, como el cólera. A pesar de la importante actividad secretagoga sobre el cloro y el agua, la absorción neta de agua y sodio puede ser positiva si se utiliza al máximo esta vía en forma separada.

La tercera vía transcelular es la absorción del cloruro de sodio neutro (fig. 18-7). Este mecanismo es responsable del transporte de sodio y cloro, en relación uno a uno, desde la luz hacia el plasma o el líquido intersticial. El cloro y el sodio van desde la mucosa a la célula en relación uno a uno y en un movimiento que no consume energía. El cloro también abandona la célula a través de las membranas basolaterales, pero este mecanismo de salida es poco claro. Esta vía ha sido establecida sustituyendo el cloro por otros aniones y observando la inhibición provocada sobre la absorción del sodio. Como apoyo de este mecanismo debe decirse que todo proceso que aumente el nivel intracelular de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) inhibe de igual forma la absorción del cloro y del sodio.[42]

El cloro se acumula dentro del enterocito. Su eflujo a través de la membrana apical y hacia la luz intestinal es función de la permeabilidad de la membrana para ese ion, que se afecta, a su vez, por diferentes secretagogos, entre otros las endotoxinas bacterianas, las prostaglandinas, el polipéptido intestinal vasoactivo y la serotonina. El AMPc intracelular, el monofosfato de guanosina y el calcio sirven de mediadores en el aumento de la permeabilidad de la membrana para el cloro producido por los secretagogos.[57]

El control de la absorción de líquidos y electrólitos del intestino delgado involucra una compleja interacción de mecanismos neurohormonales y luminales. La absorción se produce con rapidez en el ayuno (fase interdigestiva), pero la alimentación refuerza la absorción de agua, glucosa y electrólitos. Los estímulos adrenérgicos aumentan la absorción, mientras que los colinérgicos parecen ser inhibitorios.[31] El intestino delgado, así como el colon, responden a la depleción de volumen aumentando la absorción a través de la puesta en juego de mecanismos en los que participan la angiotensina II y la aldosterona, respectivamente.[9] La somatostatina estimula la absorción, mientras que el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y las prostaglandinas son secretagogos.[9]

Papel de la microcirculación intestinal

La microcirculación de las vellosidades también participa en la absorción y la secreción.[24] Cada vellosidad tiene un gran número de capilares permeables. El movimiento de líquidos en el espacio intersticial y en los capilares está determinado por el balance entre las presiones hidrostática y oncótica ejercidas a través de la pared capilar. Las presiones hidrostática y oncótica, las alteraciones de la permeabilidad vascular, la obstrucción linfática y la integridad de los quilíferos centrales son todos factores que, durante la absorción, proporcionan líquido para el transporte durante la secreción y la extracción de líquidos de los espacios intersticiales.

En el intestino delgado existen tres sistemas de microcirculación: la mucosa, la submucosa y la muscular propia. La circulación mucosa presenta un componente mucoso profundo y otro velloso. En cada vellosidad existe una rama arterial central que forma una red de capilares que se ubican justo por debajo de la superficie de las células. En la parte superior de la mucosa y en el espacio yuxtacapilar entre la base del epitelio y la luz del capilar existen aberturas circulares o ventanas. Los capilares convergen para formar una vena central, que penetra en la zona mucosa profunda, luego en la submucosa y por fin en la muscular propia. Los vasos de las vellosidades tienen una mayor capacidad de autorregulación que los vasos profundos de la mucosa, tanto por la presencia de sustancias vasoactivas locales como por la estimulación nerviosa. Existen diferentes vías

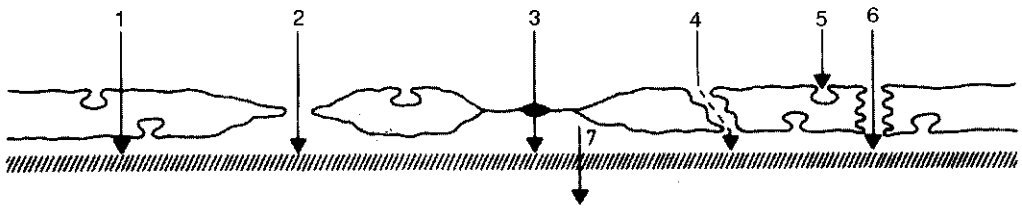


Fig. 18-8. Diagrama que representa las vías de transporte que existen en los capilares del aparato digestivo. **1**. A través de la membrana celular; **2**, ventanas abiertas; **3**, ventanas con diafragma; **4**, uniones intercelulares; **5**, vesículas de pinocitosis; **6**, canales transendoteliales, **7**, capa basal. (Tomado de Granger D. N. y Barrowman J.A.: Microcirculation of the alimentary tract. I: Physiology of transcapillary fluid and solute exchange, Gastroenteroloy, 84:848, 1983.)

para el intercambio transcapilar (fig. 18-8). Una forma consiste en el intercambio directo a través de la membrana celular por pequeños orificios (ventanas) que existen en esa membrana. Esto representa menos de la décima parte del total del intercambio capilar y a su través pueden abandonar la célula el agua, pequeños solutos monopolares y solventes liposolubles.

Otro mecanismo de transporte se cumple mediante la pinocitosis, que representa le existencia de vesículas citoplasmáticas que transportan macromoléculas de uno a otro lado de la membrana basal. Éste es un sistema de transporte relativamente lento en comparación con las otras vías, como la de las ventanas. Luego que una sustancia ha sido transportada hacia la célula a través de la membrana, puede salir cruzando la capa basal que está compuesta de fibrillas de colágeno y mucopolisacáridos. La capa basal reduce la velocidad del transporte, en especial el de las grandes moléculas. Existen diversas vías para el transporte endotelial en el lado venoso de la microcirculación.

Los capilares de las vellosidades tienen una estructura similar a la de otros capilares, tienen vesículas pinocíticas prominentes y una membrana basal dispersa. Los linfáticos son porosos y ofrecen poca resistencia al ingreso de las macromoléculas. En el intestino delgado, el linfático central atraviesa el eje de la vellosidad junto con la arteria y la vena centrales para anastomosarse con el plexo linfático submucoso.

Los factores que afectan el intercambio capilar de líquidos y solutos son las presiones hidrostática y oncótica en la pared del capilar y la permeabilidad y la conductividad hidráulica del capilar. Puede reforzar el conocimiento de este complejo proceso una breve revisión de la fisiología de la absorción. En ella se involucran cuatro componentes principales: la luz intestinal, las células endoteliales de las vellosidades, el intersticio que soporta las células endoteliales de las vellosidades y el endotelio de los capilares. La interrelación entre esas áreas determina la velocidad de la absorción y de la secreción. Diversos factores externos y locales regulan de alguna forma la absorción, la secreción y el flujo neto de los líquidos. En otras épocas, los fisiólogos consideraban en forma especial el papel de las células epiteliales y del intersticio, pero ha llegado a evidenciarse que también es importante la microvascularización intestinal.

El quilífero central es un componente importante en la determinación del flujo linfático. Este flujo aumenta por el incremento de la presión venosa, la dilución del plasma y por ciertas drogas vasoactivas y hormonas. Los agentes que aumentan el flujo linfático son la histamina, la bradiquinina, el isoproterenol, el glucagón, los diuréticos, la colecistoquinina (CCK), la secretina y la prostaglandina E_1. El flujo linfático se reduce durante la hipotensión arterial y la administración intraarterial de glucosa hipertónica, vasopresina, VIP y teofilina. Durante la absorción a partir de la luz, se produce el aumento del flujo linfático; cuando se produce secreción hacia la luz intestinal, el flujo linfático se reduce. El aumento de la presión intraluminal determina el incremento del flujo linfático.

Los factores que influyen sobre el intercambio capilar de líquidos y solutos están determinados por la ley de Starling. La fórmula propuesta por Starling es compleja, pero sus conceptos sirven para aclarar algunos fenómenos dinámicos del intercambio capilar (fig. 18-9). Los factores importantes que se manejan en la ley de Starling son el coeficiente de filtración capilar, la presión capilar, la presión intersticial, el coeficiente osmótico y el gradiente de presión oncótica transcapilar. El coeficiente de filtración capilar describe la propiedad de filtración de los capilares del intestino delgado y está influido por el tamaño y el número de los poros, así como por el número de capilares perfundidos y es inversamente proporcional a la presión hidrostática capilar. El tamaño y el número de los poros capilares dependen de los esfínteres precapilares. Esos esfínteres están regulados por receptores de presión, la acumulación de ciertos metabolitos y la reducción de la

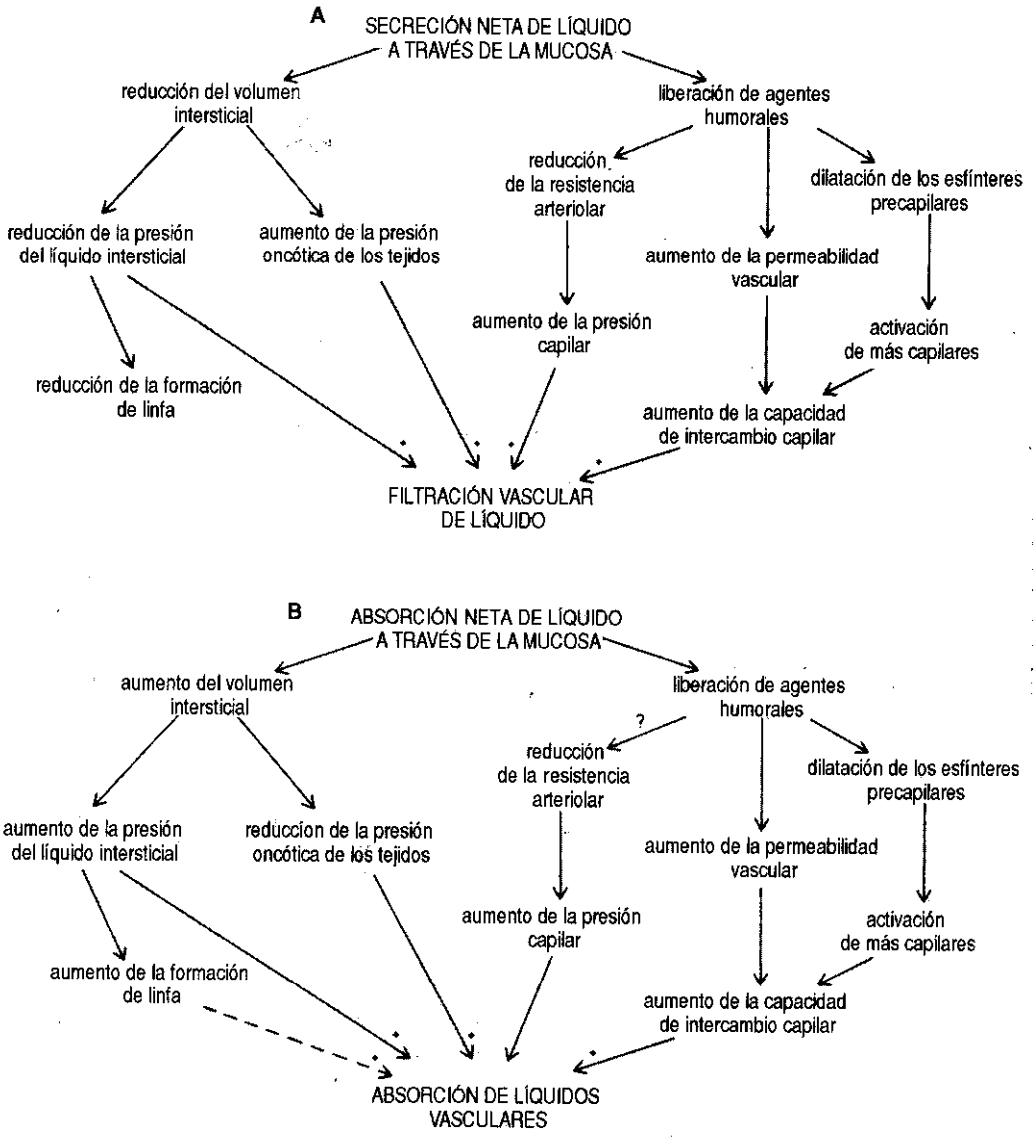


Fig. 18-9. Cambios en las fuerzas de Starling y factores de la membrana capilar que permiten que la microcirculación del tracto digestivo posea líquido suficiente para el transporte epitelial durante la secreción (**A**) y la extracción de líquidos del intersticio durante la absorción (**B**). (Tomado de Granger D. N. and Barrowman J. A.: Microcirculation of the alimentary tract. I: Physiology of transcapillary fluid and solute exchange. Gastroenterology, 84:859, 1983.)

tensión parcial de oxígeno. La presión capilar del intestino delgado se puede medir en forma directa, llega a 16 mm de Hg y está influida por las presiones arterial y venosa. Es menor en las vellosidades que en la capa muscular. Tanto la presión capilar como el flujo linfático están mal autorregulados, a diferencia de lo que sucede con la filtración capilar. La presión del líquido intersticial ha sido medida en forma directa utilizando técnicas de micropunción y se encuentra entre –3 y 0 mm de Hg. Aun en presencia de grandes entradas de líquido al espacio intersticial, poco aumenta su propia presión indicando que el intersticio es expansible y puede sufrir cambios estructurales. El efecto clínico es la susceptibilidad al edema. El coeficiente osmótico describe la fracción de la presión oncótica total que se genera a través de la membrana capilar. No alcanza al 100% porque la membrana capilar es permeable a grandes moléculas y a las proteínas. El gradiente oncótico transcapilar se determina midiendo la presión oncótica de la linfa y del plasma. Los factores que aumentan ese gradiente son la hiper-

tensión venosa aguda, la expansión del volumen plasmático y la absorción neta de líquidos a través de la mucosa. Los factores que reducen el gradiente de presión oncótica transcapilar son la hipertensión arterial, la vasopresina, la reducción del flujo linfático, la bradiquinina, la histamina, el glucagón, el isoproterenol, la colecistoquinina y la secretina. La figura 18-9 muestra algunas de las fuerzas que se toman en cuenta en la fórmula de Starling y los factores de la membrana que pueden determinar la secreción o absorción del líquido intestinal.[24] En el intestino delgado en reposo, los factores vinculados con la pared capilar favorecen la filtración neta de líquido mientras que los relacionados con los linfáticos evitan la acumulación del filtrado en el intersticio de la mucosa. Cuando el intestino absorbe, tanto los capilares como los linfáticos actúan evitando la acumulación en el intersticio del líquido absorbido. Durante la absorción, el espacio intersticial de la mucosa se expande, con lo que aumenta la presión hidrostática y se reduce la presión oncótica de ese espacio. Este fenómeno favorece el balance de la presión a través de la parad capilar en favor de un movimiento neto de líquido desde el intersticio hacia la sangre. La combinación de la puesta en actividad de más capilares y el aumento de su permeabilidad refuerzan la extracción del líquido absorbido por los capilares al mismo tiempo que aumenta el flujo linfático.

El transporte de solutos se produce de igual forma y depende del tamaño de los poros capilares. En el intestino delgado esos poros tienen un radio de 250 a 350 Å en comparación con los 35 a 40 Å que presentan los poros de los capilares de los músculos esqueléticos y del corazón. Los poros de los capilares intestinales son fenestrados. Con estudios realizados utilizando isótopos se ha demostrado que los capilares intestinales son cinco a siete veces más permeables para ciertos solutos, como la rafinosa y la inulina, que los capilares de los músculos esqueléticos. Los lechos capilares del intestino delgado se encuentran en tres niveles paralelos. Los lechos capilares de la mucosa y la submucosa presentan poros continuos. Los poros fenestrados son más permeables y pueden admitir moléculas más grandes que los poros continuos. La estructura microvascular del intestino delgado es también responsable de las grandes pérdidas de proteínas como consecuencia de la elevada permeabilidad que esos capilares tienen para las macromoléculas. La relación entre los pequeños y grandes poros es importante para establecer la permeabilidad de un órgano. Comparado con el estómago y el colon, el intestino delgado tiene un mayor número de pequeños poros. Diversos estudios han mostrado que los poros fenestrados de los capilares intestinales pueden discriminar entre diversas moléculas aniónicas. Esto indica que la pared del capilar intestinal puede comportarse como una barrera de carga positiva que impide el flujo de moléculas catiónicas desde la sangre a la linfa. Las macromoléculas pueden cruzar los capilares del intestino delgado por diferentes mecanismos, como convección, difusión e intercambio vesicular, pero la mayor parte del transporte de esas macromoléculas se produce a través de las vesículas poscapilares y no en los capilares. Las condiciones que aumentan la permeabilidad vascular y promueven el escape de proteínas capilares actúan afectando las dimensiones de los poros grandes, mientras que las dimensiones de los poros pequeños permanecen relativamente constantes.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono son un tipo de compuestos orgánicos que contienen polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas. En general, los hidratos de carbono forman los tejidos de sostén de los vegetales y son una fuente alimentaria importante. La dieta promedio en los Estados Unidos contiene 50 a 60% de hidratos de carbono, pero este porcentaje puede ser mucho mayor en otros países. La ingestión diaria de 250 a 800 g de hidratos de carbono aporta entre 1.000 y 2.500 kcal. Los hidratos de carbono van desde azúcares de composición simple, de fácil digestión, hasta compuestos muy complejos, como la celulosa, que el intestino humano no es capaz de digerir y absorber.[26] En la dieta humana se encuentran tres tipos principales de hidrocarbonados digeribles: sacarosa, lactosa y almidones (fig. 18-10). La sacarosa es un disacárido de la glucosa y de la fructosa. La lactosa, el principal azúcar de la leche, es también un disacárido, formado por glucosa y galactosa. El almidón tiene un peso molecular que va desde 100.000 a más de 100.000.000. El almidón es ingerido en dos formas especiales: la amilosa y la amilopectina (fig. 18-11). Estos grandes compuestos son digeridos por la alfa-amilasa pancreática, que abre las uniones 1,4 de la molécula. Esta enzima es capaz de abrir las ligaduras terminales y como consecuencia de su actividad no se libera glucosa. La actividad de la alfa-amilasa sobre la amilosa produce maltotriosa (isomaltosa) y maltosa. Sobre la amilopectina, la alfa-amilasa poduce dextrinas y maltotriosa (fig. 18-12). El almidón compone cerca del 60% de nuestra ingesta de carbohidratos, la sacarosa conforma el 30% y la lactosa cerca del 10%. La sacarosa también es conocida como azúcar de caña y la lactosa es el disacárido principal de la leche. El almidón se

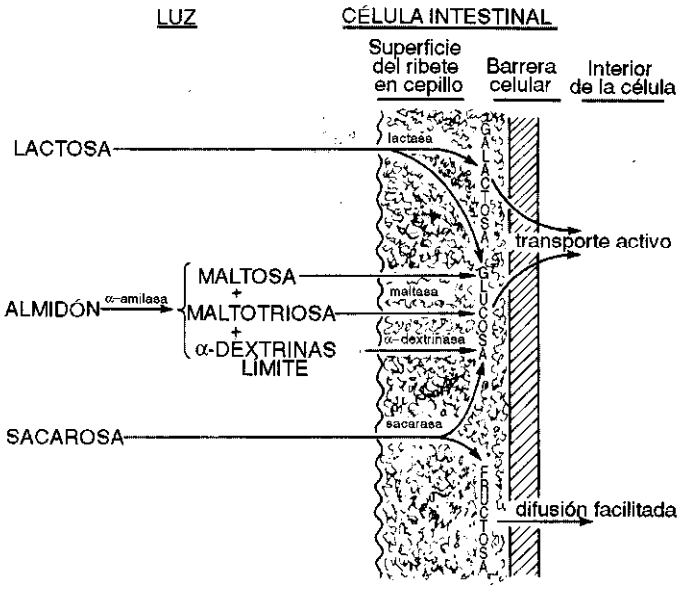


Fig. 18-10. Digestión y absorción de los hidratos de carbono. Los hidratos de carbono son fraccionados en formas más simples mediante la digestión intraluminal y por la acción de las enzimas del ribete en cepillo. Los monosacáridos finales son luego transportados por un mecanismo específico. (Tomado de Gray G.M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. and Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 853.)

encuentra en muchos alimentos, en especial los granos. Aunque existen grandes cantidades de celulosa en la dieta humana, ninguna enzima es capaz de hidrolizarla, por lo que esa sustancia no es considerada como un alimento para los seres humanos.

La digestión de los hidratos de carbono[27] se produce en cuatro zonas: la boca, el estómago, la luz duodenal y el ribete en cepillo del intestino delgado (fig. 18-12). En la boca, las glándulas salivales segregan ptialina (alfa-amilasa) que se mezcla con el alimento durante la masticación. Esta enzima hidroliza el almidón en dos disacáridos básicos, la maltosa y la isomaltosa. La acción de la ptialina se reduce si el almidón tiene una cubierta protectora de celulosa. Teniendo en cuenta que los alimentos permanecen poco tiempo en la boca, la ptialina es poco responsable de la digestión de los almidones hasta llevarlos a polisacáridos. Antes de llegar al estómago, la ptialina mantiene su actividad y convierte el 30 al 40% de los almidones en maltosa e isomaltosa antes de ser inactivada por la secreción ácida. La actividad de esa enzima disminuye en forma marcada cuando el pH gástrico cae por debajo de 4. La hidrólisis de los almidones y de los disacáridos por el ácido gástrico es de poca importancia. La alfa-amilasa segregada por el páncreas convierte o hidroliza los almidones restantes en maltosa e isomaltosa. Por lo general, este proceso se completa antes que el quimo alcance el yeyuno. En el intestino delgado, el ribete en cepillo de las vellosidades epiteliales contiene tres enzimas: lactasa, sacarasa y glucoamilasa (isomaltasa). La actividad de esas enzimas del ribete en cepillo se presenta en el cuadro 18-1. Ellas hidrolizan los oligosacáridos

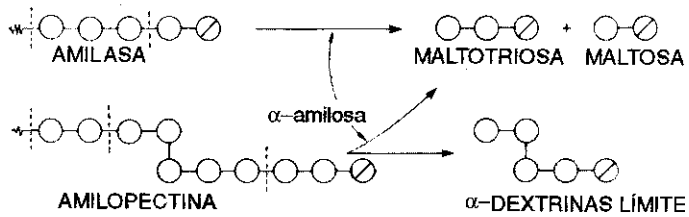


Fig. 18-11. Los círculos abiertos representan las unidades de glucosa y los que tienen una barra oblicua son unidades reducidas de glucosa. Las barras horizontales indican las uniones alfa-1,4 glucosídicas que forman el almidón lineal (amilosa). Los eslabones verticales indican las uniones alfa-1,6 glucosídicas que forman el almidón ramificado (amilopectina). La amilasa pancreática es capaz de abrir las uniones 1,4 pero no las 1,6. La amilasa es hidrolizada hasta oligosacáridos (maltotriosa y maltosa) y la amilopectina hasta oligosacáridos y dextrinas alfa, que son oligosacáridos con uniones 1,6. (Tomado de Gray G.M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. and Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 851.)

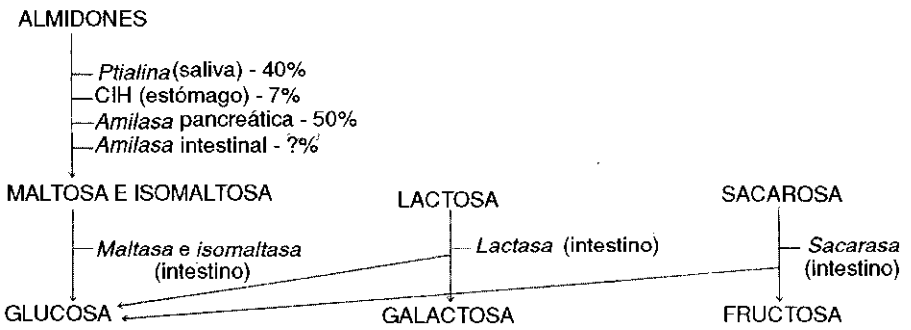


Fig. 18-12. Diagrama de los lugares de digestión de los hidratos de carbono. Al mezclarse en el estómago, el 30 al 40% de los almidones se transforman en maltosa, maltotriosa (isomaltosa), lactosa y sacarosa. La ruptura restante de los almidones se produce en el duodeno por la acción de la amilasa pancreática. Las enzimas de los ribetes en cepillo hidrolizan esos oligasacáridos y los convierten en monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa). (Tomado de Gray A. C.: Textbook of medical physiology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1976, p. 882.)

actuando en diversas uniones (cuadro 18-1). La isomaltosa y la maltosa se convierten en dos moléculas de glucosa; la lactosa se transforma en galactosa y sacarosa; la sacarosa es llevada a fructosa y glucosa. Teniendo en cuenta que la dieta común contiene mucho más almidones que disacáridos, los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono consisten en glucosa en el 80%, galactosa 10% y fructosa 10%.

Una vez que los hidratos de carbono han sido hidrolizados y transformados en un monosacárido básico (azúcares de 6 carbonos), el transporte hacia la circulación portal se hace posible. Este transporte es el proceso más lento. En general, la actividad enzimática es más rápida que el proceso de transporte, excepto para la hidrólisis superficial de la lactosa, que se produce a una velocidad menor que el transporte. Estos monosacáridos son azúcares de 6 carbonos de dos tipos: aldohexosas (glucosa y galactosa) y cetohexosas (fructosa). Cuando la concentración intraluminal de los monosacáridos es elevada, el ingreso a los enterocitos puede producirse por difusión pasiva. A medida que la concentración de monosacáridos se reduce, la glucosa y la galactosa son absorbidas contra el gradiente de concentración mediante un sistema activo de proteínas transportadoras (fig. 18-13). Este sistema de transporte fija dos iones de sodio con una molécula de glucosa.[25] Este compuesto es liberado dentro de la célula y el sodio es bombeado hacia el espacio basolateral por el mecanismo de la ATPasa. La glucosa puede salir de la célula por una de las tres vías siguientes: la mayor parte (60%) de ella ingresa al intersticio a través del espacio basolateral, utilizando un segundo mecanismo de

Cuadro 18-1. *Digestión intestinal en superficie de los hidratos de carbono**

Hidratos de carbono presentados	*Enzima*	*Mecanismo de acción*	*Productos*
Lactosa	Lactasa	Hidrólisis de la unión beta 1,4 de los disacáridos (no de la celulosa)	Glucosa, galactosa
Sacarosa	Sacarasa†	Hidrólisis de las uniones alfa 1,4	Glucosa, fructosa
Maltosa, maltotriosa	Sacarasa† o glucoamilasa	Extracción secuencial de los residuos glucosados del extremo no reducido	Glucosa
Alfa-dextrinas	Gluxoamilasa o alfa-dextrinasa	Extracción inicial de los rediduos glucosados alfa 1,4 en el extremo no reducido	Oligosacáridos con terminaciones alfa 1,6 unidas a residuos glucosados
	Alfa-dextrinasa‡	Abertura de las ramas glucosadas con uniones alfa 1,6	Malto-oligosacáridos
	Sacarasa† o glucoamilasa	Hidrólisis de los oligosacáridos maltosados liberados	Glucosa

*Tomado de Gray G. M.: Carbohydrate absorption and malabsorption. En Johnson L. R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1065.

† Tienen actividad alfa 1,4 glucosídica; la sacarasa se activa contra la maltosa y la maltotriosa (isomaltosa).

‡La alfa-dextrinasa también es conocida como isomaltasa y abre las uniones glucosídicas alfa 1,6. Es esencial para la extracción de las ramas glucosadas con uniones alfa 1,6 provenientes de la hidrólisis de las alfa-dextrinas.

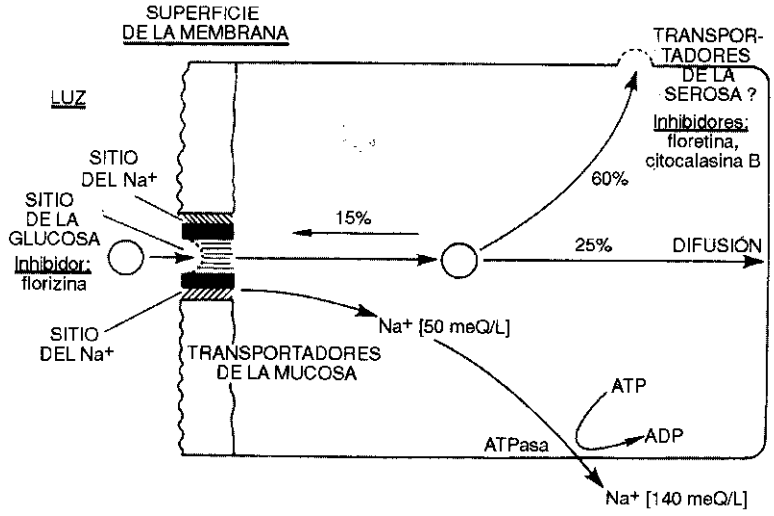


Fig. 18-13. Modelo de transporte activo de glucosa o galactosa. Este mecanismo específico de transporte es muy importante cuando la concentración luminal de glucosa y galactosa se reduce y los azúcares deben ser absorbidos contra un gradiente de concentración. Se trata de un mecanismo activo de transporte que requiere energía y sodio. (Tomado de Gray G. M.: Carbohydrate absorption and malabsorption. En Johnson L. R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1069.)

transporte; cerca del 25% de la glucosa difunde en forma pasiva en el espacio basolateral y una pequeña cantidad (15%) es devuelta a la luz intestinal por un sistema de transportadores retrógrados. La fructosa ingresa a la célula mediante difusión pasiva, no dependiente de energía y a través de la acción de un transportador proteínico (transporte facilitado).

La absorción de los azúcares se produce en forma principal en el yeyuno. La velocidad de la hidrólisis suele ser más rápida que la de absorción. Cerca del 40% de los hidratos de carbono se absorbe en el duodeno y esa absorción suele ser completa cuando el quimo alcanza el yeyuno distal. La actividad del ribete en cepillo se reduce en forma considerable en el intestino delgado distal.

La presencia de la glucosa en la luz refuerza la absorción del agua y de los electrólitos. Este concepto ha sido empleado para el desarrollo de fórmulas utilizadas para la rehidratación oral y es muy importante en zonas del mundo donde las diarreas infecciosas son verdaderos problemas. Una típica fórmula de esta solución incluye 20 g de glucosa, 3,5 g de cloruro de sodio, 2,5 g de bicarbonato de sodio y 1,5 g de cloruro de sodio por cada litro de agua.[21]

Proteínas

Las proteínas[26] son un grupo de compuestos orgánicos nitrogenados que tienen un elevado peso molecular y son sintetizadas por plantas y animales. Las proteínas de la dieta derivan de alimentos animales y vegetales. El requerimiento promedio es de 4 g/kg/día para los niños y de 0,5 a 0,7 g/kg/día para los adultos. Entre 10 a 30 g de proteínas provienen de los jugos digestivos segregados en la luz intestinal y otros 25 g/día de proteínas se originan en la descamación celular. La absorción de las proteínas por parte del intestino es eficiente y menos del 10% de las proteínas ingeridas son excretadas. Durante la digestión, las proteínas son llevadas a la condición de polipéptidos y aminoácidos. Los pequeños péptidos, u oligopéptidos, consisten en residuos formados por dos a

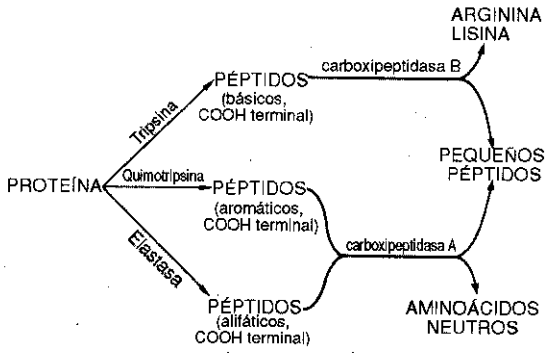


Fig. 18-14. Secuencia de los fenómenos producidos durante la hidrólisis de las proteínas de la dieta mediante proteasas intraluminales. (Tomado de Gray G.M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. and Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 854.)

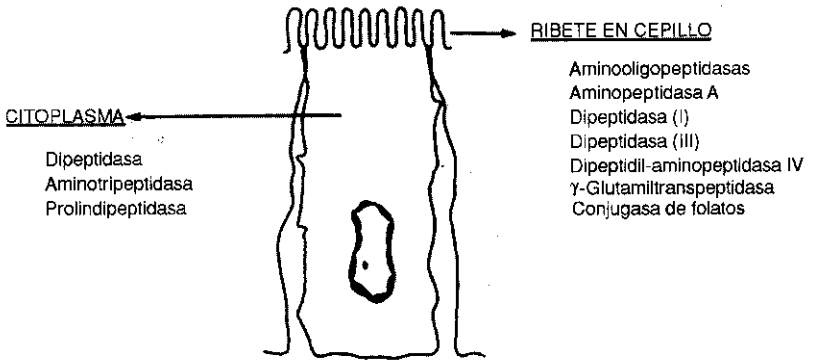


Fig. 18-15. Localización de las peptidasas intestinales en el ribete en cepillo y en el citoplasma. (Tomado de Adibi S. A. and Kim Y. S.: Peptide absorption and hydrolysis. En Johnson L. R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1079.)

cuatro aminoácidos. Las uniones entre los aminoácidos, llamadas uniones peptídicas, se forman entre la terminación COOH de un aminoácido y el extremo NH_2 de otro. Cada péptido tiene, por lo tanto, un N y un C terminales. Algunas de las enzimas digestivas son específicas para el extremo nitrogenado o para el extremo carbonado de los aminoácidos.

La digestión de las proteínas se inicia en el estómago por la acción de la pepsina gástrica, que culmina con la formación de polipéptidos. Algunos aminoácidos simples y algunos oligopéptidos también aparecen como consecuencia de la acción de la pepsina. Se piensa que la contribución del estómago a la digestión de las proteínas no es esencial; luego de una gastrectomía total se ha comprobado la existencia de balance nitrogenado positivo. Cuando existe insuficiencia pancreática, la absorción intestinal de la dieta proteica puede ser reforzada si las proteínas son incubadas con ácido y pepsina, lo cual sugiere que la digestión gástrica es importante si la función pancreática está alterada. La mayor parte de la hidrólisis de las proteínas depende de la activación de las enzimas contenidas en la secreción pancreática. En el duodeno se encuentran dos tipos de enzimas: las endopeptidasas, que abren la terminación carbonada de las uniones peptídicas, y las exopeptidasas, que dividen los péptidos. Los pasos correspondientes a la hidrólisis intraluminal de las proteínas se presentan en la figura 18-14. Las endopeptidasas son la tripsina, la quimiotripsina y la elastasa. Las exopeptidasas son las carboxipeptidasas. La concentración de estas enzimas parece ser bastante constante en el intestino a pesar de la absorción de los nutrientes. En el yeyuno, las enzimas pancreáticas hidrolizan las proteínas hasta un 60 a 70 % de pequeños péptidos de dos a seis aminoácidos y un 30% de aminoácidos. Teniendo en cuenta que en la sangre portal sólo están presentes los aminoácidos y algunos polipéptidos, se propusieron otros mecanismos de hidrólisis que luego fueron confirmados.

Esta digestión adicional de los polipéptidos se realiza por las enzimas provenientes del ribete en cepillo y las que se encuentran en el citoplasma[1] (fig. 18-15). En general, las oligopeptidasas del ribete en cepillo actúan sobre los polipéptidos más pequeños, separando el N terminal del aminoácido o del dipéptido (fig. 18-16). Se ha demostrado la existencia de aminopeptidasas sustrato-específicas. Al ingresar al citoplasma, los dipéptidos se hidrolizan con rapidez por la acción de las aminopeptidasas hasta convertirse en aminoácidos. Los tripéptidos son hidrolizados en forma equivalente en el citoplasma y por las enzimas del ribete en cepillo. La actividad enzimática parece ser prevalente en el citoplasma de las células apicales. Aunque los dipéptidos y tripéptidos son llevados directamente hacia el interior de la célula, pocas son las evidencias que apoyan el transporte de los tretrapéptidos. La absorción de los péptidos contra gradientes de concentración pa-

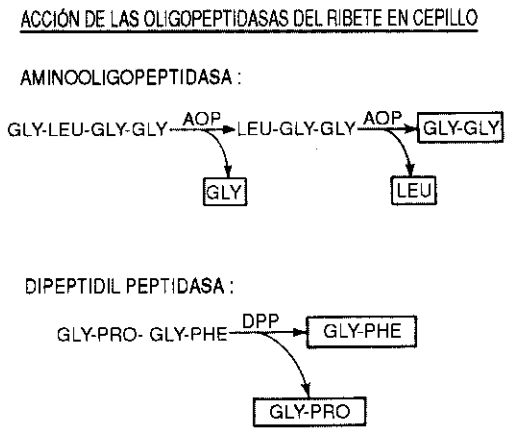


Fig. 18-16. Acción de las oligopeptidasas del ribete en cepillo sobre los péptidos luminales. (Tomado de Gray G. M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. and Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 854.)

Cuadro 18-2. *Mecanismos de transporte intestinal de los aminoácidos**

Tipo	*Especificidad*	*Características*
Neutro	Compuestos aromáticos (por ej., tirosina, triptófano, fenilalanina) y alifáticos (por ej., alanina, valina, leucina, metionina, serina y glicina)	Transporte activo; muy rápido; Na^+ dependiente
Dibásico	Diaminoácidos (por ej., lisina, arginina)	Activo; 10% de la captación neutra; parcialmente Na^+ dependiente
Dicarboxílico	Ácido glutámico; ácido aspártico	Mediado por transportadores; ¿activo?, parcialmente Na^+ dependiente; rápido
Iminoácidos y glicina	Prolina, hidroxiprolina, glicina	¿Activo?; Na^+ dependiente; lento; puede no ser importante desde el punto de vista fisiológico porque la prolina y la glicina suelen ser absorbidas como dipéptidos o tripéptidos

*Tomado de Gray G.M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. y Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 856.

rece ser mediada por mecanismos de transporte, que consumen energía y requieren la presencia de sodio. La simple difusión ha sido documentada; cuando existe una elevada concentración luminal éste es quizás el mecanismo prevalente. En la actualidad parece que los dipéptidos ácidos, básicos y neutros comparten un transporte común para todos. La afinidad para el transporte de los dipéptidos se afecta por su estructura, incluso los residuos aminados específicos, la posición de los grupos carboxiaminados, la longitud de las cadenas laterales y el estereoisomerismo (forma D y L de aminoácidos). Este fenómeno marca un profundo contraste con el mecanismo de transporte que existe para los aminoácidos, que parece ser mediado por un proceso de transporte dependiente del sodio y realizado con consumo energético. Para los aminoácidos se han identificado cuatro mecanismos de transporte: neutro, dibásico, dicarboxílico y de aminoácidos con glicina (cuadro 18-2). Dentro de esos cuatro mecanismos de transporte puede existir una considerable competencia dentro de los grupos pero poca entre los diferentes grupos. El sistema de transporte de los aminoácidos neutros tiene una gran afinidad por los L-aminoácidos. Diversos estudios han demostrado que el azúcar puede inhibir la captación de los aminoácidos. Si éste es un fenómeno real es algo que todavía debe ser establecido, pero debe ser relacionado con la competencia ejercida sobre una fuente de energía o un sistema acoplado de transporte.

Una vez dentro del citoplasma, los aminoácidos deben cruzar la membrana basolateral. El mecanismo por el que ello ocurre no es bien conocido. El mecanismo de transporte parece ser independiente de las actividades del ribete en cepillo y puede ser sodiodependiente. Los dipéptidos ingresan al sistema portal a través de la capa basal y por un mecanismo que todavía no ha sido dilucidado.

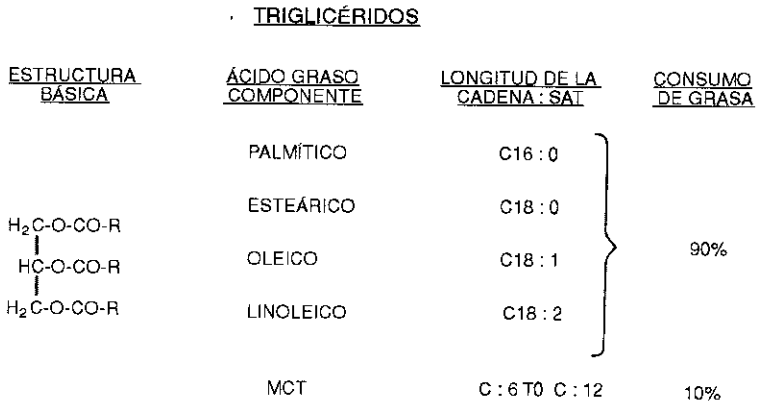


Fig. 18-17. Estructura y composición de la grasa de la dieta. Los ácidos grasos de una molécula de glicerol están representados por **R**. Los ácidos grasos de cadena larga forman más del 90% de la dieta. MCT = triglicéridos de cadena mediana. SAT = grado de saturación o número de carbonos con doble ligadura en el ácido graso. (Tomado de Gray G. M.: Mechanism of digestion and absorbption of food. En Sleisenger M. H. y Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 845.)

El mecanismo principal para la asimilación de las proteínas es el transporte de los péptidos luego de su hidrólisis citoplasmática y el transporte directo de los aminoácidos a partir de la luz intestinal. En general, la absorción de los péptidos se produce en el yeyuno y la de los aminoácidos en el íleon. La absorción de los péptidos alcanza su máximo dentro de los 30 a 90 minutos luego de la digestión y se completa a las 3 horas. Se necesitan, por lo menos, 160 cm de intestino para conseguir una asimilación del 75%. La hidrólisis de los oligopéptidos por las enzimas del ribete en cepillo y el transporte intacto de los dipéptidos y tripéptidos parece ser rápido comparado con el transporte de los aminoácidos libres. El relativamente lento transporte de los aminoácidos libres es el factor que obliga al uso de pequeñas fracciones de esos elementos en las dietas proteicas introducidas en la luz intestinal. Ésta es una de las razones por la cual, como complemento para la dieta, los dipéptidos y tripéptidos son preferibles a los aminoácidos simples. Además, para cantidades equivalentes de proteínas, las dietas con polipéptidos tienen menor actividad osmótica que las dietas conformadas por aminoácidos simples.

Lípidos

El norteamericano promedio ingiere 60 a 100 g/día de grasas. La grasa es una importante fuente de calorías y contribuye con el 12 al 42% de la ingesta calórica del mundo occidental. En ciertos países, donde la dieta tiene un alto contenido en hidratos de carbono, en especial donde es rica en arroz, la contribución calórica proveniente de la grasa llega al 12%. En general, la grasa ingerida es de origen animal, en especial si existe un elevado consumo de derivados de la leche y la carne. La grasa también proviene de fuentes vegetales. El ingreso de grasa, tanto de origen animal como vegetal, se compone en forma principal de triglicéridos, que son grasas compuestas por tres ácidos grasos de cadena larga fijos a una molécula de glicerol.[26] La estructura y composición de la grasa de la dieta se presenta en la figura 18-17. El 90% de los ácidos grasos que se encuentran en los triglicéridos se componen de 16 a 18 carbonos; entre ellos se mencionan los ácidos palmítico, esteárico, oleico y linoleico. El restante 10% de triglicéridos contiene ácidos grasos compuestos por 6 a 12 carbonos y se conocen como triglicéridos de cadena mediana. Los fosfolípidos, que son gliceroles unidos a un éster fosfórico o a una base orgánica, agregan algunos gramos al total de grasas ingeridas, de los cuales cerca de 10 g/día son aportados por la lecitina, que es el principal fosfolípido de la bilis.

La digestión de los lípidos comienza en el estómago, en donde el 10 al 30% de la grasa ingerida es hidrolizada. Este proceso se cumple a través de una combinación de los efectos de la lipasa y el ácido gástrico. Los triglicéridos se hidrolizan hasta ésteres de los ácidos grasos, que luego son dispersados en formas absorbibles. A diferencia de otros animales mamíferos, los humanos tienen una limitada actividad lipolítica en la secreción salival. La amplitud de la hidrólisis grasa en el estómago es poco conocida. Si la emulsión se produce en el estómago, ella suele ser transitoria e inestable. La digestión de las grasas se inicia en el intestino delgado, donde los triglicéridos resultan expuestos a las enzimas pancreáticas. La lipasa y la colipasa son las enzimas pancreáticas activas que hidrolizan los triglicéridos. Los dos extremos de los ácidos grasos son abiertos, dejando un ácido graso simple combinado con una molécula de glicerina que se denomina diglicérido. En la figura 18-18 se muestra el proceso digestivo y absortivo de las grasas. La lipasa pancreática debe unirse a los triglicéridos para que pueda producirse la hidrólisis. Como las sales biliares inhiben la fijación de la lipasa a los triglicéridos, la colipasa debe formar un compuesto con los triglicéridos antes que la unión con la lipasa se produzca. La colipasa, proveniente del páncreas, es segregada en forma inactiva, la pro-colipasa, que se activa en la luz intestinal por la acción de la tripsina y otras formas de colipasa. La colipasa se une a los triglicéridos en presencia de las sales biliares, con lo que se hace posible formar un compuesto que puede ser hidrolizado. En condiciones normales, el páncreas segrega una abundante cantidad de lipasa. Se considera que en 2.000 ml de jugo duodenal existe una actividad lipásica capaz de digerir 140 g/min de grasas. Esta cantidad significa un exceso mil veces superior a la grasa ingerida por día, que llega a sólo 150 g. La actividad de la lipasa pancreática se inhibe en ausencia de la colipasa si las sales biliares llegan a una concentración de 8 a 10 mM. La lipasa pancreática hidroliza, en forma secuencial, los dos ésteres externos de la molécula de los triglicéridos. El resultado final son dos moléculas de ácido graso y una molécula de diglicérido.

Los fosfolípidos de la dieta derivan de los vegetales y de las membranas de las células animales ingeridos. Los fosfolípidos son hidrolizados por las fosfolipasas pancreáticas A_2, que son segregadas en forma inactiva en el jugo pancreático y luego se activan por la tripsina. La acción de las fosfolipasas consiste en la hidrólisis de los fosfolípidos y la producción de

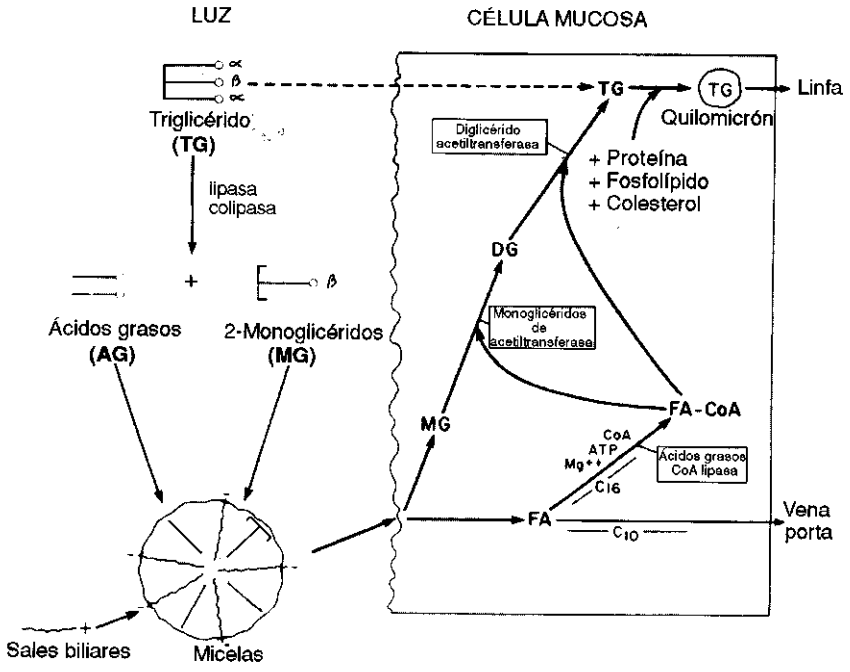


Fig. 18-18. Digestión y absorción de la grasa. DG = diglicérido. C_{10} y C_6 indican el número de carbonos que posee el ácido graso. (Tomado de Gray G. M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. y Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Manegement. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 845.)

una molécula de ácido graso y otra de lisofosfolípido. La fosfolipasa α_2 requiere la presencia de las sales biliares para poder actuar sobre los fosfolípidos de cadenas largas. La actividad de la fosfolipasa A_2 se afecta por la presencia de lípidos específicos.

La colesterol-esterasa y otras lipasas inespecíficas son otras enzimas lipídicas que se encuentran en el jugo pancreático. Se sospecha que esas dos enzimas son idénticas. Se han utilizado diversos nombres para describir las lipasas inespecíficas. Su actividad ha sido descrita en diversos sistemas y una de sus propiedades más importantes es el requerimiento de la presencia de sales biliares, porque de esa forma parece ser más efectiva frente a lípidos que se encuentran en fase micelar. Esta lipasa inespecífica puede digerir los ácidos grasos de cadena media y los triglicéridos y también es de importancia en la digestión de las vitaminas esterificadas. Esta enzima puede tener cierto papel en la digestión luminal y también en la síntesis intracelular, como sucede con la esterificación del colesterol. Las lipasas inespecíficas también han sido encontradas en la leche humana y se caracterizan por su estabilidad en el estómago, a un pH bajo, y su activación en el duodeno cuando son expuestas a las sales biliares. El resultado de su acción es la hidrólisis de los triglicéridos y su transformación en ácidos grasos libres y glicerol. La actividad de esta enzima se reduce si la leche humana es calentada (pasteurización). No se encuentra en la leche de vaca, por lo que la leche humana resulta superior a la de vaca para la alimentación del niño.

Los ácidos grasos de cadena larga y los diglicéridos no son hidrosolubles y por lo tanto deben ser solubilizados para permitir su absorción. Esto se realiza mediante las sales biliares. La contracción vesicular, producida luego de las comidas, determina el ingreso de las sales biliares al duodeno proximal. Esas sales son compuestos especializados que actúan como elementos detergentes o anfipáticos. Esas moléculas se caracterizan por tener un polo hidrófilo y otro hidrófobo (lipófilo). Una vez que alcanzan una determinada concentración (concentración micelar crítica, que es de 2 a 5 mM), las moléculas de sales biliares se agregan con sus polos lipófilos dirigidos hacia el centro y los hidrófilos hacia la solución acuosa formando micelas. En estas condiciones los ácidos grasos y los monoglicéridos pueden ser solubilizados en las zonas lipófilas de las micelas.[13] Las combinaciones de sales biliares, ácidos grasos y monoglicéridos se denominan micelas mixtas (fig. 18-19). Los fosfolípidos y el colesterol (también insoluble en agua) pueden ser

solubilizados y sus micelas son transportadas en solución acuosa. Otros compuestos solubilizados por las micelas son las vitaminas liposolubles (A, D, E y K).

La hidrólisis de la grasa es rápida en el duodeno. Su absorción comienza en el duodeno y alcanza una absorción total de 90 a 95% en los primeros 100 cm del yeyuno. La transferencia de los productos de la digestión grasa hacia las células de la mucosa del intestino delgado requiere el pasaje de esos productos, desde las micelas, a través de la delgada capa de agua que cubre la mucosa (capa de agua no agitada), luego a través de la capa mucosa adyacente al ribete en cepillo y por fin a través de la membrana celular, que está provista de una doble capa de lípidos. El transporte a través del agua no agitada se hace por simple difusión y depende de la longitud de la cadena de ácidos grasos. Si los ácidos grasos tienen 12 o más carbonos, la capa de agua no agitada se convierte en un factor limitante de la velocidad de absorción. No está bien determinado si las micelas liberan los ácidos grasos y monoglicéridos en la unión existente entre la capa de agua no agitada y la mucosa o si la micela misma penetra a través de la membrana mucosa del ribete en cepillo. La capa mucosa parece ser una barrera importante para el transporte. Como la membrana del ribete en cepillo es no polar y similar a la de los ácidos grasos y monoglicéridos, el transporte a través del ribete en cepillo se realiza por simple difusión.

En la membrana del ribete en cepillo las sales biliares permanecen dentro de la luz intestinal, mientras que los ácidos grasos, los monoglicéridos y los otros componentes lípidos entran en la célula. Es probable que la transferencia a través del citoplasma de la célula se produzca mediante una unión con alguna proteína transportadora. Dentro del citoplasma, los ácidos grasos son transferidos al retículo endoplasmático. En esa localización se produce la reesterificación, es decir los ácidos grasos son activados para transformarse en ácidos grasos CoA (fig. 18-18). Los ácidos grasos de 10 carbonos pueden ser transportados a la circulación portal, mientras que los que poseen un mayor número de carbonos (16 o más) son llevados a la condición de ácidos grasos CoA a través de un proceso que requiere gasto de energía (CoA, ATP, Mg^{2+}). Los ácidos grasos CoA se combinan con los monoglicéridos intracelulares mediante la acción de una monoglicérido-acetiltransferasa y esta combinación produce un diglicérido. Otro ácido graso activado adicional (ácido graso CoA) se combina con el diglicérido y forma un triglicérido. Esta acción es catalizada por la diglicérido-acetiltransferasa.

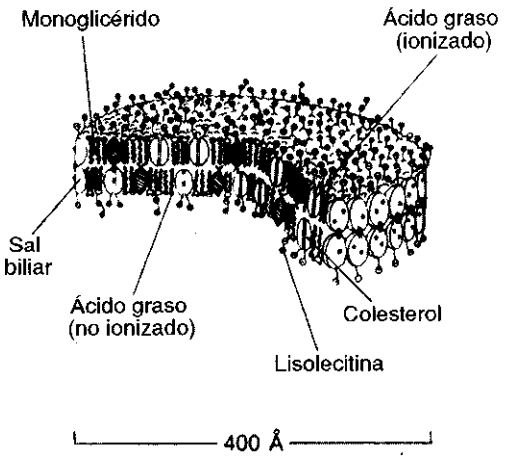


Fig. 18-19. Estructura de una micela mixta. Existe una doble capa de sales biliares, con polos hidrofílicos en la periferia y lipofílicos en el centro. Los ácidos grasos, monoglicéridos, fosfolípidos y colesterol se solubilizan en el interior de la micela. (Tomado de Carey M. C.: The enterohepatic circulation. En Arias I. M. et al. [eds.]: The Liver, Biology and Pathopbiology. New York, Raven Press, 1982.)

Los triglicéridos, apoproteínas, fosofolípidos y colesterol entran en coalescencia y forman grandes partículas que se denominan quilomicrones (fig. 18-20). El proceso de esterificación intracelular se efectúa en el retículo endoplasmático y los triglicéridos se acumulan en el aparato de Golgi, de donde pueden migrar a la membrana basolateral de la célula. Los triglicéridos son transportados fuera de la célula a través de la membrana basolateral como quilomi-

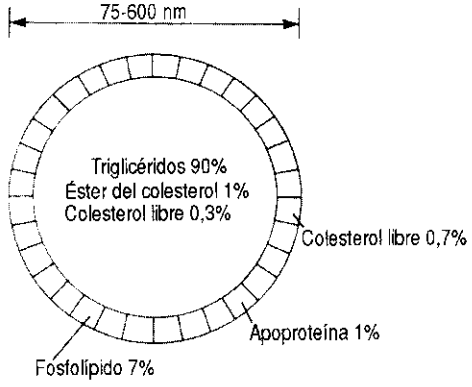


Fig. 18-20. Composición de un quilomicrón que muestra la cubierta compuesta por colesterol libre, proteínas y fosfolípidos. El núcleo es rico en triglicéridos. Los porcentajes indican la proporción aproximada de cada componente del quilomicrón. (Tomado de Gray G. M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. and Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 847.)

crones. Los quilomicrones presentan un núcleo interno de 90% de triglicéridos y menores cantidades de ésteres del colesterol y colesterol libre y una capa externa compuesta en proporción del 80 al 90% de fosfolípidos más colesterol libre y apoproteínas. Se necesitan entre 10 y 15 minutos, a partir del momento de la captación de la grasa por las células, para que los quilomicrones aparezcan en el espacio intercelular. La mayor parte de los quilomicrones son transportados fuera de la célula mucosa a través de la membrana basolateral al instersticio y desde allí alcanzan el quilífero central. Los triglicéridos ingresan al sistema venoso por el conducto torácico. También existe alguna transferencia a través de la vena porta. Los quilomicrones pequeños aparecen en el plasma y conforman más del 20% de los triglicéridos que existen en el pool de lipoproteínas plasmáticas. Este componente ha sido denominado lipoproteína intestinal de muy baja densidad.

Los glicéridos que contienen ácidos grasos de 6 a 10 carbonos se denominan triglicéridos de cadena media. Estos triglicéridos son metabolizados en forma algo diferente de los de cadenas largas. La absorción de los triglicéridos de cadena media se muestra en la figura 18-21. Cerca del 30% de los triglicéridos de cadena media que han sido ingeridos se absorben intactos sin modificaciones. Pueden ser hidrolizados por la lipasa pancreática para formar tres moléculas de ácidos grasos de cadena media y un monoglicérido. Estos ácidos de cadena media son solubles en el agua y por tanto no requieren micelas para alcanzar la superficie celular y entran en la célula a través del ribete en cepillo sin haber sido esterificados. Luego son transportados a través de la membrana basolateral para ingresar en foma directa al intersticio y, a través de un capilar venoso, alcanzar el sistema portal y de allí el hígado. Como los triglicéridos de cadena media no requieren un proceso complejo de digestión y absorción, como sucede con los de cadena larga, pueden ser utilizados en forma efectiva como complemento alimentario en pacientes con digestión o malabsorción defectuosas para las grasas normales, en especial en los pacientes que presentan pancreatitis crónicas con insuficiencia funcional.

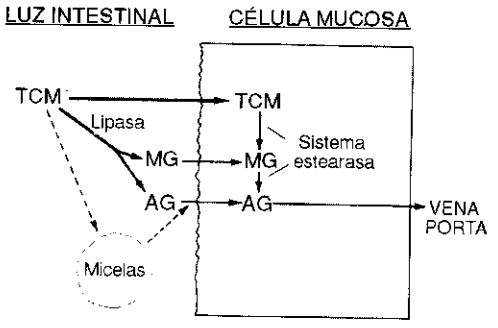


Fig. 18-21. Los triglicéridos de cadena media (TCM) difieren de los triglicéridos de cadena larga en sus mecanismos de transporte y absorción. Los triglicéridos de cadena media son transportados por la vena porta y no necesitan micelas ni quilomicrones. (Tomado de Gray G.M.: Mechanism of digestion and absorption of food. En Sleisenger M. H. y Fordtran J. S. [eds.]: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p. 850.)

En condiciones normales, las sales biliares no ingresan a la célula mucosa y participan en la liberación de ácidos grasos, glicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles a nivel del ribete en cepillo. Las sales biliares quedan disponibles para el transporte de otros productos de la digestión grasa hacia la célula de la mucosa.

COLESTEROL

El colesterol es un esterol[26] importante de la dieta y ha sido involucrado en diversos problemas vinculados con la salud, como la arteriosclerosis y el cáncer. El adulto sano absorbe el colesterol en una cantidad aproximada a los 10 mg/kg/día. El límite superior para su absorción es de 2 g/día. Cerca de la mitad del colesterol intestinal deriva de fuentes endógenas, como la bilis, la saliva, la secreción gástrica y las células intestinales degradadas. La bilis y las enzimas pancreáticas son esenciales para la absorción del colesterol. La colesterol-esterasa pancreática hidroliza el colesterol esterificado en sus tres formas. Una vez que el colesterol ingresa a la célula, su forma libre se reesterifica, en especial por su combinación con el ácido oleico. La mayor parte del colesterol de la célula es incorporado en la forma de quilomicrones y transportado fuera de la célula hacia el quilífero central. Aunque el colesterol se absorbe en forma rápida dentro de la célula, su liberación hacia la linfa se produce en forma lenta. El colesterol que ingresa a la célula se mezcla con el colesterol sintetizado por ella. Todas las células intestinales son capaces de sintetizar colesterol a partir del acetato. En la linfa aparece, por día, un total de 1 a 3 g de colesterol proveniente de fuentes endógenas y exógenas. En los sujetos sanos, a pesar de las variaciones que pueda sufrir la dieta, el nivel de colesterol parece tener una relativa estabilidad. El colesterol no es una grasa esencial para la dieta; el hígado y el intestino son capaces de sintetizarlo a partir de compuestos simples, como el acetato. Diversos factores pueden influir sobre la síntesis celular del colesterol. Entre

ellos se deben considerar la ingesta calórica, los esteroides y el estrés. Si la absorción del colesterol es baja, la síntesis hepática aumenta. La interrupción de la circulación enterohepática con depleción del pool de sales biliares, en especial del quenodeoxicolato, también aumenta la síntesis del colesterol y su conversión en sales biliares para restituir el pool de esas sales. Aunque el aumento del ingreso de colesterol en la dieta puede no incrementar en forma excesiva la captación intestinal, la absorción del colesterol puede ser influida por otras grasas de la dieta. Las grasas no saturadas estimulan la absorción del colesterol en un grado mayor que las grasas saturadas y determinan que el colesterol sea captado a una velocidad mayor que la propia correspondiente al colesterol ingerido. Los ácidos grasos de cadenas cortas y los que se encuentran en la manteca parecen aumentar la absorción de colesterol a través de la linfa.

TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIANA Y ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA

La mayor parte de los triglicéridos contienen ácidos grasos de cadenas largas,[26] que tienen más de 14 átomos de carbono. Los triglicéridos de cadena mediana contienen ácidos grasos con 6 a 14 átomos de carbono; los ácidos grasos de cadenas cortas contienen menos de 6 átomos de carbono. La mayor parte de los ácidos grasos de cadena mediana que existen en la dieta derivan de aceites vegetales, como los de palma, nueces o semillas oleaginosas, así como de algunas grasas animales, como las de la leche. Los ácidos grasos de cadena corta derivan de pocas fuentes alimentarias, en general del aceite de coco y de la manteca. Ambos grupos de ácidos grasos se encuentran en el estado de triglicéridos y son hidrolizados por la lipasa intestinal. Los ácidos grasos de cadenas medianas y cortas son hidrosolubles, en especial en el yeyuno ligeramente ácido. Esos ácidos grasos se absorben libremente por difusión pasiva y luego ingresan al sistema portal. Los ácidos grasos de cadena mediana tienen suficiente hidrosolubilidad como para no necesitar ser transformados en micelas. Los ácidos grasos de cadena mediana pueden ser absorbidos a través de la membrana celular lipídica sin sufrir hidrólisis de los triglicéridos, que puede suceder dentro de la célula. Como los triglicéridos de cadena corta y mediana no requieren un proceso tan complejo como el que se observa con los de cadena larga, son una fuente efectiva de ácidos grasos en pacientes con deficiencias del pool de sales biliares o con el síndrome de intestino corto.

ESTEROLES Y VITAMINAS LIPOSOLUBLES

La velocidad de absorción de otros esteroles depende de la estructura de cada compuesto. Los esteroles muy polarizados e hidrosolubles presentan un índice menor de absorción, sin duda debido a la dificultad que existe para su transporte a través de la membrana lipídica. Algunos de los esteroles, como los fitoesteroles, bloquean la absorción del colesterol. Por desgracia, la ingestión de esos esteroles no parece ser efectiva para reducir los niveles de colesterol en el plasma, quizás por la síntesis compensatoria del colesterol endógeno. Las vitaminas lipolubles A, D, E y K son transportadas en micelas mixtas y luego en los quilomicrones de la linfa hasta alcanzar el conducto torácico y el sistema venoso general.[26] Otros esteroles, como el cortisol y la testosterona, son transportados desde la célula intestinal hacia la circulación portal y no entran en la linfa.

Sales biliares

El hígado sintetitza dos sales biliares principales, los colatos y los quenodeoxicolatos.[26] Esas sales biliares suelen estar conjugadas con taurina y glicina y son excretadas en la bilis en formas conjugadas.

Las sales biliares participan en la solubilización de los lípidos y en la formación de las micelas. Luego de la absorción yeyunal de los lípidos, las sales biliares permenecen en la luz intestinal. En el intestino proximal se produce cierta absorción pasiva de las sales biliares. Las bacterias intestinales deconjugan una parte de esas sales liberando ácidos biliares, como el deoxicólico (a partir de colatos) y litocólico (a partir de los quenodeoxicolatos). Estos ácidos también son absorbidos en forma pasiva. La mayor parte de las sales biliares llega al íleon terminal donde se produce su absorción activa mediante su unión con el Na. La absorción en esa zona de las sales biliares es casi del 95%; las sales absorbidas vuelven al hígado a través de la circulación portal y son nuevamente excretadas por la bilis completando así su circulación enterohepática.[13]

Vitaminas y minerales

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Las vitaminas hidrosolubles[49] son el ácido ascórbico (vitamina C), la biotina, la colina, el inositol, el ácido nicotínico, el ácido para-aminobenzoico, la riboflavina, la tiamina y la vitamina B_6. Durante mucho tiempo se supuso que

las vitaminas hidrosolubles eran absorbidas en forma pasiva a través del intestino. En la actualidad se piensa que su transporte es más complejo y puede precisar diferentes procesos. Dado que los humanos y los primates inferiores han perdido su capacidad para sintetizar el ácido ascórbico, se acepta la existencia de un mecanismo específico de transporte para su absorción. El ácido ascórbico es absorbido por un proceso activo de transporte, que incorpora un mecanismo acoplado con el sodio así como un sistema transportador específico. La biotina también necesita un sistema activo de transporte, que es similar al del ácido ascórbico y de los azúcares. La colina se absorbe por un sistema de difusión facilitado, pero su mecanismo preciso no ha sido establecido. El inositol se aborbe por una combinación de mecanismos, entre los que se encuentran la difusión y los sistemas de transporte activo. El ácido nicotínico requiere un sistema activo de transporte ubicado en el intestino proximal. El mecanismo de la absorción del ácido para-aminobenzoico en los humanos no ha sido determinado. La riboflavina se absorbe en el intestno superior, quizás a través de un sistema activo de transporte. Su captación se refuerza por la presencia de las sales biliares y su absorción se ve dificultada en los niños con obstrucciones biliares. La tiamina se absorbe con rapidez en el yeyuno y a través de un proceso activo similar al del sistema acoplado con el sodio conocido para la absorción de otras vitaminas hidrosolubles y azúcares. La vitamina B_6 (piridoxina) parece ser absorbida en forma muy rápida por simple difusión en el intestino proximal. Las principales formas de la vitamina B_6 son el fosfato de piridoxamina, el fosfato de piridoxal y la piridoxina. Se ha establecido que la velocidad de absorción, en orden decreciente, se reduce a partir del fosfato de pridoxal, piridoxina y fosfato de piridoxamina.

ÁCIDO FÓLICO

Los folatos[4] son sintetizados por las bacterias y plantas y se ingieren como formas complejas llamadas polipteroilglutamatos. Estos compuestos suelen encontrarse en los vegetales y en la leche y son destruidos por el calor. Parece que el transporte de los pteroilglutamatos a través del ribete en cepillo del epitelio intestinal es un factor limitante de la absorción de los folatos, que son absorbidos en el intestino proximal mediante dos mecanismos de transporte: un sistema mediado por transportadores y otro pasivo. En la célula, los folatos se reducen y metilan dando lugar a la presencia de los metiltetrahidrofolatos en la circulación portal. El metiltetrahidrofolato se excreta en la bilis y tiene circulación enterohepática. El componente biliar representa el 25 al 50% de la ingesta diaria de folatos. El ácido fólico es una coenzima intracelular importante, que participa en diversas reacciones relacionadas con la síntesis de las purinas y de los timidilatos; además es importante en el metabolismo de diferentes aminoácidos, en la metilación de las aminas y en la síntesis de la metionina. En las afecciones de la mucosa intestinal, como el esprue, los poliglutamatos no son hidrolizados debido a la reducción de la actividad de la conjugasa del ribete en cepillo. Antes que se produzca la absorción, es necesario que se realice la hidrólisis. La difenilhidantoína y la sulfasalazina inhiben la absorción de los folatos interfiriendo con el sistema de transporte de la mucosa.

VITAMINA B_{12}

La absorción de la vitamina B_{12}[26] se produce en forma especial en el íleon terminal. Esta vitamina deriva de la cobalamina, que se une en el estómago con las proteínas receptoras, en un medio con pH ácido. El estómago también es asiento de la secreción del factor intrínseco. Cuando la cobalamina es liberada en el duodeno, por la hidrólisis producida por las proteasas pancreáticas, esa sustancia se une al factor intrínseco quedando de esta forma protegida contra la digestión proteolítica. En el íleon terminal existen receptores específicos, que toman el complejo formado por la unión de la cobalamina con el factor intrínseco mediante un transporte activo en presencia de calcio y en un pH neutro. La cobalamina ingresa a la corriente portal y es transportada en el plasma por una beta-glucoproteína (transcobalamina). Aunque la mayor parte de la vitamina B_{12} es absorbida a través de un mecanismo activo, puede ser absorbida en forma pasiva, en especial cuando esa vitamina tiene una elevada concentración en la luz del intestino. La vitamina B_{12} posee circulación enterohepática y se encuentra en la bilis en elevada concentración. Cerca de 5 g se almacenan en el hígado. El requerimiento medio diario de cobalamina es de 1 µg/día. La dieta promedio contiene entre 5 y 15 µg. Los factores que afectan la absorción de la vitamina B_{12} son la falta de factor intrínseco, la obstrucción biliar o su derivación externa y las afecciones o resecciones del íleon terminal. La pululación bacteriana también puede producir la malabsorción de la cobalamina.

MINERALES

Existen diversos minerales que están incorporados a los compuestos esenciales o que participan en procesos metabólicos o enzimáticos.[4]

Estos elementos esenciales dependen de la absorción gastrointestinal. En esta sección se hará referencia al calcio, el magnesio, el fósforo y el hierro.

Calcio. El calcio es un mineral común. Se ingiere cerca de 1 g de calcio por día, en especial en los alimentos de origen lácteo. La mayor parte de la absorción del calcio se produce en el íleon a través de un sistema que gasta energía, aunque también se produce por difusión pasiva. La absorción del calcio y la regulación de la calcemia es un proceso complejo que depende no sólo de la absorción en el intestino sino también de la movilización del calcio óseo y de la regulación de su excreción urinaria. La captación del calcio en el ribete en cepillo depende de la vitamina D. La absorción del calcio se ve afectada por factores luminales, celulares y sistémicos. Los factores luminales, como el pH y la concentración de aniones que favorecen la absorción del calcio, refuerzan su absorción. Como los fosfatos reducen la absorción del calcio y su concentración aumenta en el íleon distal, se supone que el yeyuno debe absorber más calcio que el íleon. Otros compuestos que actúan de igual forma son los ácidos grasos de cadena larga, la colestiramina, el ácido oxálico y los polifosfatos orgánicos. Los compuestos que aumentan la absorción del calcio son los aminoácidos, los antibióticos y algunos azúcares, como la lactosa. Los eventos celulares que afectan la absorción del calcio dependen de la vitamina D. Los factores sistémicos que aumentan la absorción del calcio son la hormona de crecimiento, la parathormona y la alcalosis sistémica. Los glucocorticoides, la tiroxina, la fenitoína, las tiazidas, los estrógenos, la acidosis y la uremia descienden la absorción del calcio. También se reduce por deficiencias en la dieta, afecciones de la mucosa intestinal, disminución del ingreso de vitamina D, insuficiencia renal y deficiencias de magnesio.

Magnesio. El magnesio se encuentra en muchas sustancias alimenticias, en especial los vegetales verdes. El ingreso promedio es de cerca de 300 mg/día, pero su absorción es ineficiente y sólo se absorbe el 30% de lo ingerido. La mayor parte de las sales de magnesio son de solubilidad relativa, en relación con el pH y la presencia de otros iones. Aun las sales de magnesio más solubles, como el citrato de magnesio, son mal absorbidas y suelen ser usadas como laxantes. El riñón es el órgano excretor más importante; la regulación del balance de magnesio es especialmente un proceso dependiente de mecanismos renales. Las deficiencias en la dieta se observan en pacientes con función tubular reducida y también en los que sufren un grave alcoholismo. Sin embargo, es probable que la deficiencia de magnesio que se observa en el alcoholismo resulte dependiente de múltiples causas.

Fósforo. El fósforo se absorbe mediante un mecanismo activo de transporte así como por difusión pasiva. La hormona paratiroidea parece regular la excreción renal de fósforo. La absorción y el metabolismo del fósforo se realiza con ese elemento incluido en los fosfatos.

Hierro. El hierro deriva de muchas sustancias alimentarias, en especial carnes rojas, yema de huevo, nueces, semillas y vegetales. El hierro vegetal requiere ácido ascórbico para ser llevado desde la forma férrica a la ferrosa. El hierro del hem se encuentra en especial en las carnes y sólo constituye una pequeña proporción de la dieta humana, entre 1,5 a 3 mg/día. El hierro no relacionado con el hem, que se encuentra en los vegetales, proporciona 15 a 20 mg/día de hierro. La absorción del hierro no vinculado al hem está controlada por fenómenos luminales, mientras que la del hierro incorporado al hem no se afecta por esos factores. No es necesaria la presencia de ácido gástrico para la absorción del hierro, aunque éste solubiliza el hierro no vinculado con el hem. El ácido ascórbico reduce el hierro a sus formas ferrosas, que son más solubles. Tanto el hierro relacionado con el hem como el ajeno a éste son absorbidos en el duodeno por un proceso activo. Si la absorción del hierro es baja se produce la formación de complejos con la ferritina mucosa, pero si la absorción se acrecienta menos hierro es depositado como ferritina mucosa. La absorción del hierro depende de los depósitos orgánicos y del ritmo de la eritropoyesis. El aumento de la eritropoyesis incrementa la absorción del hierro. Los niveles en plasma de hierro, transferrina y seroferritina no parecen jugar ningún papel en la regulación de la absorción del hierro. Esta absorción se reduce en varias afecciones o en los bypass del tracto digestivo superior, en especial del duodeno. Las afecciones de la mucosa o su resección afectan la absorción del hierro en sus dos formas, con hem y sin él. Los factores luminales, como la reducción del ácido gástrico o de los fijadores intraluminales, como el fosfato, sólo reducen la absorción del hierro no vinculado con el hem. El hierro es un elemento clave en la síntesis de la hemoglobina y es un cofactor muy importante en muchos procesos celulares.

INMUNOLOGÍA

En los últimos años, el tracto digestivo ha llegado a ser considerado como una parte esencial del sistema inmunológico.[32] En el intestino

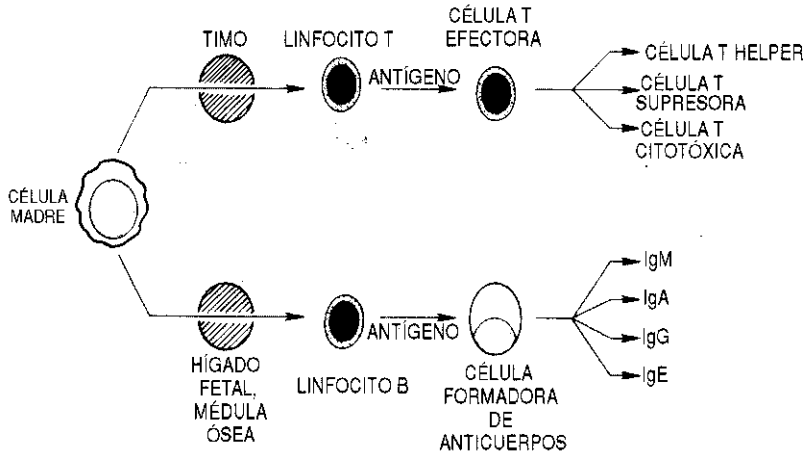


Fig. 18-22. Desarrollo y características del sistema inmune. Los linfocitos T derivan de las células primordiales del timo. Los linfocitos B derivan de las células primordiales de la médula ósea y del hígado fetal. La IgM y la IgE son inmunoglobulinas. (Tomado de Kagnoff M. F.: Immunology of the digestive system. En Johnson L.R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1338.)

este sistema cumple una función local, pero también interacciona con las funciones inmunológicas sistémicas. El papel local del tejido linfático del intestino se cumple en el tracto digestivo a través de su interacción con compuestos, bacterias y otros agentes. Aunque existe una barrera que protege el intestino, compuesta por moco y células, este mecanismo no resulta totalmente efectivo. Algunas afecciones de tipo inflamatorio del intestino pueden romper esta barrera permitiendo la penetración del material antigénico. El tejido linfático del aparato digestivo se localiza en tres zonas: en las placas de Peyer, en los linfocitos intraepiteliales y en la lámina propia. El tejido linfático del tracto digestivo es similar al del sistema inmune general. El sistema inumunitario del intestino posee células linfáticas sensibles a antígenos, que reaccionan frente a diversos materiales y agentes, como proteínas, azúcares, sustancias alimentarias diversas, bacterias, parásitos, virus, drogas y agentes químicos. Los dos principales tipos de células linfáticas se muestran en la figura 18-22 y son linfocitos B y T. Cuando los linfocitos B son estimulados por materiales antigénicos, esas células se transforman en formadoras de anticuerpos que producen diversos tipos de inmunoglobulinas (anticuerpos). Los linfocitos T son un grupo heterogéneo de células que pueden diferenciarse en diversos tipos de células T efectoras. Una de las células T efectoras es citotóxica, es decir daña la célula blanco (objetivo) por interacción directa con otra. Los linfocitos T helper son células efectoras que inducen a otras células T o B a producir anticuerpos humorales. Las células T supresoras cumplen una función opuesta. Además de los linfocitos B y T, los macrófagos también participan en la respuesta inmune. Los linfocitos T y B pueden ser encontrados en diferentes tejidos linfoides: en las placas de Peyer, como linfocitos intraepiteliales y en la lámina propia (fig. 18-23). En las placas de Peyer existe una compartimentalización de las células que presenta los linfocitos del tipo B en los centros germinales y los T en las zonas interfoliculares. Las células B-precursoras de las placas de Peyer sintetizan y segregan IgA, que es la inmunoglobulina predominante en las secreciones intestinales. Entre las células epiteliales de las vellosidades se encuentran los linfocitos intraepiteliales (fig. 18-23). Se supone que la mayor parte de esos linfocitos intraepiteliales son del tipo T y su papel no es conocido. Las células linfoides de la lámina propia son formadoras de

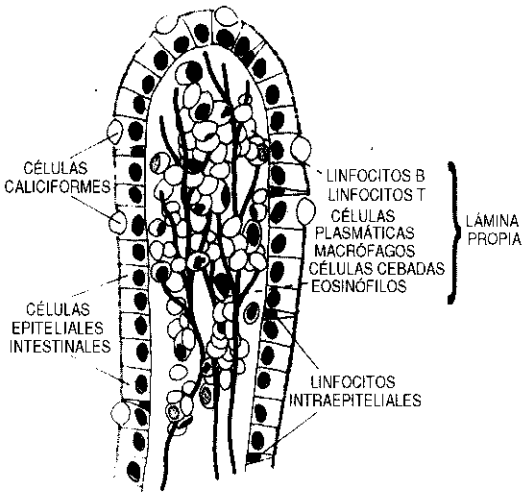


Fig. 18-23. Los linfocitos de la vellosidad intestinal se ubican cerca de la membrana basal, entre las células epiteliales (intraepiteliales), y en la lámina propia; además se encuentran en las placas de Peyer. (Tomado de Kagnoff M. F.: Immunology of the digestive system. En Johnson L. R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press 1981, p. 1343.)

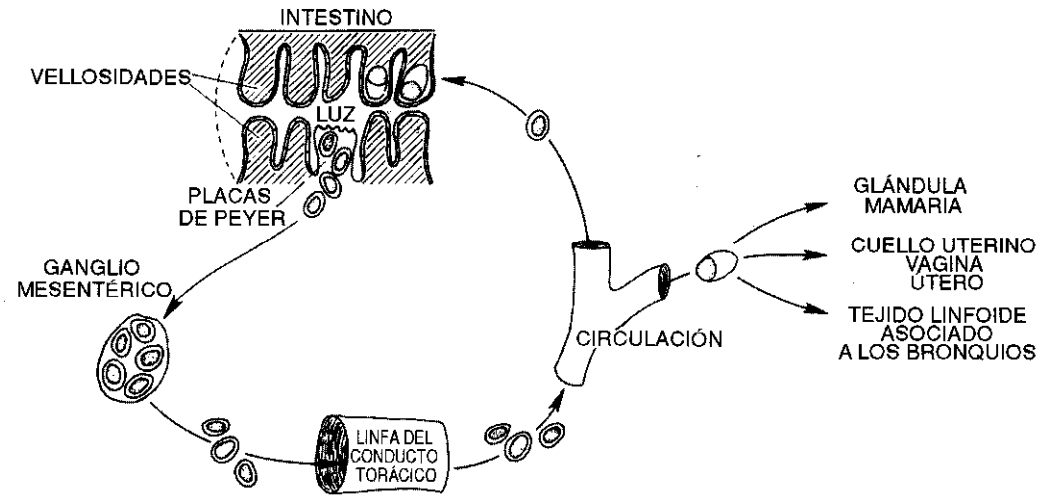


Fig. 18-24. Migración de las células linfáticas desde la placa de Peyer. Los linfocitos pueden atravesar los ganglios linfáticos del mesenterio y llegar a la circulación sistémica por intermedio del conducto torácico. Esas células pueden estar diseminadas en la lámina propia del intestino o en lugares extraintestinales, como la mama, el tracto genital femenino y el tejido linfoide vinculado con los bronquios. (Tomado de Kagnoff M. F.: Immunology of the digestive system. En Johnson L. R. [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1344.)

anticuerpos y producen IgA. La función de esas células tampoco está bien aclarada.

El tejido linfático del intestino forma parte integral del sistema linfático general. Las células linfáticas de las placas de Peyer no sólo pueden migrar hacia la lámina propia y la zona intraepitelial sino que también pueden poblar otras zonas del organismo ingresando, junto con la linfa mesentérica superior, en el conducto torácico y luego en la circulación sistémica (fig. 18-24). Aunque las células linfáticas de las placas de Peyer migran a otros órganos, no se observa esa migración en las células pertenecientes a los ganglios linfáticos del intestino.

Las inmunoglobulinas son sintetizadas y segregadas por los linfocitos B. Algunas de ellas tienen funciones importantes bien definidas. En el intestino, la IgA no presenta muchas de las propiedades de las otras inmunoglobulinas. Los anticuerpos IgA no participan en la respuesta inflamatoria, fijación del complemento o sirven como anticuerpos opsonizantes. Una función importante de la IgA parece ser su capacidad para fijar antígenos en el intestino y limitar su absorción. Por ejemplo, el virus de la polio se neutraliza dentro de la luz intestinal por los anticuerpos IgA. Las IgA de la leche de madre también son capaces de fijar antígenos específicos en la luz intestinal. Los anticuerpos IgA parecen ser producidos para oponerse a antígenes ambientales específicos. Estos anticuerpos son sintetizados y liberados no sólo por las células linfáticas del intestino sino también por células linfáticas distantes, como son las del tejido mamario. La IgA de la leche materna es un ejemplo de ello.

La IgE es responsable de las respuestas inflamatorias producidas como consecuencia del ingreso en la mucosa intestinal de materiales antigénicos. La respuesta inflamatoria frente a la invasión bacteriana del aparato digestivo parece estar mediada por mecanismos vinculados con las IgE.

Las IgM se producen en las células linfoides de la lámina propia. En forma parecida a la IgA, las IgM parecen jugar un rol protector en la neutralización de los antígenos luminales. La IgG de las secreciones intestinales proviene, en forma principal, del suero. Las IgG fijan el complemento y participan en las reacciones inflamatorias y en las lesiones tisulares.

Reacciones citotóxicas mediadas por células

Los linfocitos pueden participar en tres tipos diferentes de reacciones citotóxicas: las mediadas por células T, las de tipo antígeno-anticuerpo mediadas por células y las reacciones de citotoxicidad espontánea mediadas por células.[32] Las células T específicas se dirigen contra los antígenos específicos. El daño celular se produce como consecuencia de una interacción directa intercelular entre el linfocito T y una célula blanco. Para que el daño se produzca es necesario que la célula blanco posea antígenos específicos. La citotoxicidad dependiente de anticuerpos celulares implica que los linfocitos que

no han sido sensibilizados previamente pueden interaccionar con las células blanco que contienen anticuerpos específicos. El anticuerpo de una célula blanco se dirige en forma específica contra un antígeno específico propio de esa célula. Las IgG y las IgM parecen estar involucradas y reaccionan a los antígenos de la célula blanco. En la citotoxicidad espontánea mediada por células, los linfocitos reaccionan con las células blanco nucleadas en ausencia de anticuerpos o complemento. Estos linfocitos, localizados en la zona intraepitelial, son llamados, algunas veces, células natural killer.

HORMONAS GASTROINTESTINALES Y PÉPTIDOS REGULADORES[38]

El desarrollo de la endocrinología comenzó en 1902 cuando Bayliss y Starling publicaron la existencia de un agente circulante que era responsable de la modulación de la función gastrointestinal.[7] La palabra hormona fue derivada de la griega *horman*, que significa "poner en movimiento o acción". Los progresos alcanzados en el descubrimiento e identificación de las hormonas gastrointestinales han aumentado en forma exponencial. Además, la localización de nuevos péptidos gastrointestinales ha modificado el pensamiento tradicional referido a la forma en que las hormonas actúan. La gastrina es un ejemplo clásico de péptido hormonal circulante. Esa hormona es sintetizada y almacenada en las células G del antro gástrico y se libera a la sangre como respuesta a estímulos apropiados. Luego de entrar en la circulación, esa hormona es capaz de producir su efecto en órganos blanco específicos, que son las células parietales del estómago. Las hormonas peptídicas han sido reclasificadas en dos clases funcionales (moduladores paracrinos y neurocrinos). Una sustancia paracrina es aquella segregada por una célula original que sólo ejerce efectos en las células que se encuentran en las proximidades. No es liberada en la sangre como respuesta a estímulos pero actúa modulando en forma local una función. Por ejemplo, se piensa que la somatostatina tiene un efecto paracrino, tanto en el estómago como en el páncreas, determinando la inhibición de las funciones respectivas como respuesta a condiciones locales. Este tipo de regulación representa el "sentido del gusto" del aparato digestivo. El tercer mecanismo de acción de las hormonas peptídicas es su efecto como neurotransmisor. En la actualidad resultan incompletos los viejos conceptos que consideraban al sistema nervioso autónomo compuesto de nervios adrenérgicos y colinérgicos. Existe una clase adicional de nervios que contienen péptidos como transmisores (nervios peptidérgicos). En este tipo de función, los mismos agentes que circulan por la sangre pueden también servir como neurotransmisores o quizás en forma exclusiva como tales. Un ejemplo es el VIP, que es un péptido que circula en la sangre como respuesta a ciertos estímulos intestinales y que también está presente en los nervios del aparato digestivo.

El avance reciente más interesante en el campo de las hormonas gastrointestinales ha sido el descubrimiento de que muchas de las hormonas tradicionales, que se consideraba estaban presentes sólo en el aparato digestivo, se encuentran también en el cerebro y en otras partes del sistema nervioso central. Algunas hormonas, como la CCK, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) o la sustancia P (SP), se encuentran en elevadas concentraciones en el cerebro medio y en el intestino delgado. La relación entre este eje cerebro-gastrointestinal y el papel clínico de esos agentes en el sistema nervioso central ha sido revisada por Tache y col.[66]

En esta sección se consideran algunas de esas hormonas gastrointestinales y se describe lo que se sabe respecto de su localización, sitio de acción y fisiología.

Secretina

Aunque el descubrimiento de la secretina por Bayliss y Starling, en 1902, fue el origen del desarrollo de la endocrinología, no fue hasta 1963 que pudo ser identificada y purificada como un polipéptido. La secretina es una cadena polipéptida compuesta por 27 aminoácidos que comparten grupos de aminoácidos con la mayor parte de las restantes hormonas digestivas, entre las que se pueden mencionar el VIP, el glucagón y el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP). Teniendo en cuenta sus similitudes estructurales, parecería que esas hormonas poseen ancestros químicos comunes.

La secretina muy purificada fue obtenida en el laboratorio de hormonas gastrointestinales del Instituto Sueco de Karolinska. La secretina se comenzó a comercializar desde 1981, aplicándose en los estudios de la función pancreática y para el diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison. En el ser humano, la mayor parte de las células productoras de secretina se encuentra en el duodeno; su concentración se va reduciendo en forma progresiva a medida que se avanza en el aparato digestivo. La secretina se libera como respuesta a la presencia del ácido en la luz duodenal. Aunque su papel fisiológico original fue considerado como su ca-

pacidad para inhibir la secreción ácida (como enterograstrona), en la actualidad se considera que este rol es secundario. El efecto más importante de la secretina se ejerce sobre la secreción pancreática y biliar.[28] En dosis relativamente bajas, la secretina incrementa el agua, los electrólitos y las proteínas excretados por el páncreas y el tracto biliar.

Colecistoquinina

Junto con la secretina y la gastrina, la colecistoquinina (CCK) completa la clásica tríada de hormonas digestivas. Estas tres hormonas han sido consideradas como suficientes para justificar toda la regulación endocrina del aparato digestivo. Sin embargo, nuevos aportes referidos a éstas y otras hormonas nuevas han llamado la atención respecto al papel fisiológico de la CCK. Una de las más importantes razones para ello es la dificultad para medir en forma precisa la concentración de CCK mediante radioinmunoensayos.

La colecistoquinina es una hormona compuesta por un grupo heterogéneo de polipéptidos. Cuando la CCK fue purificada por primera vez, se observó que tenía 33 aminoácidos residuales. En la actualidad se cree que la CCK se presenta en cinco formas principales, cada una de las cuales tiene ligeras variaciones en su actividad fisiológica. Las formas activas de la CCK parecen ser las que poseen cuatro u ocho aminoácidos. Uno de los extremos de la molécula de CCK es idéntico al de la gastrina y, con toda probabilidad, refleja un origen químico similar.

La concentración más elevada de CCK se encuentra en el duodeno y el yeyuno proximal. Parte de la CCK se encuentra en el íleon y el colon, pero se localiza en sus nervios (probablemente nervios pertenecientes al sistema neuropeptidérgico).[47] Estos nervios CCK-dependientes son muy abundantes en los plexos mientéricos y submucosos del colon. Uno de los descubrimientos más llamativos efectuado en el campo de las hormonas digestivas fue la elevada concentración de CCK que se encontró en el sistema nervioso central. La observación de que la concentración de la CCK en el cerebro es mayor que en el aparato digestivo alteró mucho el pensamiento tradicional respecto al papel desempeñado por las hormonas.

Los experimentos clásicos de fisiología han mostrado que la grasa, las peptonas y los aminoácidos esenciales depositados en el aparato digestivo producen la liberación de la CCK en la sangre determinando, como efecto final, el vaciamiento de la vesícula y la secreción enzimática del páncreas. Estos experimentos fueron realizados sin estudios con radioinmunoensayos y quizás con CCK contaminada. Aunque esas mismas experiencias fueron repetidas con estudios específicos de la CCK y parecieron confirmar los resultados anteriores, persisten todavía las controversias: algunos investigadores no están convencidos de que la CCK sea la hormona circulante más importante del aparato digestivo. Puede tener un papel importante como neurotransmisor (sustancia liberada por una terminación nerviosa que altera la actividad de una neurona adyacente o afecta las actividades de un órgano efector). La CCK cumple con diversos criterios para ser considerada como un neurotransmisor: 1) ha sido localizada en neuronas del sistema nervioso central y periférico; 2) se concentra en las terminaciones nerviosas y en las vesículas sinápticas, 3) es sintetizada en el sistema nervioso central; 4) es liberada por la despolarización de los nervios, y 5) se pueden simular efectos transmisores aplicando CCK en los órganos efectores.

Una de las hipótesis más interesantes referida al papel de la CCK en la digestión ha sido su supuesto efecto de saciedad. Aunque las evidencias no son claras, parece que la CCK puede actuar como un neurotransmisor o como una hormona que transmite la saciedad luego de la ingestión de comida.

Polipéptido intestinal vasoactivo

El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) fue aislado por primera vez en 1970, mientras los investigadores estaban tratando de purificar la secretina. Aunque al principio se estableció que poseía una poderosa capacidad vasodilatadora, más tarde se demostró que también poseía un amplio rango de otras actividades fisiológicas. El VIP es un péptido de 28 aminoácidos con una estructura muy parecida a la de la secretina y en menor alcance a la del glucagón y del GIP. Hasta 1976, se pensó que el VIP era una hormona de origen intestinal, pero, como ha sucedido con otros péptidos, pronto resultó obvio que poseía una amplia distribución en el sistema nervioso central y en los nervios periféricos. El descubrimiento del VIP en las terminaciones nerviosas condujo a la formulación del papel de los nervios peptidérgicos, porque ese péptido parecía actuar como un neurotransmisor. El VIP y los nervios que lo contienen han sido encontrados en todas las capas del aparato digestivo. Se ha demostrado la existencia de una rica red de nervios VIP-érgicos en las fibras musculares lisas de las zonas esfinterianas, como el píloro y el esfínter de Oddi.

El papel fisiológico del VIP no es del todo conocido. Estimula la secreción pancreática de

agua y bicarbonato, simulando la acción de la estimulación vagal sobre ese órgano. En ese órgano el VIP puede ser el neurotransmisor efectivo y, además, los inhibidores clásicos de los efectos adrenérgicos y colinérgicos no impiden su respuesta.

Se atribuye al VIP otro efecto, no adrenérgico ni colinérgico, de tipo vagal, que se vincula con la relajación gástrica receptiva. Esta función define la capacidad que posee el estómago para relajarse luego del ingreso de los alimentos permitiendo aumentar su capacidad sin condicionar incrementos de su presión. Este efecto es mediado por un reflejo vagal y, como sucede con la secreción de bicarbonato por el páncreas, no es bloqueado por los anticolinérgicos o los inhibidores adrenérgicos típicos. Se considera que el VIP es el neurotransmisor responsable, teniendo en cuenta que se encuentra en elevadas concentraciones en el nervio vago así como en las neuronas de las capas musculares del estómago.

El VIP también ha sido considerado como un agente activo de la hiperemia intestinal que se produce durante la digestión. Aunque ese péptido es uno de los principales agentes responsables de esa función, ha quedado bien establecido que su administración sistémica causa una importante vasodilatación e hipotensión.

El papel clínico más importante del VIP es su relación con el síndrome de Verner-Morrison, también conocido como cólera pancreático o diarrea acuosa acompañada de hipopotasemia e hipoclorhidria (WDHA).[20] Este síndrome depende, en su forma típica, de una neoplasia del páncreas que aparece acompañada por una grave diarrea acuosa, aclorhidria, hipopotasemia, pérdida de peso y deshidratación. Muchas veces está asociado con una curva diabética de tolerancia para la glucosa, hipercalcemia y episodios de hipotensión y rubor (flushing). La diarrea es muy importante y la secreción intestinal puede llegar a ser de 10 o 15 litros diarios. Aunque el VIP no es quizás el único agente responsable de ese síndrome de diarrea acuosa, sus acciones biológicas son las causantes de la mayor parte de las características clínicas del síndrome. Cuando el VIP es inyectado en animales en cantidades que reproducen los niveles encontrados en pacientes con ese síndrome, aparecen muchos de esos mismos síntomas. Además, las evidencias clínicas indican que existe una asociación entre la gravedad clínica del síndrome y los niveles altos en plasma de VIP por encima de 60 a 80 pmol/L. Cuando se utilizan agentes citotóxicos, como la estreptozocina, para el tratamiento de los tumores que segregan VIP, puede observarse una caída de los niveles del VIP circulante y la reducción de los síntomas clínicos. El cólera pancreático, o síndrome de diarrea acuosa, también puede ser producido por otros agentes segregados por tumores, como las prostaglandinas. El tratamiento de estos tumores es diferente y para establecer el diagnóstico diferencial resulta necesario practicar los radioinmunoensayos apropiados.

Motilina

La motilina fue descubierta en 1971 en extractos de mucosa del intestino delgado alto del cerdo. Es un péptido de 22 aminoácidos, que no presenta estructura similar a los péptidos de la familia de la secretina o la gastrina. La motilina se encuentra en las células cromafines del duodeno y del yeyuno proximal. Como otras hormonas gastrointestinales, ha sido identificada en el sistema nervioso central y puede cumplir un papel en el eje cerebro-gastrointestinal.

El papel mejor estudiado y establecido de la motilina se relaciona con sus efectos sobre la actividad motora del aparato digestivo.[11] La motilina actúa por estimulación directa de receptores ubicados en la fibra muscular lisa del trácto digestivo y no a través de las vías nerviosas clásicas. El nivel plasmático de motilina sufre modificaciones cíclicas que siguen los ciclos de actividad mioeléctrica del aparato digestivo. El nivel máximo de motilina coincide con la fase III del complejo interdigestivo mioeléctrico y disminuye después de la ingesta de alimentos. Se ha afirmado que la motilina es una hormona interdigestiva que puede no cumplir un papel importante en el estadio posprandial. No se conoce ninguna condición clínica patológica asociada con el aumento de los niveles normales de motilina. Es probable que esta hormona sirva para coordinar, durante el ayuno, la actividad motora del esfínter esofágico inferior y del estómago con la del intestino delgado. Las secreciones gástrica, pancreática y biliar también presentan ciclos relacionados con la motilidad intestinal superior y es posible que la motilina participe en esa coordinación.

Polipéptido pancreático

El polipéptido pancreático (PP) es un péptido de 36 aminoácidos descubierto en 1986. El PP se localiza en las células pancreáticas endocrinas, pero su distribución dentro de los islotes es diferente de la del glucagón (células A), insulina (células B) y somatostatina (células D). Dentro de los islotes, el PP se localiza en su periferia, sugiriendo que puede tener algún papel en la modulación local de la liberación hormonal.[22] El exacto papel biológico del PP es poco conocido, pero las investigaciones sugieren que

produce reducción de la actividad exocrina del páncreas y de la motilidad intestinal. El nivel circulante de PP aumenta luego de la ingesta de alimentos y es probable que sea responsable de la estimulación vagal. El único papel clínico del PP parece ser su capacidad para actuar como marcador tumoral.[56] Algunos tumores de los islotes presentan niveles elevados del PP circulante, incluyendo los que corresponden a la neoplasias endocrinas múltiples tipo I. Aunque no es claro el origen de esos elevados niveles circulantes, ellos parecen fluctuar con el tratamiento de la enfermedad de base.

Polipéptido inhibitorio gástrico

En 1970 se extrajo del duodeno del cerdo un péptido formado por 43 aminoácidos que mostró capacidad para inhibir la estimulación de la secreción estimulada del ácido del estómago. Con posterioridad se demostró que esa hormona poseía una estructura muy relacionada con la familia de los péptidos, como el glucagón y el VIP. Investigaciones ulteriores mostraron que el GIP inhibe la secreción estimulada de ácido sólo en los estómagos desnervados, por lo que se consideró esta acción de relativamente poca importancia.

La mayor importancia fisiológica del VIP reside en su interacción con la secreción estimulada de secretina.[2] En 1930, los investigadores propusieron la existencia de una sustancia humoral segregada por el duodeno como respuesta a la administración de glucosa por boca, capaz de estimular la liberación de insulina en mayores cantidades que lo que podría esperarse a partir de un nivel determinado de glucosa en sangre. El aumento de la liberación de insulina por encima de lo esperado, en relación con la carga hidrocarbonada administrada, fue denominado efecto incretor.[46] Las evidencias iniciales mostraban la posibilidad de que el GIP pudiera llenar los requisitos para ser considerado responsable de ese efecto. El efecto insulinotropo parece estar ligado a la liberación de GIP por las células duodenales y yeyunales en respuesta a la glucosa luminal.[2] Por ello, se considera que el papel fisiológico más saliente del GIP puede ser su efecto insulinotropo. Investigaciones posteriores han indicado que el GIP y su actividad insulinotropa se ponen en acción sólo cuando los niveles de glucosa circulante se encuentran por encima de lo normal (> 120 mg/dl). Por ello, el GIP ha sido redesignado, en forma no oficial, como péptido insulinotropo glucosa-dependiente. Aunque el papel del GIP en estados patológicos con alteraciones del metabolismo de la glucosa es desconocido, otras investigaciones pueden ofrecer respuesta a los interrogantes que ofrecen ciertos estados patológicos.

Somatostatina

En 1973 se descubrió una sustancia en el hipotálamo de los ovinos que era un potente inhibidor de la liberación hipofisiaria de la hormona de crecimiento. Este péptido, de 14 aminoácidos, fue designado como factor inhibidor de la somatotropina, o somatostatina. Además de sus efectos inhibitorios sobre la hormona de crecimiento, basal y estimulada, la somatostatina presentaba una potente acción inhibidora de las hormonas folículo-estimulante (FSH) y de la tirotrofina (TSH). Este péptido parece reducir los niveles circulantes de casi todas las hormonas gastrointestinales y de la neurotransmisión en el músculo liso.

En todo el aparato digestivo se encuentran grandes concentraciones de células que contienen somatostatina. Aunque no es claro el papel fisiológico de esta hormona, ella parece ejercer, al menos, dos funciones. La primera se cumple actuando como una verdadera hormona circulante. La administración intravenosa de somatostatina inhibe todas las formas de secreción gástrica estimulada, así como la secreción pancreática de bicarbonato y enzimas. Además, la somatostatina reduce la motilidad gastrointestinal, el flujo sanguíneo y, en grados diversos, la liberación de todas las hormonas gastrointestinales conocidas.[45] El segundo rol fisiológico posible es su capacidad de actuar como un modulador paracrino.[54] Este efecto es consistente con el aspecto morfológico de las células del aparato digestivo que contienen somatostatina (células D) ya que están localizadas alrededor de las neuronas de ese mismo aparato.

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

Si se tiene en cuenta que el intestino delgado es un órgano vinculado en forma tan íntima con la vida, tan susceptible a los desvíos naturales que se observan en el ser humano y que ha estado sujeto a profundos estudios durante décadas, debe admitirse que es poco lo que se conoce a propósito de su motilidad. La complejidad de la digestión y el sistema de múltiples efectos de retroalimentación que gobierna la funcionalidad del aparato digestivo desafían los intentos de simplificación y análisis de la función motora del intestino delgado. La delicada sensibilidad de esos sistemas determina que los mismos factores estudiados sean afectados por los métodos utilizados para su medición.

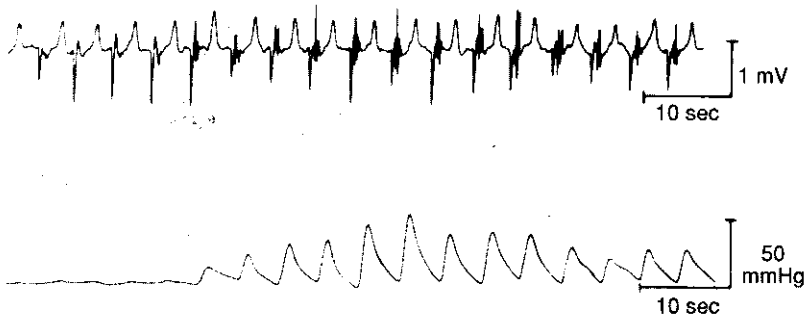


Fig. 18-25. Motilidad del yeyuno del perro. En la banda superior se observa la actividad mioeléctrica. En la banda inferior aparece la presión intraluminal (contracciones). Los potenciales de acción se superponen con los de reposo y se asocian con las correspondientes contracciones. (Tomado de Soper N. J. y Sarr M. G.: Eletromyography. En Kumar D. and Gustavsson S. [eds.]: An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility. Chichester, England, John Wiley & Sons, 1988, p. 102.)

Los métodos utilizados para estudiar la motilidad del aparato digestivo fueron diseñados a fines del siglo XIX y comienzos del XX. Bayliss y Starling utilizaron las medidas intraluminales de la presión;[7] Cannon introdujo los estudios radiológicos con contraste,[12] y Alvarez y Mahoney[5] estudiaron su actividad eléctrica. Entre los nuevos métodos utilizados se encuentran los rastreos con radioisótopos para estudiar el tránsito gastrointestinal y los estudios fisiológicos de la fibra muscular lisa del intestino a nivel celular. La mayor parte de lo que se conoce proviene de estudios realizados en animales, en especial en el perro, cuyo intestino se asemeja al humano en sus acciones, aun cuando la contracción mecánica y eléctrica del intestino canino presenta frecuencias algo mayores.

Estructura y función

ESTRUCTURA CELULAR. La célula muscular lisa del intestino es pequeña (500 a 700 μm), uninucleada y de aspecto ahusado. Es capaz de sufrir grandes acortamientos, hasta un cuarto de su longitud en reposo, mientras genera fuerzas, por superficie de sección, tan intensas como las que origina el músculo esquelético.[23] Los elementos activos son los filamentos delgados de actina y los gruesos de miosina, que se encuentran en una relación de 12:1 en vez de la de 2:1 que se observa en el músculo esquelético.[10] Las fibras de actina parecen estar fijadas a puntos eléctricos densos dispersos sobre la mayor parte de la superficie de la célula y no en sus extremos.[18] La miosina del intestino presenta diferencias inmunológicas, químicas y poliméricas con la del músculo estriado.[59]

CONTRACCIÓN CELULAR. Al igual que en el músculo cardíaco, la tensión se genera como consecuencia de una interacción mediada por el calcio en los puentes cruzados de miosina con la actina, asociada con la hidrólisis del ATP, pero los mecanismos de control y la contracción no son idénticos.[29,30] Una diferencia importante es que la fibra muscular lisa puede mantener su tensión con un menor consumo de energía.[44]

ACTIVIDAD ELÉCTRICA

In vitro, los registros intracelulares de las células musculares del intestino delgado muestran una despolarización eléctrica espontánea con una frecuencia de alrededor de 10 por minuto. Esta despolarización nace en cambios cíclicos producidos en los gradientes iónicos y las corrientes que mantienen los potenciales eléctricos intracelulares.[62] Cuando la variación cíclica del potencial alcanza un umbral, la liberación intracelular descarga o influye sobre la contracción disparada por el calcio.

Se considera que las conexiones celulocelulares especializadas (uniones gap o nexos) juegan un papel en la transmisión de la actividad eléctrica de una célula a otra, permitiendo que el músculo actúe, desde el punto de vista eléctrico, como un verdadero sincicio.[6] Las influencias nerviosas modulan la actividad intestinal y juegan un papel importante en la organización de las características contráctiles. Aunque los nervios simpáticos y parasimpáticos modulan la motilidad del intestino delgado, se puede conservar una razonable función normal aun cuando ambas conexiones nerviosas hayan sido seccionadas.[51,52]

Los registros obtenidos con electrodos intracelulares insertados en la capa muscular del intestino delgado, como los microelectrodos intracelulares ya descritos, demuestran la presencia de una actividad eléctrica con ritmo cíclico. Esta respuesta representa la sumación de los efectos de propagación de despolarizaciones de células adyacentes y distantes, conducidos al

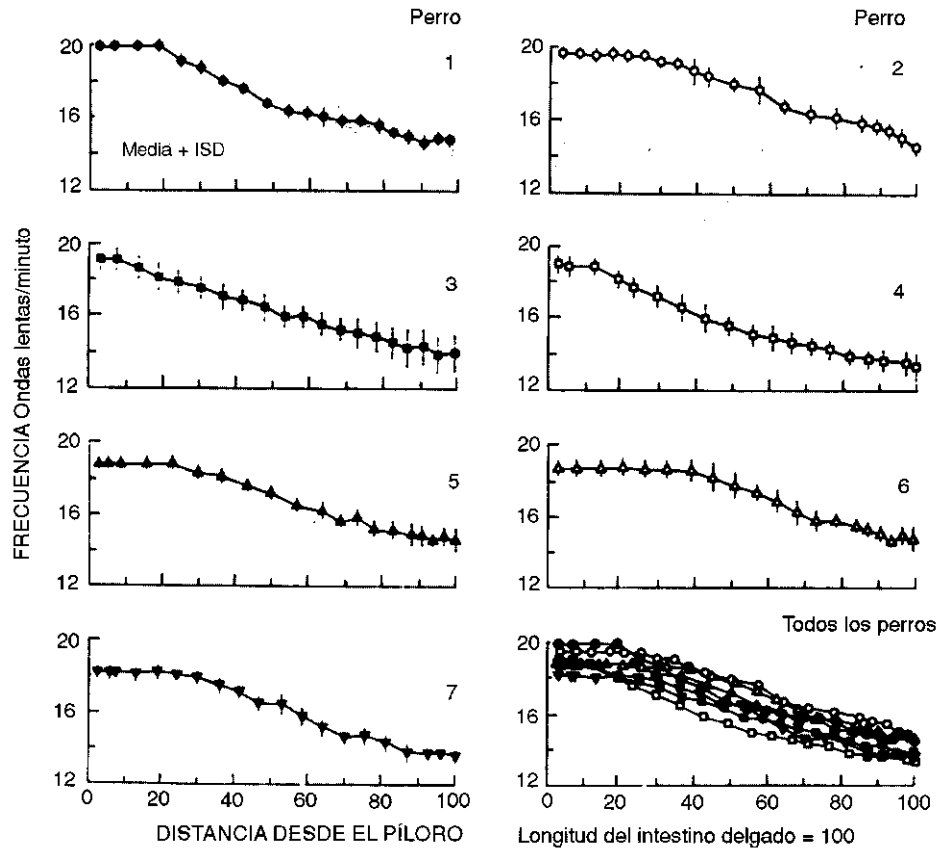


Fig. 18-26. Frecuencia de los potenciales de reposo en el intestino del perro (ciclos por minuto) en relación con la distancia al píloro (resultados observados en 9 perros). Se observa una frecuencia de tipo constante (plateau) en la zona proximal del intestino y su declinación progresiva en la zona distal. (Tomado de Szurszweski J. H., Elveback L. R. y Code C. F.: Configuration and frecuency gradient of electric slow wave over canine small bowel. Am. J. Pysiol., 218:1468, 1970.)

electrodo a través del líquido extracelular. Se observan dos tipos de ondas eléctricas: el potencial de reposo, que se encuentra en forma permanente, y el potencial de acción, que se superpone sobre el potencial de reposo sólo cuando el músculo adyacente entra en contracción (fig. 18-25).

Potencial de reposo. Estas señales cíclicas y recurrentes se propagan en forma distal con una velocidad de 5 cm por segundo, desde su origen en el duodeno proximal y tomando toda la circunferencia del intestino. El músculo de cada zona del intestino delgado, si es aislado, muestra una oscilación espontánea característica. Bajo la influencia del marcapaso funcional duodenal (sin estructura física definida), la frecuencia del potencial de reposo es constante en el duodeno y en el yeyuno proximal y alcanza una frecuencia de 12 por minuto (en el humano). Más allá de esta frecuencia proximal, ocupando cerca del tercio del intestino delgado, la frecuencia del gradiente muestra reducciones progresivas hasta llegar a 8 por minuto en el íleon terminal.[14] En los perros, la frecuencia duodenal es de 18 ciclos con una reducción progresiva hasta llegar a sólo 13 ciclos en el íleon (fig. 18-26).[65]

Esta frecuencia característica puede alterarse de diferentes modos. En los perros, la interrupción física o funcional de la continuidad intestinal (por sección o enfriamiento de una zona), produce la reducción de la frecuencia en la zona distal a la interrupción.[8,16] Este fenómeno no se observa en los humanos.[48] La frecuencia resultante es tanto menor cuanto más distante es el sitio estudiado. La estimulación eléctrica, mediante impulsos aplicados al músculo con una frecuencia superior que la preexistente, puede restaurar la frecuencia distal a la sección o aun aumentarla por encima de la frecuencia normal en ese lugar. Cada región presenta una frecuencia máxima, a la que se puede llegar mediante estímulos eléctricos, pero ella, como la frecuencia intrínseca, se hace menor a medi-

da que se avanza en las zonas más distales del intestino delgado.[3]

Se puede entender mejor esta compleja disposición si se estudia un modelo teórico de la actividad del potencial de reposo. El comportamiento miogénico del intestino puede ser considerado como si estuviera compuesto por una cadena de osciladores acoplados, formada por unidades sucesivas provistas de menor frecuencia intrínseca y menor frecuencia máxima.[43] La velocidad de propagación de la frecuencia de los potenciales de reposo se corresponde con la fase tardía que existe entre los osciladores. Este modelo se corresponde bien con las características de la frecuencia del potencial de reposo ya descrito y, además, predice en forma precisa que esa corriente puede controlar la frecuencia y aun la dirección de la propagación del potencial de reposo.[3]

Junto a la actividad eléctrica de base se producen efectos de índole mecánica. Los potenciales de reposo proporcionan la base en que se insertan, en forma oportuna, las contracciones (de aquí el nombre) y muchas de las señales mioeléctricas se acompañan de contracciones. A diferencia de lo que sucede en el corazón, no todas las señales eléctricas se acompañan de una contracción fuerte: existe cierto grado de disociación electromecánica que es típica del aparato digestivo. Siempre que aparece una contracción intestinal, los potenciales de reposo se superponen con un potencial de acción (fig. 18-25). Como siempre, los potenciales de acción se producen en la misma zona de la onda de potenciales de reposo, las contracciones asociadas son controladas en su frecuencia máxima y oportunidad por los potenciales de reposo. La inversión de la dirección de la propagación de los potenciales de reposo mediante la inversión de un segmento de intestino o por la aplicación de estímulos eléctricos, también puede controlar la dirección de las contracciones e influir sobre el movimiento del quimo.[33] Poco es lo que se conoce respecto del mecanismo que controla la ausencia u ocurrencia de la contracción con un determinado potencial de reposo. Es probable que en ello existan influencias nerviosas, paracrinas y endocrinas.

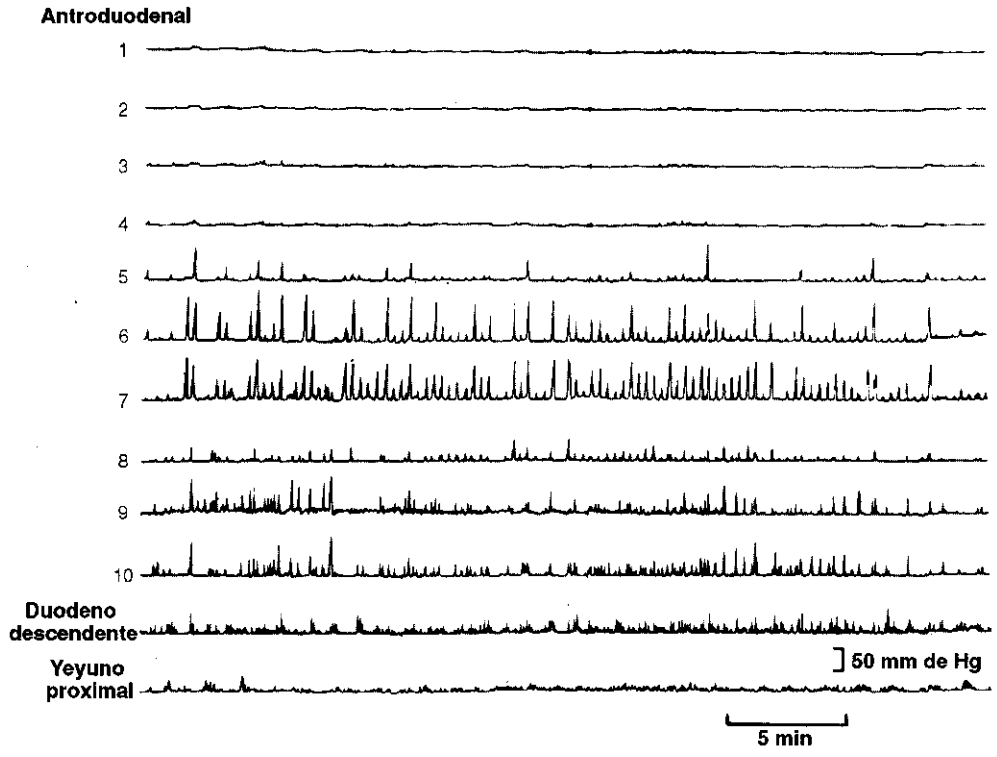


Fig. 18-27. Motilidad posprandial gastrointestinal en el hombre, registrada con la perfusión de tubos manométricos de orificios múltiples. Las líneas 1 a 4 representan el estómago proximal y no muestran actividad. Las líneas 5 a 7 muestran peristalsis antral. Las partes más distales registran las contracciones duodenales y yeyunales, típicas del estado digestivo (con alimento). (Tomado de Malagelada J. R., Camilleri M. and Stanghellini V.: Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders. New York, Thieme, 1986, p. 46.)

CARACTERÍSTICAS DE LA CONTRACCIÓN

Aunque las contracciones asimétricas son comunes en el intestino delgado, la característica dominante es la contracción concéntrica, que se corresponde con la presencia circunferencial de un potencial de reposo. Las contracciones pueden ser estacionarias o propagarse por algunos centímetros. Es rara la progresión retrógrada. La distensión brusca del intestino (con un balón) produce peristalsis refleja, en la que el anillo de contracción se propaga en forma distal, precedido por otro anillo de reducción del tono. En situaciones anormales, como se observa luego de la administración de drogas parasimpaticomiméticas, esas contracciones pueden viajar por largas distancias e incluso hasta el final del intestino. Esta onda peristáltica no es de tipo fisiológico, pero el mismo mecanismo que la produce puede ser importante para la propagación de ondas normales.

PAPEL DE LAS CAPAS MUSCULARES. Las funciones relativas de las capas intestinales en la generación y transmisión de las señales eléctricas no han sido aclaradas. La preponderancia de las evidencias surgidas de las primeras experiencias permite aceptar que el origen del potencial de reposo se encuentra en la capa longitudinal. Sin embargo, cuando se realizan disecciones más precisas, se puede encontrar que el potencial de reposo puede nacer en las células musculares que se encuentran entre las capas circular y longitudinal.[63] Las señales se dispersan entre las capas musculares, aun en presencia de diversos agentes neurobloqueadores; las células intersticiales parecen jugar un papel importante en esa comunicación. Teniendo en cuenta que la separación de las capas musculares afecta su acción, es difícil ubicar los efectos contráctiles obtenidos en forma experimental. La mayor parte de los estudios tienden a resaltar la contribución de la capa longitudinal en la propulsión; por ejemplo, si en forma mecánica se fija la longitud de un segmento intestinal (in vitro) ello no parece alterar el tránsito a su través.[34] La contracción independiente del músculo longitudinal puede tener importancia en la distribución del quimo desde el centro a la periferia de la luz intestinal.[41] La tercera capa muscular del intestino, la muscularis mucosae, es capaz de modificar con rapidez las características de los pliegues mucosos en forma independiente de las contracciones de las capas circular y longitudinal. La importancia y el mecanismo de control de esta capa mucosa no son claros.

CONTRACCIONES POSPRANDIALES. Durante la digestión del alimento, cerca de la mitad de los potenciales de reposo se acompañan de contracciones en ese lugar (fig. 18-27). En condiciones normales, estas contracciones propagan los potenciales de reposo sólo por algunos centímetros. Se reconocen dos principales contracciones características: las contracciones propulsivas, que movilizan el contenido entérico en sentido distal, y la actividad segmentaria, que realiza un efecto de batido localizado y la circulación del quimo para producir su digestión y absorción óptimas. La primera porción de comida evacuada por el estómago pasa por el duodeno y atraviesa el yeyuno hasta alcanzar el íleon. Es presumible que existan fenómenos de inhibición por retroalimentación del vaciamiento gástrico y de la propulsión yeyunal (freno ileal),[61] que prolonga el tiempo de contacto entre los nutrientes y el epitelio absortivo. Durante la alimentación, la característica mioléctrica y la presión intraluminal del intestino delgado suelen ser consideradas como actividades al azar o desorganizadas, con términos que reflejan el conocimiento rudimentario de que se dispone sobre la motilidad del intestino que recibe alimento.

COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO. En el ser humano, el perro y otros mamíferos no rumiantes, la actividad motora del intestino no cesa durante la fase interdigestiva (ayuno). En su lugar, se observa una actividad contráctil, que presenta ciclos con intervalos de 90 a 120 minutos, que se mantienen hasta que se produce una nueva ingestión (figs. 18-28 a 18-30). En un determinado lugar del intestino delgado, el período de quiescencia motora (fase I) es seguido por otro de contracciones irregulares que se parecen a las observadas durante la fase alimentaria (fase III) y luego por una corta descarga (cerca de 8 minutos) de intensas contracciones fásicas de máxima frecuencia (en los registros mioeléctricos, durante la fase III, cada potencial de reposo se acompaña por potenciales de acción). Este complejo es migratorio, se origina en el estómago y el duodeno y atraviesa todo el intestino delgado. Cuando una fase III (también llamada actividad frontal) alcanza el íleon terminal, comienza otra en el duodeno. La fase tardía II y la III se caracterizan por ser muy propulsivas; por ello, el complejo migratorio sirve para vaciar el intestino de células descamadas, bacterias y restos alimentarios no digeribles. Szurszweski fue el primero en documentar esta característica interdigestiva en el intestino delgado de los perros.[65] Más tarde, Code y Marlett mejoraron la descripción y demostraron la participación gástrica en esos complejos.[15] Una amplia revisión del complejo motor migratorio ha sido publicada por Sarna.[50]

EL INTESTINO DELGADO COMO BOMBA. El intestino delgado propulsa líquidos, pero todavía no se ha realizado un análisis riguroso de la mecánica de los líquidos en el intestino intacto.

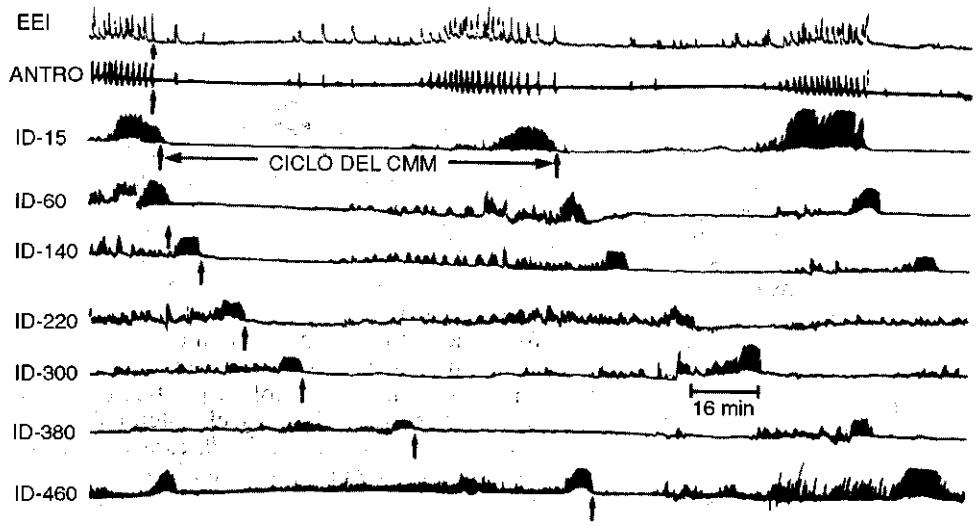


Fig. 18-28. Motilidad interdigestiva (ayuno) registrada en el perro con electrodos serosos. Se observan tres ciclos de CMM que alcanzan el esfínter esofágico inferior, el estómago y el intestino delgado. Las *flechas* indican la fase III, o "actividad frontal", del complejo migratorio. Los números indican la distancia que existe entre el lugar de registro y el píloro. (Tomado de Sarna S. K.: Cyclic motor activity: Migrating motor complex, 1985. Gastroenterology, 89:894, 1985.)

Las contracciones no propagadas escurren el contenido intestinal en ambas direcciones. En los estudios radiológicos con contraste, este tipo de contracción se observa, con frecuencia, como movimientos de segmentación. Los marcadores introducidos en el intestino, como el polvo de carbón, se dispersan en ambas direcciones. Por lo tanto, las contracciones propagadas, que producen los movimientos propulsivos y peristálticos cortos observados en los estudios radioscópicos, deben ser las que proporcionan el mayor empuje para el pasaje de los líquidos. La movilización de las contracciones y, por ende, del quimo recibe su polaridad por el pasaje de los potenciales de reposo sobre el intestino; Sarr y col.[52] introdujeron líquido en el

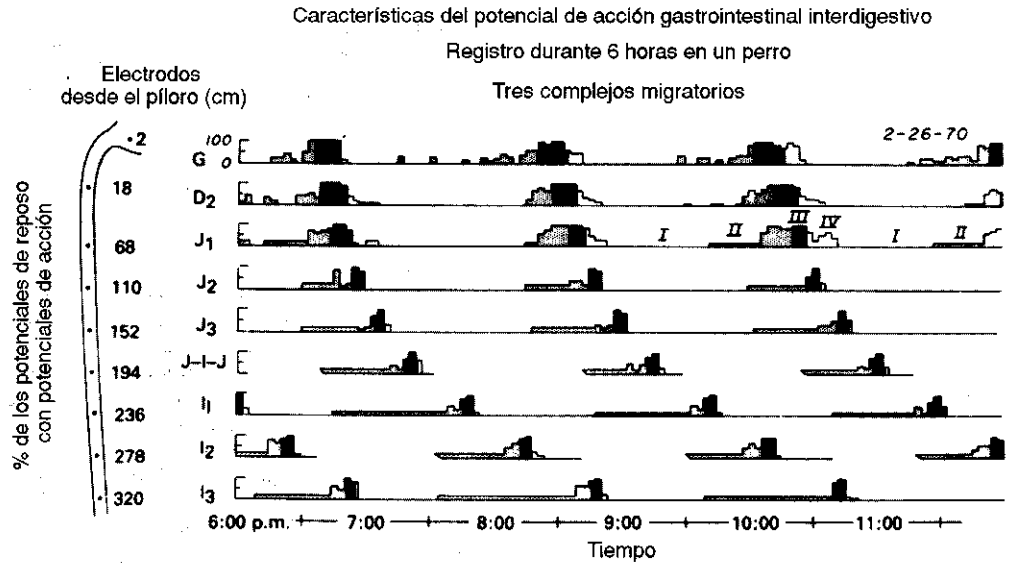


Fig. 18-29. Representación gráfica del CMM en el perro. Se observa la migración del complejo desde el estómago y el duodeno hasta el íleon. El comienzo de un ciclo proximal se produce a la terminación de un ciclo distal. La velocidad de propagación se va reduciendo en el intestino distal. (Tomado de Code C. F. and Marlett J. A.: The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. J. Physiol., 246L289, 1975.)

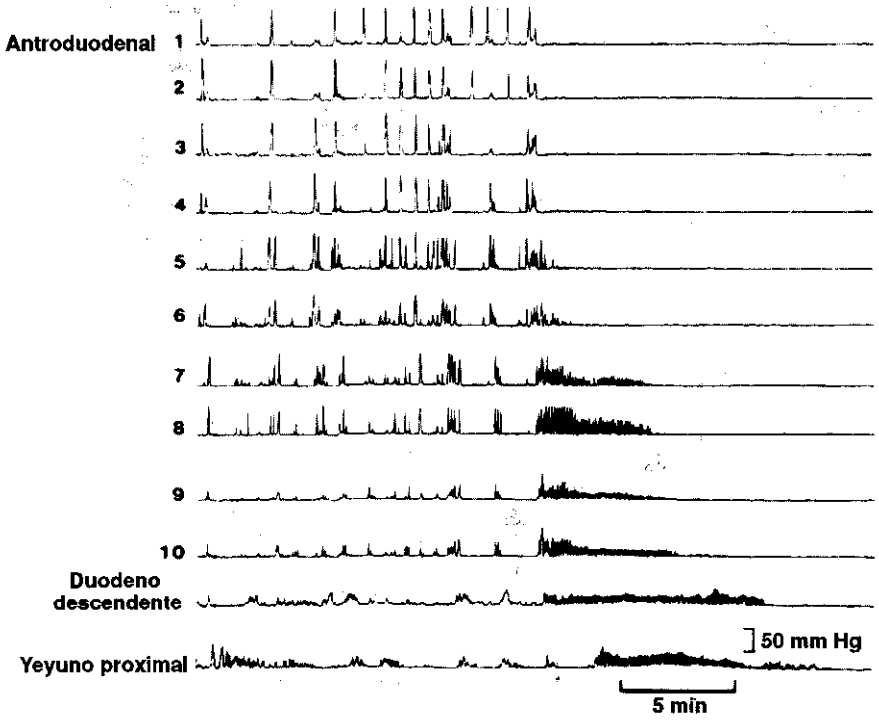


Fig. 18-30. Registro en el hombre de los CMM en el estómago y el intestino delgado proximal. Se observa que la actividad frontal del intestino delgado (fase III) se conforma con contracciones fásicas repetidas que aparecen en la frecuencia máxima del potencial de reposo. (Tomado de Malagelada J. R., Camilleri M. y Stanghellini V.: Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders. New York, Thieme, 1986, p. 46.)

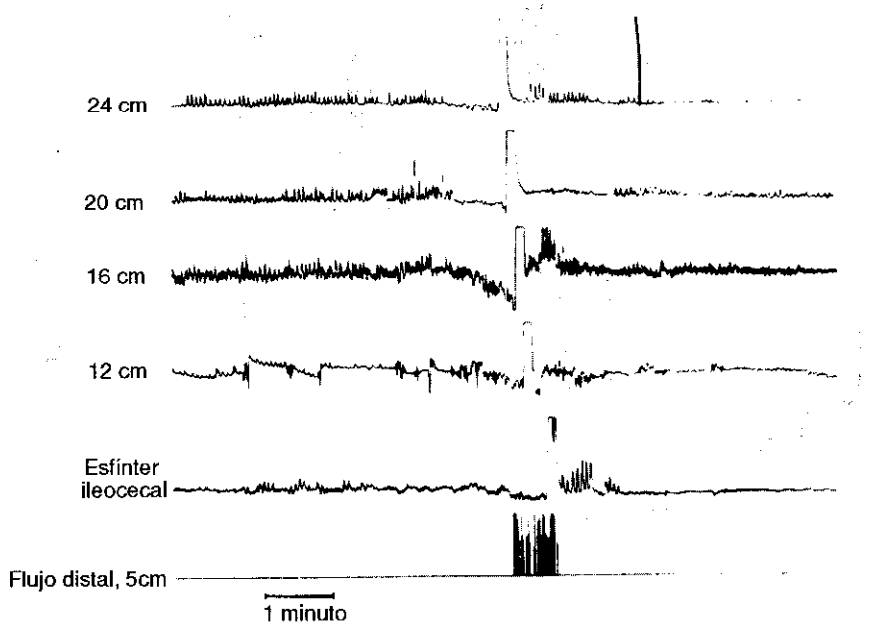


Fig. 18-31. CPP del íleon del perro. Esas contracciones se propagan en forma rápida desde los últimos 28 cm de la zona distal del íleon hasta la unión con el ciego. El trazado superior registra la salida de contenido por el colon proximal exteriorizado. Las CPP tienen carácter propulsivo y vacían el íleon terminal. (Tomado de Kruis W., Azpiroz F. y Phillips S. F.: Contractile patterns and transit of fluid in canine terminal ileum. Am. J. Physiol., 249:264, 1985.)

centro de un asa de Thiry-Vella modificada y encontraron que la salida podía ser desviada de una ostomía a la otra si se controlaba la dirección de los impulsos eléctricos provenientes de los potenciales de reposo del asa.

Poco es lo que se sabe sobre los requerimientos energéticos y la capacidad que el intestino tiene para actuar creando efectos de presión y volumen in vivo, aunque ese trabajo cuantitativo in vitro ya ha sido realizado.[67] El flujo sanguíneo del intestino delgado aumenta durante la digestión, pero ese aumento, en apariencia, se distribuye en forma especial en la mucosa.[37]

ÍLEON TERMINAL. El íleon terminal es una región especializada del intestino delgado. Su luz es algo más estrecha que la del intestino proximal, su contenido es más viscoso y la concentración bacteriana es mayor que la encontrada en las zonas más altas. Aunque en términos generales las características motoras del íleon terminal se parecen a las del yeyuno, existe por lo menos una particularidad motora propia de esa región (fig. 18-31), que es la contracción propagada prolongada (CPP).[36] Se trata de una onda contráctil de elevada presión que se propaga a una velocidad mucho mayor que la de los potenciales de reposo y por lo tanto debe poseer un mecanismo de control propio y peculiar. La onda CPP se produce durante el ayuno pero es estimulada por las bacterias y los ácidos grasos de cadena corta, como los que se encuentran en el colon. El papel de la CPP, por lo tanto, puede ser proteger al íleon terminal de las consecuencias potenciales del reflujo coloentérico.

UNIÓN ILEOCECAL. La unión ileocecal impide el reflujo colónico hacia el intestino delgado y puede retardar el tránsito del quimo. Las diferencias que existen entre las diversas especies dificultan el estudio de esa zona, pero en el humano existen evidencias de la existencia de un comportamiento propio de un verdadero esfínter; la distensión del colon produce aumento de su tono.[17] La marcada diferencia que existe entre la flora bacteriana del íleon terminal y la del colon demuestra la capacidad de la región ileocecal para prevenir el reflujo; las alteraciones de la flora del intestino delgado pueden participar en el aumento del tránsito que se observa luego de la resección de la zona ileocecal en el síndrome experimental del intestino corto.[58]

BIBLIOGRAFÍA

1. Adibi, S.A., and Kim, Y.S.: Peptide absorption and hydrolysis. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1073.
2. Andersen, D.K., Elahi, D., Brown, J.C., et al. Oral glucose augmentation of insulin secretion: Interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. J. Clin. Invest., *62*:152, 1978.
3. Akwari, O.E., Kelly, K.A., Steinbach, J.H., and Code, C.F.: Electric pacing of intact and transected small intestine and its computer model. Am. J. Physiol., *229*:1188, 1975.
4. Alpers, D.H.: Absorption of water-soluble vitamins, folate, minerals and vitamin D. *In* Sleisenger, M.H., and Fordtran, J.S. (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983, p. 830.
5. Alvarez, W.C., and Mahoney, L.J.: Action currents in stomach and intestine. Am. J. Physiol., *58*:476, 1922.
6. Barr, L., Berger, W., and Dewey, M.M.: Electrical transmission of the nexus between smooth muscle cells. J. Gen. Physiol., *51*:347, 1968.
7. Bayliss, W.M., and Starling, E.H.: The movements and innervation of the small intestine. J. Physiol. (Lond.), *24*:99, 1899.
8. Berg, K.R., Gladen, H.E., and Kelly, K.A.: Effect of duodenal cooling on small intestinal pacing. Mayo Clin. Proc., *57*:511, 1982.
9. Binder, H.J.: Absorption and secretion of water and electrolytes by small and large intestine. *In* Sleisenger, M.H., and Fordtran, J.S. (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1989, p. 1022.
10. Bois, R.M.: The organization of the contractile apparatus of vertebrate smooth muscle. Anat. Rec., *177*:61, 1973.
11. Bormans, V., Peeters, T.L., Janssens, J., et al.: In man, only activity fronts that originate in the stomach correlate with motilin peaks. Scand. J. Gastroenterol. *22*:781, 1987.
12. Cannon, W.B.: The movements of the intestine, studied by means of the Roentgen rays. Am. J. Physiol., *6*:251, 1902.
13. Cary, M.C.: The enterohepatic circulation. *In* Arias, I.M., Popper, H., Schachter, D., et al. (eds.): The Liver; Biology and Pathology. New York, Raven Press, 1982, p. 429.
14. Christensen, J., Schedl, H.P., and Clifton, J.A.: The small intestinal basic electrical rhythm (slow wave) frequency gradient in normal men and in patients with a variety of diseases. Gastroenterology, *50*:309, 1966.
15. Code, C.F., and Marlett, J.A.: The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. J. Physiol., *246*:289, 1975.
16. Code, C.F., and Szurszewski, J.H.: The effect of duodenal and mid small bowel transection on the frequency gradient of the pacesetter potential in the canine small intestine. J. Physiol. (Lond.), *207*:281, 1970.
17. Cohen, S., Harris, L.D., and Levitan, R.: Manometric characteristics of the human ileocecal junctional zone. Gastroenterology, *54*:72, 1968.
18. Cook, P.: A filamentous cytoskeleton in vertebrate smooth muscle fibers. J. Cell. Biol., *68*:539, 1976.
19. Dollinger, H.C., Raptis, S., Rommel, K., and Pheiffer, E.F.: Effects of secretin and cholecystokinin-pancreomycin on water, electrolyte and glucose absorption in human jejunum. A comparison between different hormone preparations. Res. Exp. Med. (Berl), *180*:215, 1982.
20. Fahrenkrug, J., and Schaffalitzky de Muckadell, O.B.: Verner-Morrison syndrome and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Scand. J. Gastroenterol., *14* (Suppl 53): 57, 1979.
21. Field, M.: Secretion of electrolytes and water by mammalian small intestine. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 963.
22. Floyd, J.C.: Human pancreatic polypeptide. Clin. Endocrinol. Metab., *8*:379, 1979.
23. Gabella, G.: The force generated by a visceral smooth muscle. J. Physiol. (Lond.), *263*:199, 1976.
24. Granger, D.N., and Barrowman, J.A.: Microcirculation of the alimentary tract. I: Physiology of transcapillary fluid and solute exchange. Gastroenterology, *84*:846, 1983.
25. Gray, G.M.: Carbohydrate absorption and malabsorption. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1063.
26. Gray, G.M.: Mechanism of digestion and absorption of food. *In* Sleisenger, M.H., and Fordtran, J.S. (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983, p. 844.
27. Guyton, A.C.: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1976, p. 881.
28. Hack, W.H., Greenberg, G., and Bloom, S.R.: Role of secretin in man. I. *In* Bloom, S.R. (ed.): Gut Hormones. London, Churchill Livingston, 1978, p. 182.
29. Hartshorn, D.J.: Biochemistry of the contractile process in smooth muscle. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 261.
30. Hartshorn, D. J., and Gorecka, A.: The biochemistry of the contractile proteins of smooth muscle. *In* Bohr, D.F., Somlyo, A.P., and Sparks, H.V. (eds.): Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System, Vol. 2. Vascular Smooth

Muscle. Bethesda, American Physiology Society, 1980, p. 93.
31. Hubel, K.A.: Intestinal nerves and ion transport: Stimuli, reflexes, and responses. Am. J. Physiol., *248*:261, 1985.
32. Kagnoff, M.F.: Immunology of the digestive system. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1337.
33. Kelly, K.A., and Code, C.F.: Duodenal-gastric reflux and slowed gastric emptying by electrical pacing of the canine duodenal pacesetter potential. Gastroenterology, *72*:429, 1977.
34. Kosterlitz, H.W., Pirie, V.W., and Robinson, J.A.: The mechanism of the peristaltic reflex in the isolated guinea-pig ileum. J. Physiol. (Lond.), *133*:681, 1956.
35. Krejs, G.J., and Fordtran, J.S.: Physiology and pathophysiology of ion and water movement in the human intestine. *In* Sleisenger, M.H., and Fordtran, J.S. (eds.): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1978, p. 297.
36. Kruis, W., Azpiroz, F., and Phillips, S.F.: Contractile patterns and transit of fluid in canine terminal ileum. Am. J. Physiol., *249*:264, 1985.
37. Lundgren, O.: The circulation of the small bowel mucosa. Gut, *15*:1005, 1974.
38. Makhlouf, G.M. (ed.): Neural and endocrine biology of the gut, vol II. Handbook of Physiology: Section 6, The Gastrointestinal Tract (American Physiological Society Book). New York, Oxford University Press, 1989.
39. Malagelada, J.R., Camilleri, M., and Stanghellini, V.: Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders. New York, Thieme, 1986, p. 46.
40. Mall, F.P.: Reversal of the intestine. Johns Hopkins Hosp. Rep., *1*:93, 1896.
41. Melville, J., Macagno, E., and Christensen, J.: Longitudinal contractions in the duodenum: Their fluid-mechanical function. Am. J. Physiol., *228*:1887, 1975.
42. Nellans, H.N., Frizzell, R.A., and Schultz, S.G.: Brush border processes and transepithelial NaCl transport by rabbit ileum. Am. J. Physiol., *226*:1131, 1974.
43. Nelsen, T.S., and Becker, J.C.: Stimulation of the electrical and mechanical gradient of the small intestine. Am. J. Physiol., *214*:749, 1968.
44. Paul, R.J., and Ruegg, J.C.: Biochemistry of vascular smooth muscle: Energy metabolism and the proteins of the contractile apparatus. *In* Attura, B.M., and Kaley, G. (eds.): Microcirculation. Baltimore, University Park Press, 1976, p. 41.
45. Price, B.A., Jaffe, B.M., and Zinner, M.J. Effect of exogenous somatostatin infusion on gastrointestinal blood flow and hormones. Gastroenterol., *88*:80, 1985.
46. Rehfeld, J.F.: Gastrointestinal hormones and insulin secretion. Scand. J. Gastroenterol. *7*:289, 1972.
47. Rehfeld, J.F.: Cholecystokinin. Trends Neurosci. *3*:65, 1980.
48. Richter, H.M., III, and Kelly, K.A.: Effect of transection and pacing on human jejunal pacesetter potentials. Gastroenterology, *91*:1380, 1986.
49. Rose, R.C.: Intestinal absorption of water-soluble vitamins. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1231.
50. Sarna, S.K.: Cyclic motor activity: Migrating motor complex, 1985. Gastroenterology, *89*:894, 1969.
51. Sarr, M.G., and Kelly, K.A.: Myoelectric activity of the autotransplanted canine jejunoileum. Gastroenterology, *81*:303, 1981.
52. Sarr, M.G., Kelly, K.A., and Gladen, H.E.: Electrical control of canine jejunal propulsion. Am. J. Physiol., *240*:355, 1981.
53. Sarr, M.G., Kelly, K.A., and Phillips, S.F.: Canine jejunal absorption and transit during interdigestive and digestive motor states. Am. J. Physiol., *239*:167, 1980.
54. Schubert, M.L., Edwards, N.F., Arimura, A., and Makhlouf, G.M.: Paracrine regulation of gastric acid secretion by fundic somatostatin. Am. J. Physiol., *252*: G485, 1987.
55. Schultz, S.G.: Salt and water absorption by mammalian small intestine. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 983.
56. Schwartz, T.W.: Pancreatic-polypeptide (PP) and endocrine tumors of the pancreas. Scand. J. Gastroenterol *14*(Suppl 53): 93, 1979.
57. Sellin, J.H.: Physiology of digestion and absorption. *In* Miller, T.A. (ed.): Physiologic Basis of Modern Surgical Care. St. Louis, C.V. Mosby, 1988, p. 330.
58. Singleton, A.O., Redmond, D.C., and McMurray, J.E.: Ileocecal resection and small bowel transit and absorption. Ann. Surg., *159*:690, 1964.
59. Sobieszek, A.: Vertebrate smooth muscle myosin. Enzymatic and structural properties. *In* Stephens, N.L. (ed.): The Biochemistry of Smooth Muscle. Baltimore, University Park Press, 1977, p. 413.
60. Soper, N.J., and Sarr, M.G.: Electromyography. *In* Kumer, D., and Gustavsson, S. (eds): An illustrated guide to gastrointestinal motility. Chichester, England, John Wiley & Sons, 1988, p. 102.
61. Spiller, R.C., Trotman, I.F., Higgins, B.E., et al.: The ileal brake: Inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. Gut, *25*:365, 1984.
62. Szurszewski, J.H.: Electrophysiology of GI smooth muscle. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1981, p. 1453.
63. Szurszewski, J.H.: Electrical basis for gastrointestinal motility. *In* Johnson, L.R. (ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract, 2nd ed. New York, Raven Press, 1987, p. 383.
64. Szurszewski, J.H.: A migrating electric complex of the canine small intestine. Am. J. Physiol., *217*:1757, 1989.
65. Szurszewski, J.H., Elveback, L.R., and Code, C.F.: Configuration and frequency gradient of electric slow wave over canine small bowel. Am. J. Physiol., *218*:1468, 1970.
66. Tache, Y., Garrick, T., and Raybould, H.: Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. Gastroenterol. *98*:517, 1990.
67. Weems, W.A., and Seygal, G.E.: Intestinal propulsion: Studies employing a method for its quantitative evaluation. *In* Christensen, J. (ed.): Gastrointestinal Motility. New York, Raven Press, 1980, p. 331.