

FISIOLOGIA MEDICINA

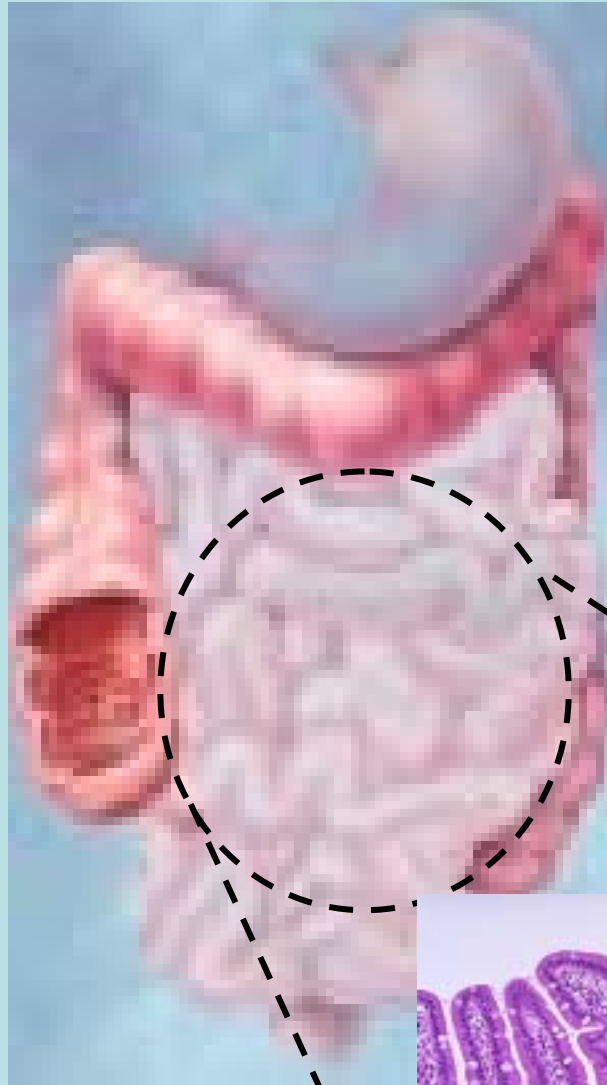
**FISIOLOGÍA
DEL
APARATO DIGESTIVO**

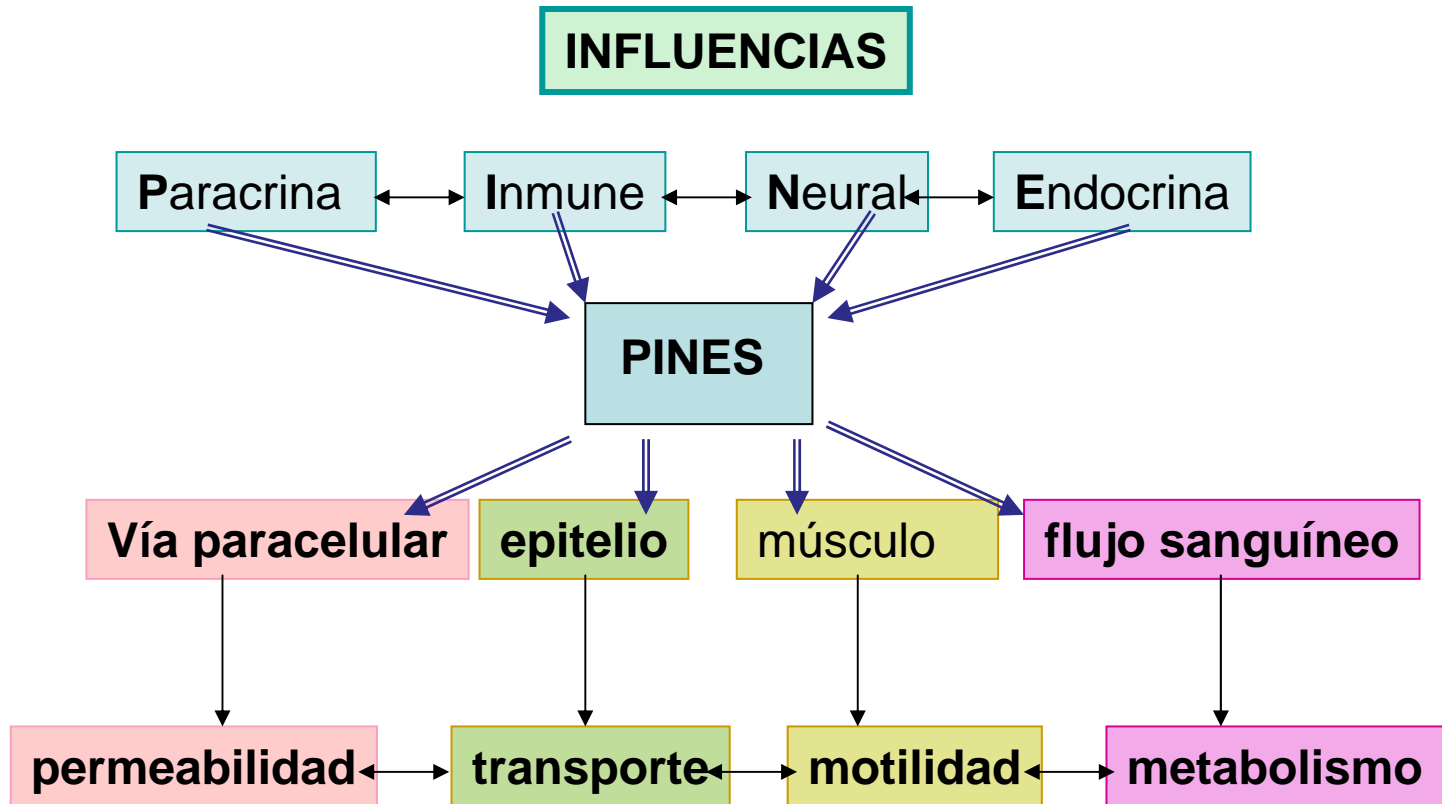
2009

Ximena Páez

TEMA 11

- I. ABSORCIÓN AGUA Y ELECTROLITOS
- II. SECRECIÓN ELECTROLITOS
- III. ABSORCIÓN MINERALES, VIT HIDROSOLUBLES
- IV. MALABSORCIÓN





Agua en la luz es crítica para

- Contacto enzima-sustrato
- Difusión de partículas digeridas
- Tránsito a lo largo del TGI sin dañar epitelio

9 litros!

Gran volumen diario reabsorbido
Gran reserva funcional en relación
con gran superficie epitelial, en caso
de enfermedad

Diarrea

ocurre cuando se sobrepasa
la reserva para absorber

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS



1. Cloro
2. Potasio
3. Bicarbonato
4. Diarrea Secretora
5. Diarrea Inflamatoria
6. Tratamiento diarrea secretora
7. Fibrosis Quística

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro

- Secreción activa transcelular de Cl⁻
- Canal de Cl⁻ CFTR
- Secuencia activación canal Cl⁻ apical
- Regulación del canal de Cl⁻



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

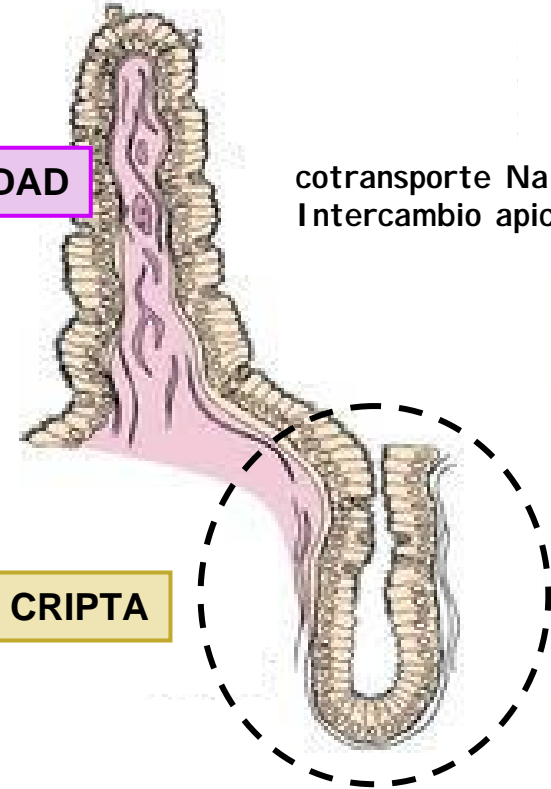
1. Cloro

La secreción de agua está centrada en la secreción del CLORO de las criptas intestinales

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro

VELLOSIDAD

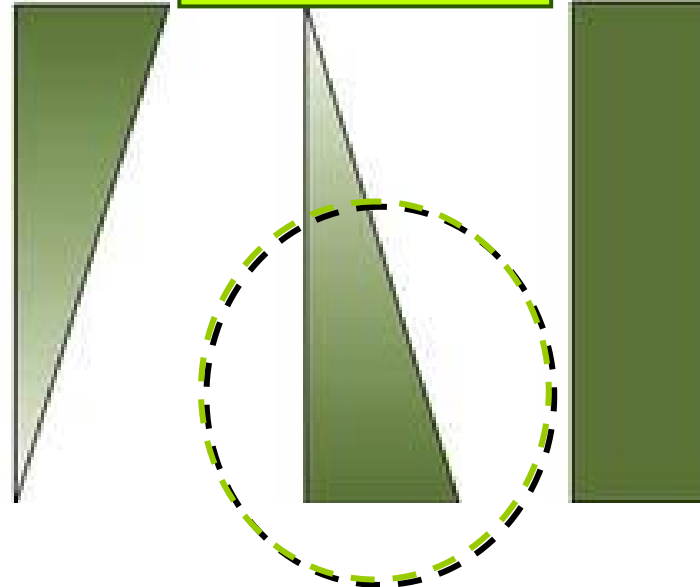


CRIPTA

cotransporte Na^+ -nutriente
Intercambio apical Na^+ - H^+

Canal de cloro
CFTR

Bomba de Na^+
Intercambiador HCO_3^- - Cl^- ,
Intercambiador basolateral Na^+ -



Memb. apicales enterocitos
Criptas Lieberkühn



Yeyuno
Ileon-colon

LUZ

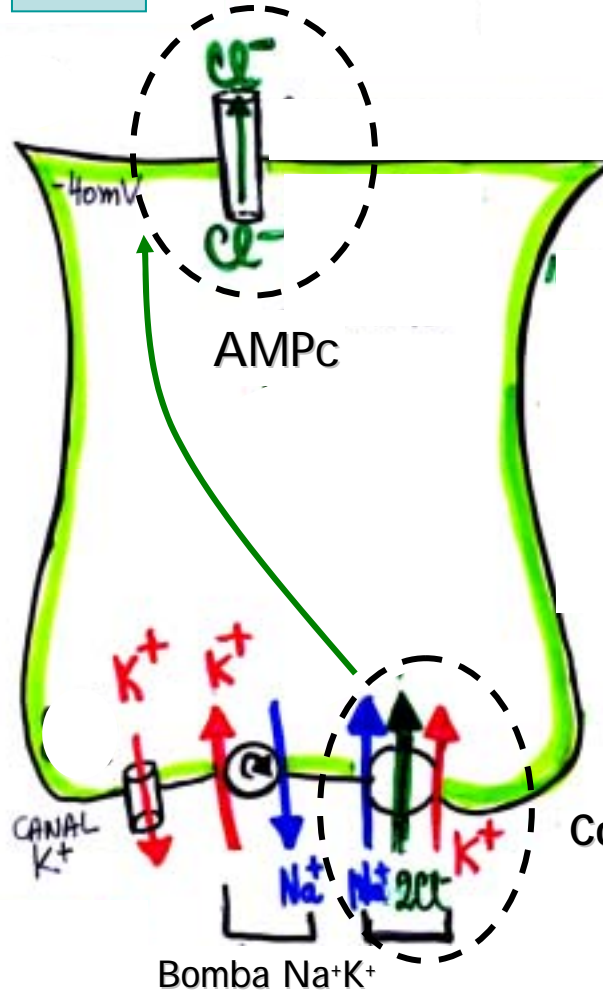
II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro

Secreción Activa
Transcelular
de Cloro

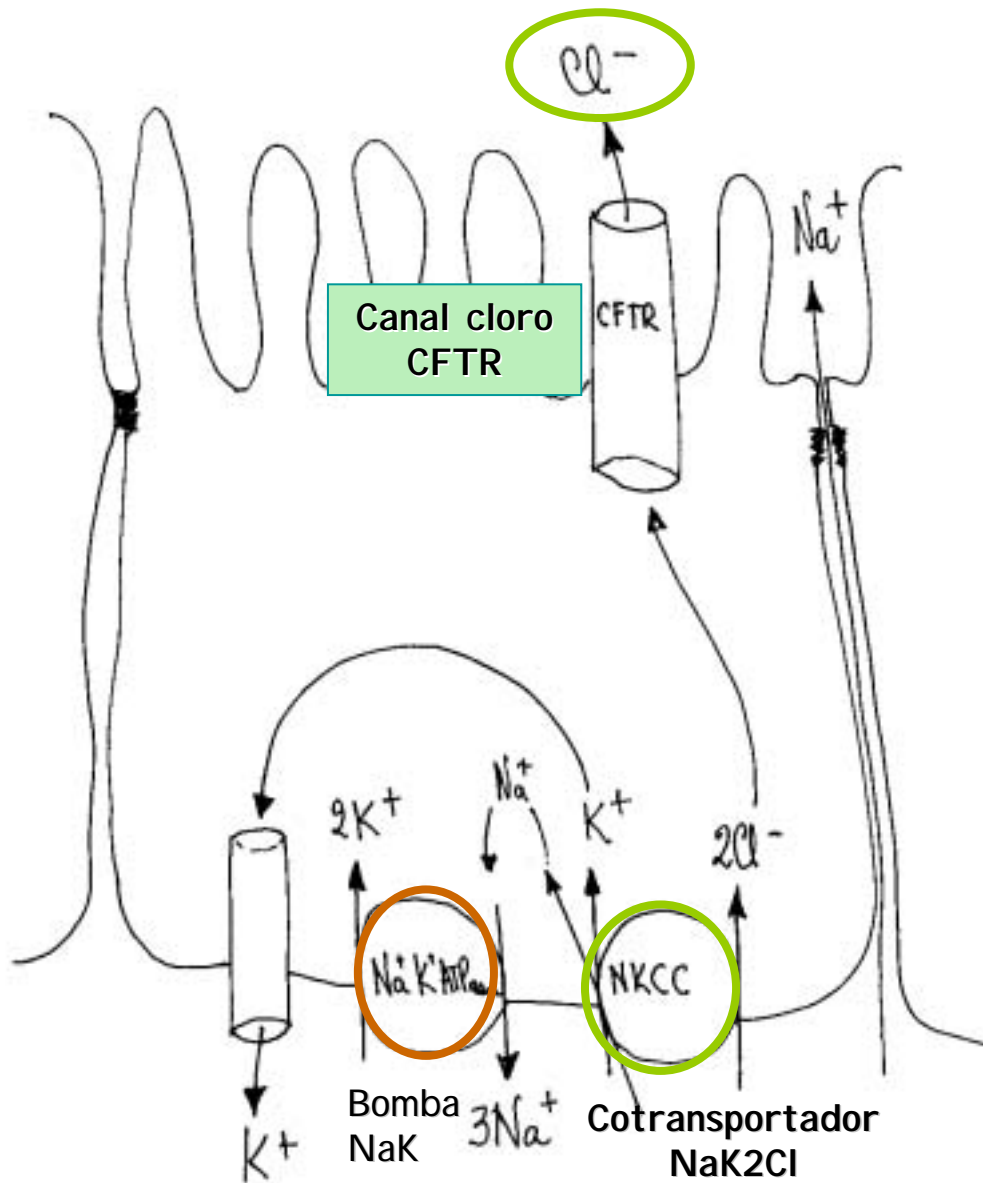
Canal de Cloro
(CFTR)

Cystic
Fibrosis
Transmembrane
Regulator



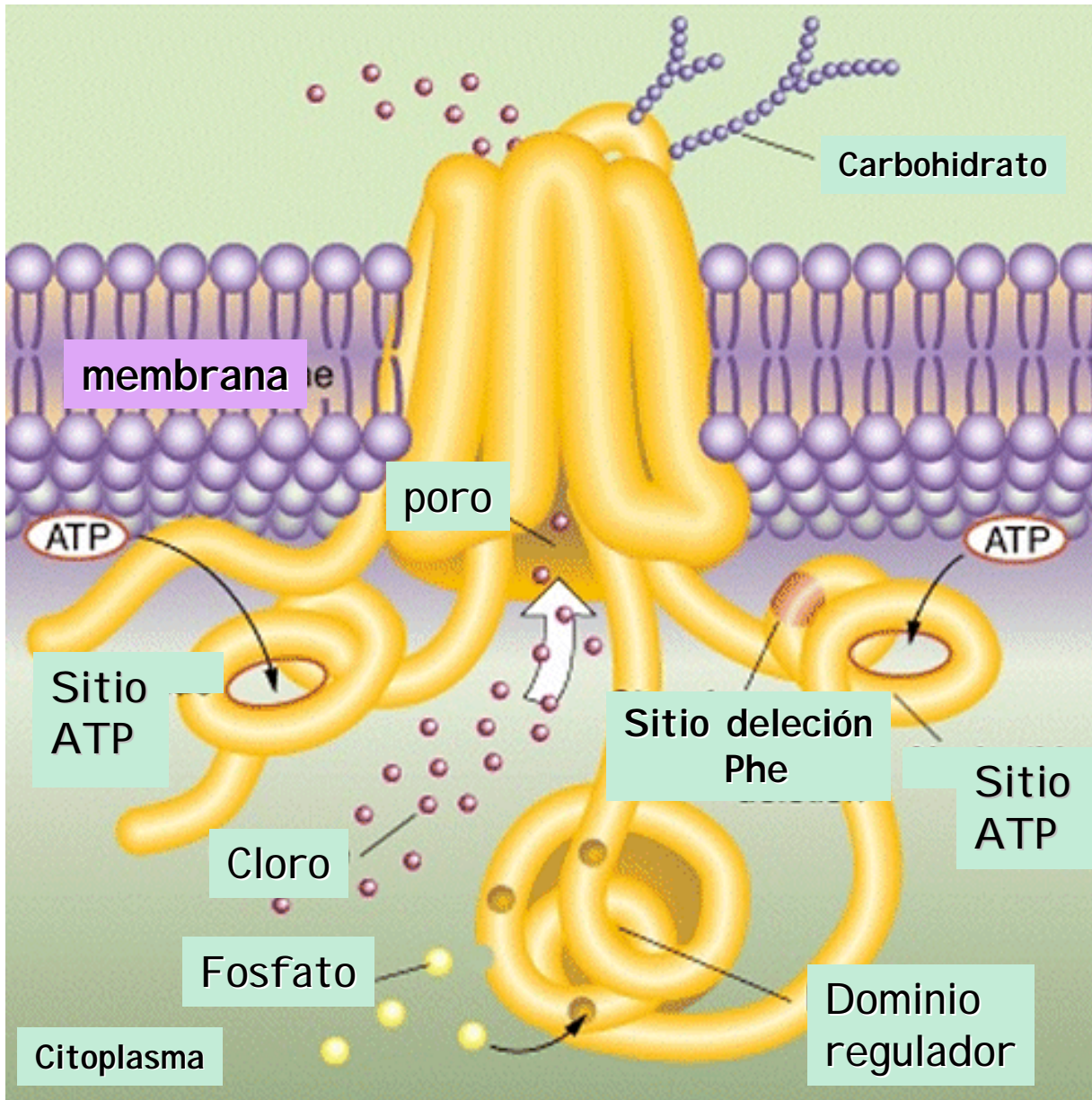
Cotransportador
 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$
(NKCLC1)

SANGRE



1. Cloro

Secreción Activa Transcelular de Cloro



Canal de Cloro CFTR

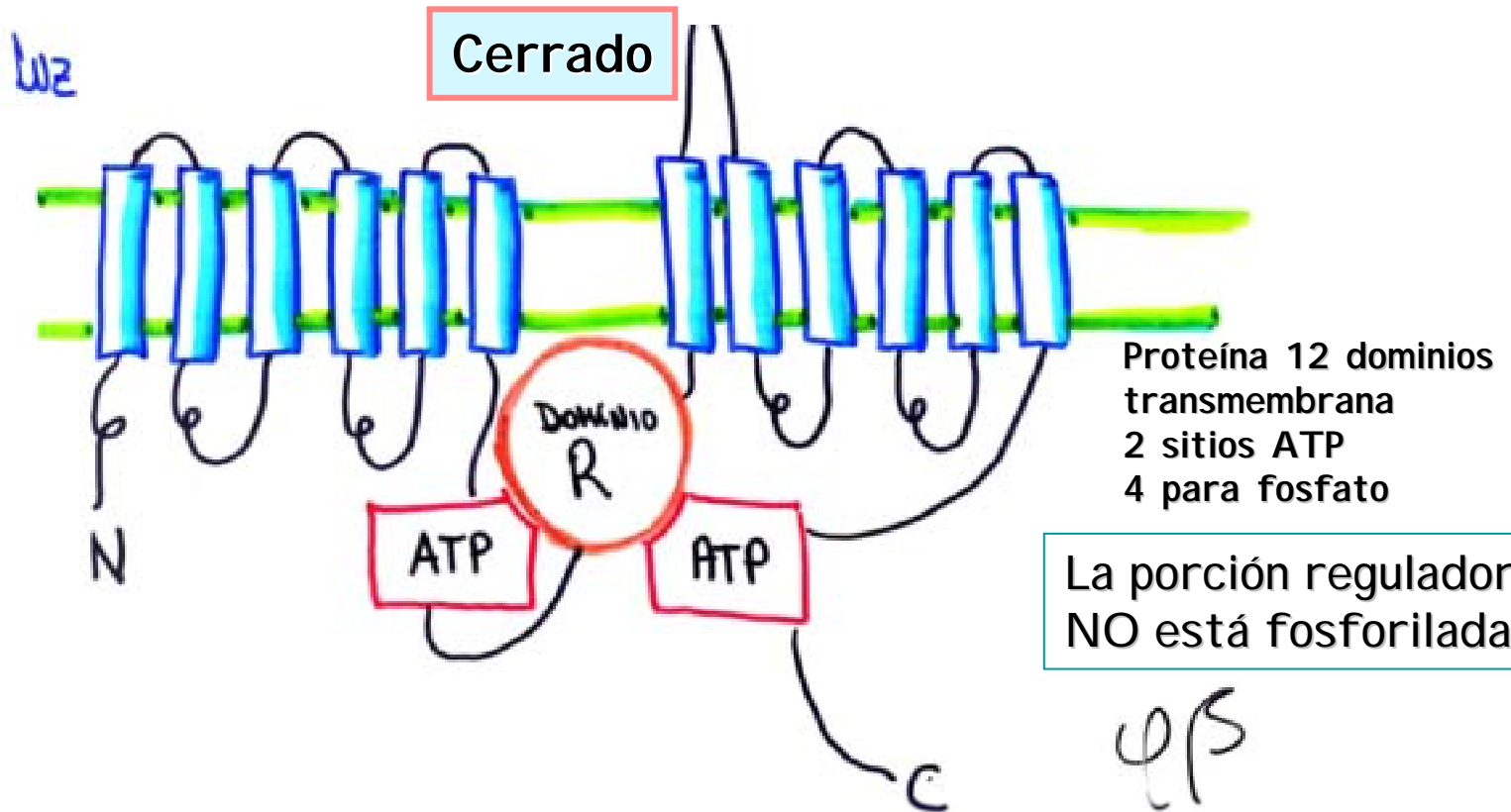
Superfamilia
transportadores
Proteína ABC

Regulador conductancia
transmembrana de
Fibrosis Quística (CFTR)

Fibrosis Quística
Mutación del brazo
largo cromosoma 7
Gen del canal de Cl-

1. Cloro

Canal de Cloro CFTR



La porción reguladora
NO está fosforilada



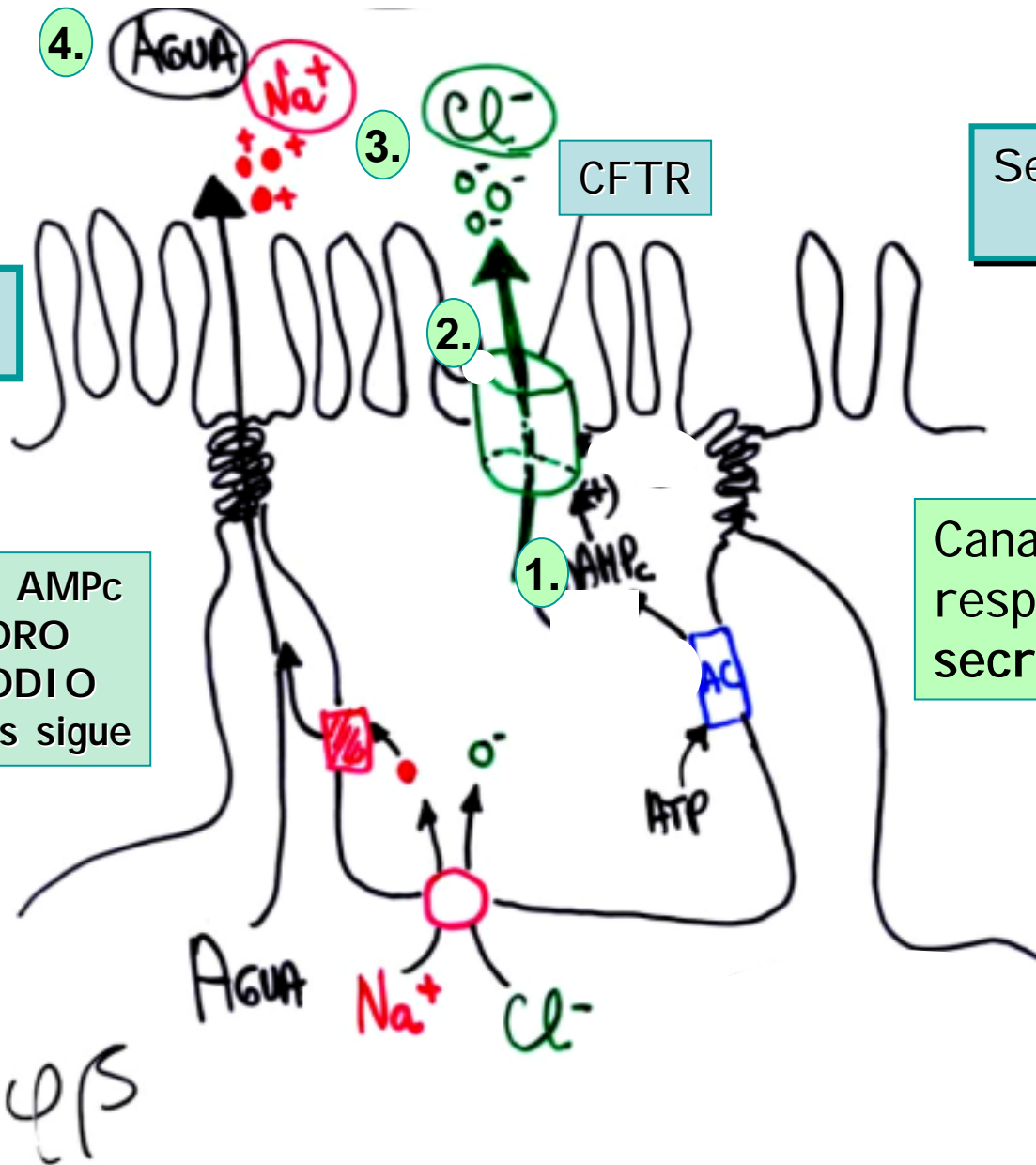
1. Cloro

Secuencia activación Canal de Cloro

Canal de CLORO responsable de la secreción de agua!

Yeyuno, ileon, colon

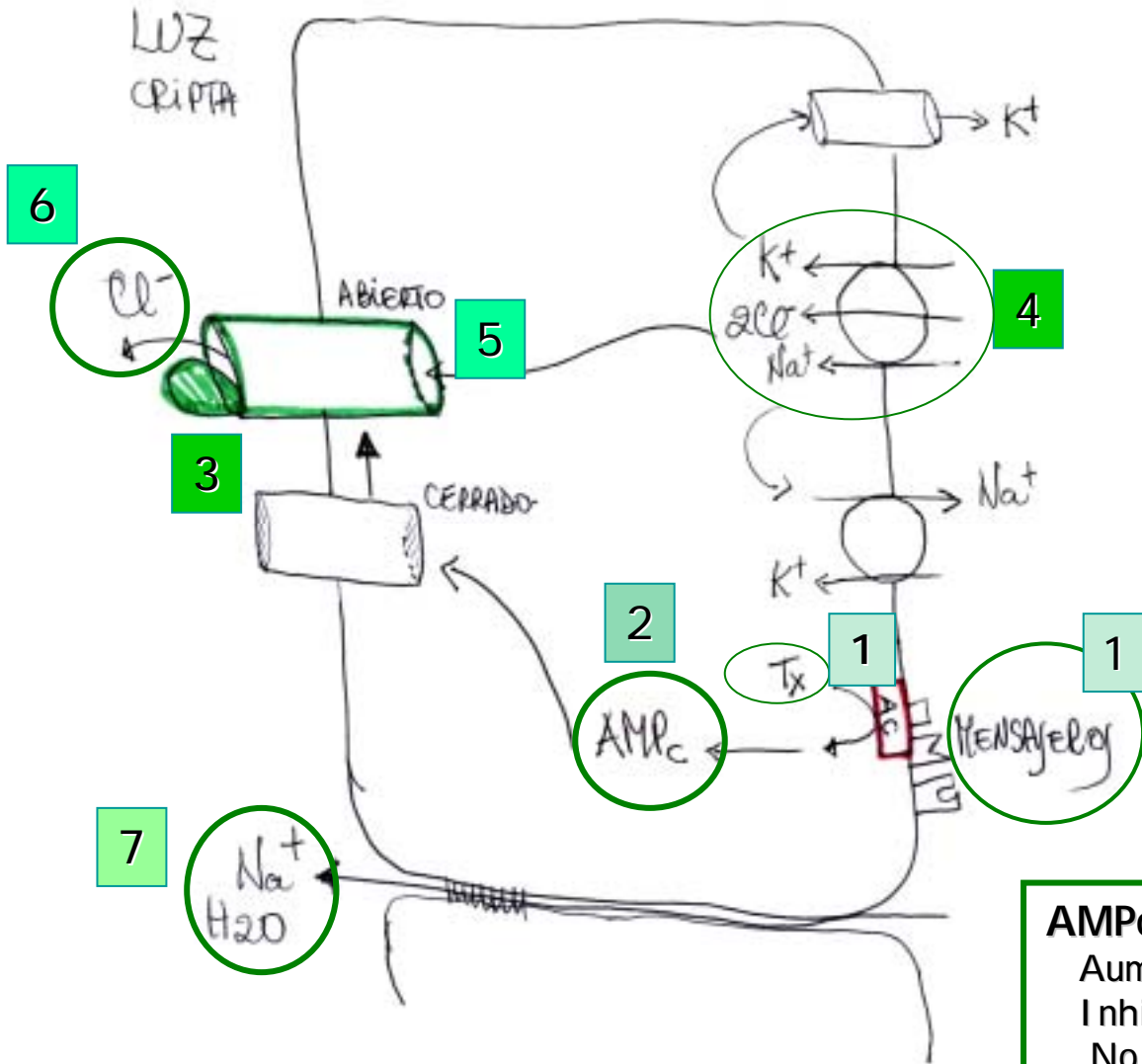
- Aumenta AMPc
- Sale CLORO
- Sigue SODIO
- AGUA les sigue





1. Cloro Secreción

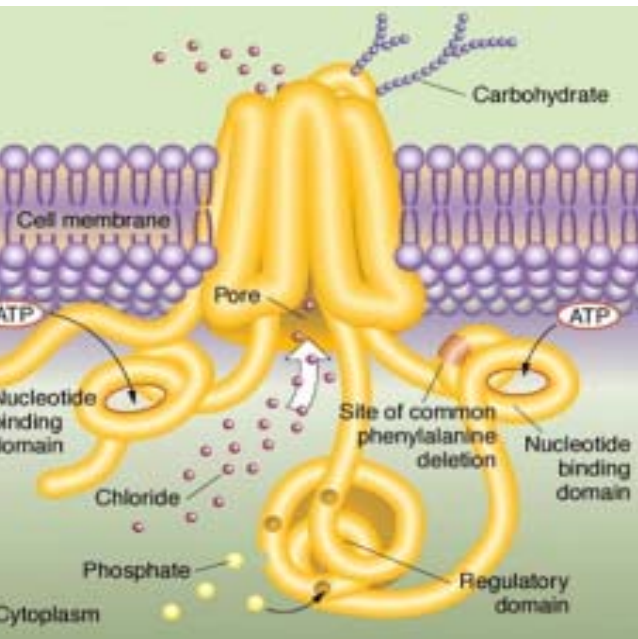
Secuencia activación Canal de Cloro



AMP_c:
Aumenta secreción Cl⁻
Inhibe Abs. Na⁺Cl⁻
No afecta Abs. Na⁺-nutrientes



Secuencia activación Canal de Cloro



1. Diferentes mensajeros y toxinas activan AC
2. La AC convierte ATP en **AMPc**
3. El aumento de **AMPc** activa PKA
4. PKA **fosforila** sitios en el dominio regulador
5. La proteína cambia de conformación
6. Se **ABRE** el canal apical de cloro

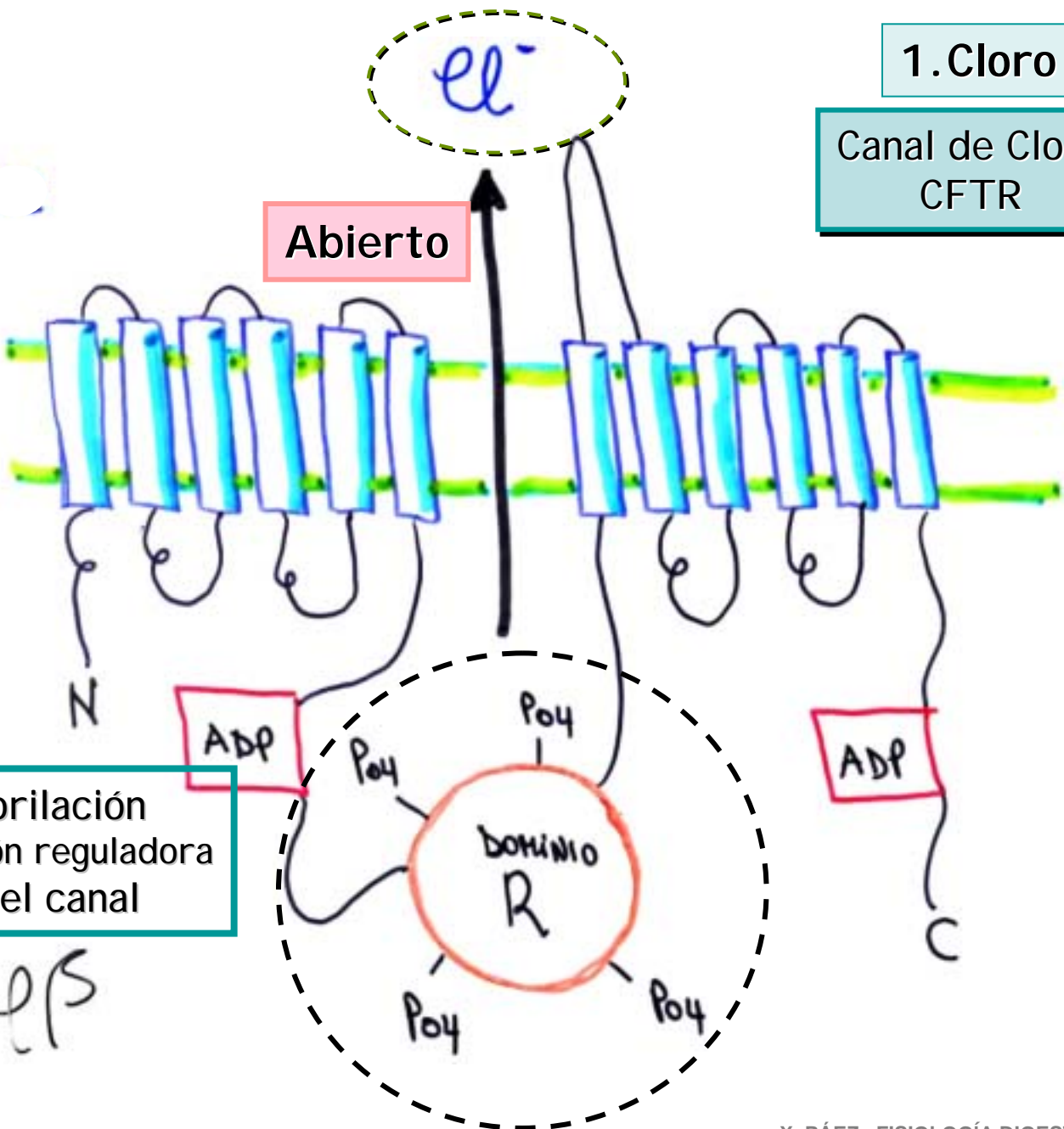
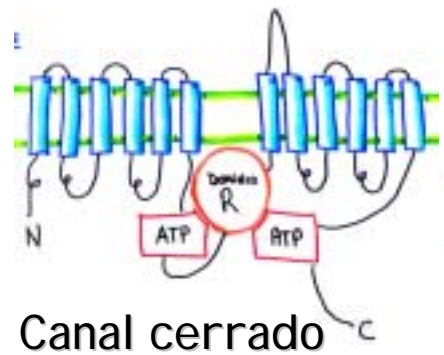
1. Cloro

Canal de Cloro
CFTR

Abierto

Fosforilación
porción reguladora
abre el canal

eps

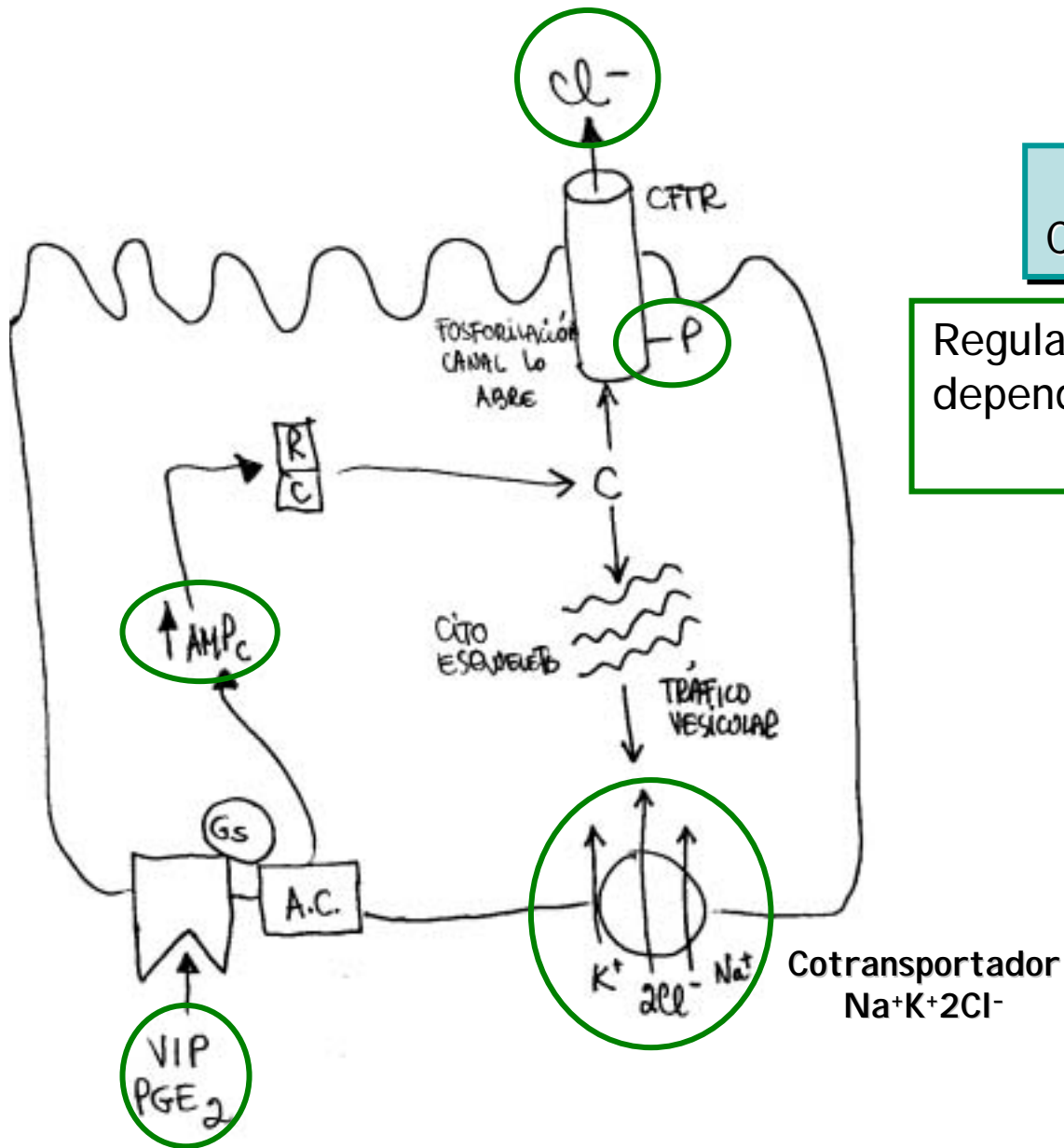


1. Cloro

Regulación
Canal de Cloro

Canal de Cloro Regulado
por muchos agentes

PKs
PGs
Péptidos
Toxinas bacterianas



1. Cloro

Regulación Canal de Cloro

Regulación por agonistas dependientes de AMP_c:
VIP y PGE



INTERSTICIO

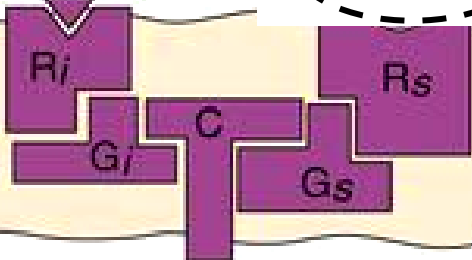
Regulación Canal de Cloro

1 agonistas

(-)
NE, SIH

(+)
VIP, PG

2 eventos membrana



Acción mensajeros

3 señal intracelular

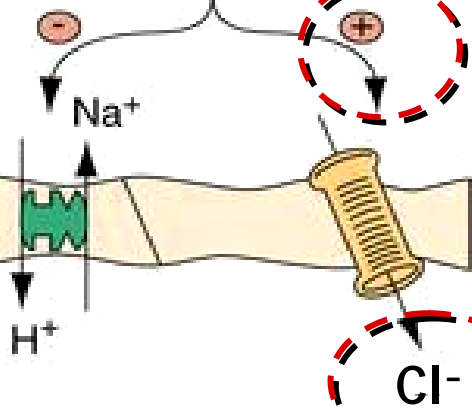
ATP

AMPC

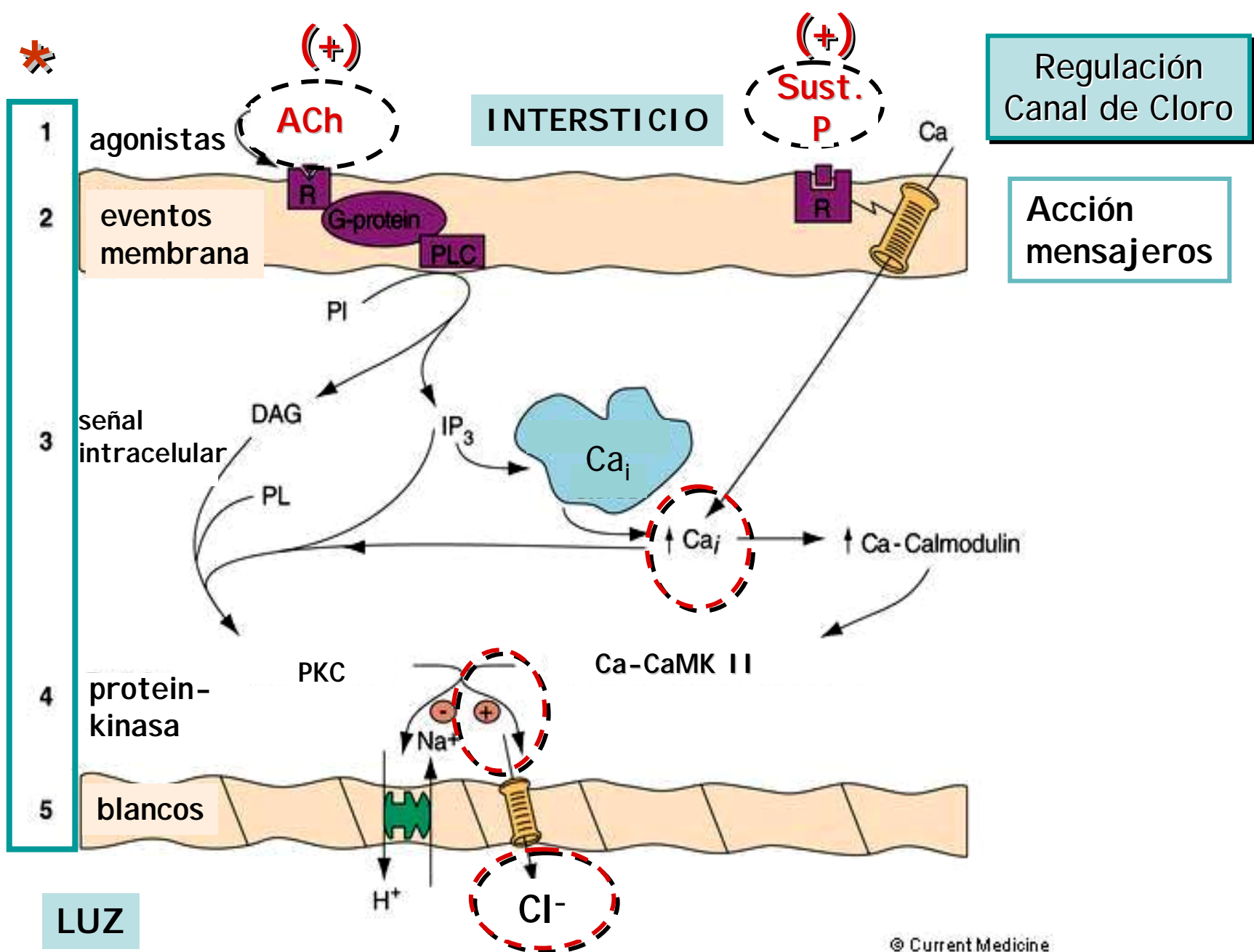
4 proteinkinasa

PKA

5 blanco



LUZ

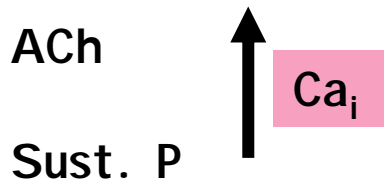
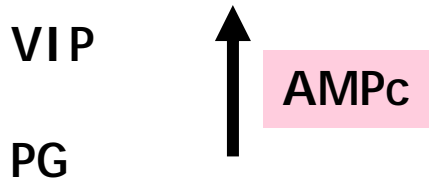




Regulación Canal de Cloro

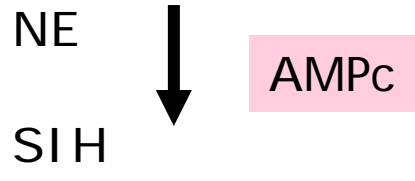
Acción mensajeros

AUMENTAN SECRECIÓN



GUANILINA (c. Paneth)
"mimetismo molecular"

INHIBEN SECRECIÓN





Muchos agentes:

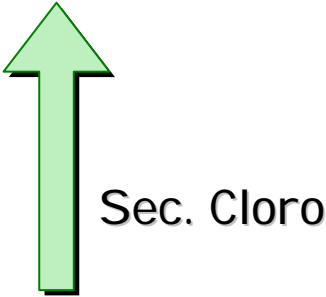
- Péptidos, PGs
- Nucleótidos cíclicos
- Mediadores inmunes e inflamatorios

VIP, PG: AMPc,
Guanilina: GMPc

+

ACh: Ca⁺⁺
Sust. P: Ca⁺⁺
5-HT: Ca⁺⁺
Ac. Biliares: Ca⁺⁺

Regulación
Secreción Cl⁻



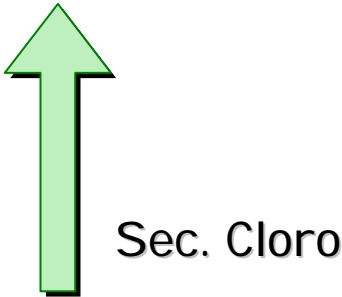
Toxinas bacterianas



Tx *V. cholerae*: AMPc

Tx *E. coli*: GMPc
"Mimetismo molecular"

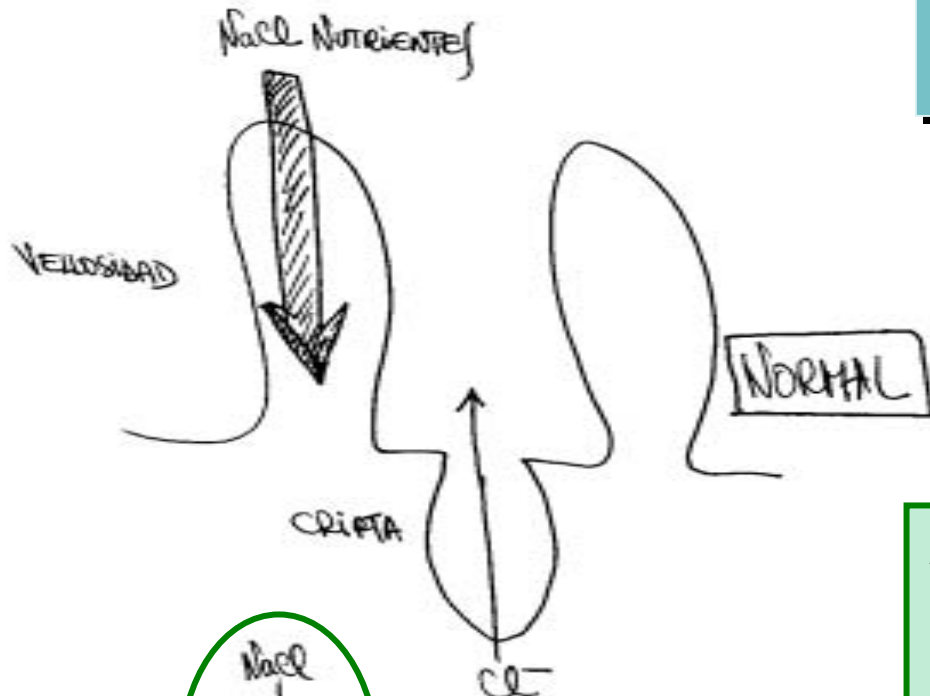
Tx *C. difficile*: Ca⁺⁺



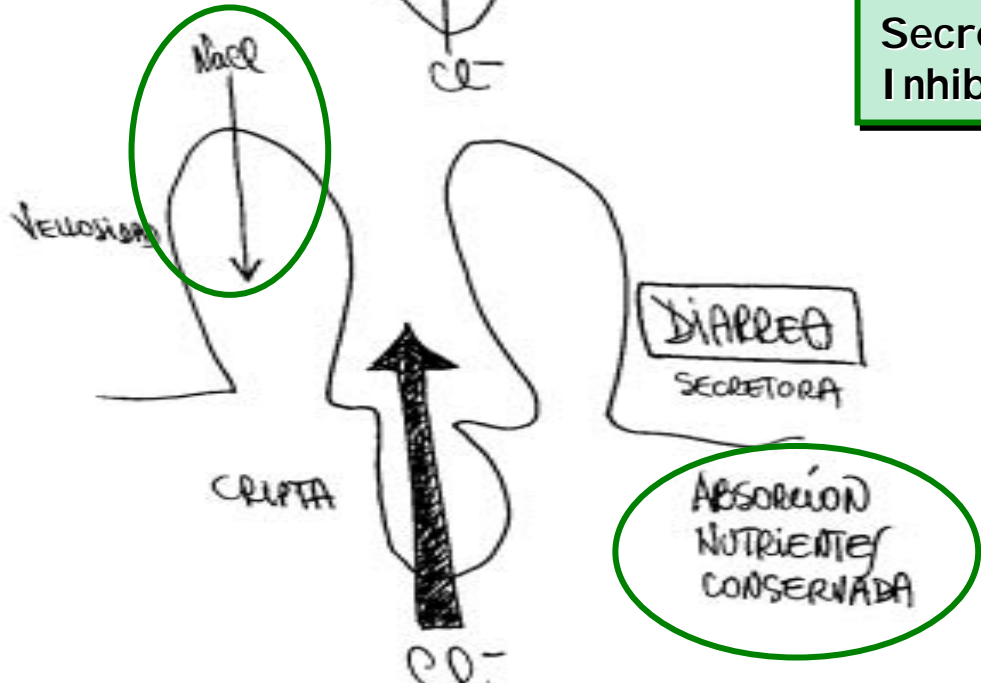


II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro



Aumento de AMPc
Secreción cloro
Inhibición abs NaCl

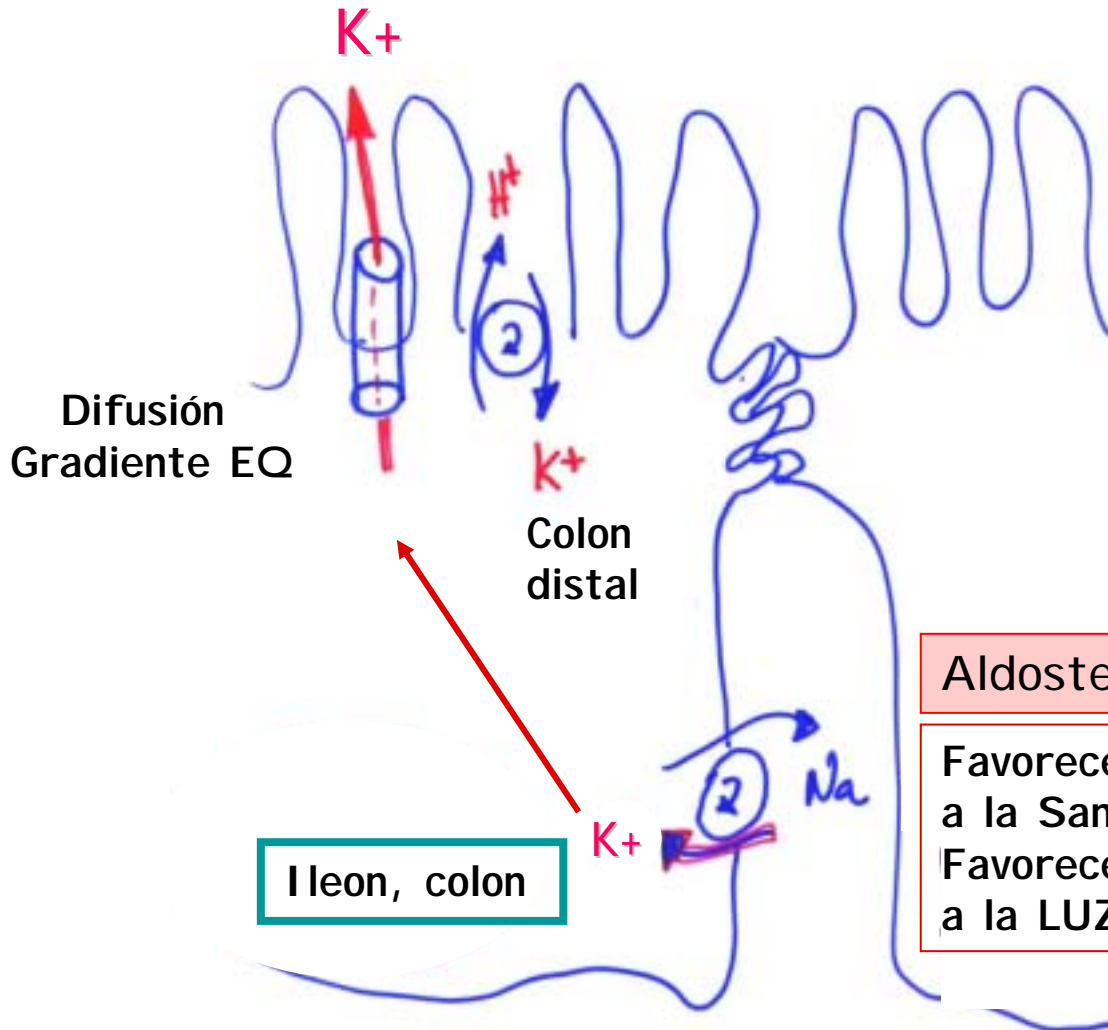




II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

2. Potasio

Absorción-secretión K^+
NO es determinante en
Transporte de agua

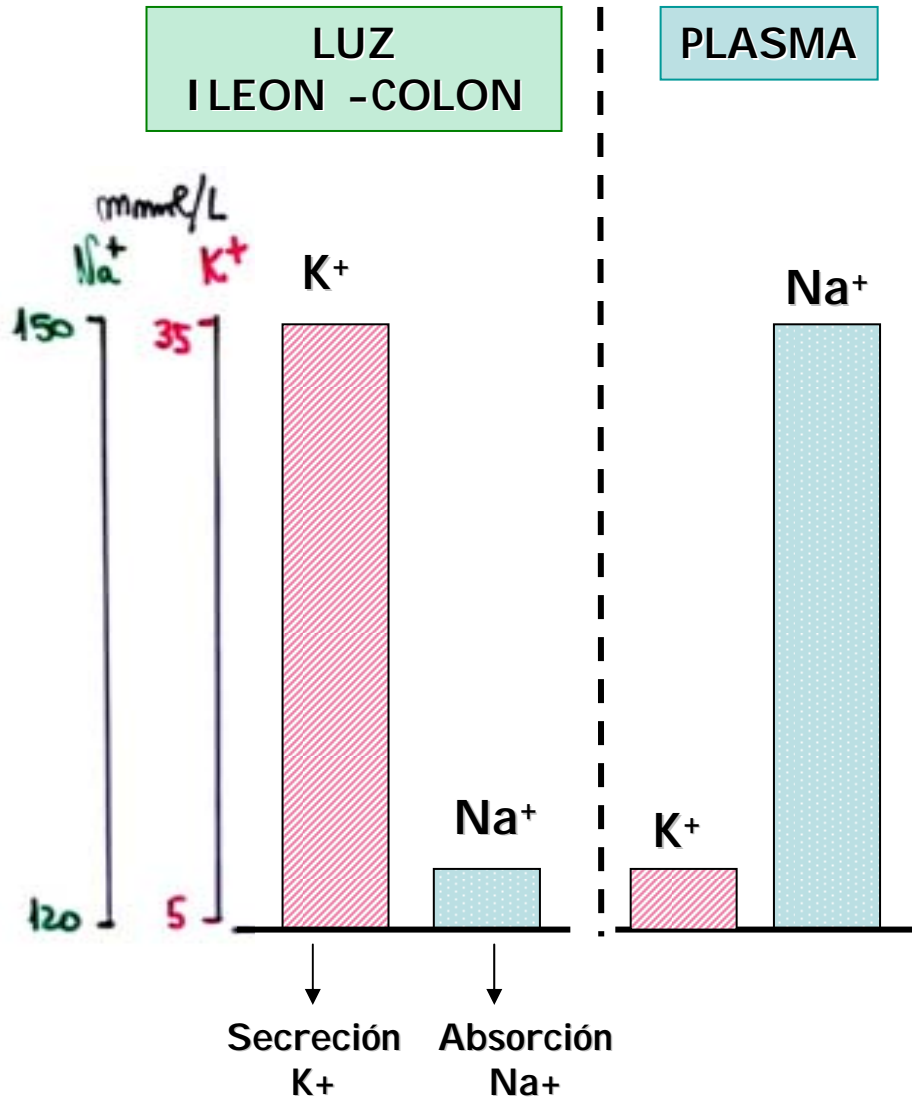


Aldosterona

Favorece Abs. Na^+
a la Sangre
Favorece pérdida K^+
a la LUZ

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

2. Potasio

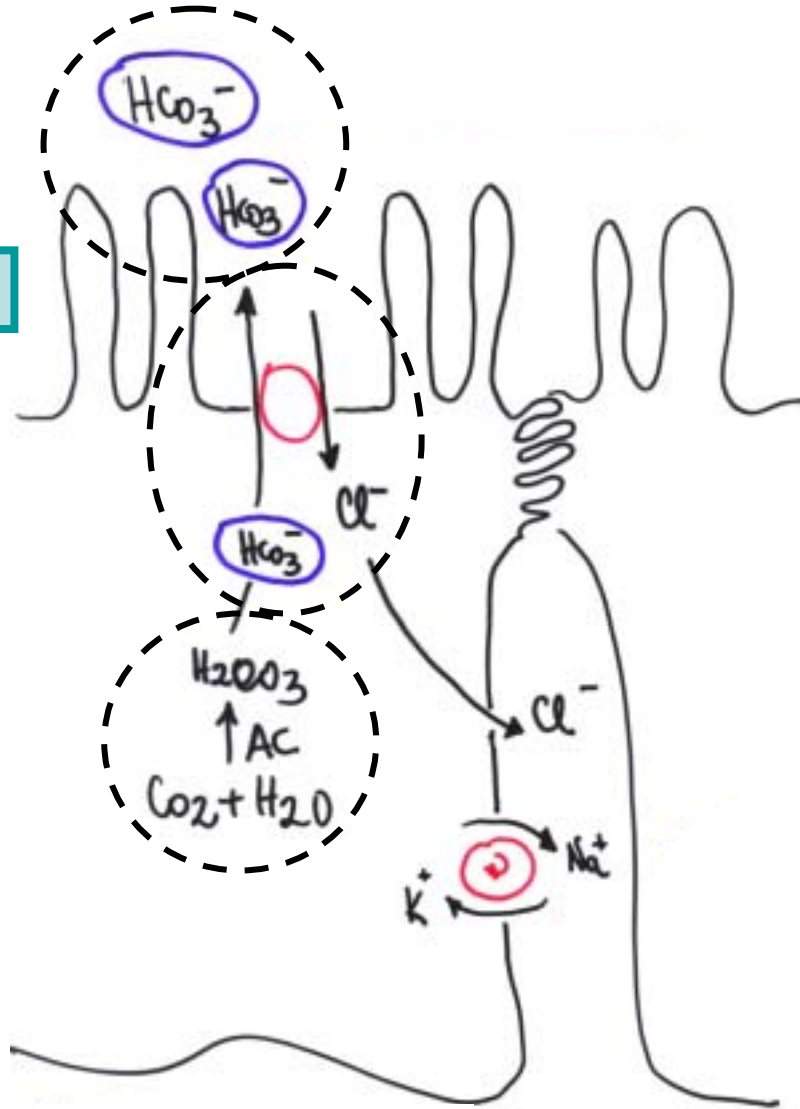


Na⁺ y K⁺ en la luz están a la inversa que en plasma

Pero se mantiene la Isoosmolaridad!



Ileon, colon



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

3. Bicarbonato

Neutraliza acidez producida por bacterias

ops

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

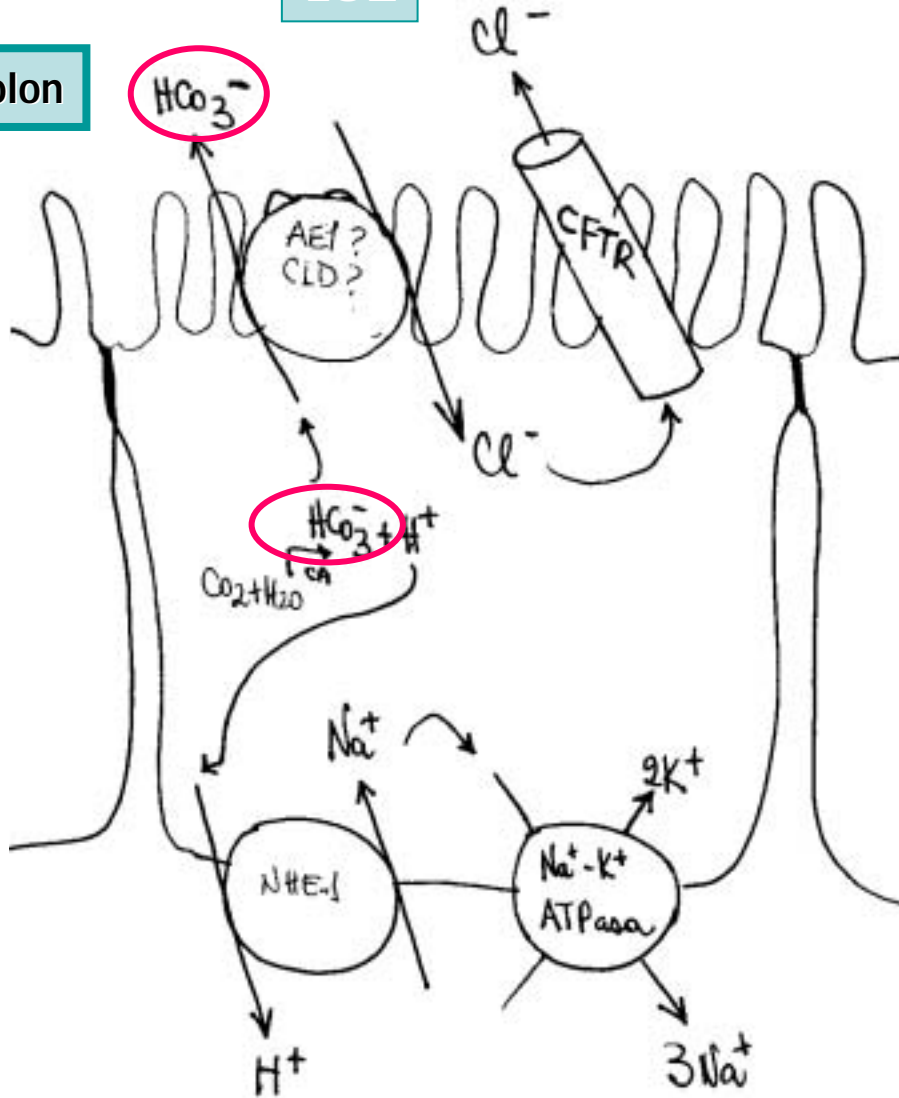
3. Bicarbonato

Intercambiador apical
 $\text{HCO}_3^- \text{ Cl}^-$

Intercambiador basal
 $\text{Na}^+ \text{ H}^+ 1$

Ileon, colon

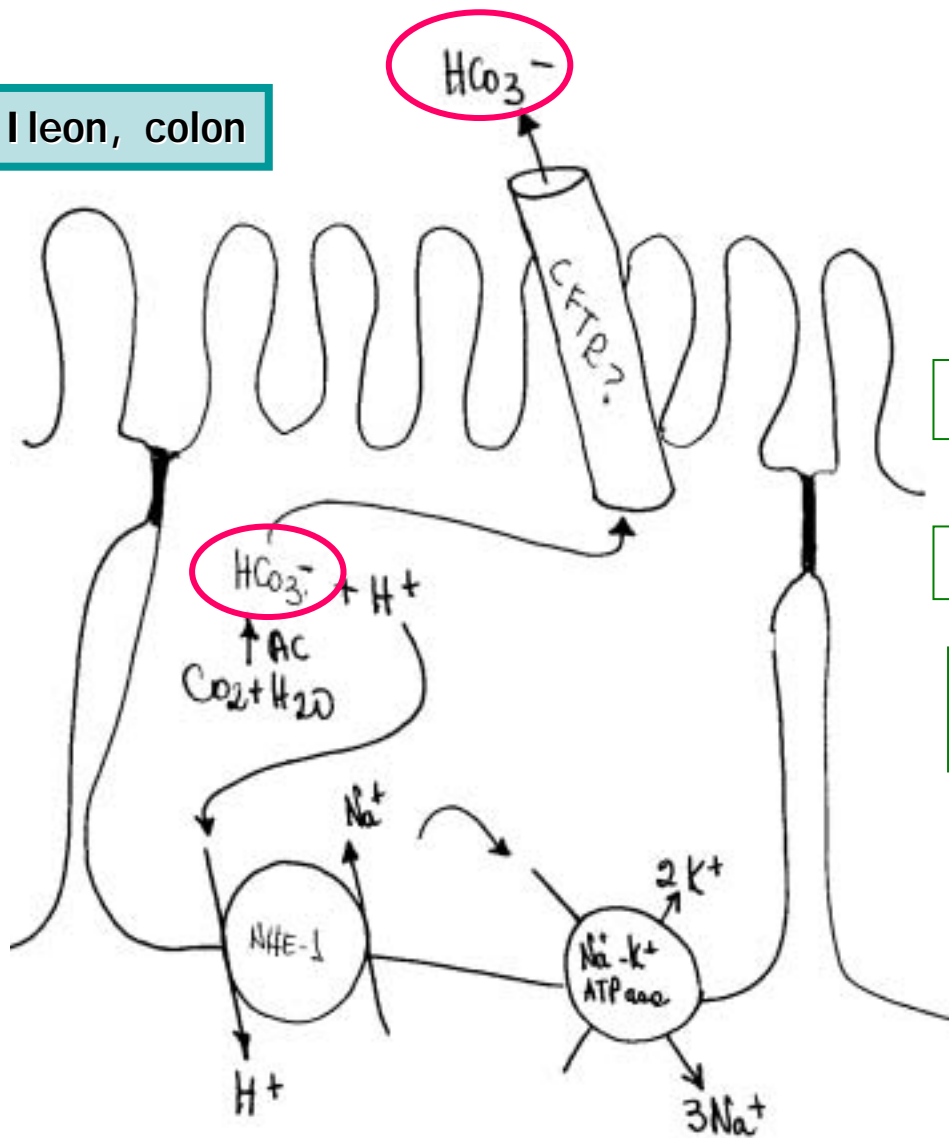
LUZ



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

3. Bicarbonato

Ileon, colon



Estímulo: pH ácido

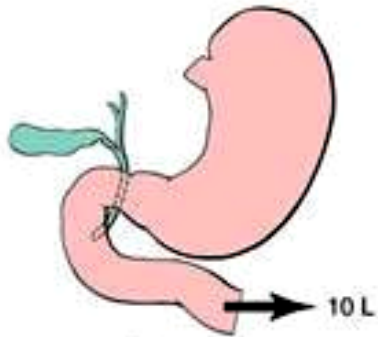
CFTR apical sale HCO_3^-

Intercambiador basal $\text{Na}^+ \text{H}^+$

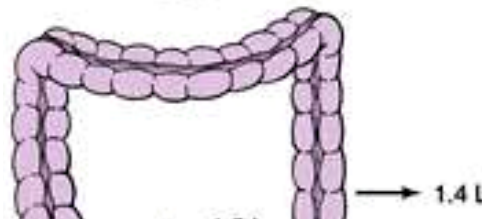
II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro
2. Potasio
3. Bicarbonato
- 4. **Diarrea Secretora**
5. Diarrea Inflamatoria
6. Tratamiento diarrea secretora
7. Fibrosis Quística

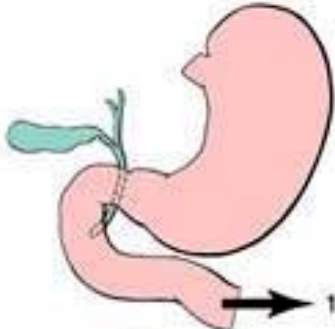
Diarrea



NORMAL

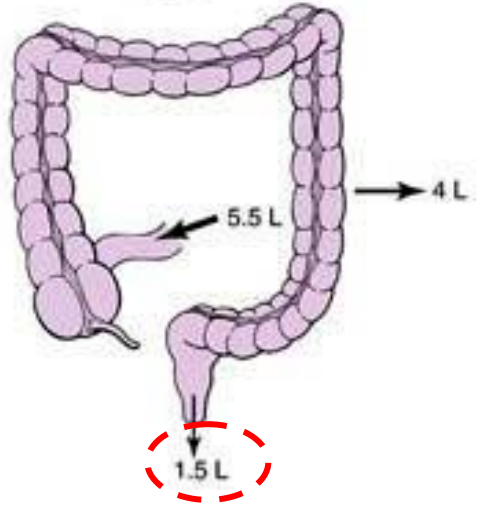
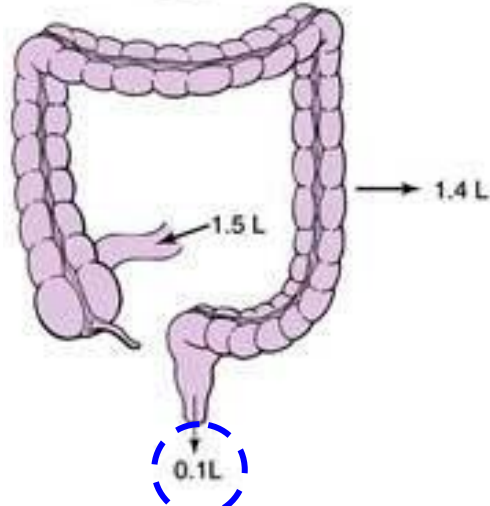
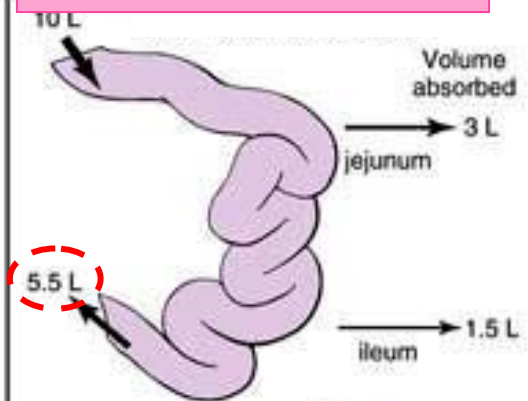
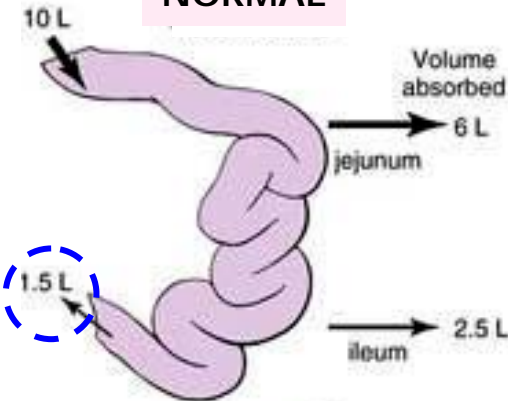


Diarrea

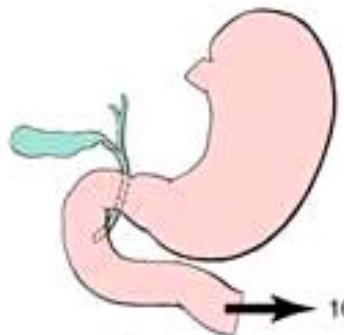


NORMAL

Disfunción INTESTINO

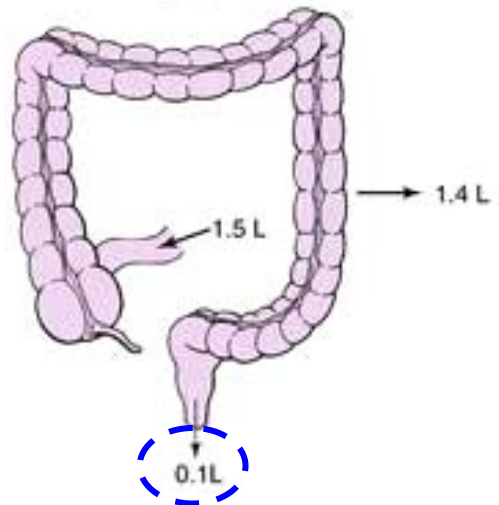
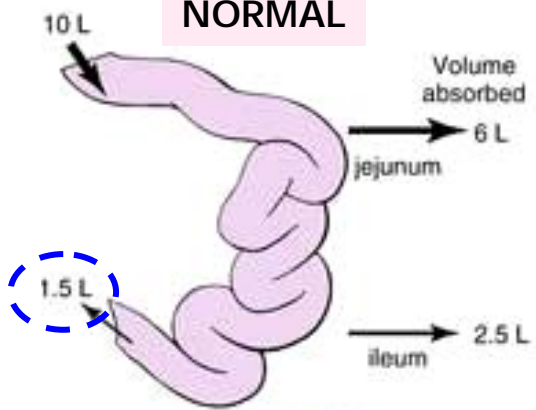


Diarrea

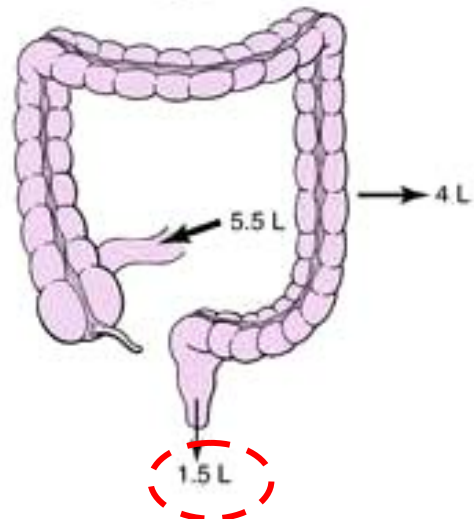
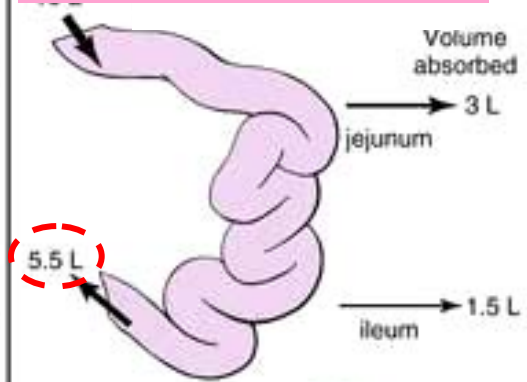


10 L

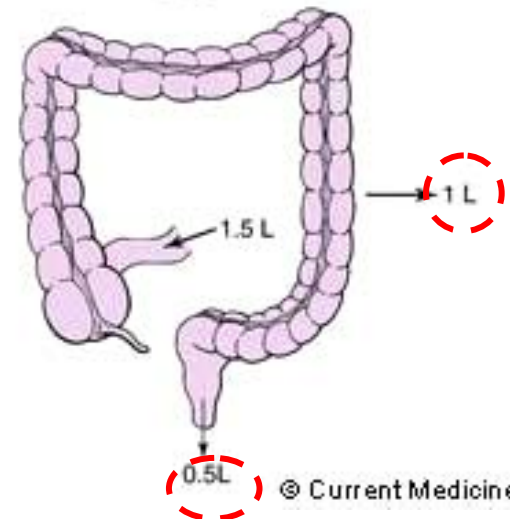
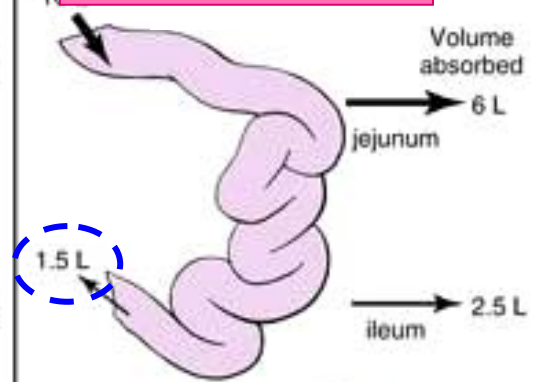
NORMAL



Disfunción INTESTINO



Disfunción COLON





Diarrea secretora

Secreción excesiva de Cl^- con pérdida de líquido que excede la capacidad de absorción intestinal

Por microorganismos que activan secreción de Cl^-

Diarrea secretora

Vibrio cholerae

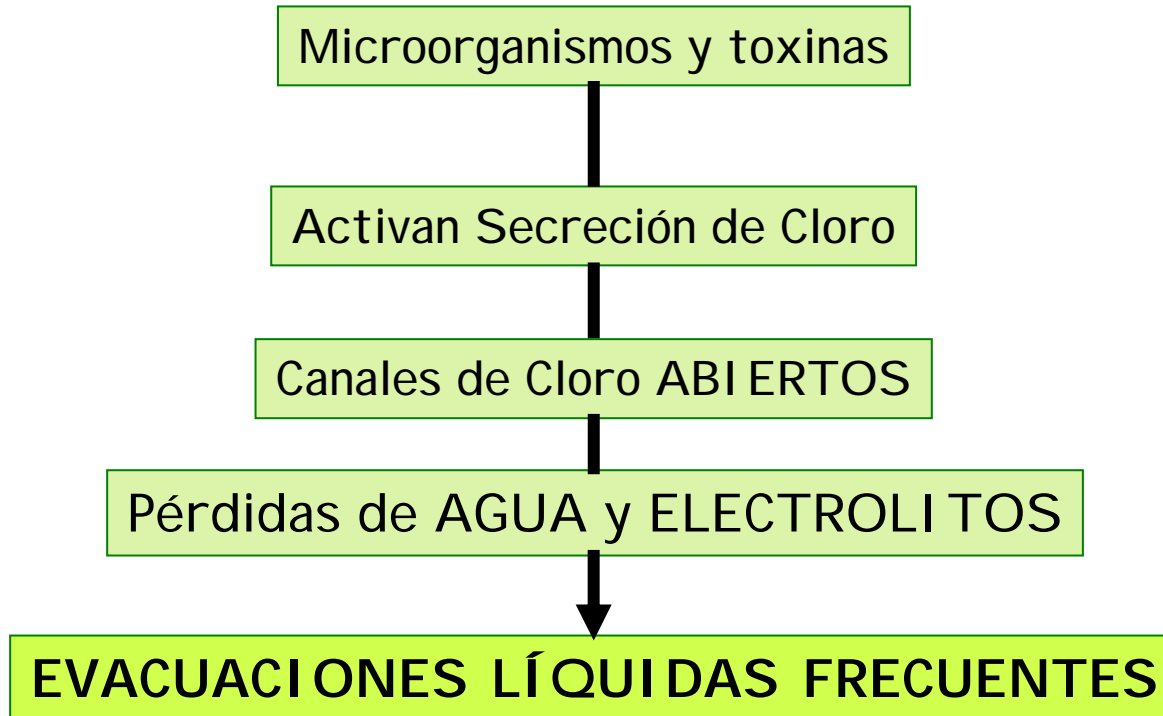
Escherichia coli

Clostridium difficile

Rotavirus



¿ QUÉ ocurre en la DIARREA SECRETORA?





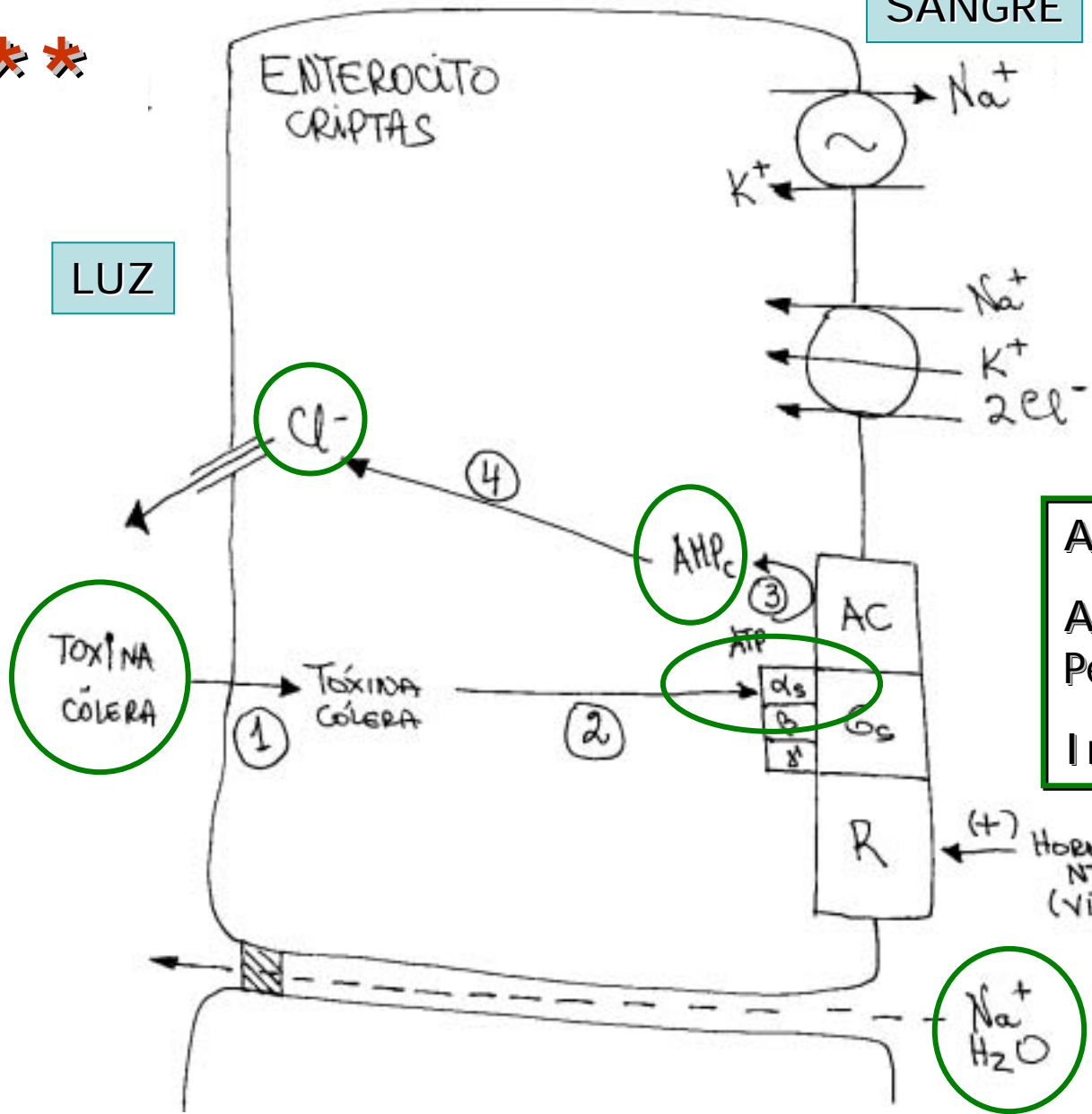
SANGRE

Diarrea

V. cholerae



LUZ



AMPC:
Aumenta secreción Cl-
Pérdida Na+, H₂O
Inhibe abs. Na⁺Cl⁻

Na⁺
H₂O



Toxina cólera

Cataliza transferencia de ribosa de ADP
a la subunidad α de PGs

Inhibe la actividad GTPasa de la subunidad α

PGs activada persistentemente

Aumento AMPc

Activa PKA

Fosforilización Canal Cl⁻

Abre canal Cl⁻

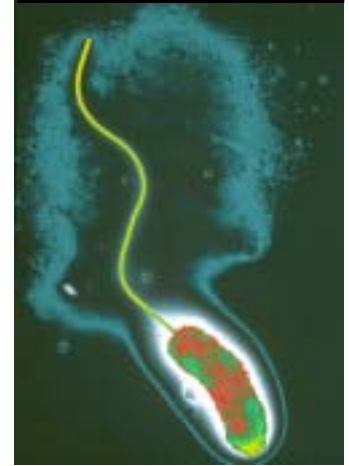
Pérdida
Cl⁻, Na⁺, H₂O

Inhibe cotransporte NaCl

NO absorbe
Na⁺
Cl⁻
H₂O

Diarrea secretora

V. cholerae

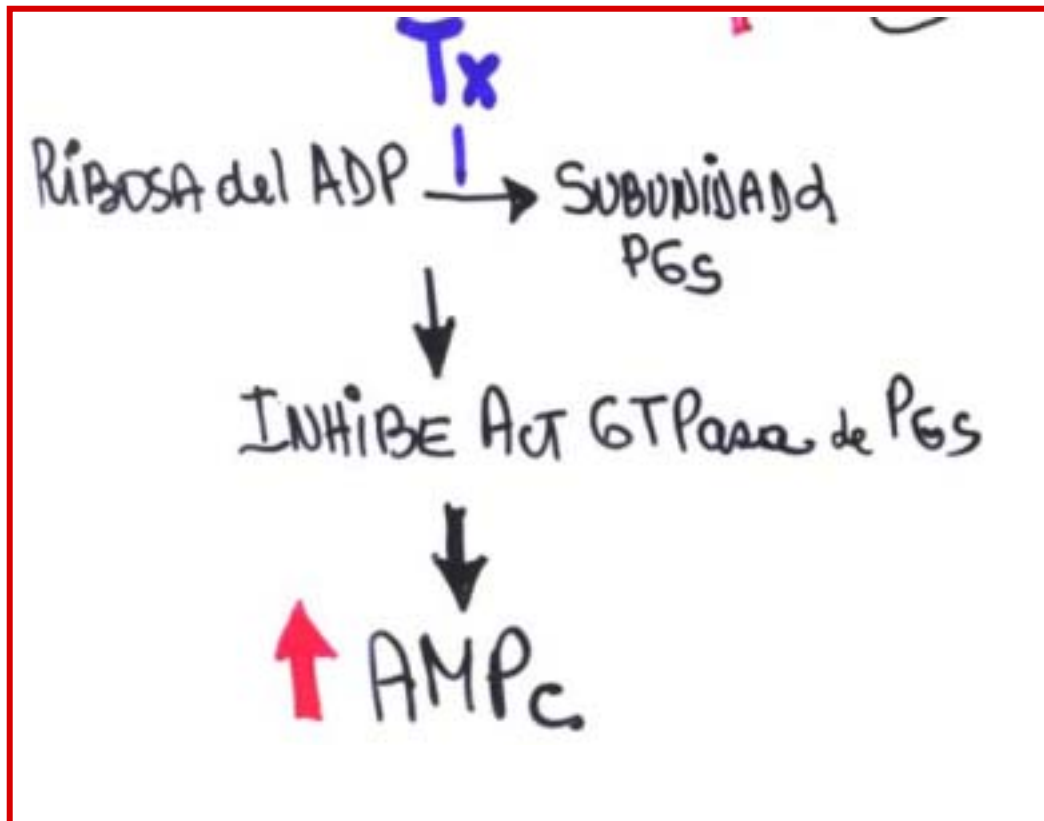




Acción Toxina *Vibrio cholerae*

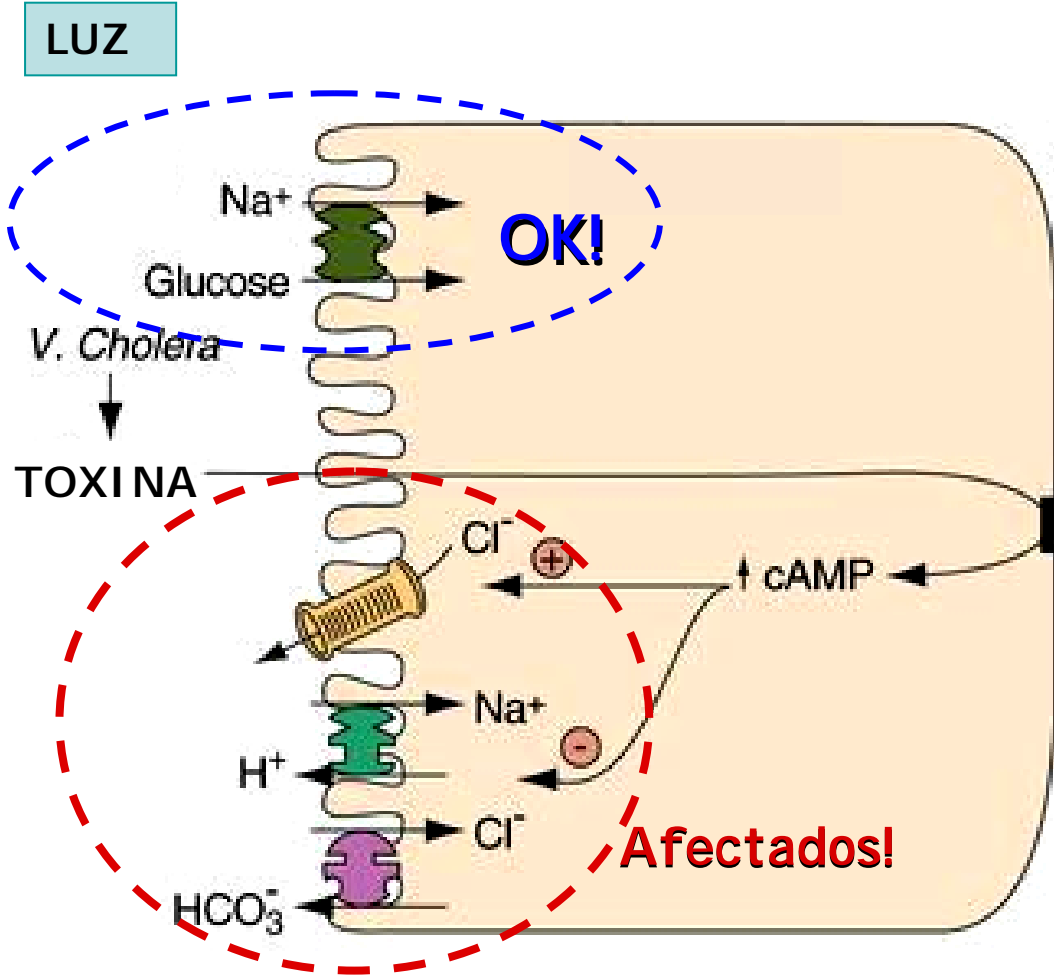


Pérdida agua
5-10 litros/día
1 litro/hora!!!!





Acción Toxina
Vibrio cholerae



AC

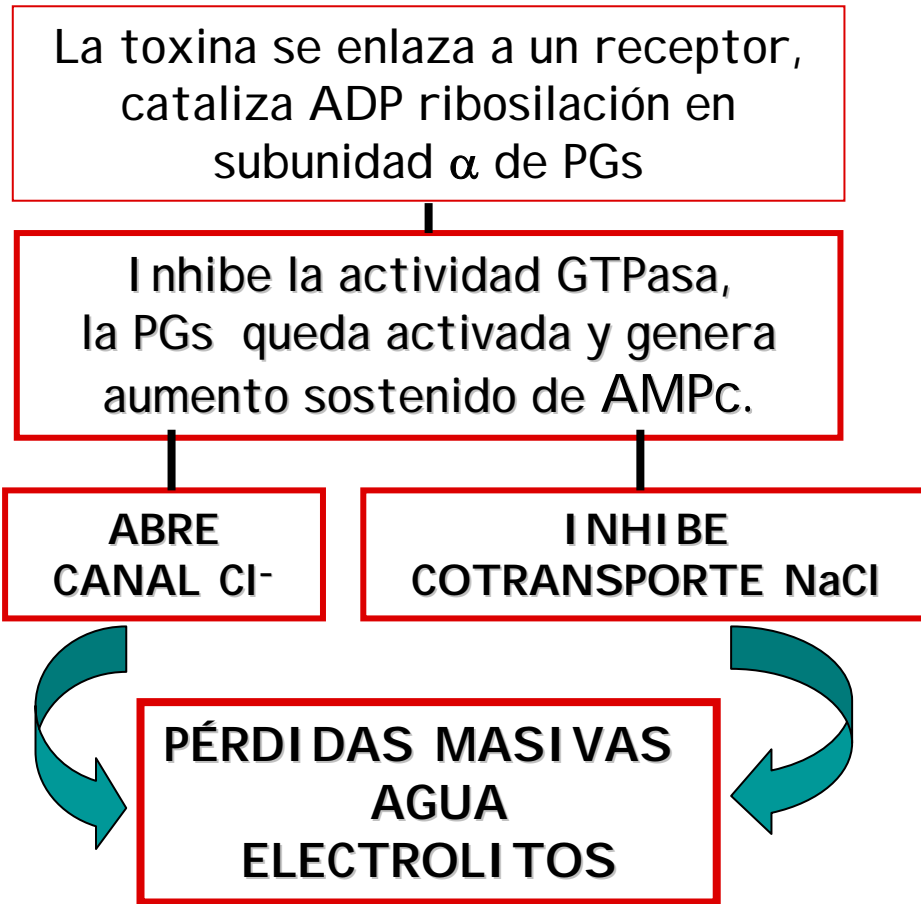
- * **Aumenta** secreción Cl^-
- * **Inhibe** absorción electroneutra NaCl

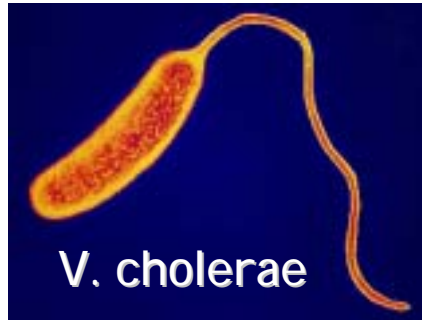
INTERSTICIO



Diarrea secretora

Acción Toxina
Vibrio cholerae





Diarrea secretora

Acción Toxina
Vibrio cholerae



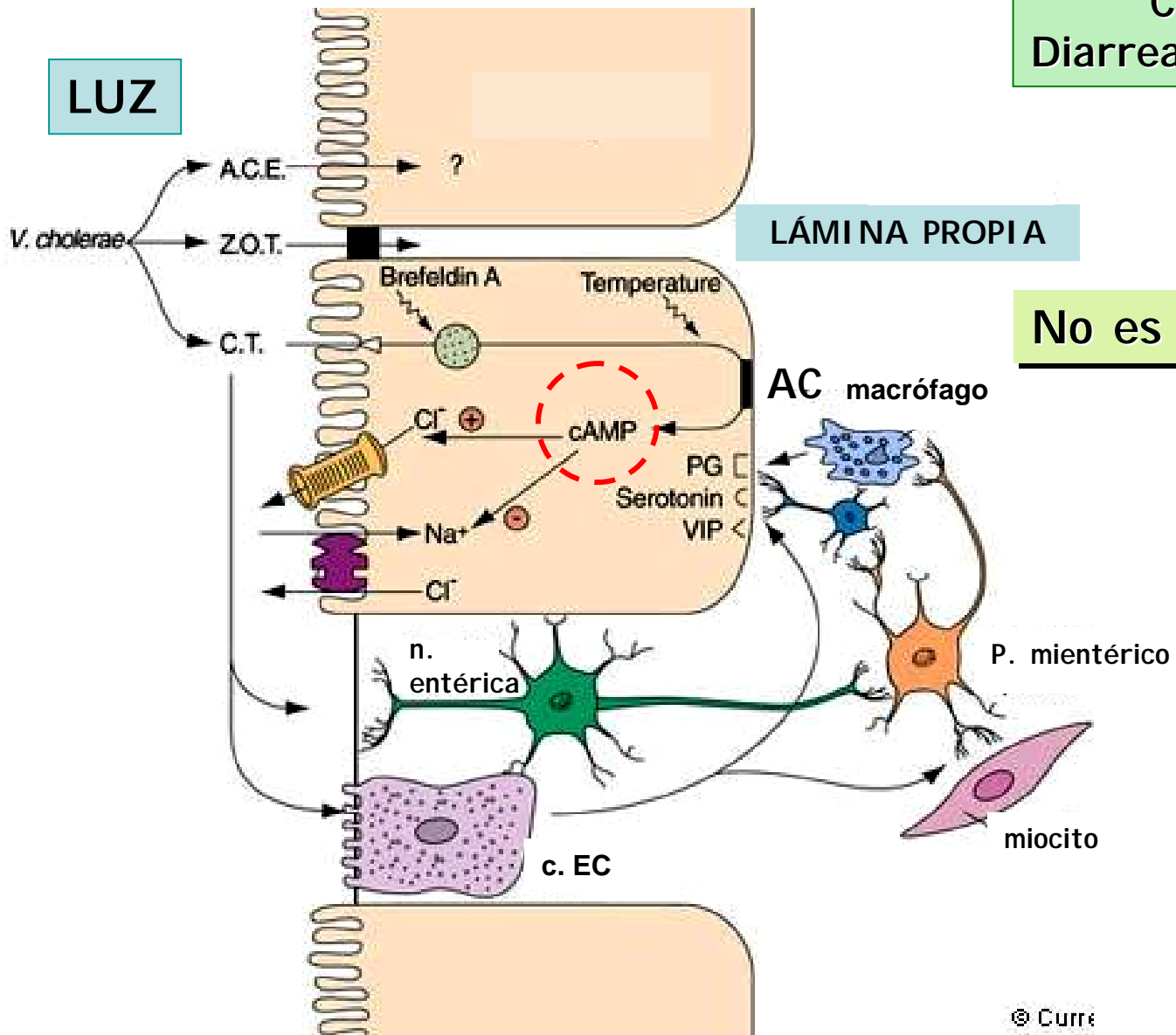
Aumenta secreción a la luz de

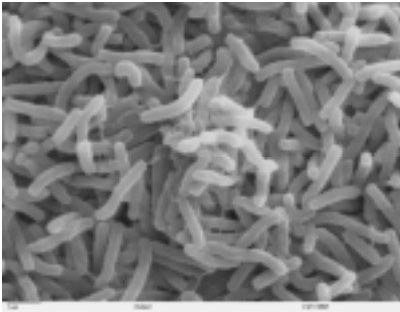
1. Cloro
2. Sodio que sigue al cloro
3. Agua que sigue al sodio y cloro



Disminuye absorción de sodio y cloro por inhibición del Cotransporte sodio-cloro

Cólera
Diarrea secretora





Diarrea secretora

Acción Toxina
Vibrio cholerae

El *Vibrio cholerae* NO infecta la mucosa!!

“Isla Patogenicidad”

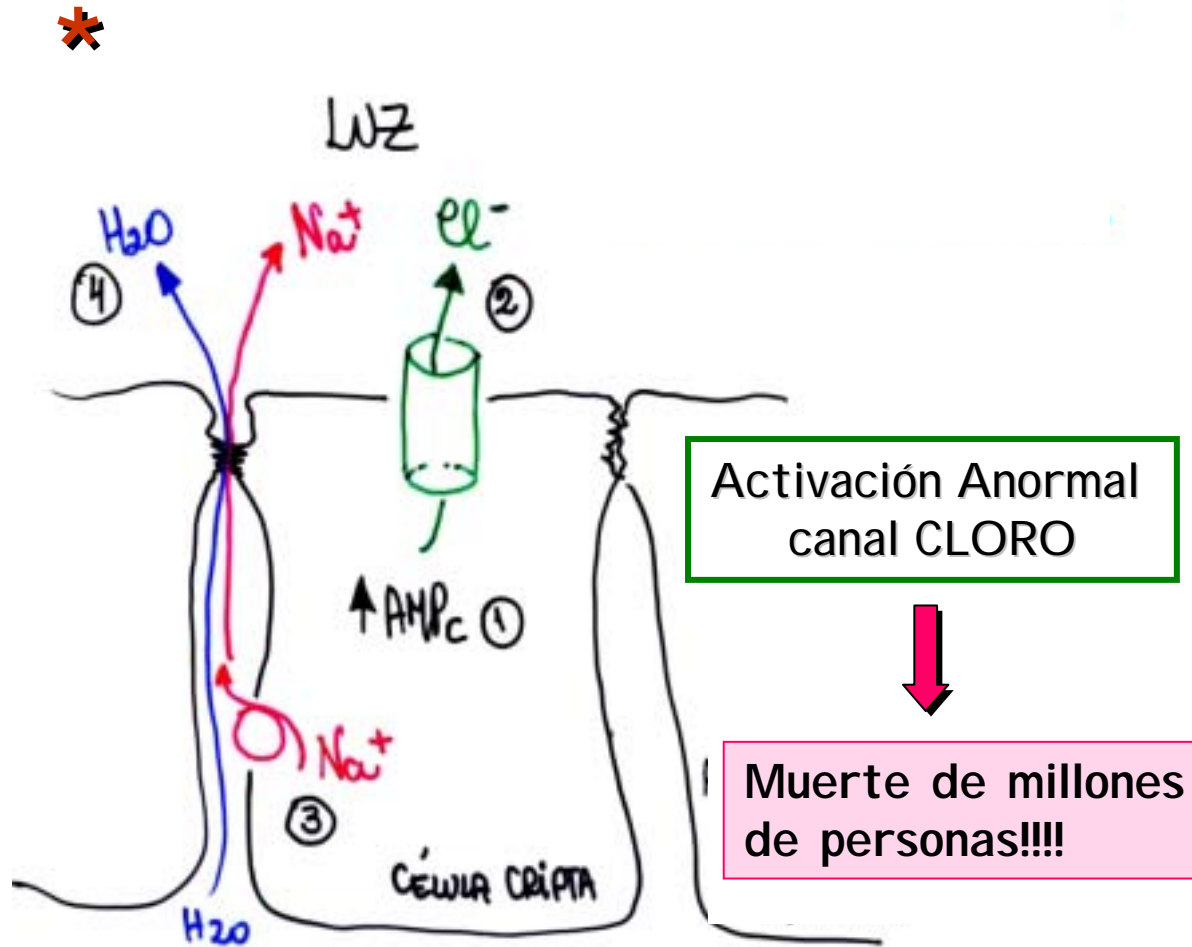
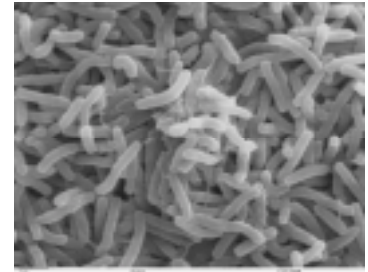
V. cholerae tiene dos bacteriófagos:

- * uno codifica la toxina !!!
- * otro codifica receptor para el primer fago!!!

La Virulencia de la bacteria depende de la interacción entre dos fagos!!

Diarrea secretora

Acción Toxina
Vibrio cholerae



Diarrea secretora

Acción Tx
bacterianas

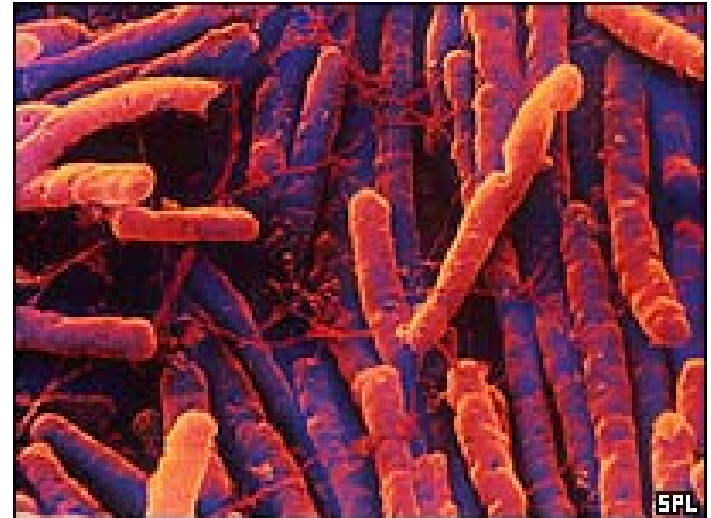
Escherichia. coli



Diarrea del viajero
toxina enlaza receptor de guanilina
aumenta secreción Cl^- vía GMPC

"Mimetismo Molecular"

Clostridium difficile



Infecciones hospitalarias
toxina vía Ca^{++} aumenta
secreción Cl^-

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Diarrea Secretora Vs Osmótica



$$\begin{aligned}\text{Gap osmolar} &= \text{Osmolaridad del plasma} - [2 \times (\text{Na}^+ \text{ f} + \text{K}^+ \text{ f})] \\ \text{fecal} & \\ &= 290 - [2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)]\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}(\text{Na}^+ \text{ fecal}) &= 30 \text{ mEq/L} \\ (\text{K}^+ \text{ fecal}) &= 70 \text{ mEq/L}\end{aligned}$$

Valor normal entre 50 y 100 mEq/L

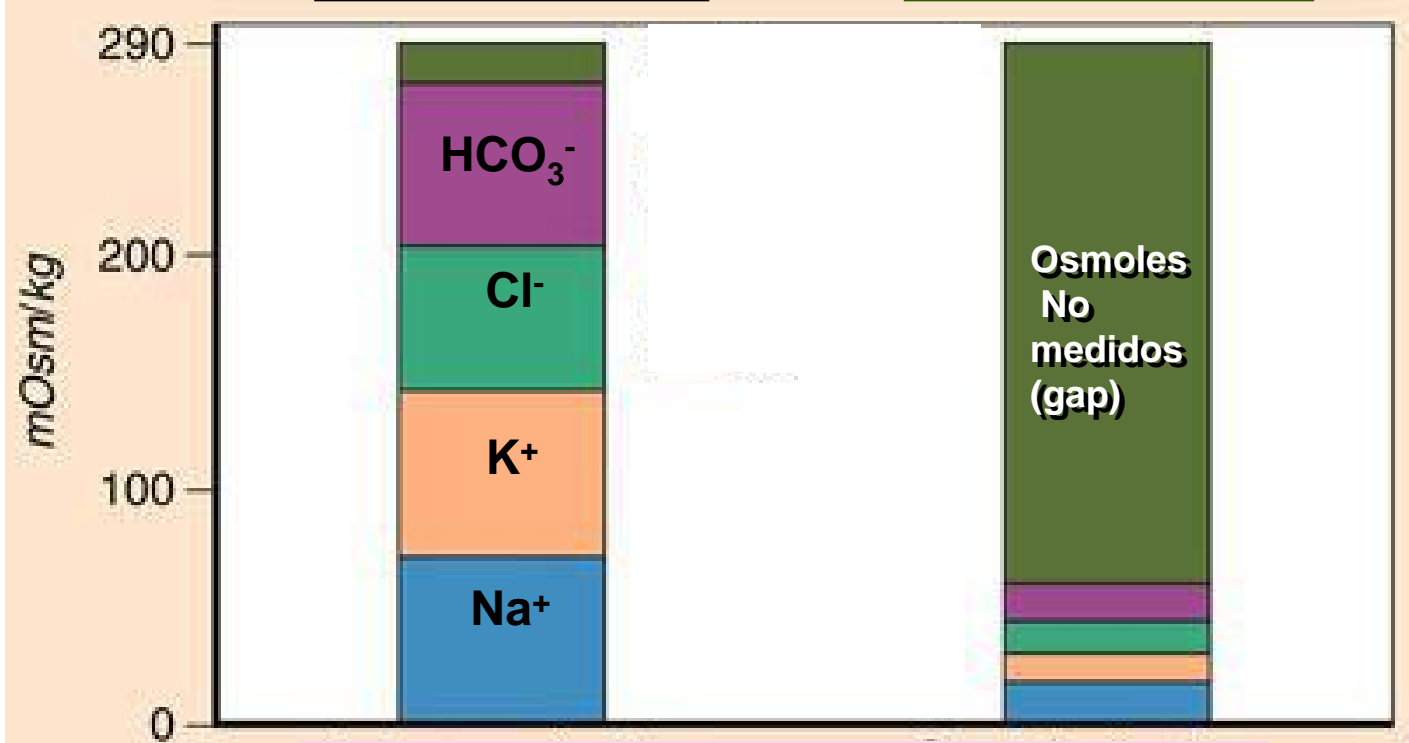
Diarrea secretora < 50mEq/L

Diarrea osmótica > 100mEq/L



D. SECRETORA

D. OSMÓTICA



Gap Osmótico

$$290 - 2 \times ([Na^+] + [K^+]) = 10$$

$$290 - 2 \times ([Na^+] + [K^+]) = 230$$

© Current Medicin

< 50mEq/L

> 100mEq/L

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro
2. Potasio
3. Bicarbonato
4. Diarrea Secretora
- 5. Tratamiento diarrea secretora
6. Diarrea Inflamatoria
7. Fibrosis Quística



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Tratamiento Diarrea Secretora

- ↑ secreción Cl^- → HIPOCLOREMIA
- ↑ secreción Na^+ → HIPONATREMIA
- ↑ secreción H_2O → DESHIDRATACIÓN
- ↑ secreción K^+ → HIPOPOTASEMIA
- ↑ secreción HCO_3^- → ACIDOSIS METABÓLICA

CORRECCIÓN: REPONER PÉRDIDAS
APORTE ORAL de:

- H_2O
- Na^+
- Glucosa
- electrolitos

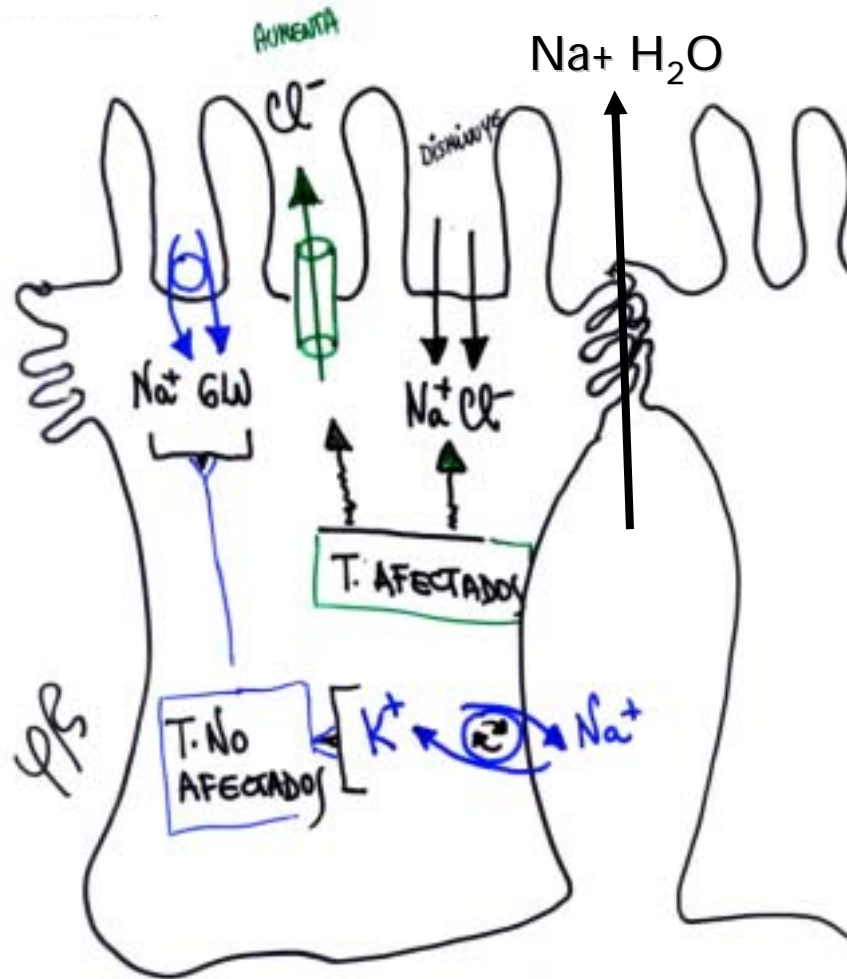
Almidones resistentes a amilasa

qf



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Tratamiento
Diarrea Secretora



AFECTADOS

- Canal de Cloro
- A. Electroneutra NaCl

CONSERVADOS

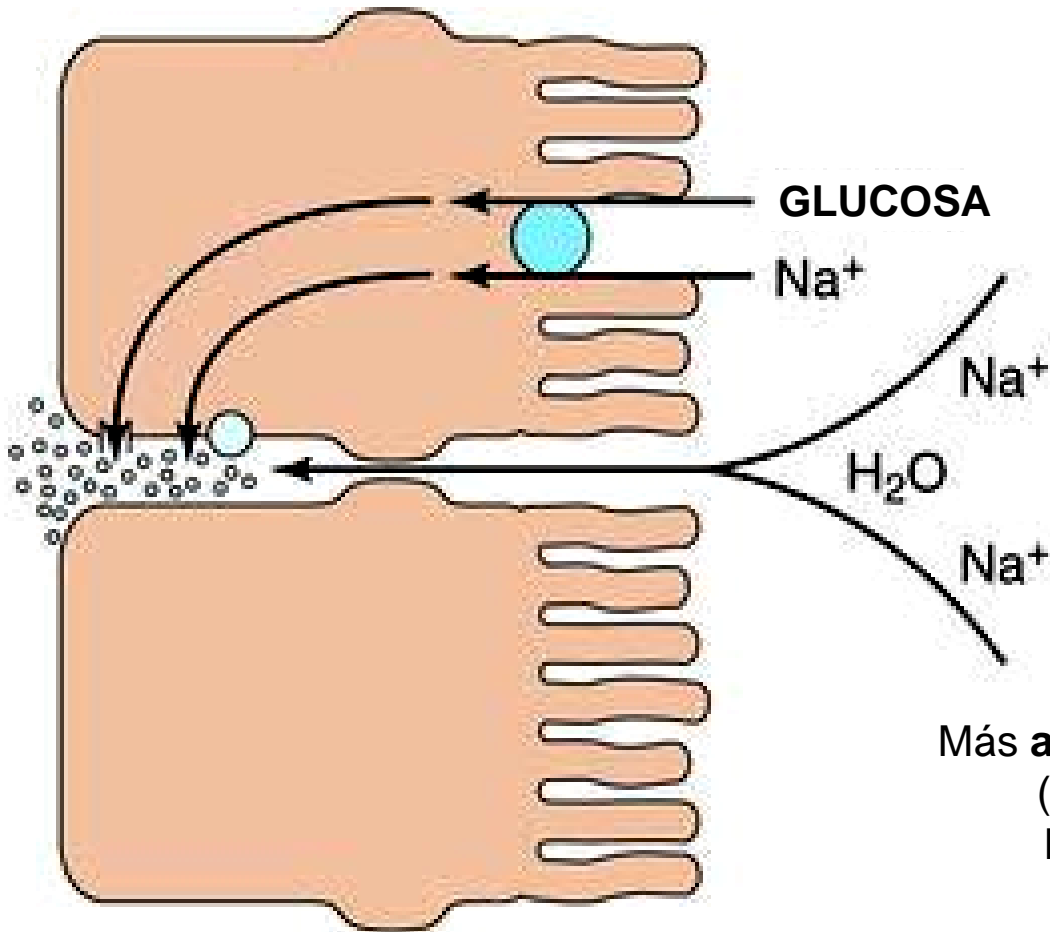
- Cotransporte Na-GLU
- Bomba Na-K

Usar transportes
CONSERVADOS!



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Tratamiento
Diarrea Secretora



OMS Solución ORAL
(mmol/L)

Glucosa	111
Sodio	90
Potasio	20
Cloro	80
Bicarbonato	30

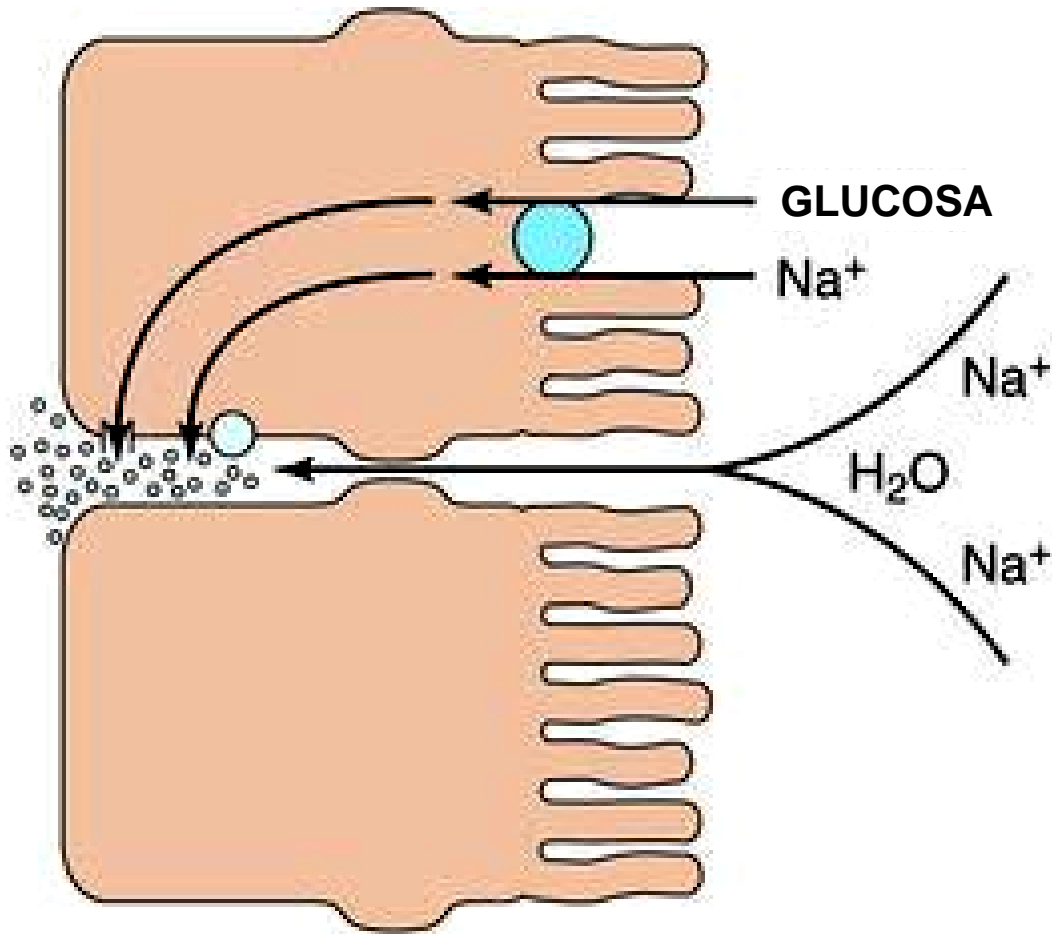
Más **almidones no absorbibles**
(A. grasos cad. corta)
Favorecen abs. sodio

© Current Medicine



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Diarrea Secretora
Tratamiento



Solución Rehidratación

- 1 litro agua potable
- 3 cucharadas azúcar
- ½ cucharadita bicarbonato
- ½ cucharadita sal

www.mayoclinic.com

© Current Medicine

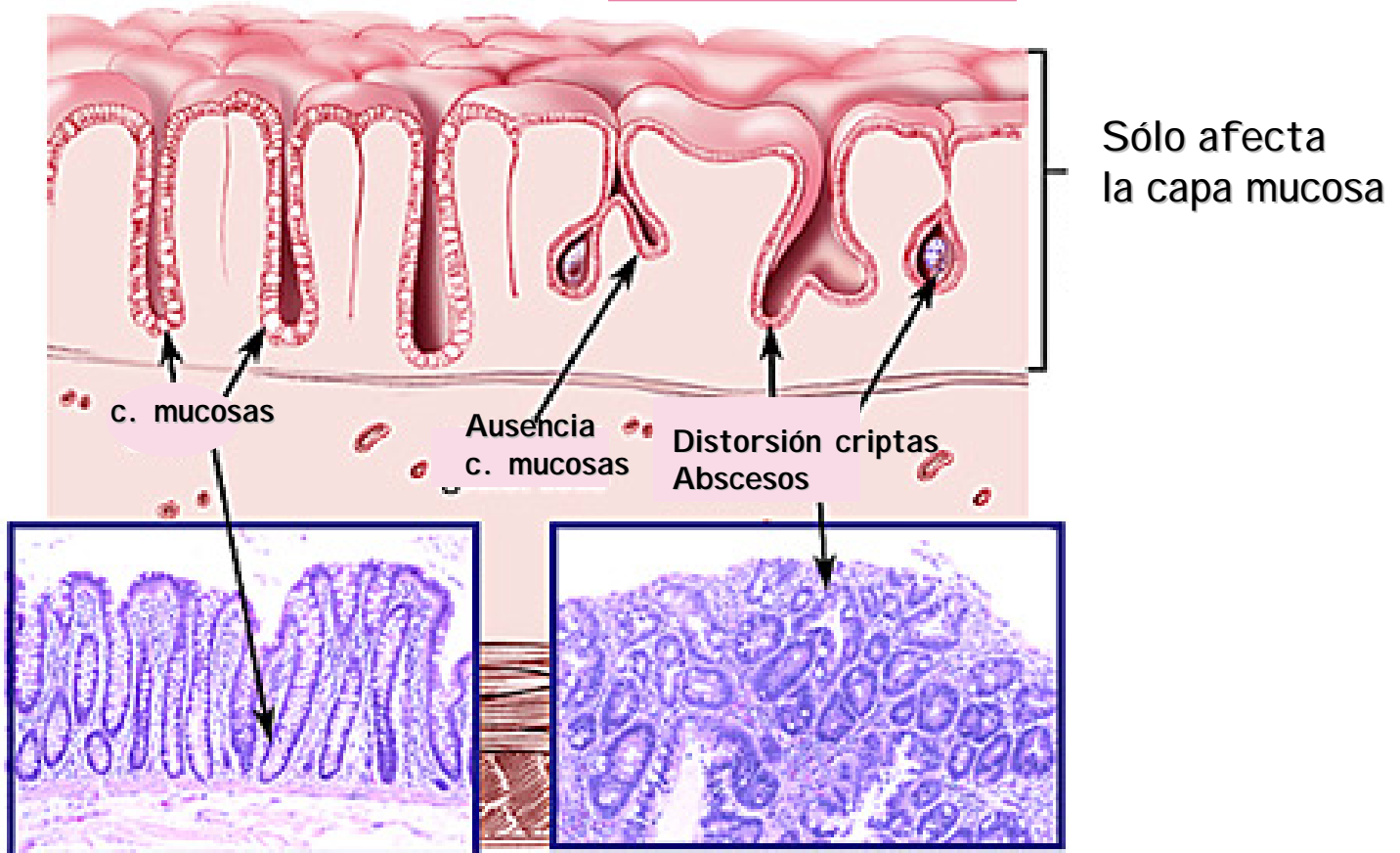
Enf. Inflammatorias Intestino

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Diarrea Inflammatoria

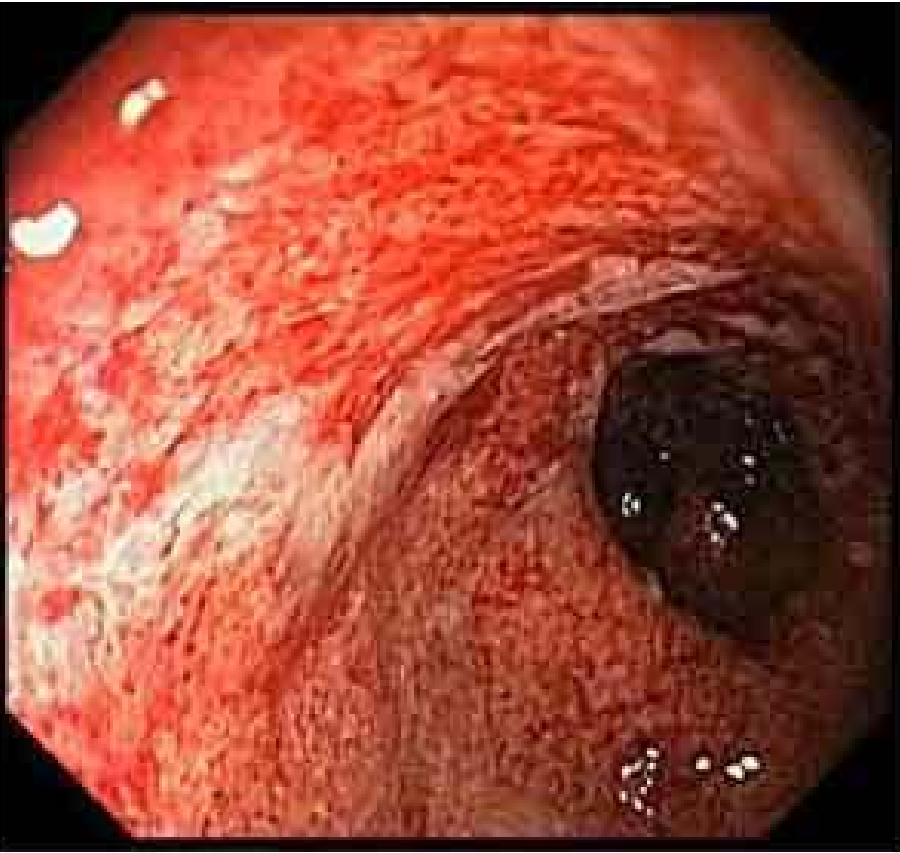
Colon normal

Colitis ulcerativa



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Diarrea Inflamatoria



Enf. Inflammatorias Intestino

Colitis ulcerativa
Enfermedad Crohn

Mediadores inmunes
aumentan secreción de Cl^-
inhiben absorción de Na^+ y agua

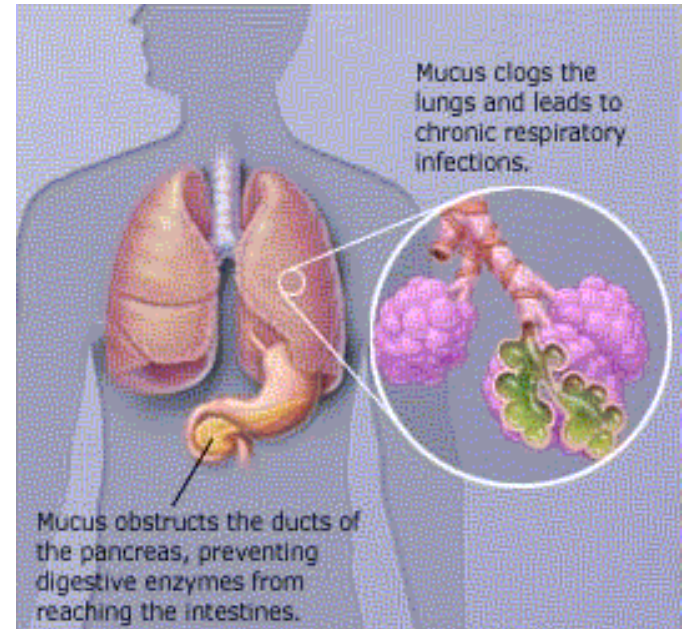
FIBROSIS QUÍSTICA

Defecto genético del canal CFTR
Mutación brazo largo cromosoma 7

Falla secreción de cloro y de agua
Contenido intestinal espeso
Obstrucción intestinal

Ileo meconial en RN

Afectación páncreas, pulmones



Moco espeso pegajoso que obstruye tracto respiratorio y gastrointestinal

Ejercicio:

Investigar relación

Cólera y Fibrosis Quística

III. ABSORCIÓN MINERALES - VITAMINAS HIDROSOLUBLES



1. Minerales

Calcio y hierro

2. Vitaminas hidrosolubles

Vit B₁₂, ácido fólico

Vits B₁, B₂, B₆

Niacina, ácido pantoténico

Vit C



1. MINERALES

30-80%

Calcio



LUZ

1.

Ingesta baja

Abs. activa

eps

Duodeno

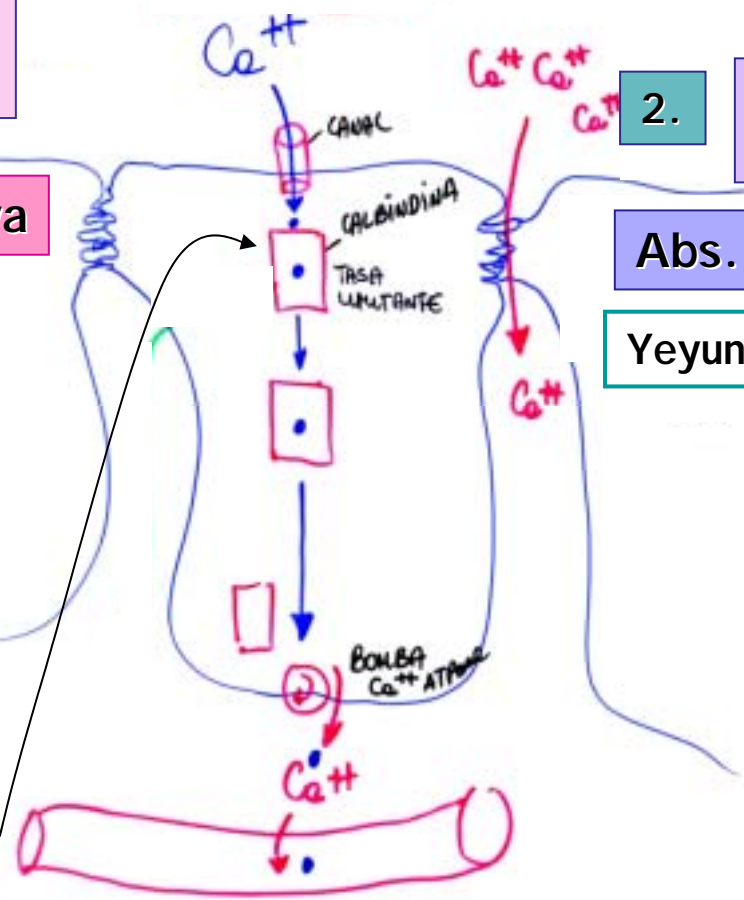
metabolito Vit D (riñón)

2.

Ingesta alta

Abs. pasiva

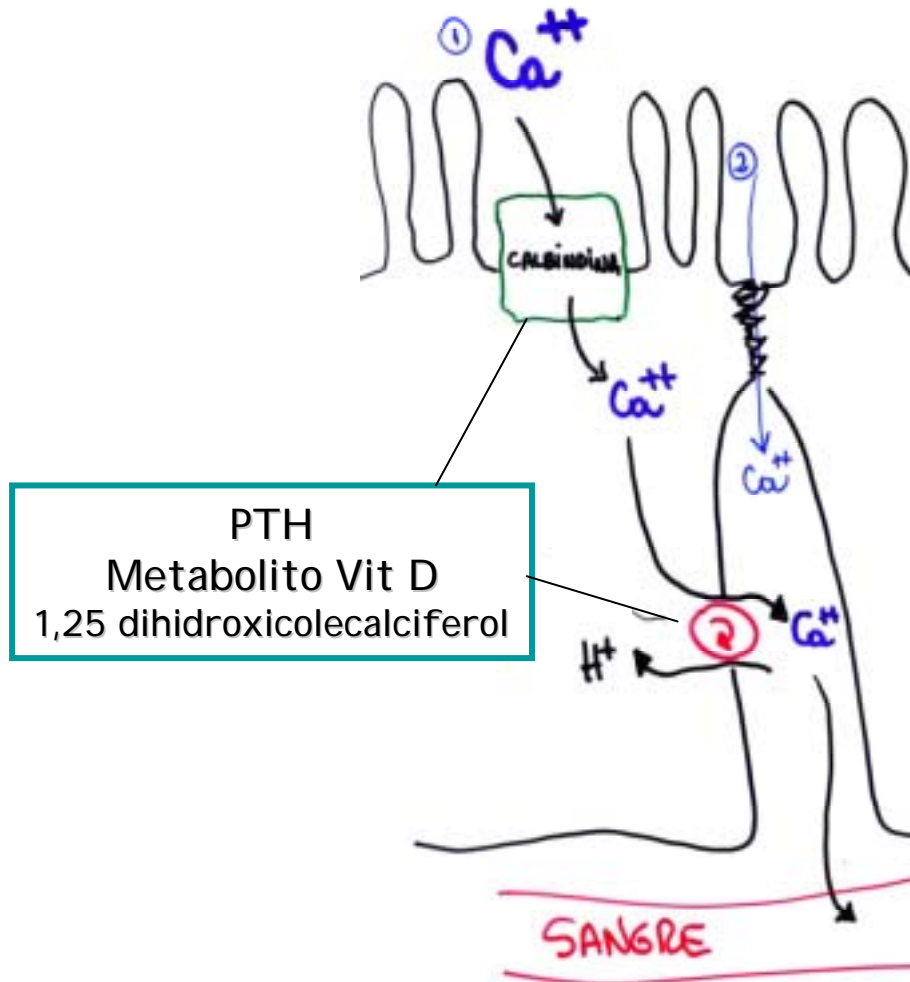
Yeyuno-ileon



1. MINERALES

Calcio

Acidez gástrica
Ca a Ca^{++}



Disminuye
absorción de calcio

- Disminución Vit D
- Disminución PTH
- Gastrectomía

1. MINERALES

Hierro

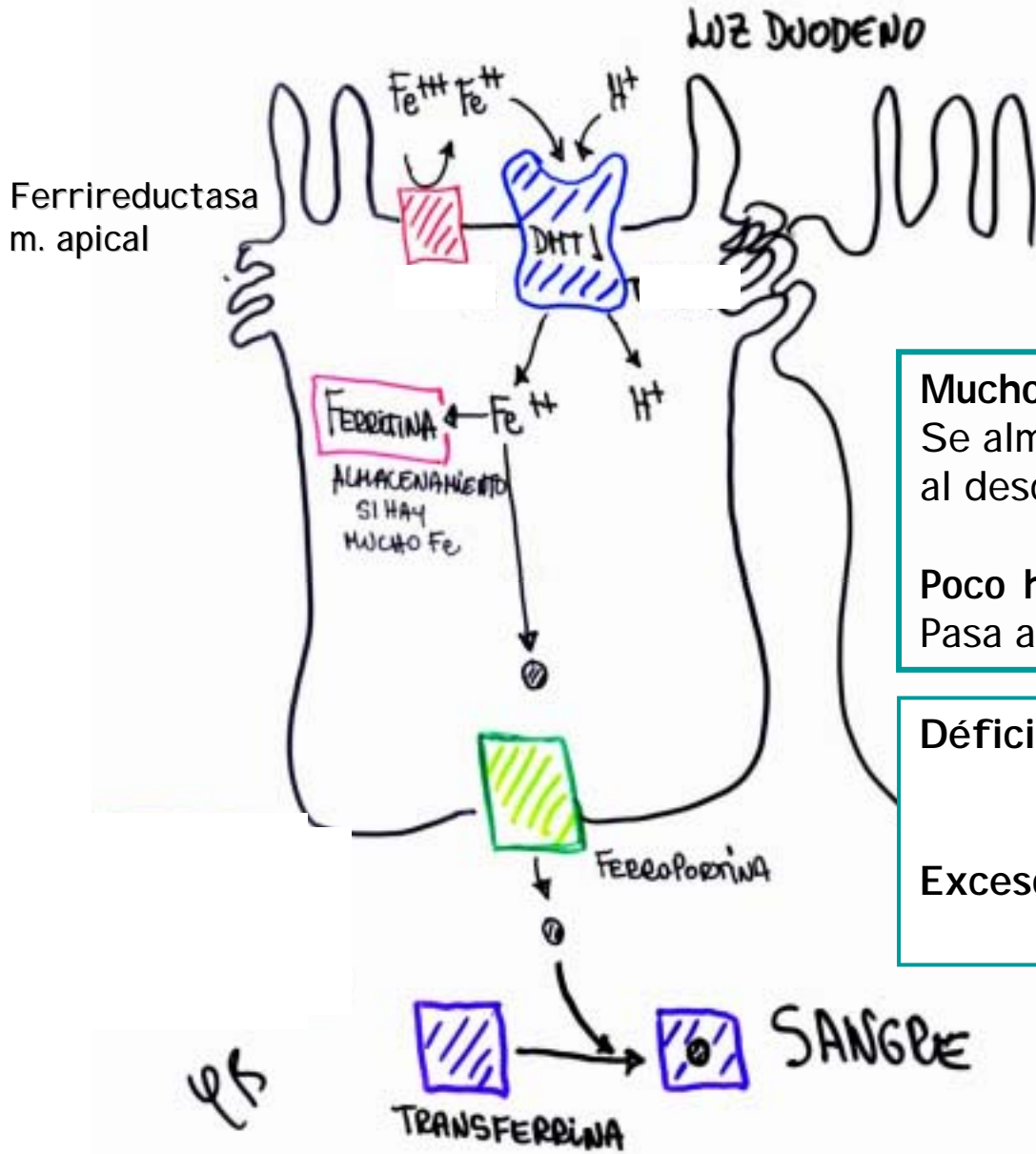
Acidez gástrica
 Fe^{+++} a Fe^{++}

Mucho hierro
Se almacena y se pierde al descamarse enterocitos

Poco hierro
Pasa a la sangre

Déficit: anemia microcítica hipocrómica

Exceso: depósitos tóxicos hemocromatosis

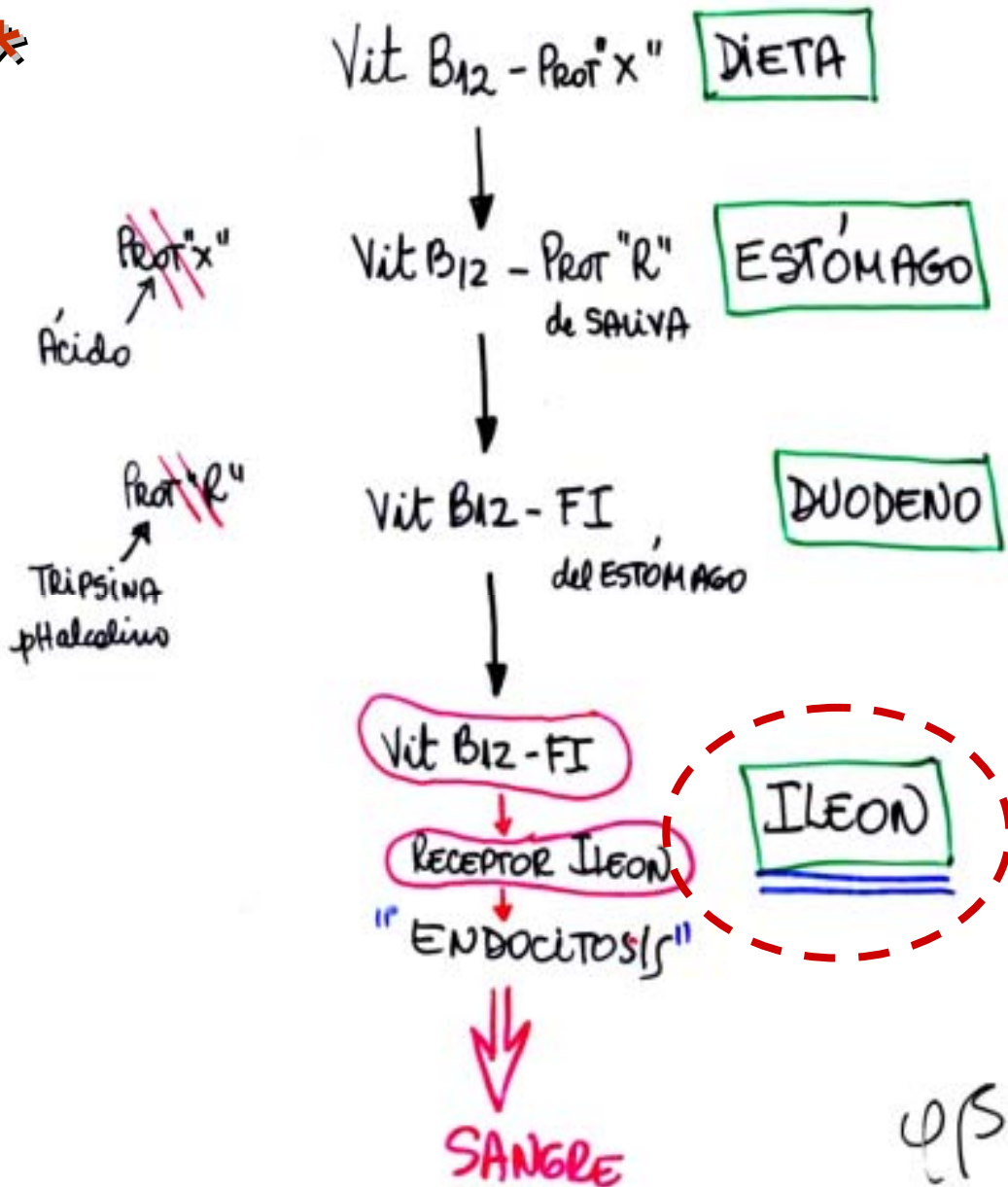




2.VIT. HIDROSOLUBLES

Vitamina B₁₂

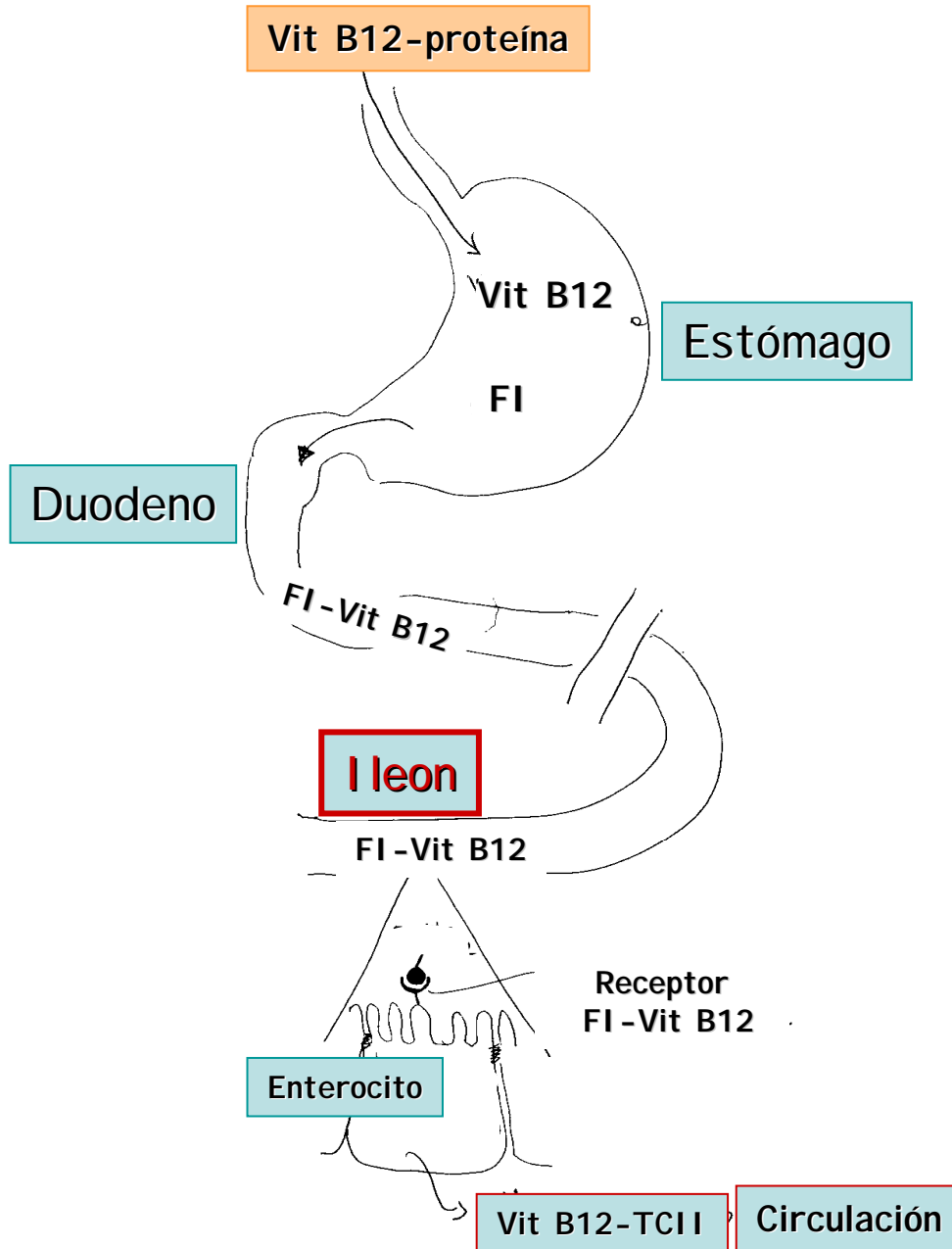
Macromolécula
no digerible
poco soluble en grasa
y necesita transporte!





2.VIT. HIDROSOLUBLES

Vitamina B₁₂





Ausencia de Vit B12

S. Asa ciega
Enf. celíaca

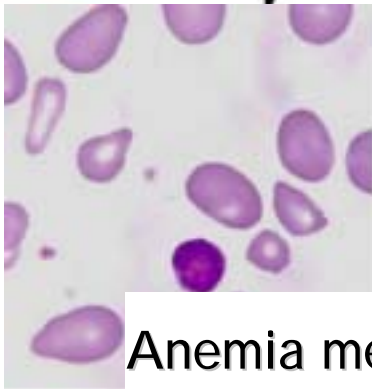
FALTA DE
INGESTA

FALTA DE FACTOR INTRÍNSECO
GÁSTRICO

GASTRECTOMÍA

ENF. AUTOINMUNE
CONTRA
CÉLULAS PARIETALES

"ANEMIA PERNICIOSA"



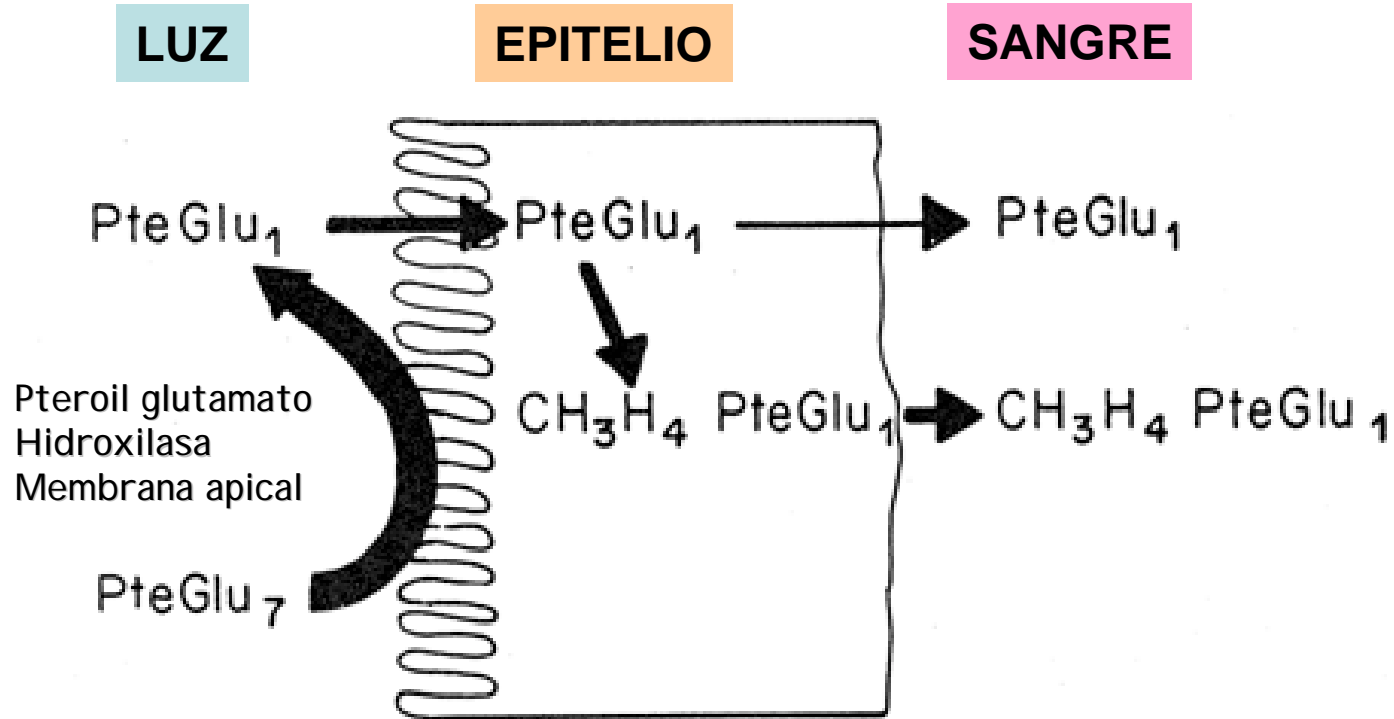
Anemia megaloblástica



2. VIT. HIDROSOLUBLES

Ácido fólico

Coenzima para síntesis purinas y timidina y ADN

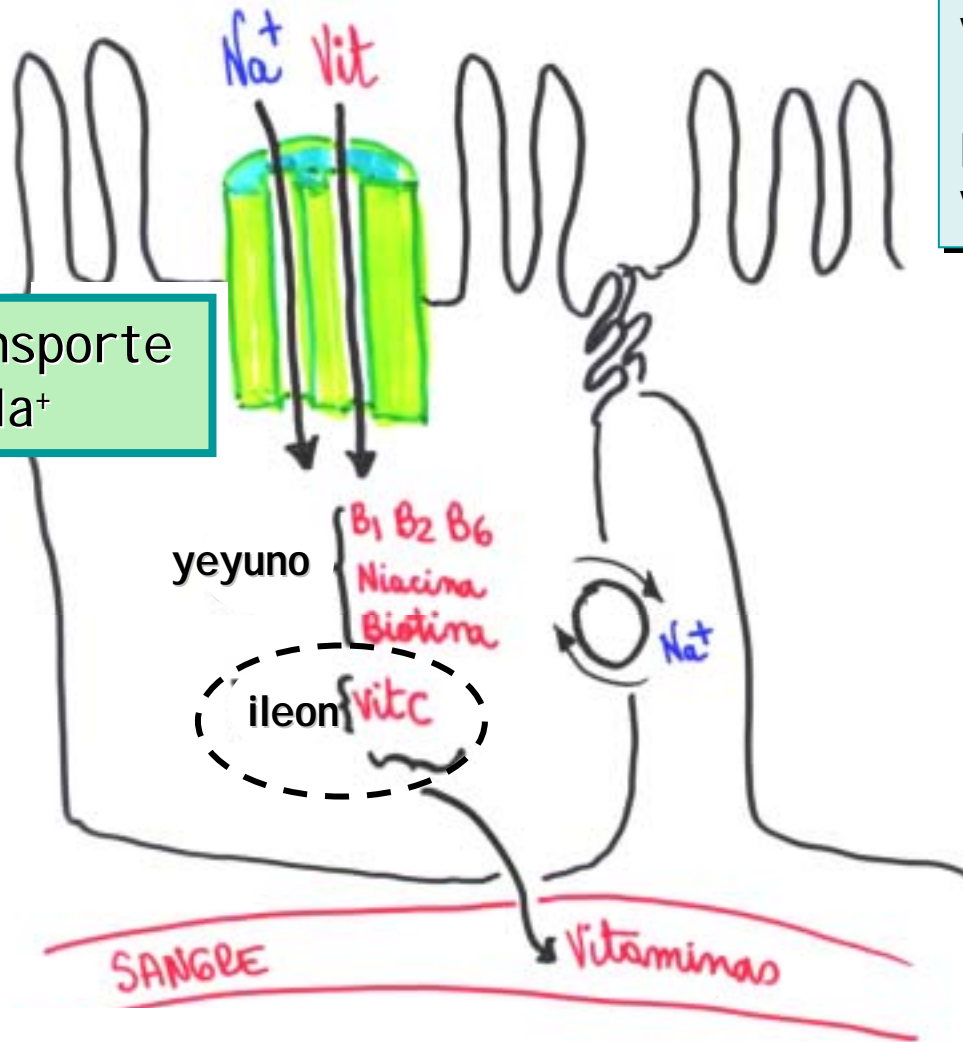




2. VIT. HIDROSOLUBLES

Vit. B1, B2, B6
Niacina
Biotina
Vit C

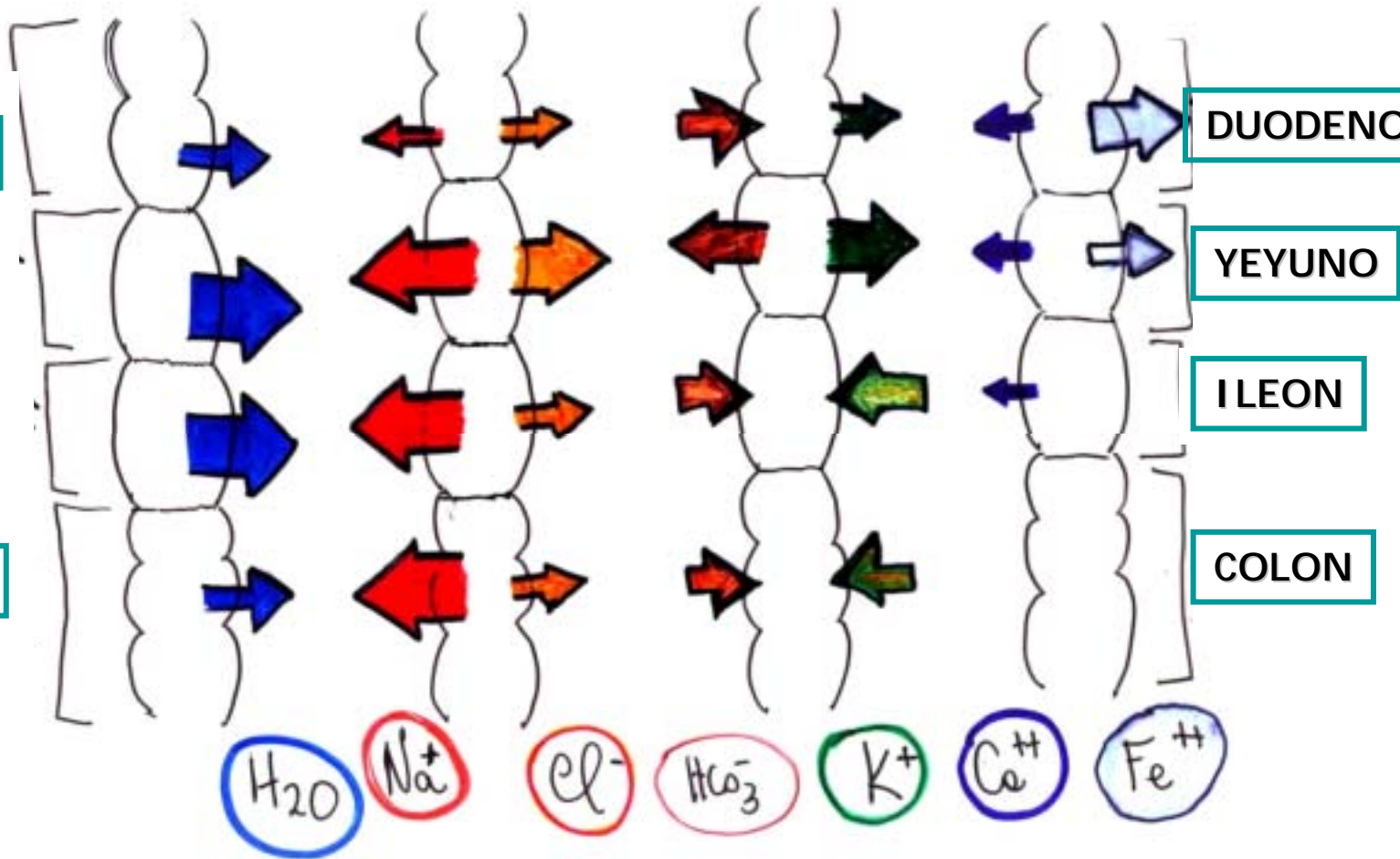
Cotransporte
Na⁺



ops



ABSORCIÓN INTESTINAL





ABSORCIÓN Y SECRECIÓN INTESTINAL

ABSORCIÓN

AGUA: todo intestino

SODIO: todo intestino

CLORO: todo pero más en yeyuno

BICARBONATO: duodeno, yeyuno

SECRECIÓN

CLORO: ileon, colon

POTASIO: ileon, colon

BICARBONATO: duodeno, ileon,
colon

Absorción de **SODIO**
es la más importante
para la absorción de
AGUA!!

Secreción de **CLORO**
es la más importante
para la secreción de
AGUA!!



¿Dónde es mayor la absorción?

ABSORCIÓN -
SECRECIÓN
INTESTINAL

Nutrientes

Electrolitos

Vitaminas

Minerales

1.

Intestino DELGADO SUP. - DUODENO-

- Ac. Grasos Cad. larga
- Vit. liposolubles e hidrosolubles (excepto Vit B₁₂ y C)
- Electrolitos Na⁺, Cl⁻
- Minerales Ca⁺⁺, Fe⁺⁺⁺

2.

Intestino DELGADO MEDIO - YEYUNO-

- MONOSACÁRIDOS
- AMINOÁCIDOS

3.

Intestino DELGADO INFERIOR - ILEON SOLAMENTE

- Vit B₁₂, Vit C
- Sales Biliares
- Anticuerpo (Receiv. Nacido) IgA

4.

Intestino GROSO
Na⁺

25

SECRECIÓN:

- H₂O⁻: duodeno, ileon, colon
- K⁺: ileon, colon
- Cl⁻: yeyuno, ileon, colon

ABSORCIÓN - SECRECIÓN ELECTROLITOS

MEC. TRANSPORTE ELECTROLITICO

INTESTINO DELGADO

* SECRECIÓN Cl^- ↑

DIARREA SECRETORA INFEC.

* ABSORCIÓN ELECTRO NEUTRA $NaCl$ ↓

||

• ABSORCIÓN Na^+ -SB ileon ↓

DIARREA

• ABSORCIÓN Na^+ -GW ↓

DIARREA OSMÓTICA

COLON

* SECRECIÓN Cl^- ↑

DIARREA SECRETORA INFEC.

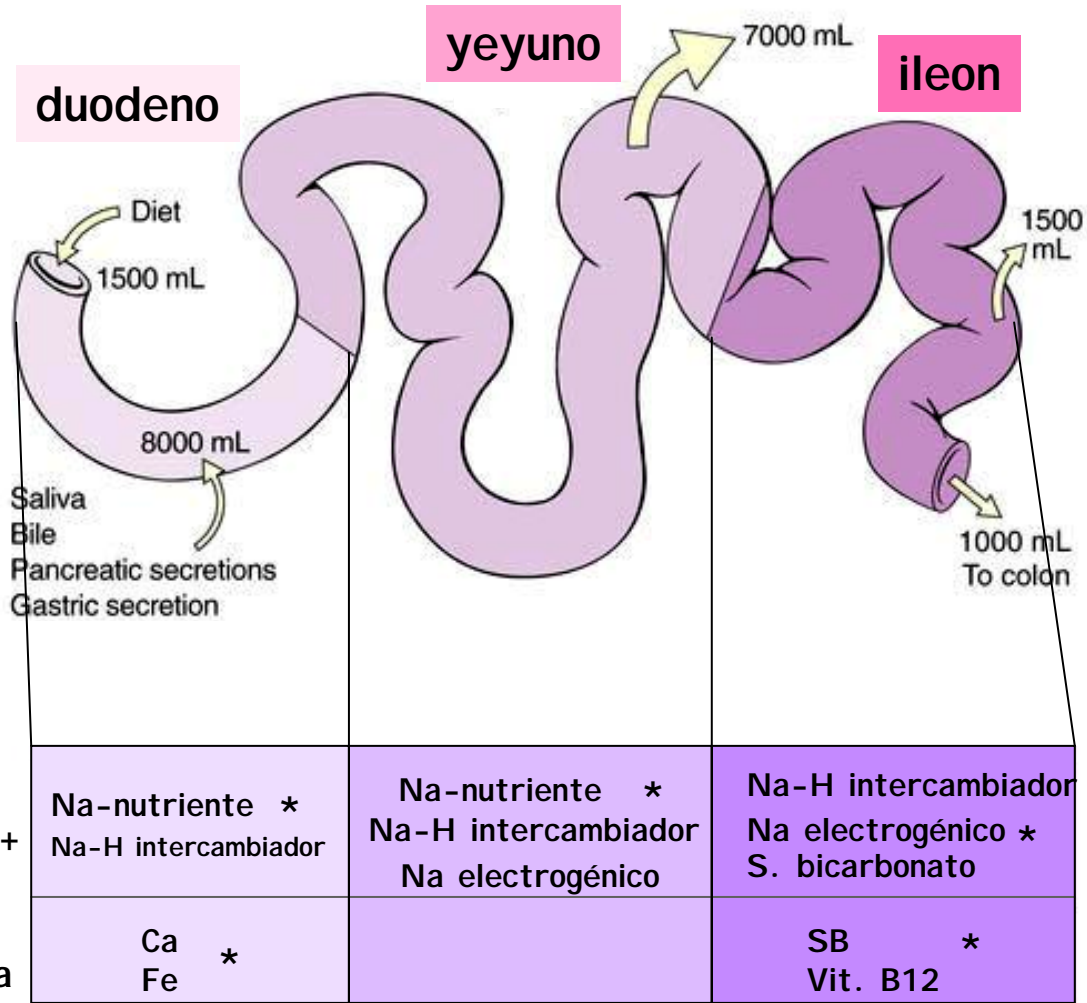
* ABSORCIÓN ELECTRO NEUTRA $NaCl$ ↓

||

* ABSORCIÓN Na^+ ELECTROGÉNICA ↓

DIARREA SECRETORA

ABSORCIÓN INTESTINAL



© Current Medicine

IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

1. Causas
2. Enf. Celíaca
3. Patogenia
4. Síntomas y Diagnóstico
5. Tratamiento

¡¡NO se puede vivir
SIN
Intestino delgado!!!

IV. MALABSORCIÓN

1. CAUSAS

1. Reducción ÁREA DE ABSORCIÓN
Cirugía resección parcial
2. Alt. GENÉTICAS Bioquímicas
Enf. Celíaca *Sprue*
3. Alt. TRANSPORTE
Hexosas: SGLT1
4. Alt. DIGESTIÓN
Déficits enzimáticos: Lactasa
Falla pancreática
Falla ciclo SB
Exceso de acidez

Enf. Celíaca o *Sprue*



1.

Respuestas Inmunes
a

GLUTEN

Proteína en
Trigo
Cebada
Centeno
Avena

2.

En individuos susceptibles
HLA DQ2- DQ8

NO en
maíz ni arroz



Gliadenina

Péptidos
antigénicos

Respuesta inmune
inflamación

ATROFIA MUCOSA INTESTINAL

MALABSORCIÓN

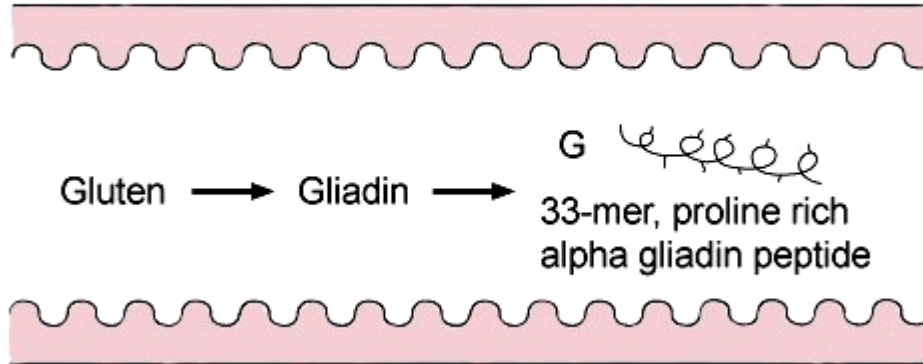
TRATAMIENTO

Eliminar
Granos con gluten



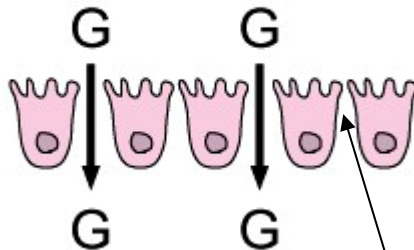
Absorción normal

1. Digestión luminal de las proteínas del trigo



Formación
Péptido G 33-MER

2. Aumento de permeabilidad debida a inflamación o infección ('?')

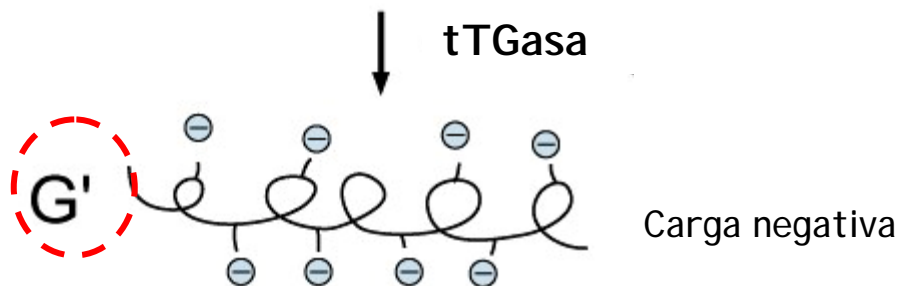
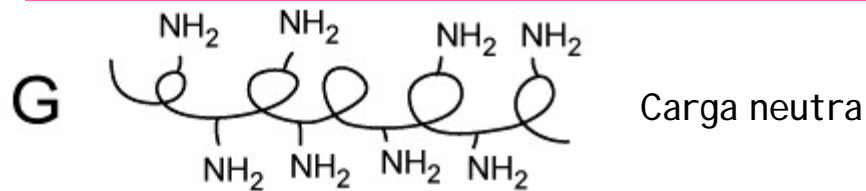


ZONULIN

Péptido G 33-MER
pasa a lámina propia

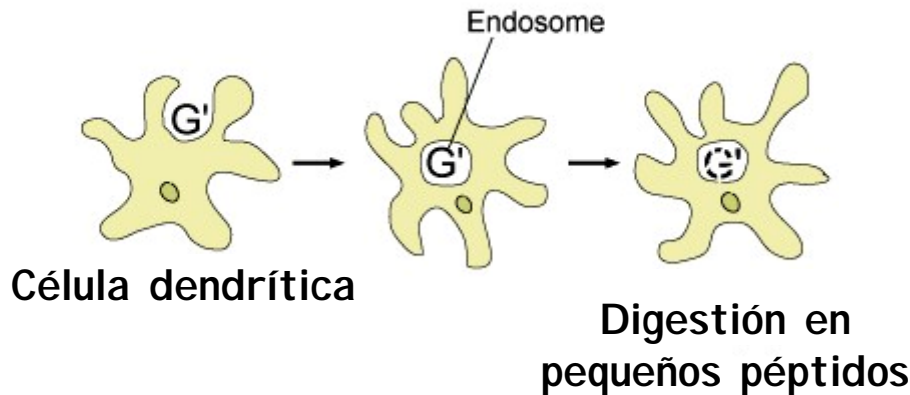
3. La transglutaminasa tisular (tTGasa) desamida el péptido gliadina

Enf. Celíaca



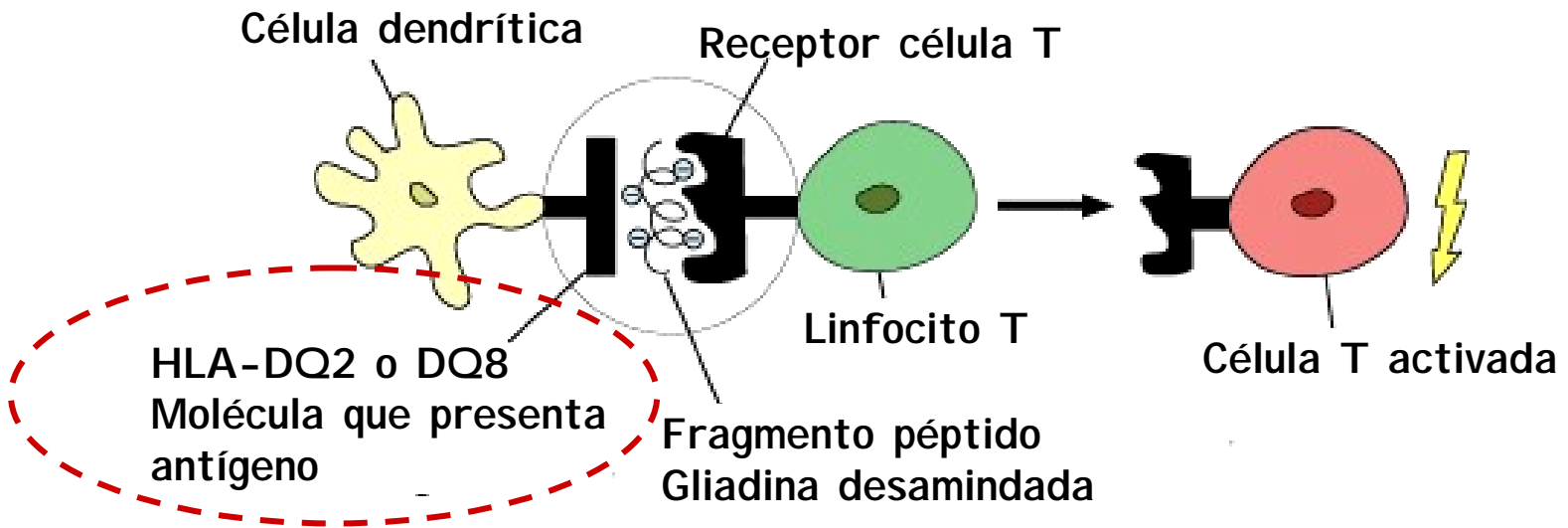
La enzima tTGasa metaboliza 33-MER

4. Las células dendríticas captan y procesan el péptido gliadina



APC captan 33-MER

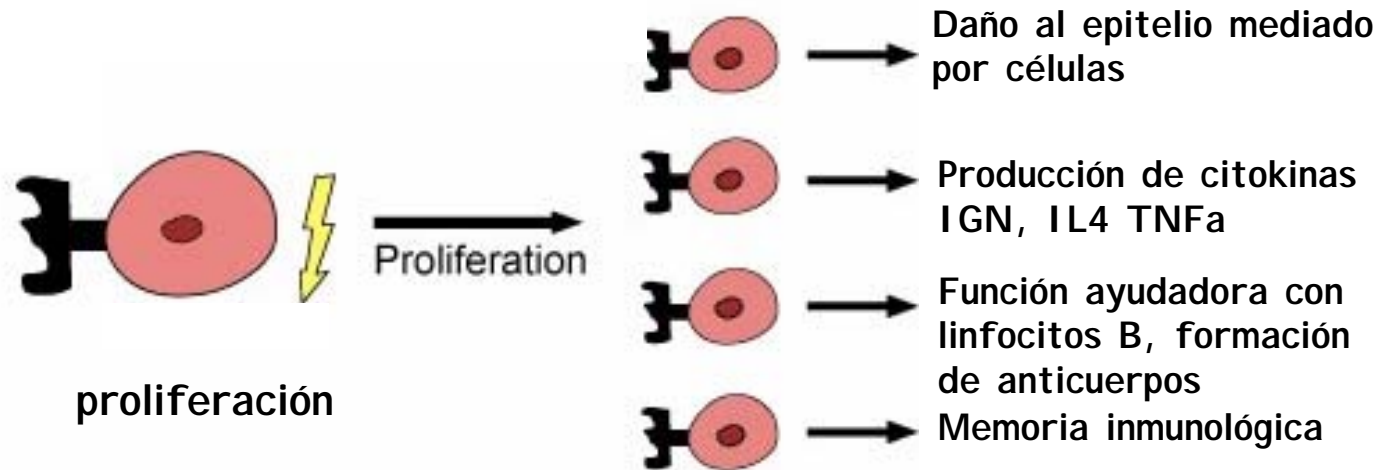
5. Presentación del antígeno y activación de células T



APC presentan fragmento de antígeno a células T

IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

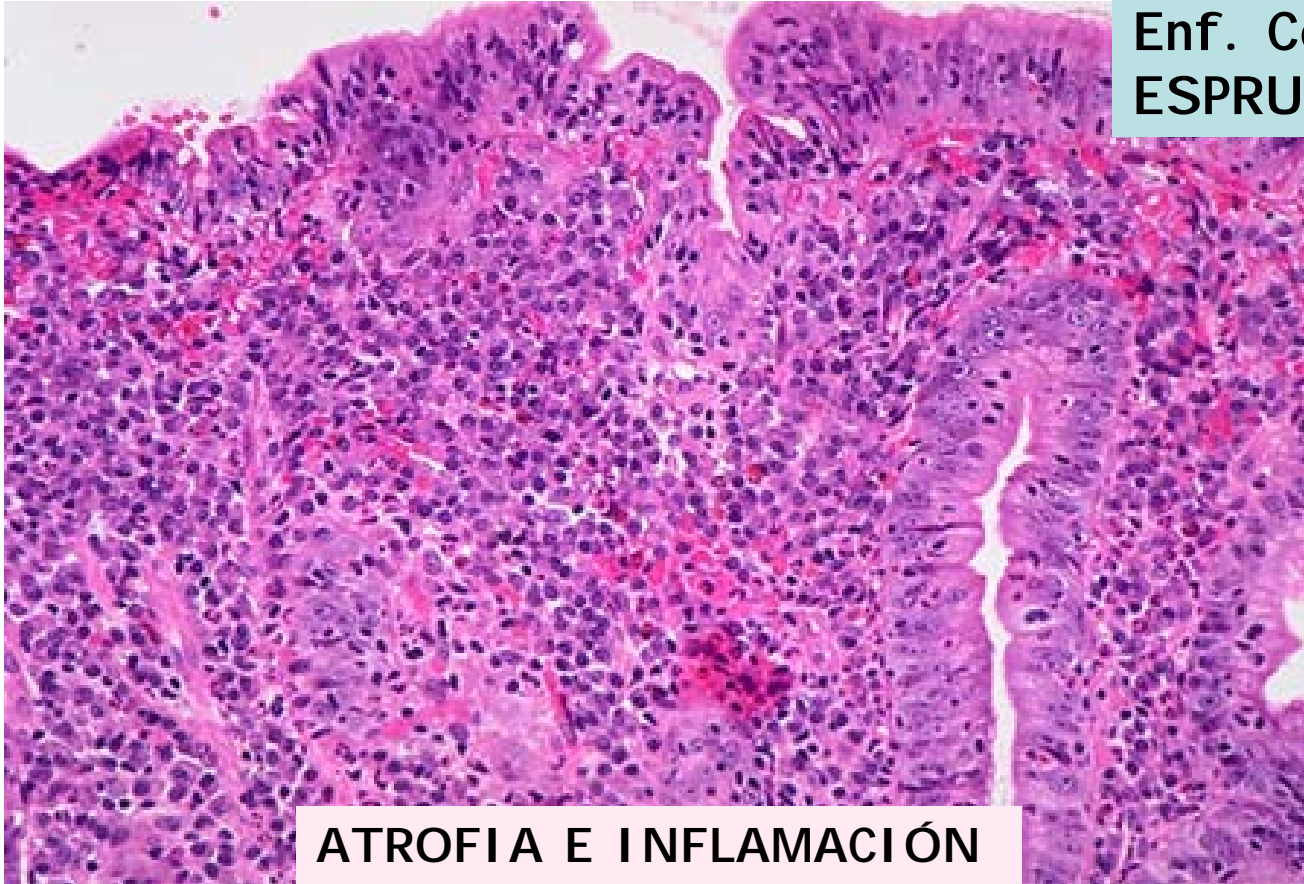
6. Células T activadas coordinan respuesta inmune



Células T activadas
inician respuesta inmune
que destruye la mucosa

IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

Enf. Celíaca
ESPRUE

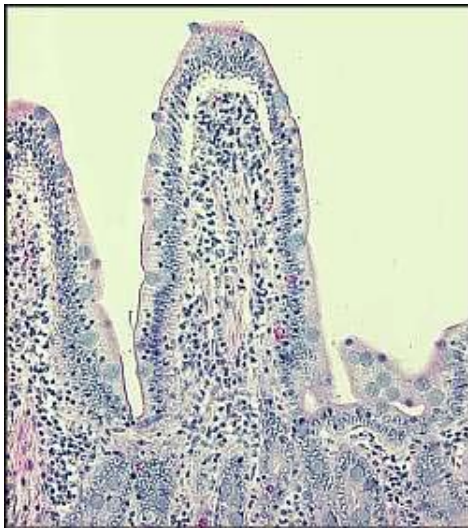


ATROFIA E INFLAMACIÓN
mucosa intestinal

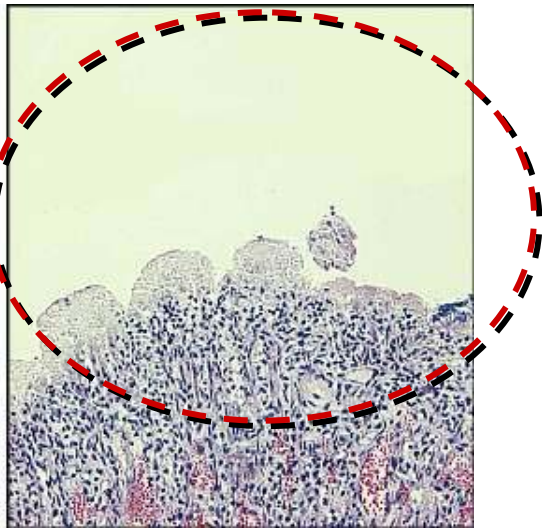
IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

Enf. Celíaca

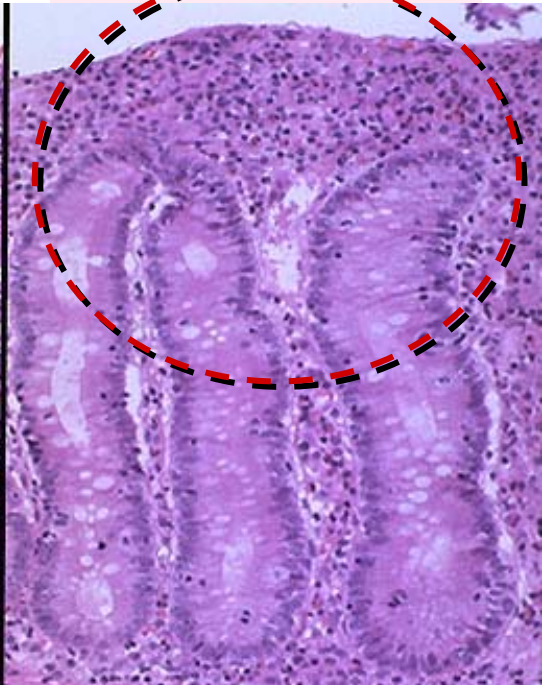
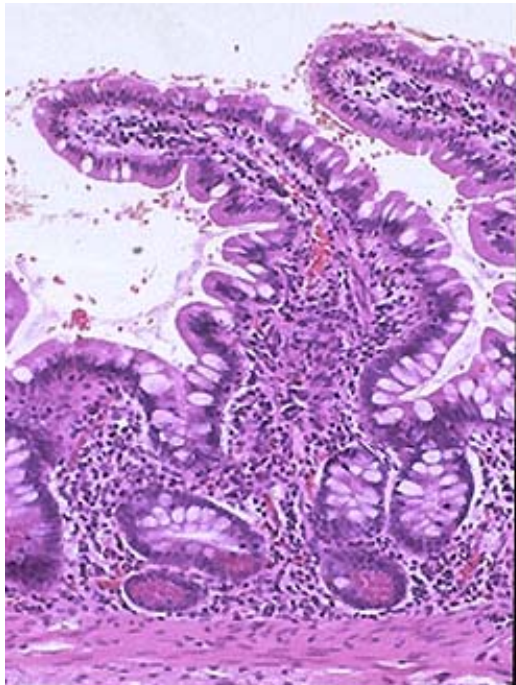
Atrofia mucosa
Destrucción vellosidades



Normal



Atrofia mucosa



IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL



AMBIENTE

+

GENÉTICA



ENFERMEDAD

Gluten dieta

Digestión gluten

Péptido G 33MER

Aumento permeabilidad

Lámina propia

Enz tGasa

C. Dendríticas con HLA DQ2-8 captan G 33MER

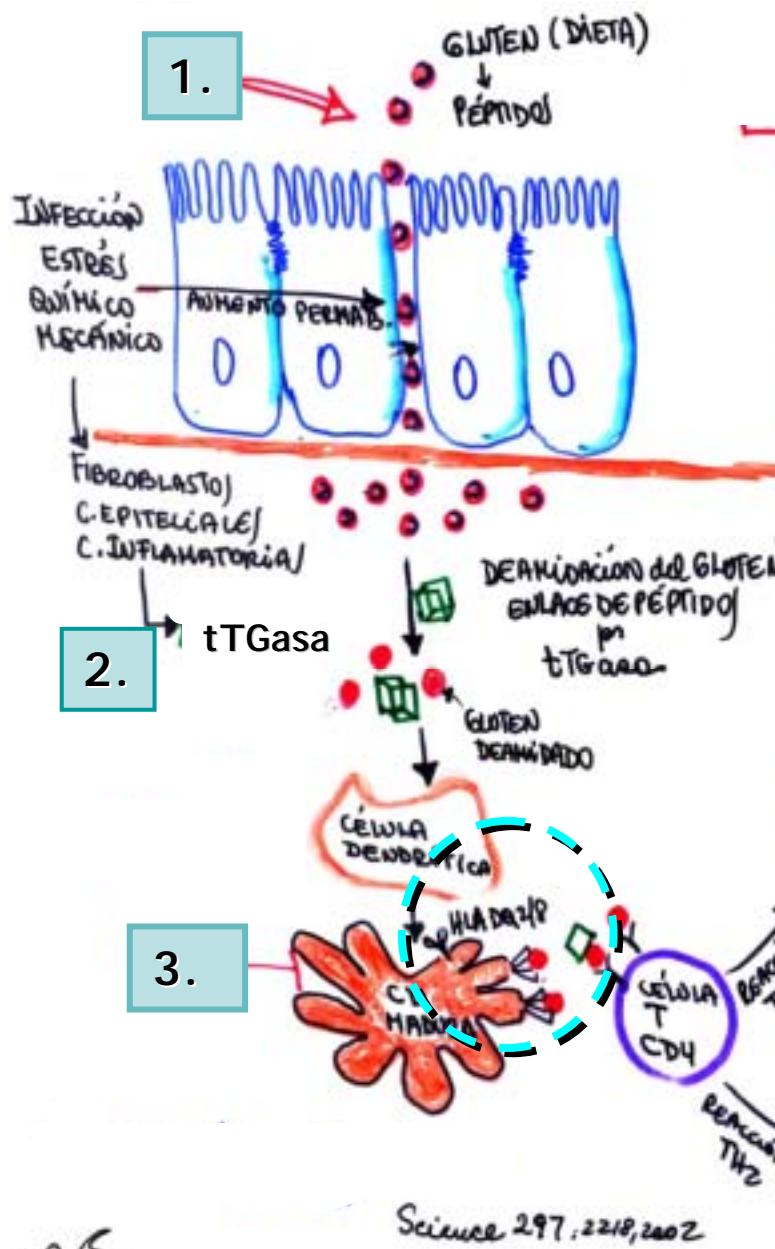
Presentación antígenos a linfocitos T

Activación linfocitos

Señal ataque

Destrucción vellosidades

IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL



- 1. Enteropeptidasa Bacteriana
- 2. Inhibidores de tTGasa
- 3. Moduladores de c. Dendríticas
- 4. Modificación genética del trigo

Posibles intervenciones terapéuticas



ops

Posibles
intervenciones
terapéuticas

5.

Zonulin es proteína que regula
apertura y cierre de complejos
de unión y por tanto
permeabilidad del epitelio

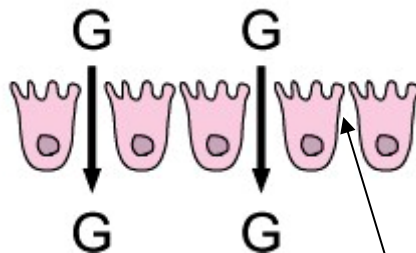
Está aumentada en Enf. Celíaca
Aumenta la permeabilidad
intestinal

AT 1001

Péptido inhibidor de zonulin

AT 1001 promueve uniones más
estrechas

No pasan péptidos antigénicos
del gluten a la lámina propia



ZONULIN

AT 1001

Ensayo clínico exitoso
Mayo 23, 2008 Medscape

Enfermedad Celíaca

Clínica

SÍNTOMAS Y SIGNOS

DEFICIT DE GRASA

Diarrea/flatulencia ESTEATORREA

Dolor abdominal

Pérdida de ácidos grasos (heces)

DEFICIT AA Y CH

Pérdida de peso/ debilidad

Disminución de proteínas, edema

Creatorrea

DEFICIT VITAMINAS - MINERALES

Hidrosolubles, Anemia megaloblástica (Vit B12)

Liposolubles hemorragias (Vit K)

Pérdida de calcio: osteoporosis

Pérdida de hierro: anemia ferropénica

Enfermedad Celíaca

Laboratorio

Test de absorción

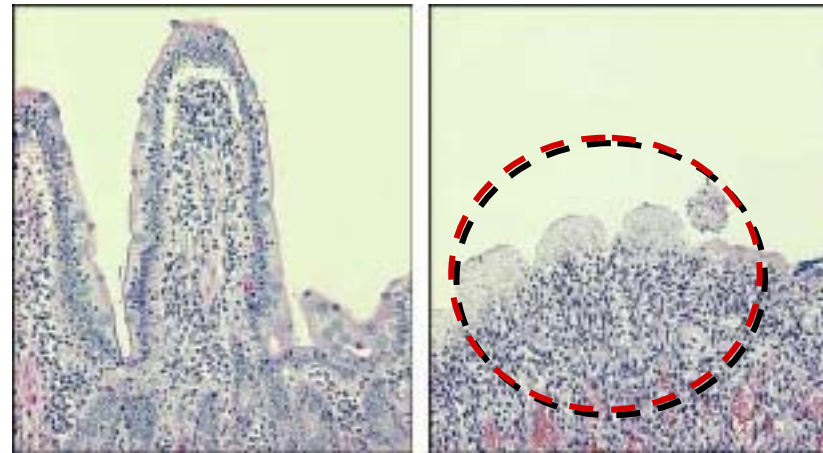
Curvas planas de absorción de glucosa, d-xilosa, ac. grasos

Sangre

Disminución de proteínas y calcio
Anemia

Heces

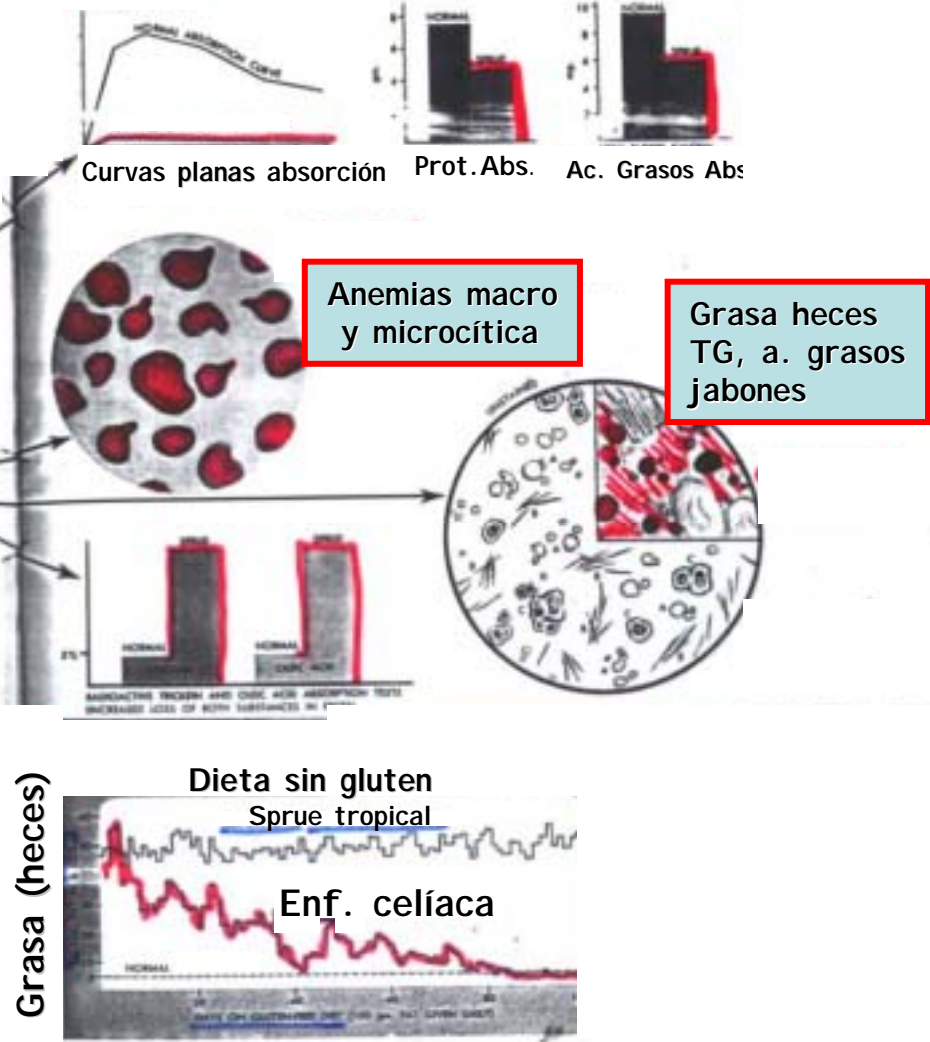
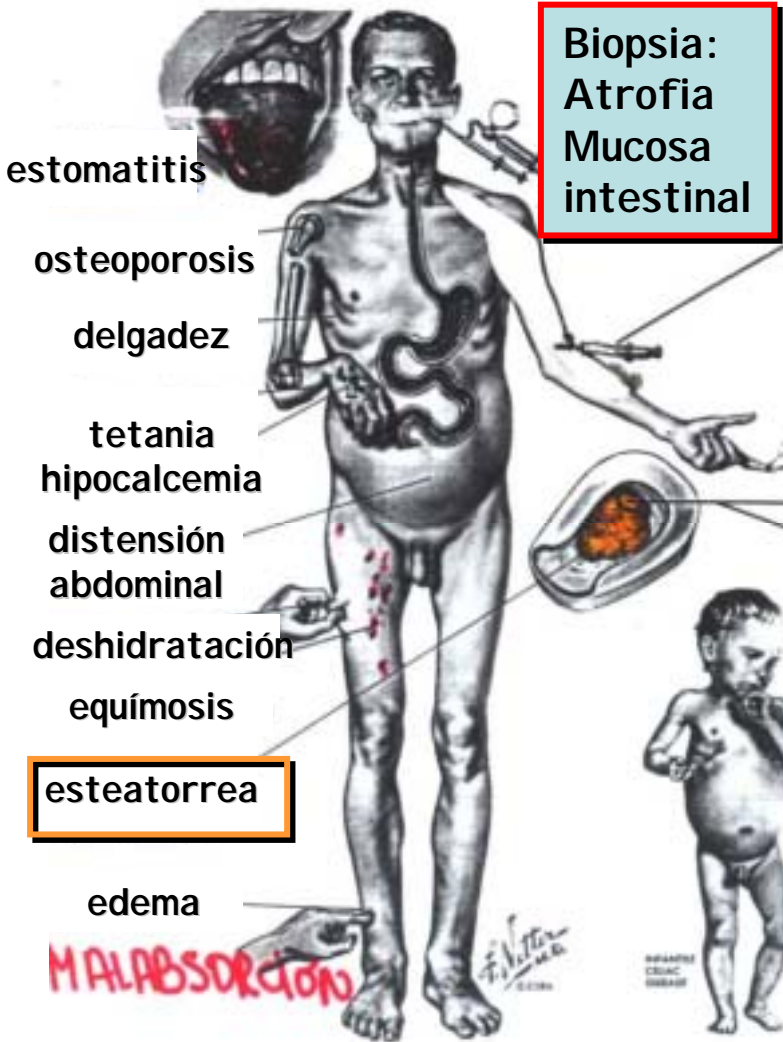
Pérdida de ac. grasos, TG, jabones



BIOPSIA

Atrofia mucosa intestinal,
Pérdida de vellosidades y epitelio!!!

IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL





Glositis atrófica
Enfermedad Celíaca

N Engl J Med 2007;356:2547