

## **LA BARRERA GASTROINTESTINAL**

La mucosa gastrointestinal forma una barrera entre el organismo y un ambiente luminal el cual no sólo contiene nutrientes, sino que está cargado de microorganismos y toxinas potencialmente hostiles. El reto es permitir un eficiente transporte de nutrientes a través del epitelio mientras se excluye rigurosamente el paso al organismo de moléculas y organismos peligrosos. Las propiedades que permiten esa exclusión es lo que se conoce como “barrera gastrointestinal”.

Es evidente que una serie de enfermedades gastrointestinales llevan a la disrupción de la barrera mucosa, que puede llegar hasta una enfermedad sistémica. También es evidente que muchos procesos sistémicos de enfermedad resultan en daño de la barrera gastrointestinal, añadiendo daño a un sistema ya comprometido. El conocer la naturaleza de la barrera puede ayudara predecir estos eventos y ayudar a usar terapias preventivas o curativas.

La barrera gastrointestinal se dice que tiene dos componentes:

La barrera intrínseca está compuesta de células epiteliales que recubren el tubo digestivo y las uniones estrechas que las mantiene juntas.

La barrera extrínseca consiste de secreciones y otras influencias que no son físicamente parte del epitelio, pero que afectan a las células epiteliales y mantiene la función de la barrera.

### **Barrera gastrointestinal intrínseca**

El canal alimentario está recubierto por capas de células epiteliales que forman la estructura de la mucosa. Con pocas excepciones, las células epiteliales en el estómago e intestinos están unidas circunferencialmente unas a otras por uniones estrechas las cuales sellan los espacios paracelulares y establecen la barrera básica. A través del tubo digestivo, el mantenimiento es crítico a la integridad de la barrera. En general, toxinas y microorganismos que son capaces de romper la brecha de la capa de células epiteliales tiene el paso sin impedimento a la circulación sistémica.

Como podía pensarse, hay diversidad entre los diferentes tipos de células epiteliales en las funciones específicas de la barrera. Por ejemplo, las membranas apicales de las células aprietales y principales tiene una baja permeabilidad a protones, lo cual ayuda a evitar el daño por una difusión del ácido de vuelta hacia el interior de las células. Las pequeñas células intestinales carecen de esta habilidad especializada y son así mucho más susceptibles al daño por ácido.

Las uniones estrechas entre las células epiteliales gastrointestinales son un componente crítico de la barrera intrínseca, que se habían visto como estructuras pasivas pero ahora se sabe que son mucho más dinámicas

de lo que se creía y su permeabilidad puede ser regulada por una serie de factores que afectan a las células epiteliales.

El epitelio gastrointestinal está formado de una serie de células funcionalmente maduras derivadas de la proliferación de células madre. La mayoría de las células maduras incluyen células mucosas gástricas y células de absorción del intestino delgado, muestran un rápido recambio y mueren en pocos días después de su formación. El mantenimiento de la integridad epitelial requiere de un preciso balance entre proliferación y muerte celular.

Las células madre proveen un continuo reemplazo de epitelio gastrointestinal en el medio de las criptas del intestino delgado y grueso. Estas células proliferan continuamente para aportar enterocitos para la absorción, células caliciformes que secretan moco, células enteroendocrinas y células de Paneth de defensa contra microorganismos.. Excepto por las células de Paneth que permanecen en el fondo de las criptas, las otras se diferencian en sus formas maduras a medida que migran hacia arriba de las criptas a las puntas de las vellosidades. Esta migración dura de 3-6 días.

## **La barrera gastrointestinal extrínseca**

### **1. Moco y bicarbonato.**

Todo el epitelio GI está cubierto con moco, el cual es sintetizado por células que forman parte del epitelio. El moco sirve como mitigante del estrés sobre el epitelio y contribuye a la función de barrera de diferentes formas. Los abundantes carbohidratos en las moléculas de mucina enlazan a las bacterias, lo cual ayuda a prevenir colonización del epitelio y por causar agregación acelera su eliminación. La difusión de moléculas hidrofílicas es considerablemente bajo en el moco que en solución acuosa, lo cual se piensa que retarda la difusión de una variedad de químicos, incluyendo el ácido gástrico a la superficie del epitelio.

Además de estar cubiertas con una capa de moco las células epiteliales gástricas y duodenales secretan bicarbonato por sus caras apicales. Esto sirve para mantener un pH neutro a lo largo de la membrana epitelial plasmática aun cuando haya condiciones de mucha acidez en la luz.

### **2. Hormonas y citokinas.**

Normal proliferación de células epiteliales gástricas e intestinales, así como la proliferación en respuesta a lesión como ulceración, puede ser afectada por un gran número de factores endocrinos y

paracrinas. Varias de las hormonas entéricas aumentan la tasa de proliferación. Diferentes formas de lesión al epitelio pueden llevar a un aumento o supresión de la proliferación celular.

Las **prostaglandinas** especialmente la PGE<sub>2</sub> y la prostaciclina tiene efectos citoprotectores del epitelio GI. El uso de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandinas se asocia con erosiones gástricas y úlceras. Las prostaglandinas se sintetizan dentro de la mucosa a partir del ácido araquidónico por acción de las ciclooxigenasas. Su efecto citoprotector parece resultar de la compleja habilidad para estimular la secreción de moco y bicarbonato, aumentar el flujo a la mucosa y particularmente en el estómago limitar la difusión del ácido de vuelta al epitelio. Se hacen esfuerzos para disponer de drogas antiinflamatorias que no inhiban la síntesis de prostaglandinas.

Hay dos **péptidos**: factor de crecimiento epidérmico secretado en la saliva y de glándulas duodenales y el factor alfa transformante del crecimiento producido por células gástricas epiteliales actúan sobre un receptor común y aumentan la proliferación de células epiteliales. En el estómago aumentan la secreción de moco e inhiben la producción de ácido.

Las **proteínas *trefoil*** son una familia de pequeños péptidos secretados por células caliciformes de la mucosa gastrointestinal y cubren la superficie apical de las células epiteliales. Tienen un papel importante en la integridad de la mucosa, reparación de lesiones y en limitar la proliferación celular.

Otra molécula que tiene un papel crucial en la integridad de la mucosa y en la función de la barrera es el **óxido nítrico (NO)**, pero paradójicamente también contribuye a la lesión de la mucosa en muchas enfermedades digestivas. Se sintetiza a partir de la arginina por acción de la sintetasa del NO. Muchos donadores de NO reducen la severidad de lesiones mucosas en modelos experimentales, así como aceleración en la curación de úlceras.

### 3. **Péptidos antibióticos y anticuerpos**

Las células de Paneth son granulocitos epiteliales localizados en las criptas intestinales. Ellas secretan varios péptidos antimicrobiales, alfa defensinas como las **criptidinas**. Estos péptidos tienen actividad contra una serie de patógenos potenciales bacterias, levaduras o protozoos. Su mecanismo de acción es permeabilizar la membrana plasmática del blanco. El sistema GI inmune baña el epitelio con **inmunoglobulina A** secretora. Es secretada por las células plasmáticas subepiteliales y trasladada a la luz a través del epitelio. La IgA en la luz da una

barrera antigénica para enlazar bacterias y otros microorganismos. Esta barrera es específica para antígenos particulares y requiere exposición previa para el desarrollo de la respuesta.

## **DISRUPCIÓN DE LA BARRERA**

La barrera GI puede ser rota por infecciones locales, exposición a químicos o traumas físicos o enfermedades sistémicas causando desde lesiones leves a fatales. También puede dañarse por isquemia, radicales superóxidos que pueden causar desde aumento de la permeabilidad vascular, edema a pérdida masiva de epitelio y vellosidades.

**Efecto del estrés:** la respuesta al estrés implica muchas hormonas y citocinas y neurotransmisores, lo más importante es una disminución del flujo sanguíneo a la mucosa y por tanto se afecta la integridad de la barrera mucosa. La reducción del flujo hace disminuir la producción del moco y la remoción de los protones. El estrés se asocia con erosiones de la mucosa gástrica que pueden llegar a hemorragias y sepsis.

**Restauración después de la lesión.** Consiste en cubrir el área afectada y que no haya proliferación celular, es decir es un área protegida pero no funcional. La curación requiere que las células epiteliales de los márgenes del defecto proliferen, diferencien y migren al área dañada para restaurar la arquitectura y función normales.. Las **proteínas *trefoil*** y las **prostaglandinas** están implicadas en este proceso, así como las poliaminas (espermina, espermidina, putrescina) que están presentes en muchas dietas y se sintetizan en la mucosa GI. La administración de **poliaminas** se ha visto que aceleran la curación de lesiones mucosas.