

FISIOLOGIA MEDICINA

**FISIOLOGÍA
DEL
APARATO DIGESTIVO**

2008

Ximena Páez

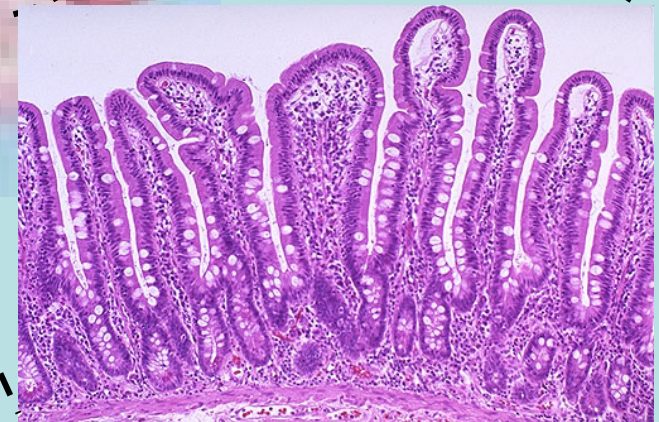
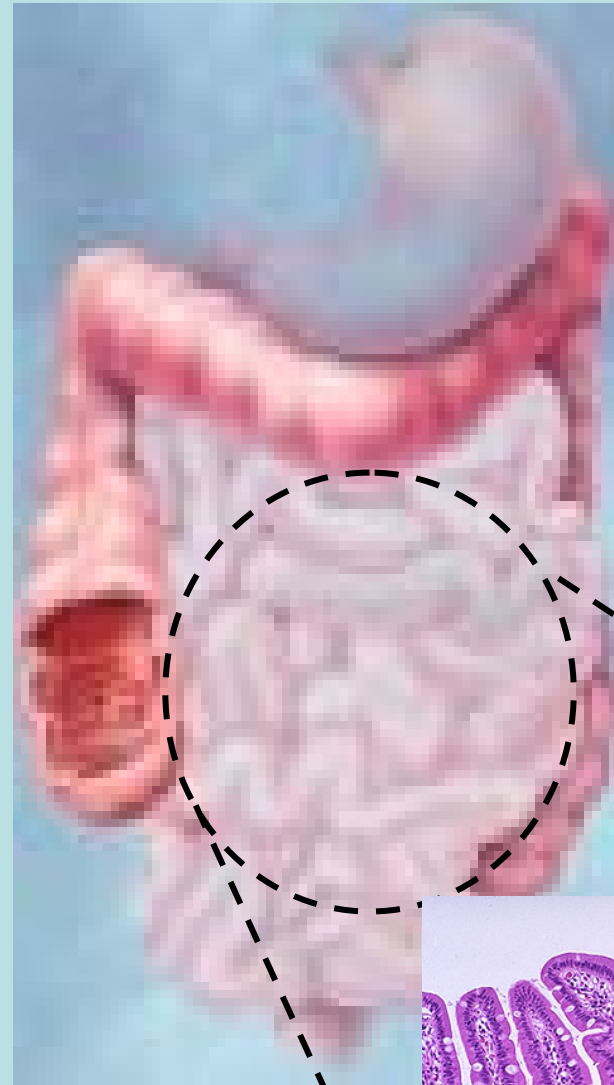
TEMA 11

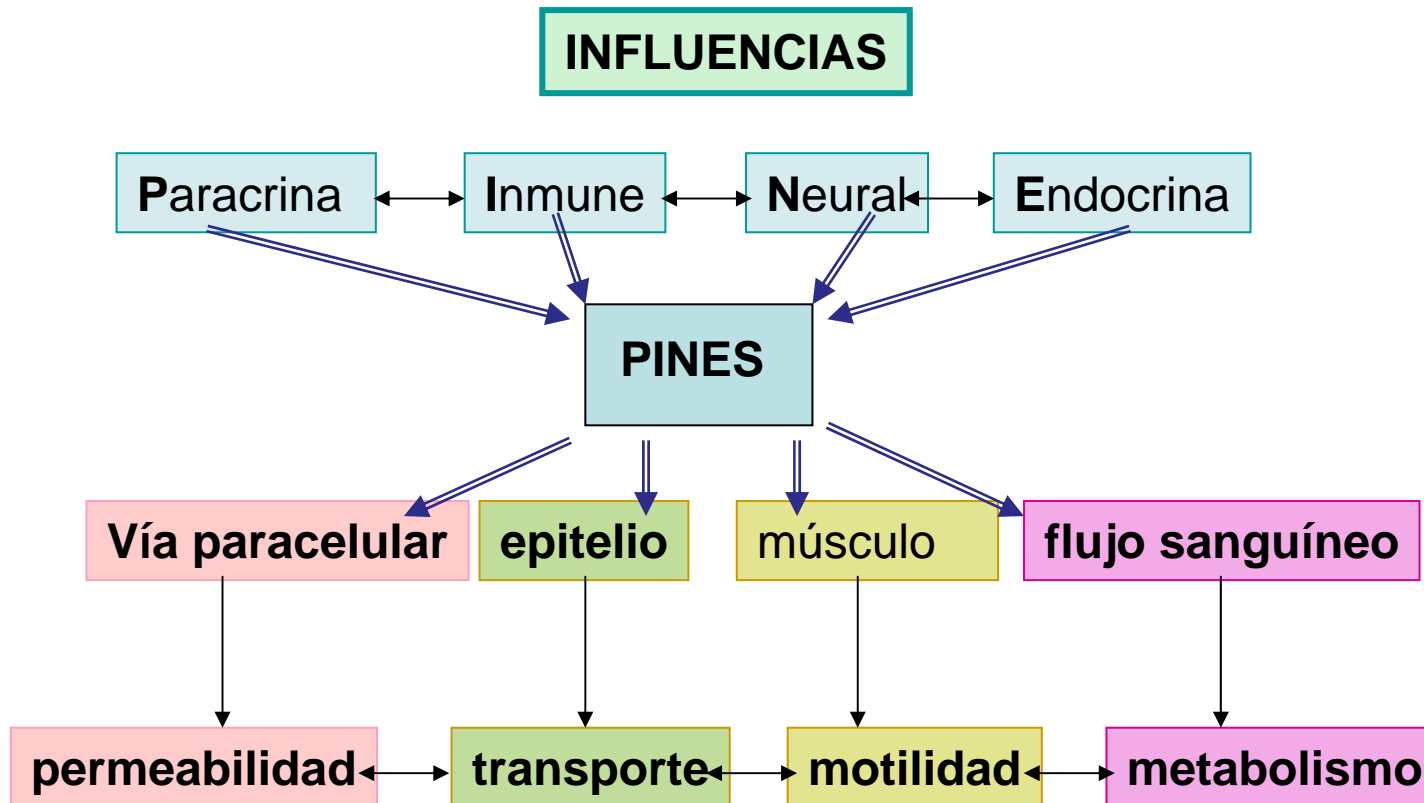
I. ABSORCIÓN AGUA
Y ELECTROLITOS

II. SECRECIÓN
ELECTROLITOS

III. ABSORCIÓN
MINERALES, VIT
HIDROSOLUBLES

IV. MALABSORCIÓN





II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

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^-



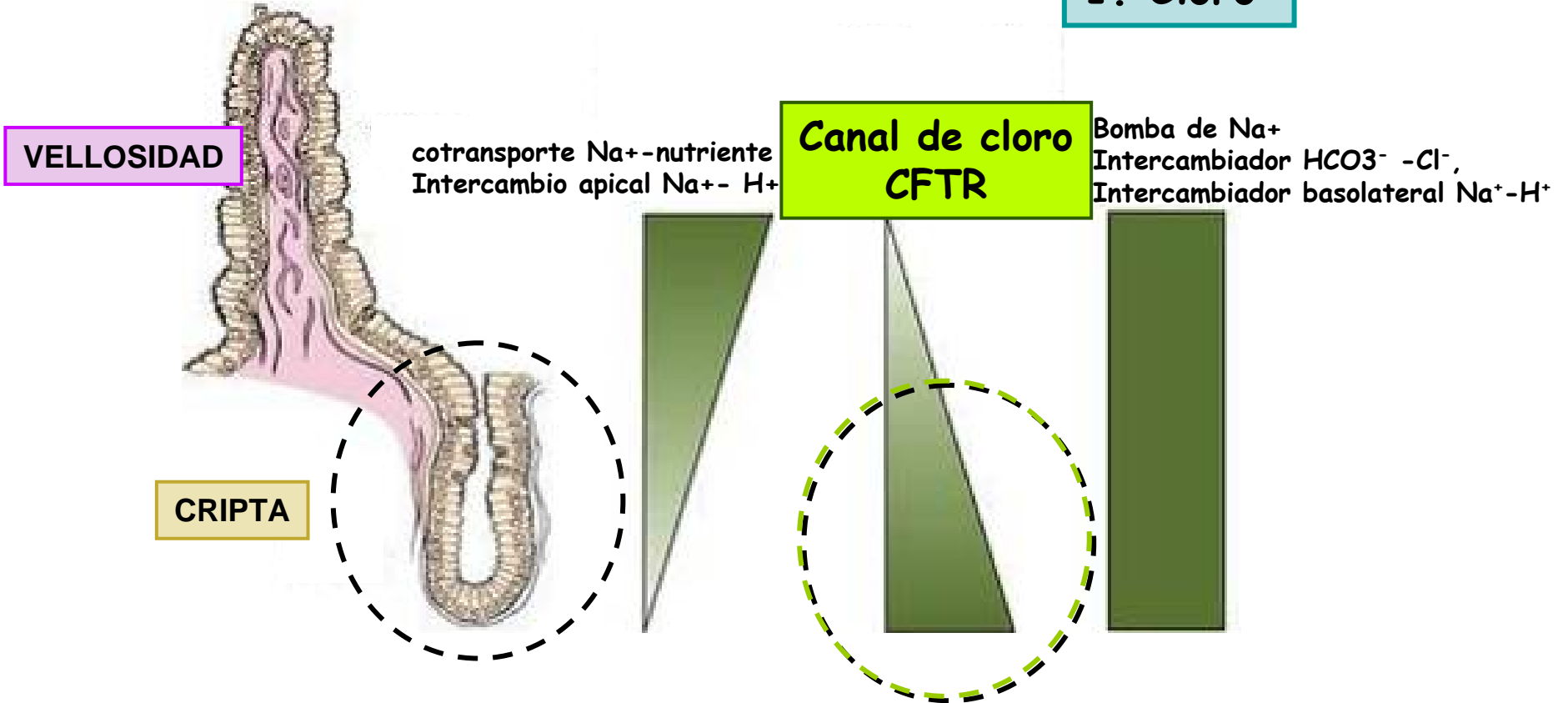
II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro

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

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro



Memb. apicales enterocitos
Criptas Lieberkühn



Yeyuno
Ileon-colon

LUZ

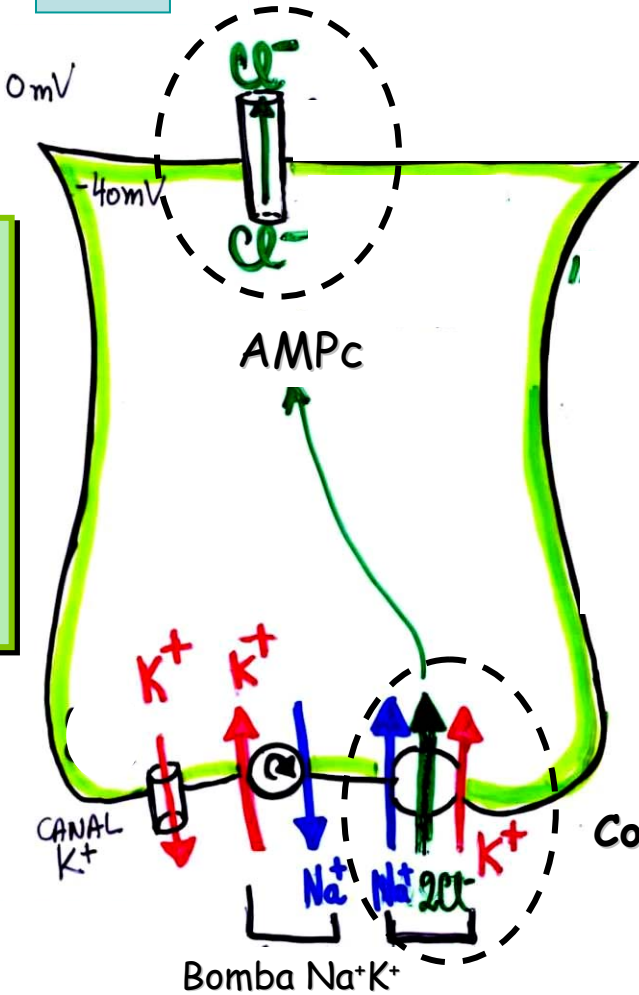
II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro

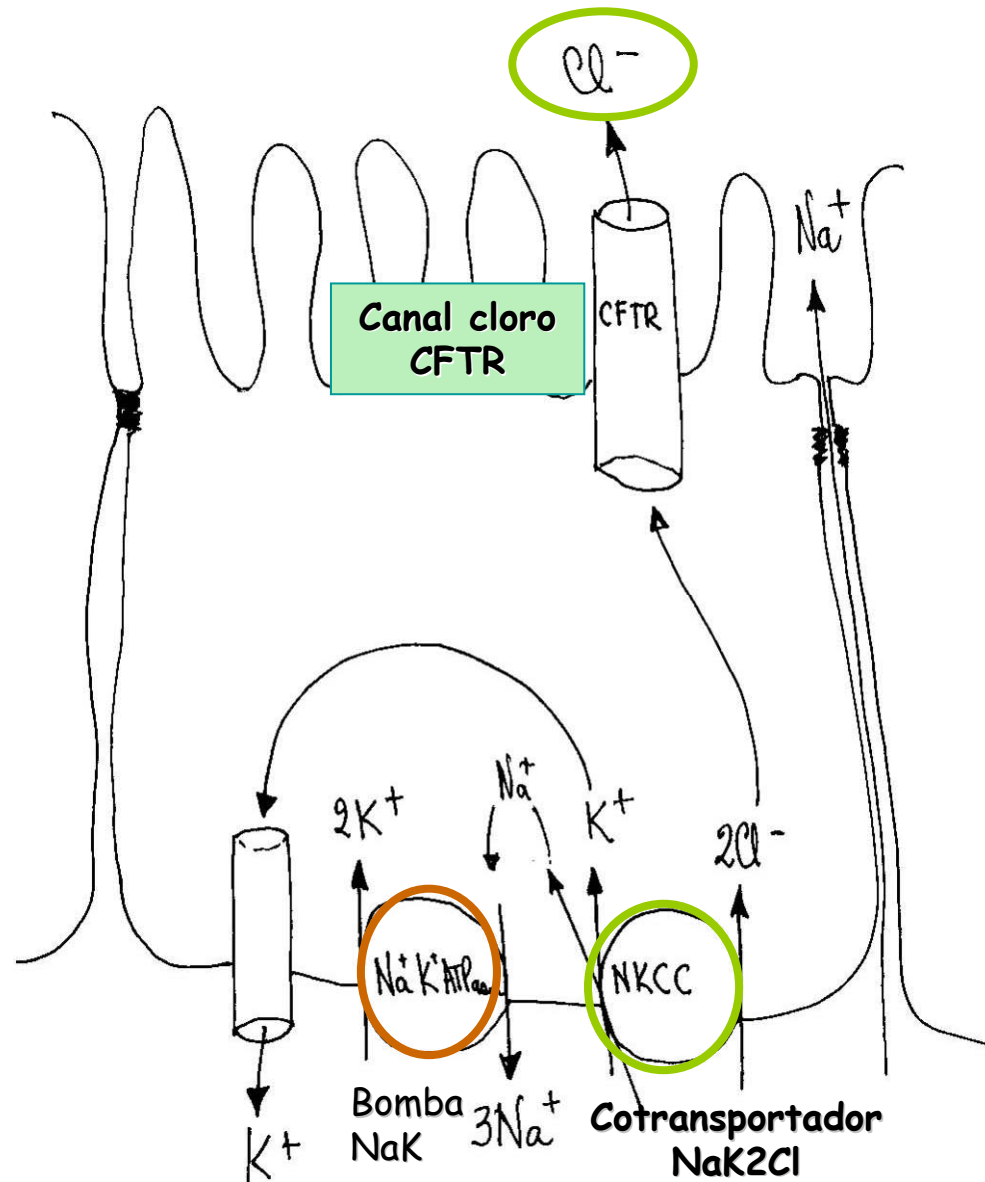
Secreción Activa
Transcelular
de Cloro

Canal de Cloro
(CFTR)

Cystic
Fibrosis
Transmembrane
Regulator

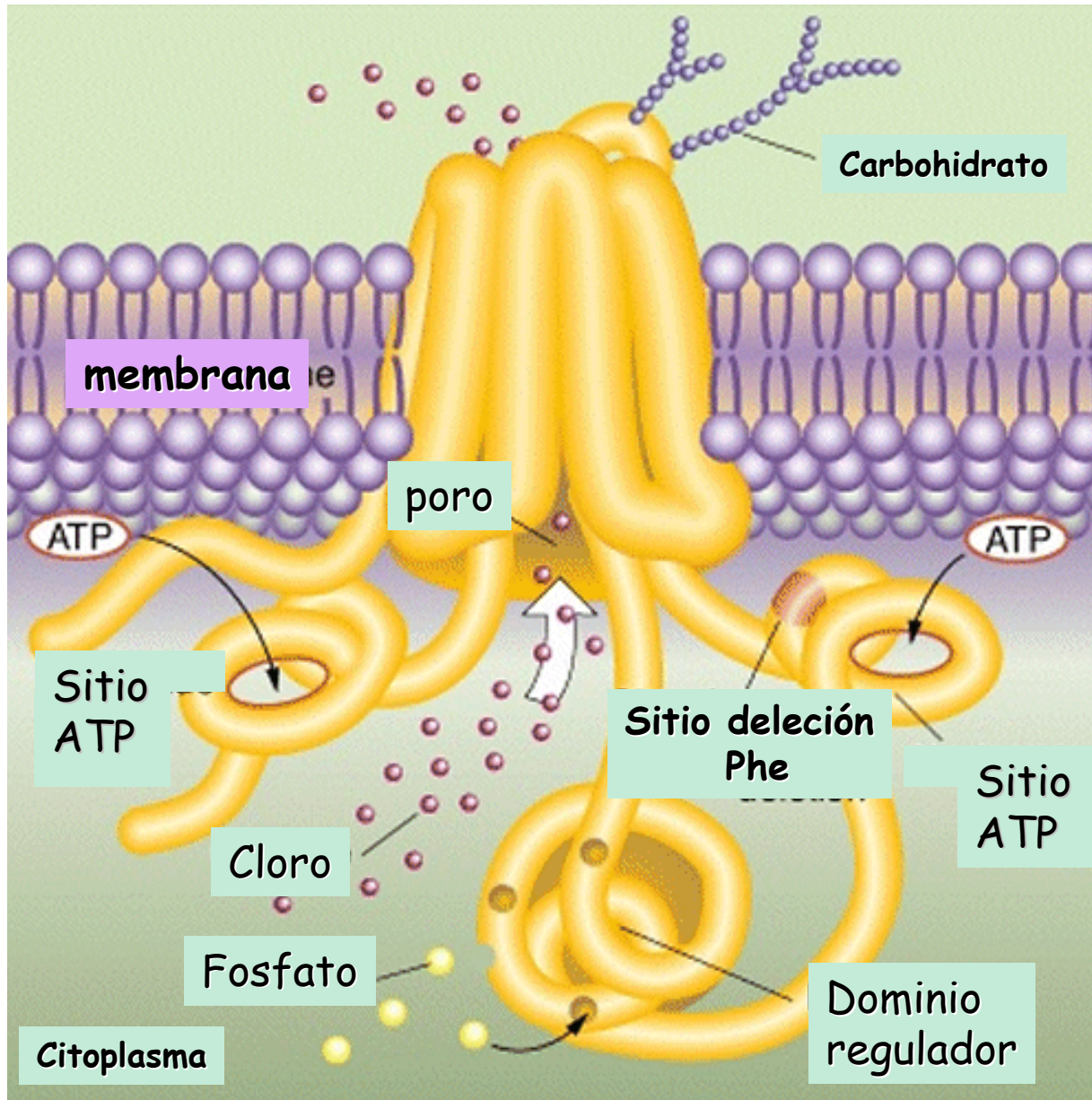


SANGRE



1. Cloro

Secreción Activa Transcelular de Cloro



**Canal de Cloro
CFTR**

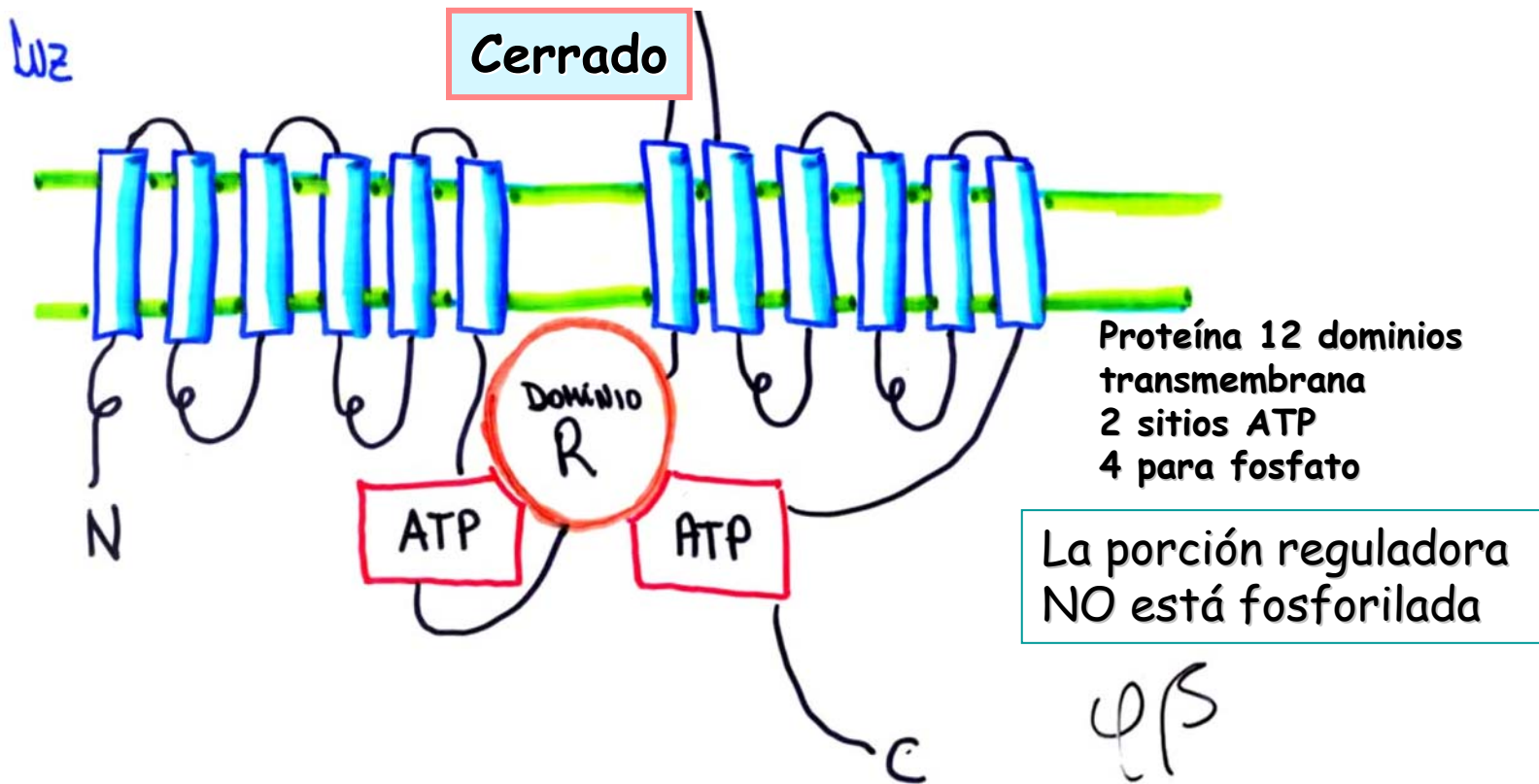
Superfamilia
transportadores
Proteína ABC

Regulador conductancia
transmembrana de la
Fibrosis Quística (CFTR)

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

1. Cloro

Canal de Cloro
CFTR





4. AGUA

Na⁺

3.

Cl⁻

CFTR

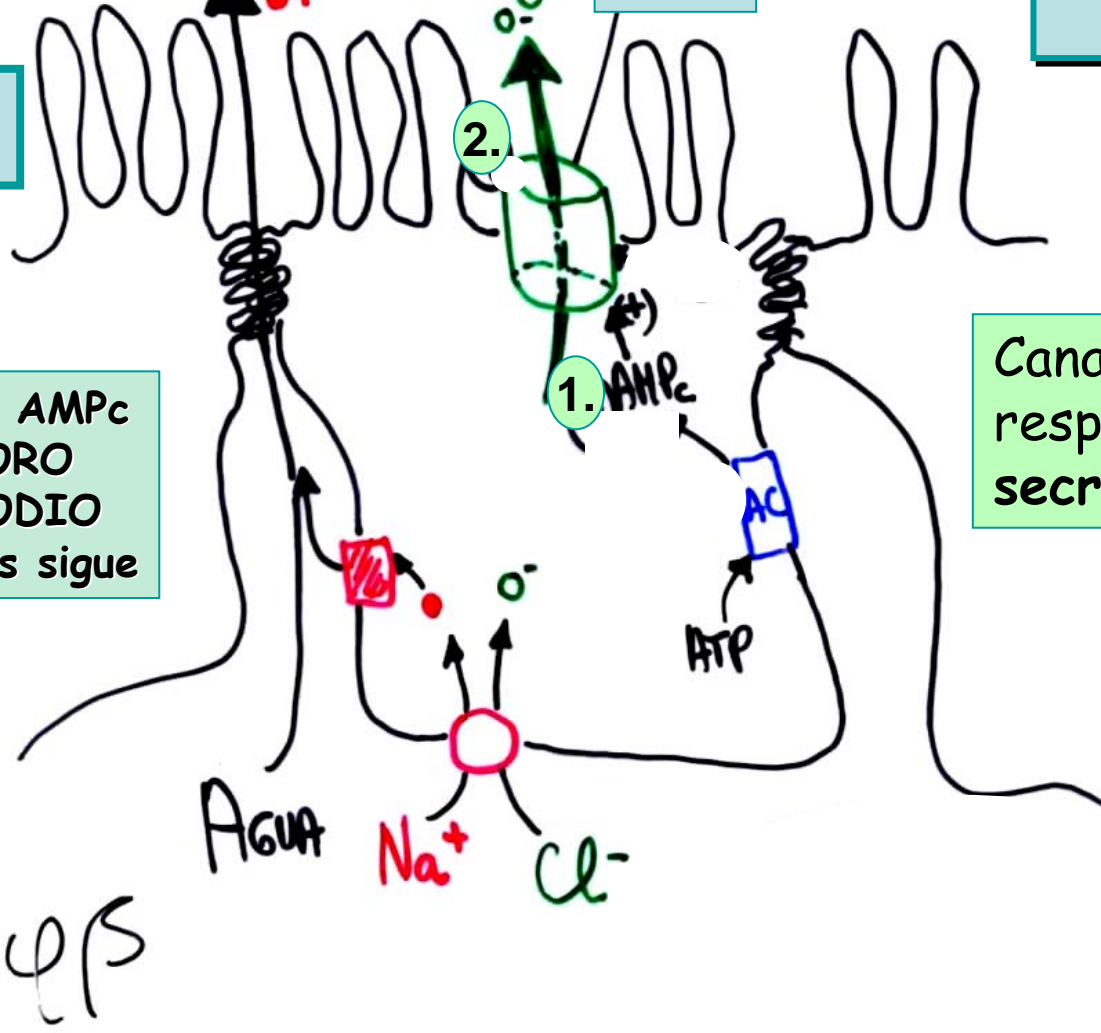
1. Cloro

Secuencia activación Canal de Cloro

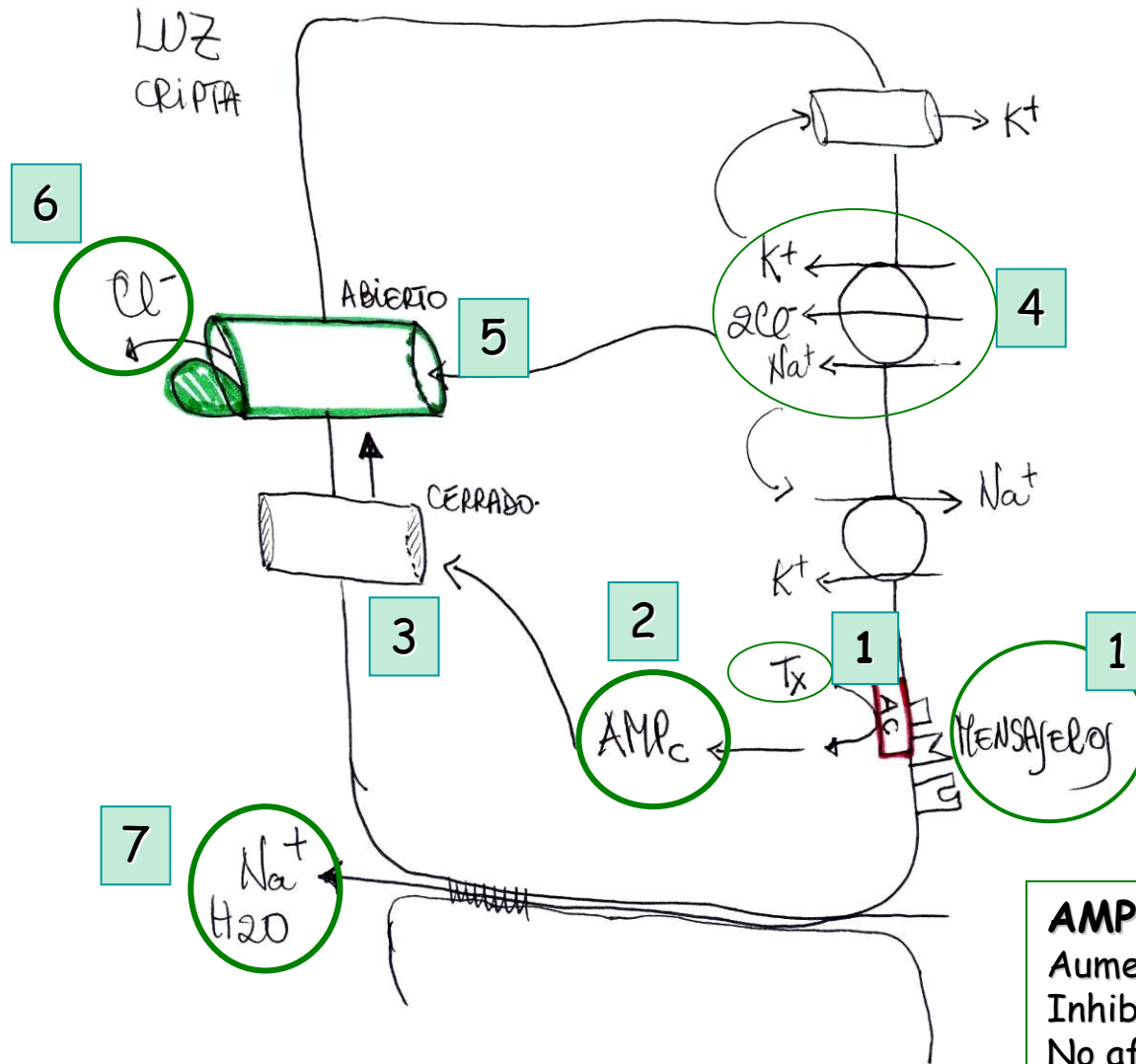
Yeyuno, ileon, colon

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

Canal de CLORO responsable de la secreción de agua!



eps



1. Cloro Secreción

Secuencia activación Canal de Cloro

AMPc:
Aumenta secreción Cl-
Inhibe abs. Na+Cl-
No afecta abs. Na+-nutrientes

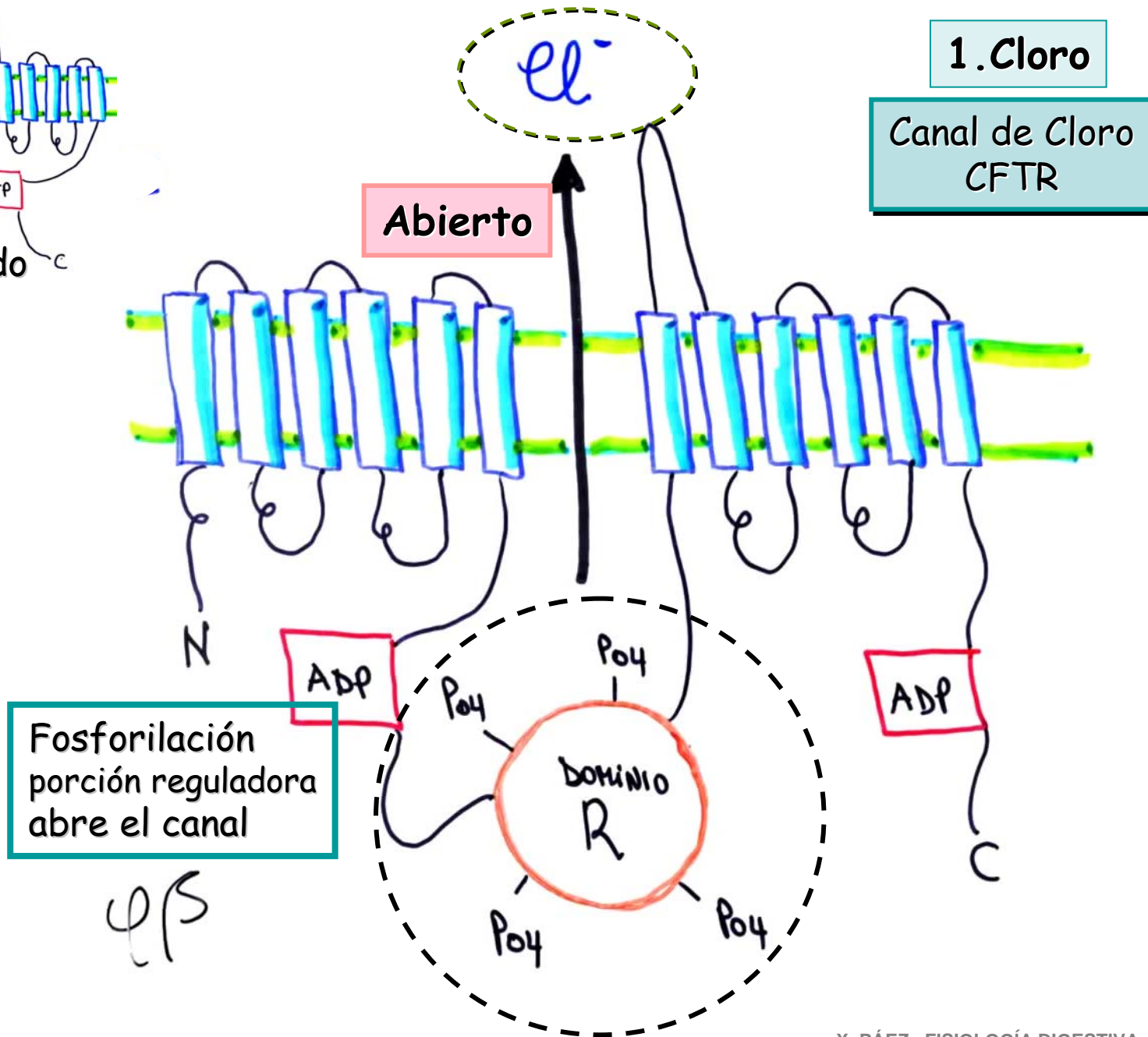
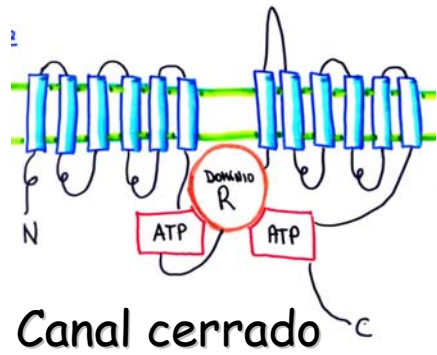


1. Cloro

Secuencia activación Canal de Cloro

ACTIVACIÓN DEL 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



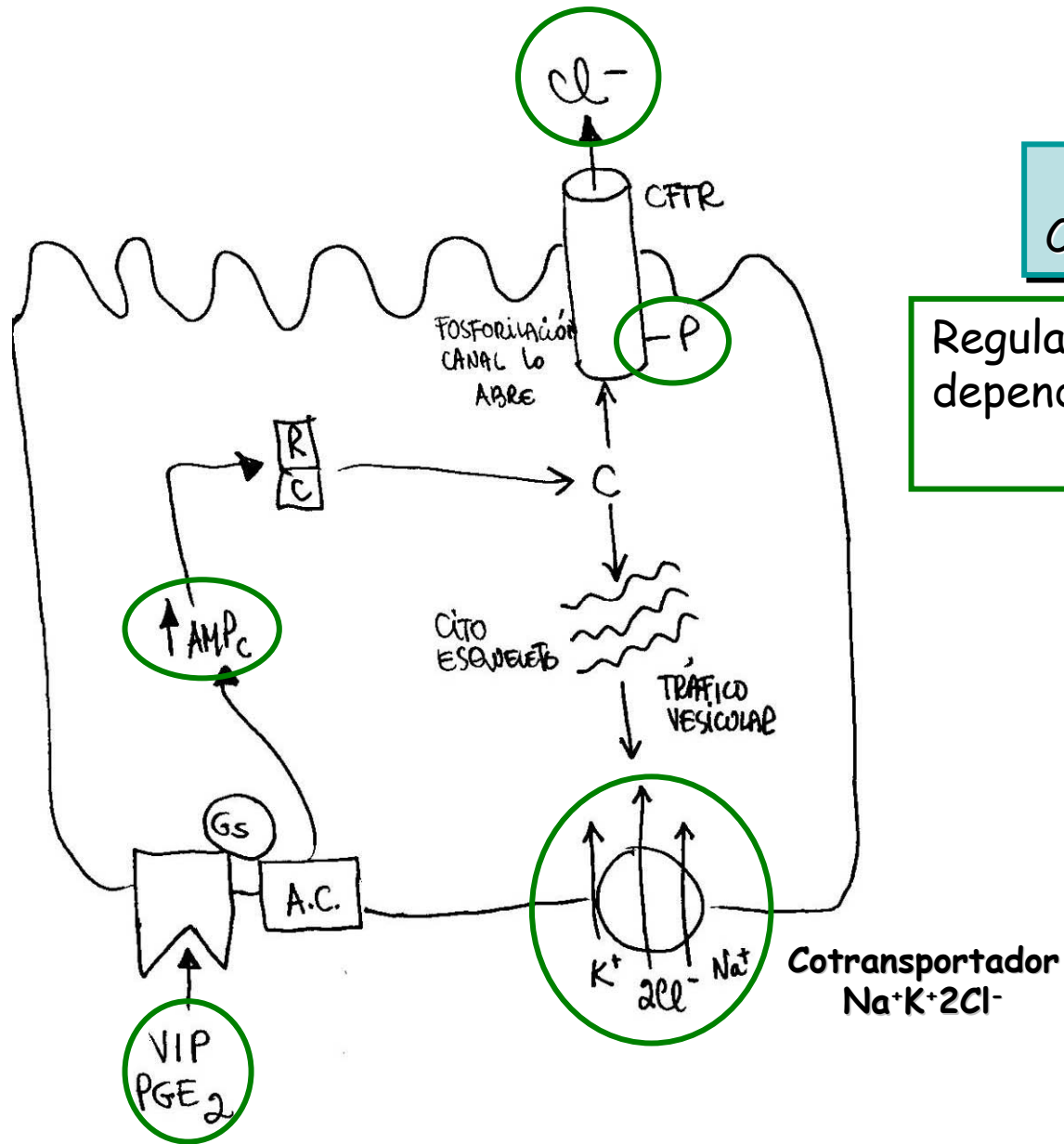
eps

1. Cloro

Regulación
Canal de Cloro

Canal de Cloro Regulado
por muchos agentes

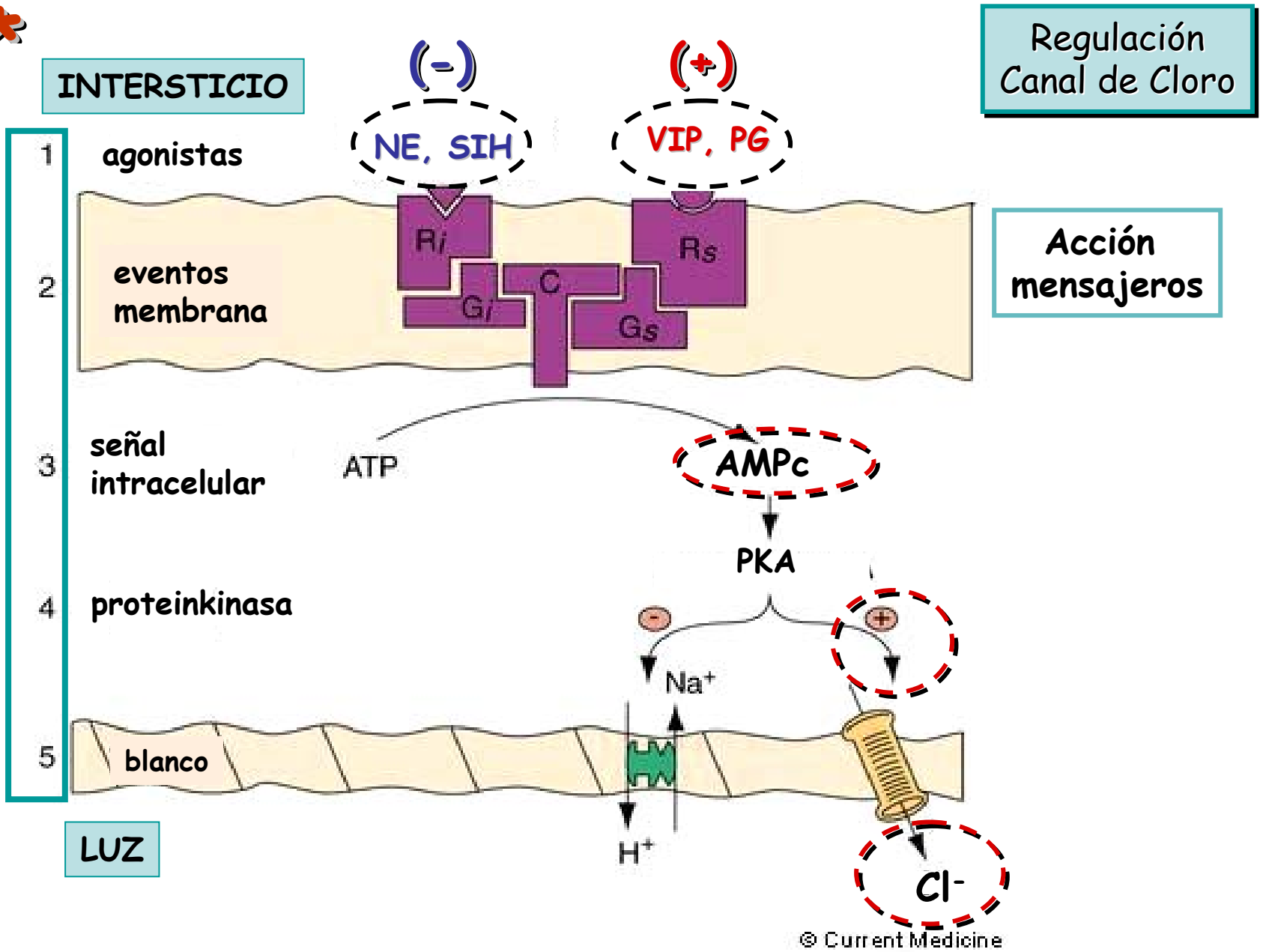
PKs
PGs
Péptidos
Toxinas bacterianas

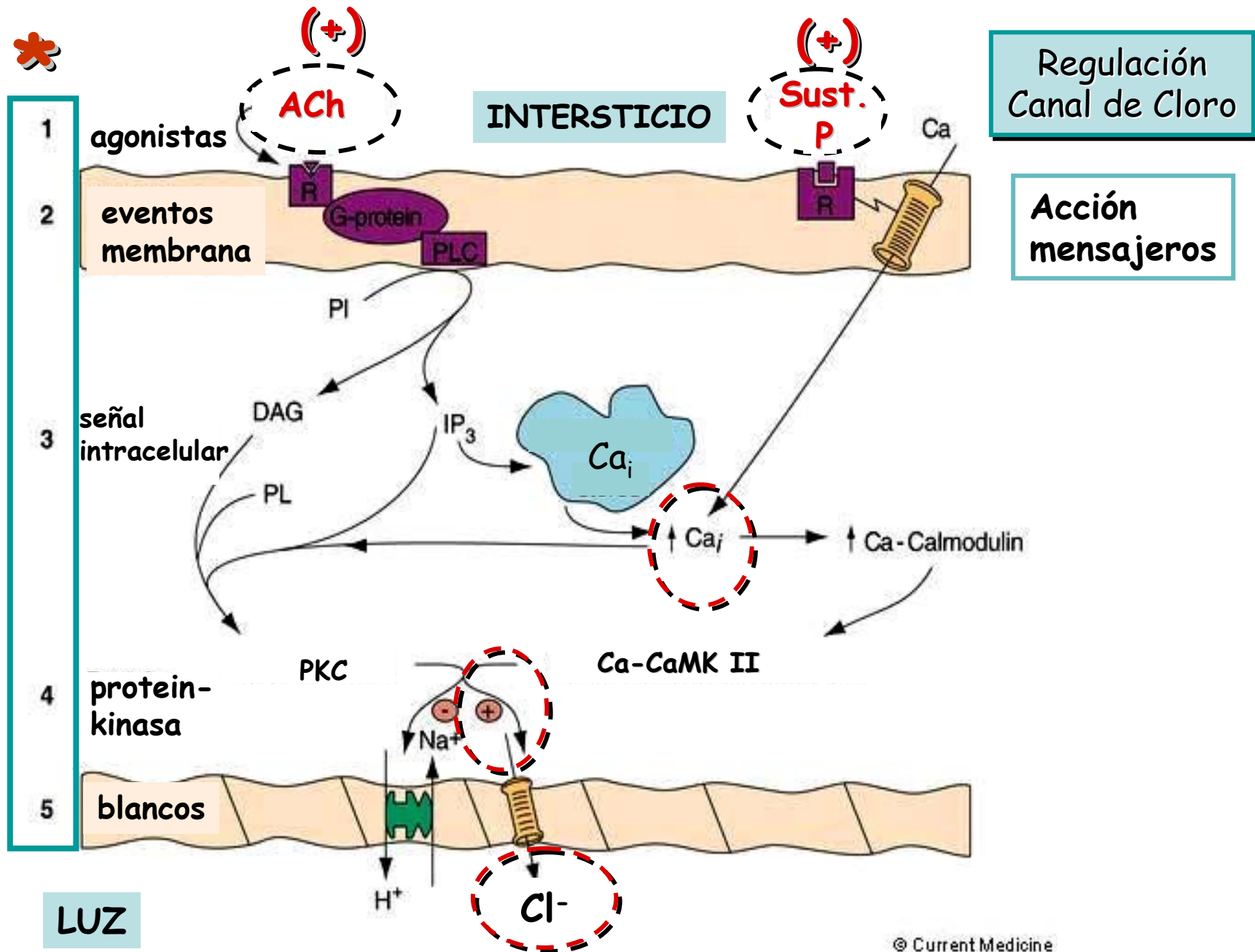


1. Cloro

Regulación Canal de Cloro

Regulación por agonistas dependientes de AMPc: **VIP y PGE**

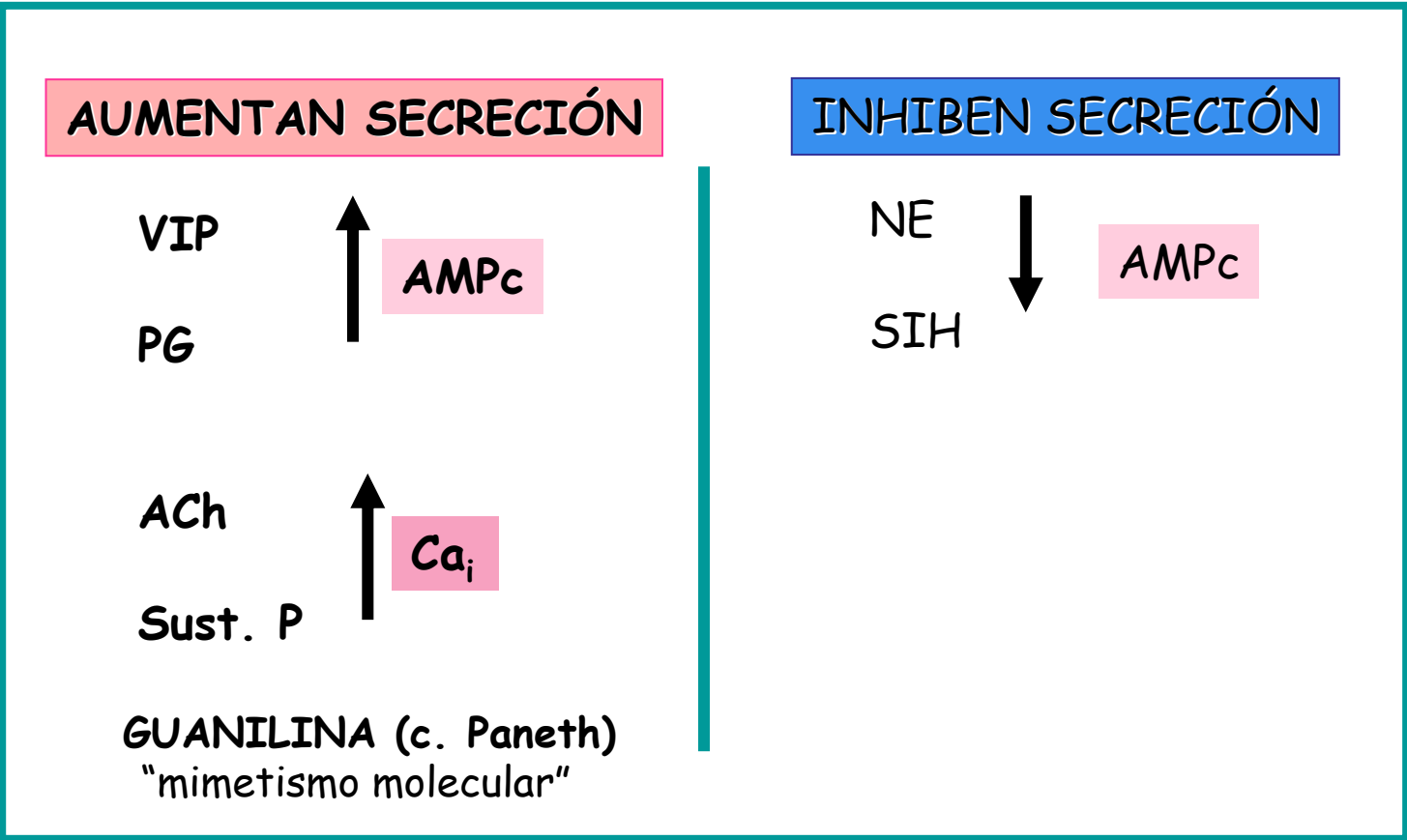






Regulación Canal de Cloro

Acción mensajeros





Muchos agentes:

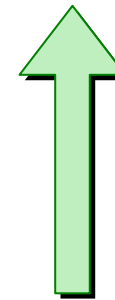
- Péptidos, PGs
- Nucleótidos cíclicos
- Mediadores inmunes e inflamatorios

VIP, PG: AMPc,
Guanilina: GMPc

+

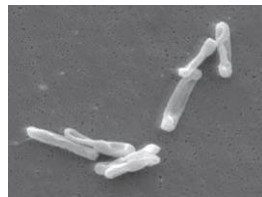
ACh: Ca⁺⁺
Sust. P: Ca⁺⁺
5-HT: Ca⁺⁺
Ac. Biliares: Ca⁺⁺

Regulación
Secreción Cl⁻



Sec. Cloro

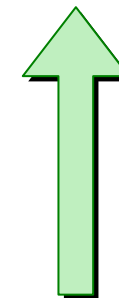
Toxinas bacterianas



Tx *V. cholerae*: AMPc

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

Tx *C. difficile*: Ca⁺⁺

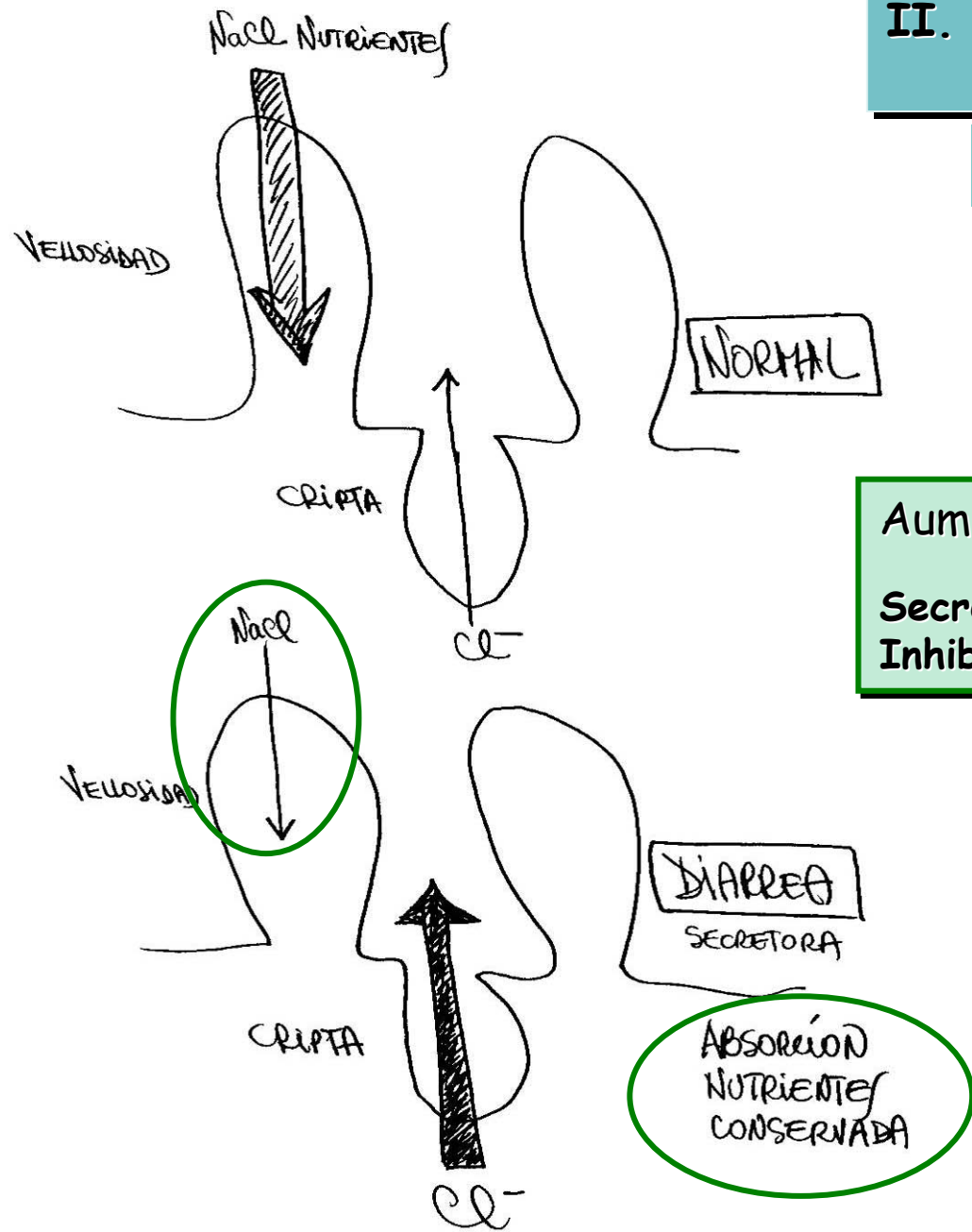


Sec. Cloro



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro



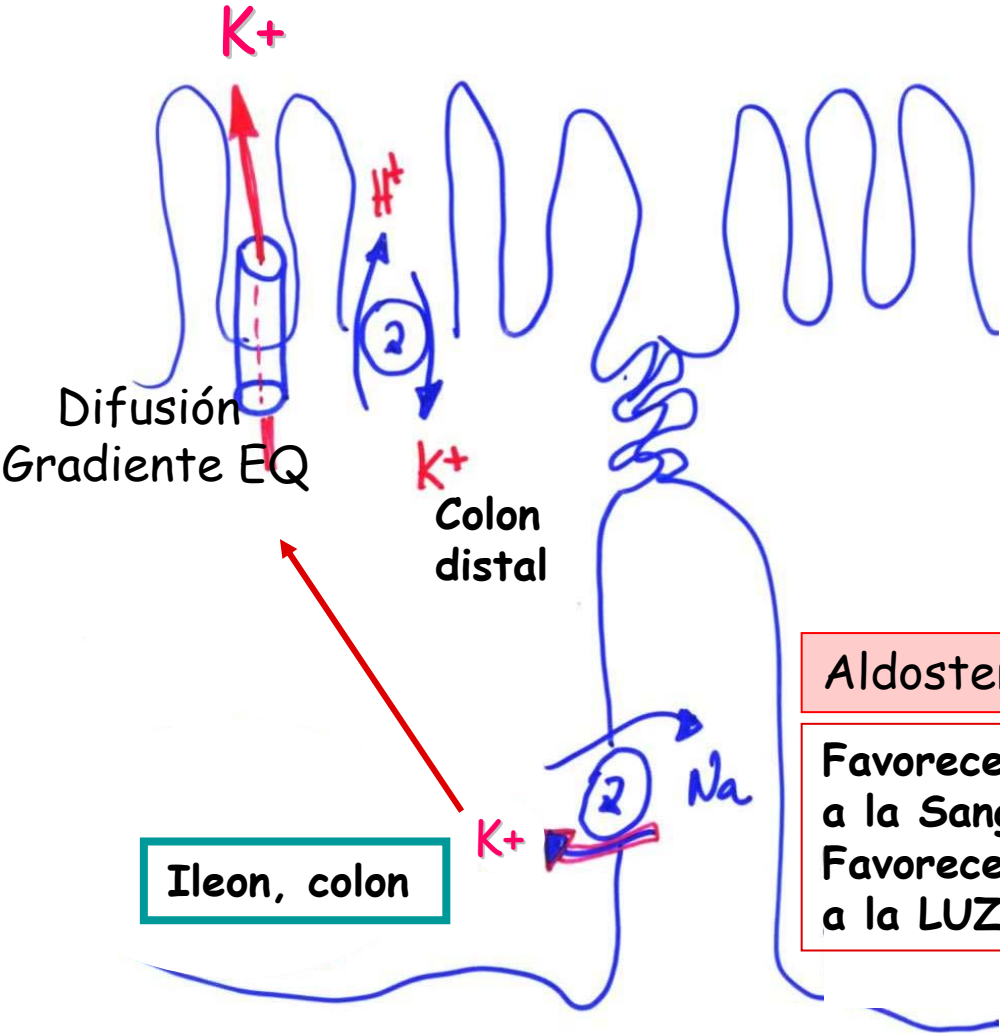
Aumento de AMPc
Secreción cloro
Inhibición abs NaCl



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

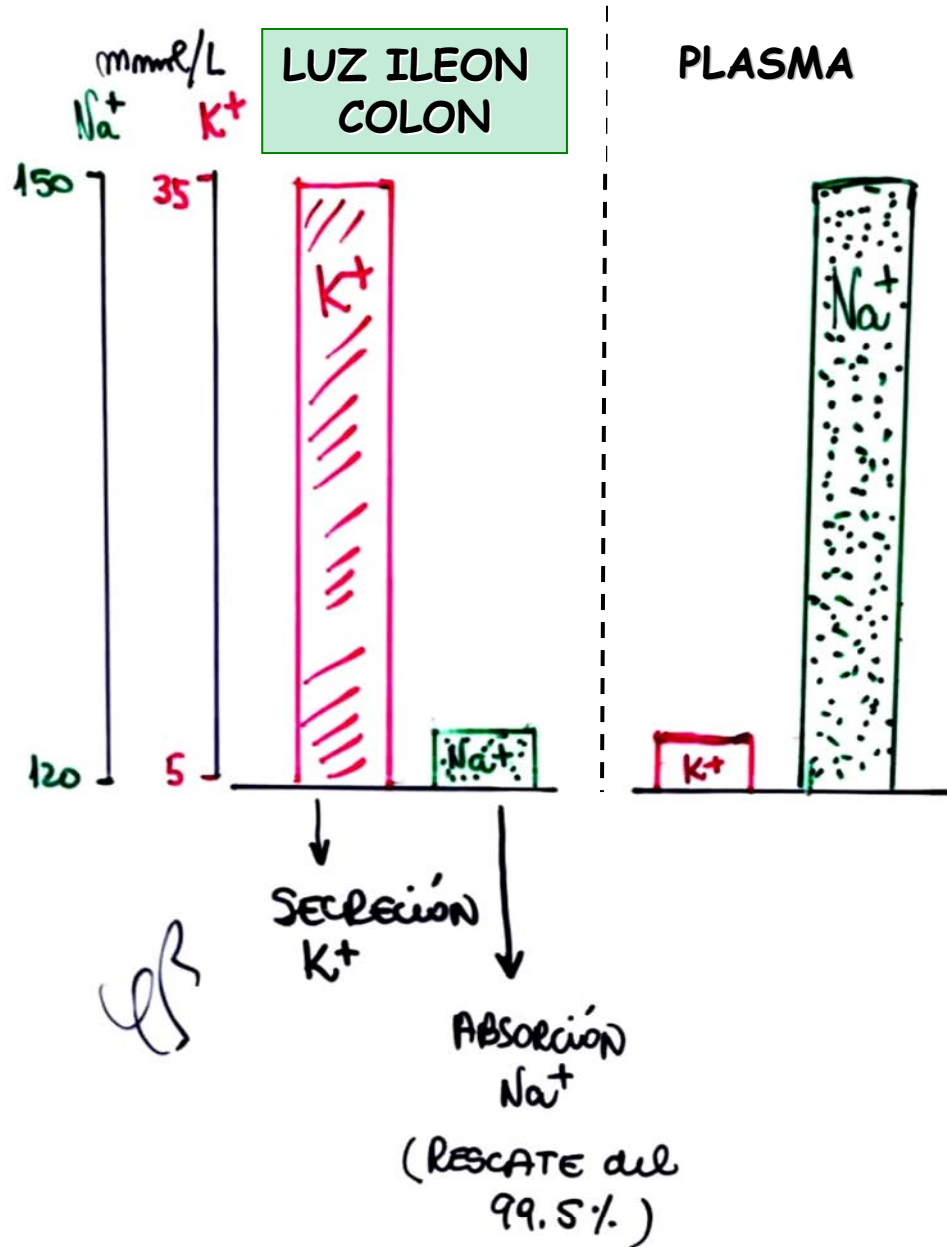
2. Potasio

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



Aldosterona

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



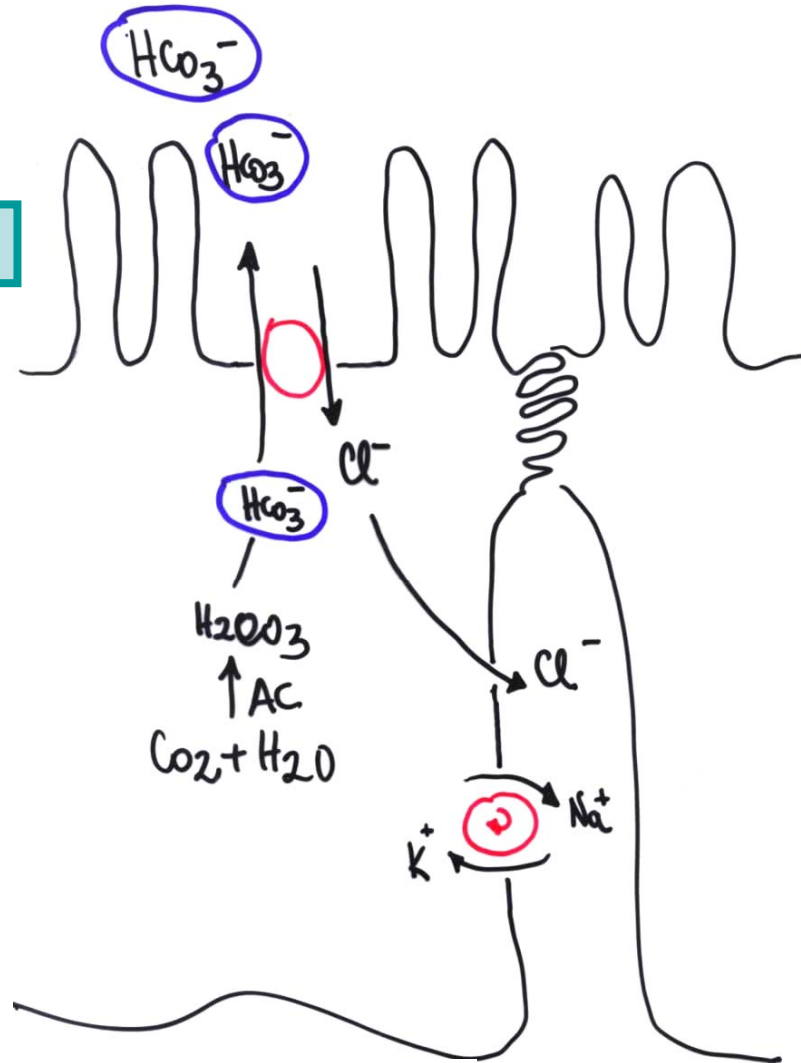
II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

2. Potasio

Pero se mantiene Isoosmolaridad!



Ileon, colon

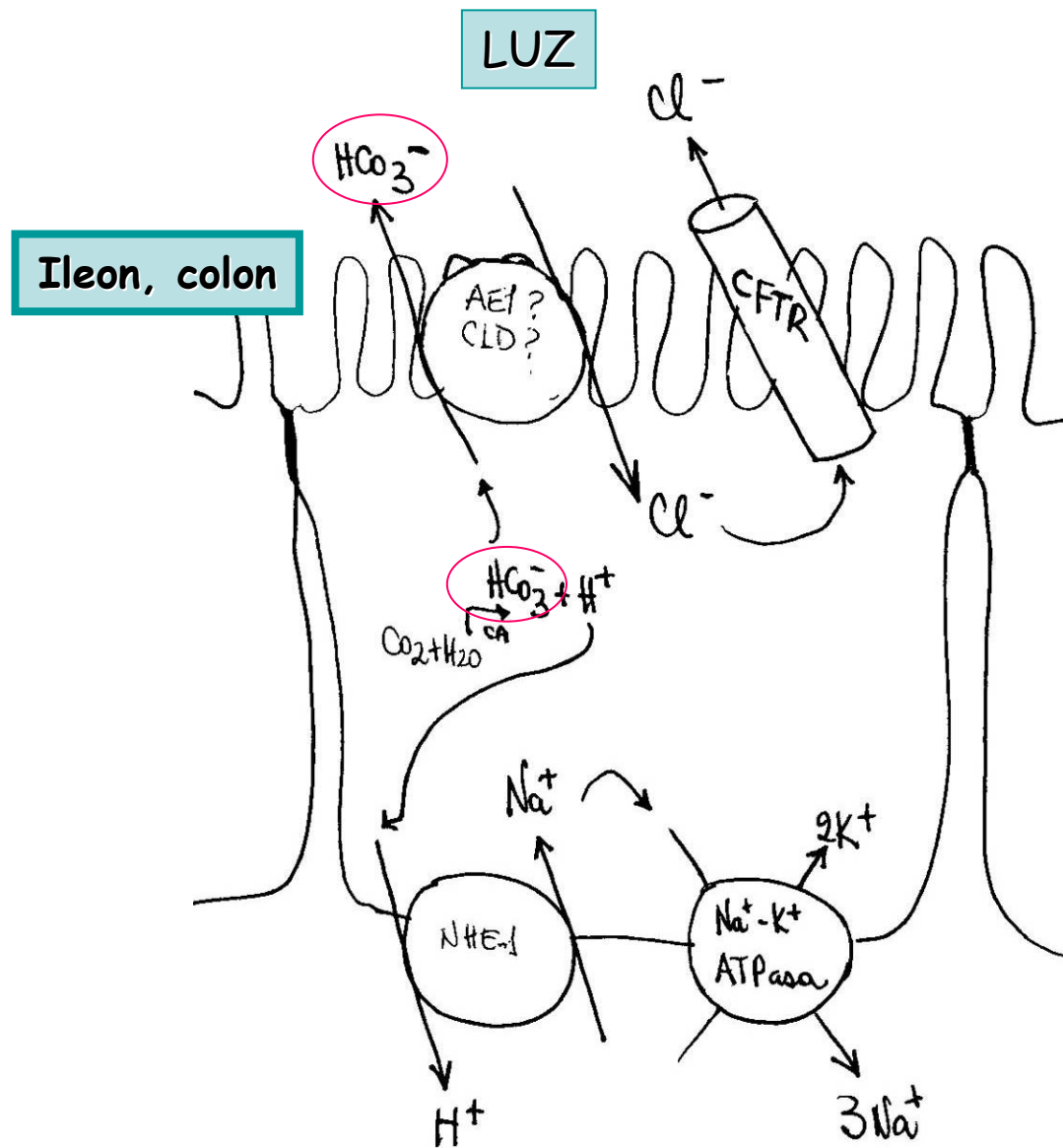


II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

3. Bicarbonato

Neutraliza acidez producida por bacterias

eps



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

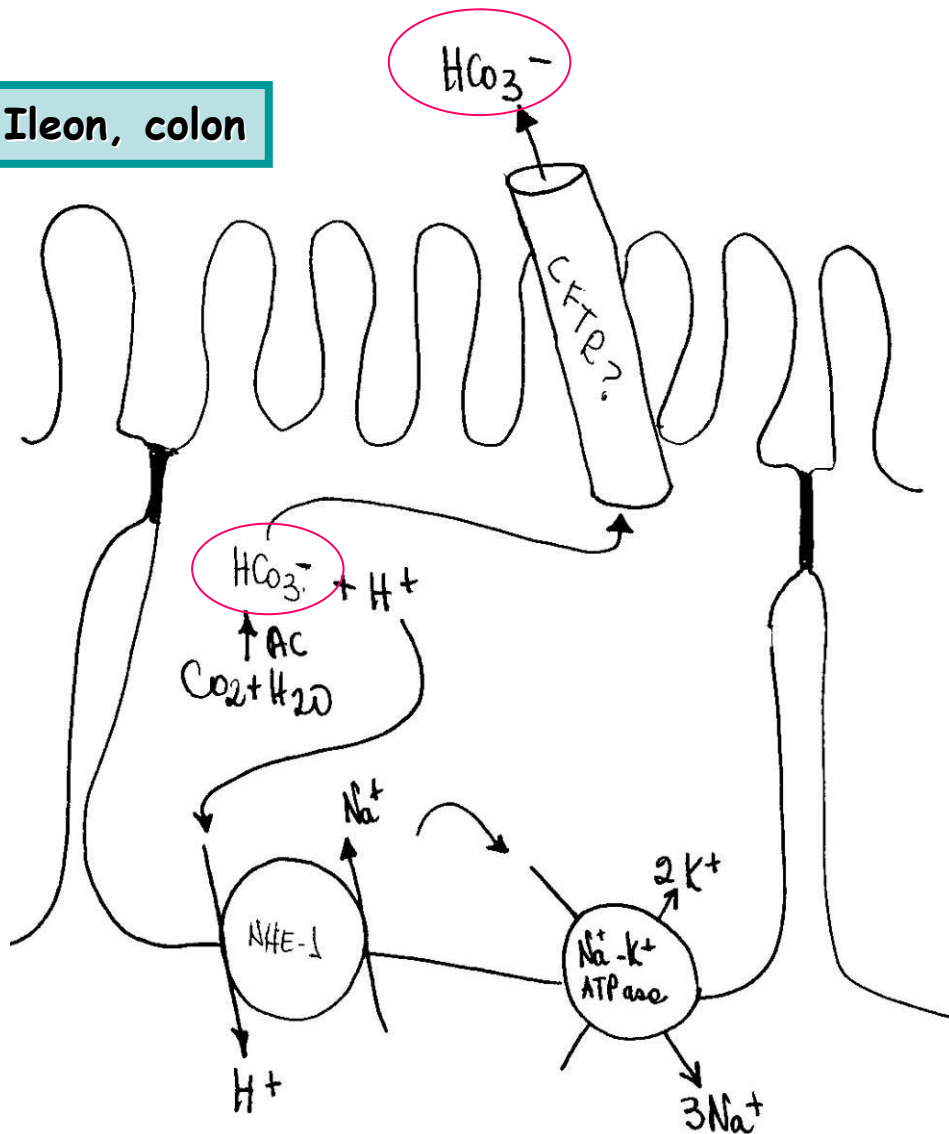
3. Bicarbonato

CFTR apical sale HCO_3^-

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

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

Ileon, colon



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

3. Bicarbonato

CFTR apical sale HCO_3^-

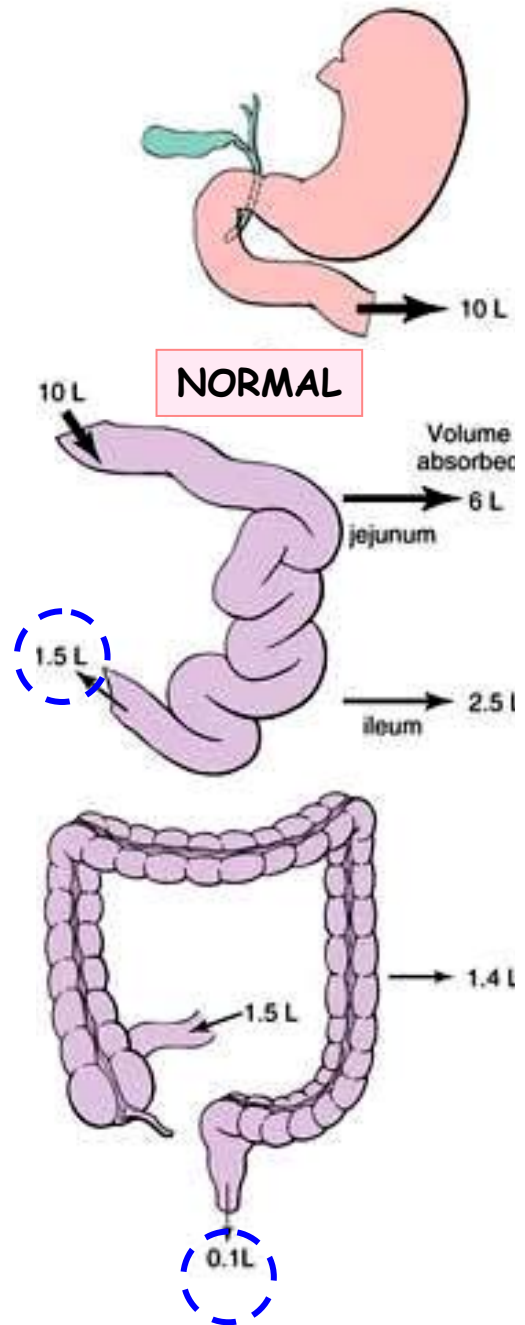
Intercambiador basal $\text{Na}^+ \text{H}^+$

Estímulo: pH ácido

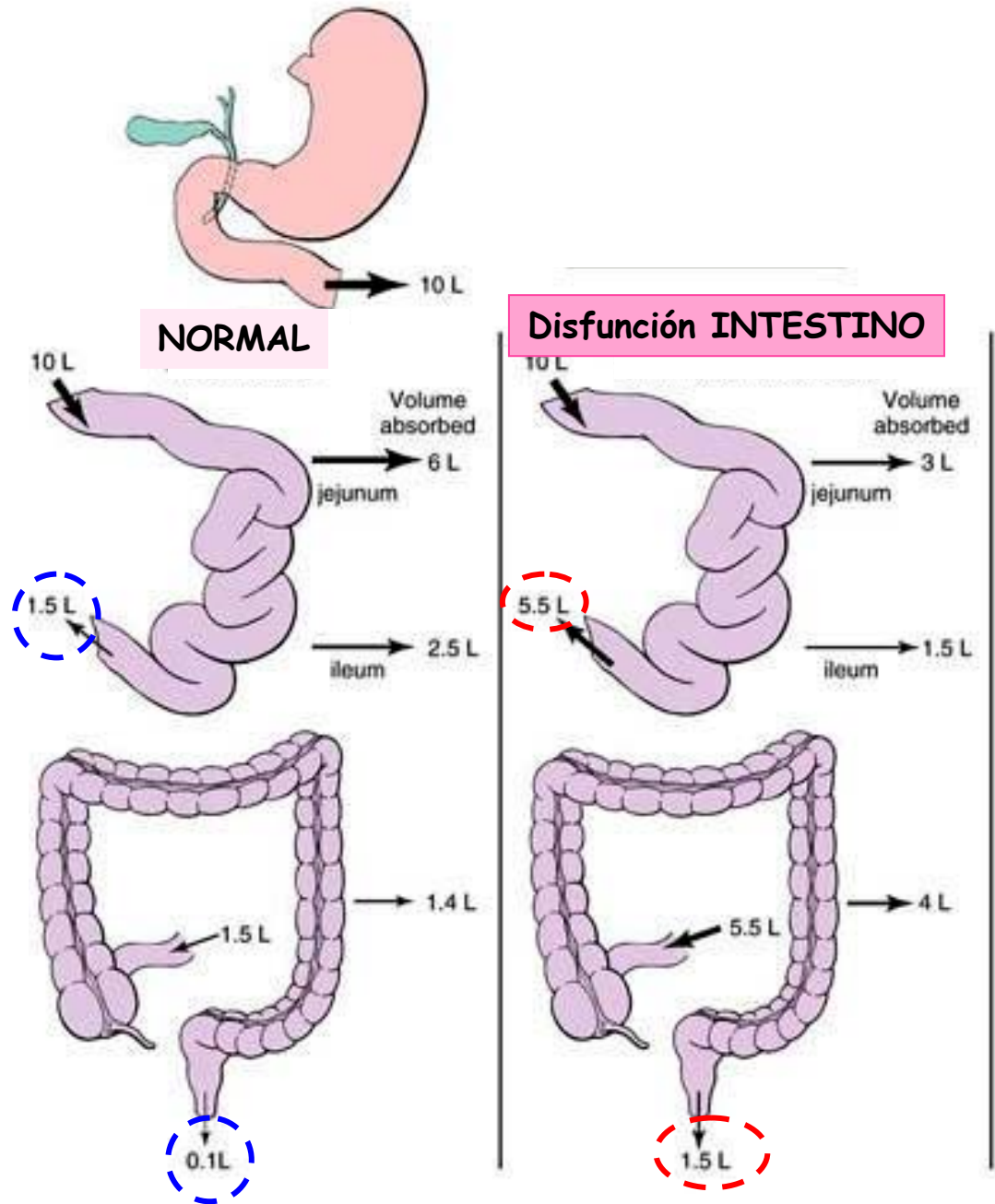
II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

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

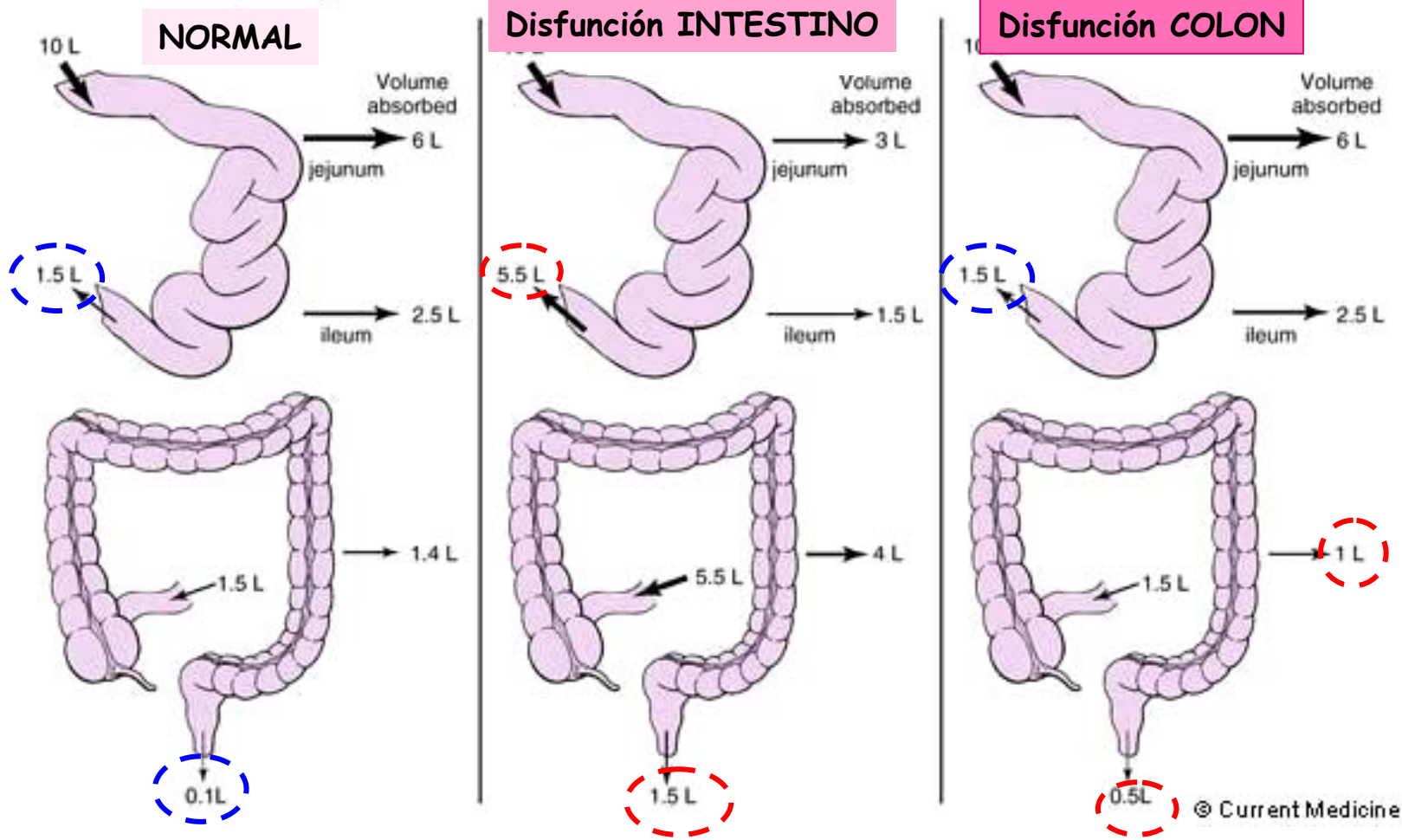
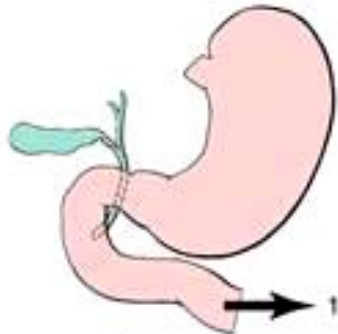
Diarrea



Diarrea



Diarrea



© Current Medicine

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

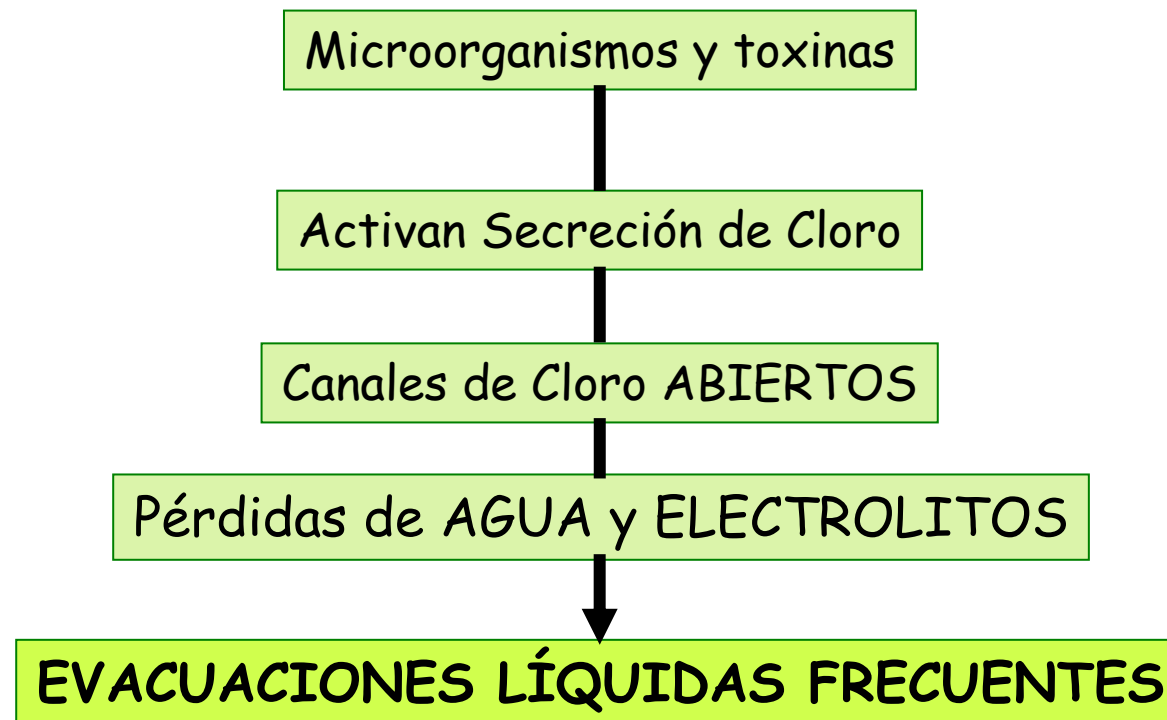
Clostridium difficile

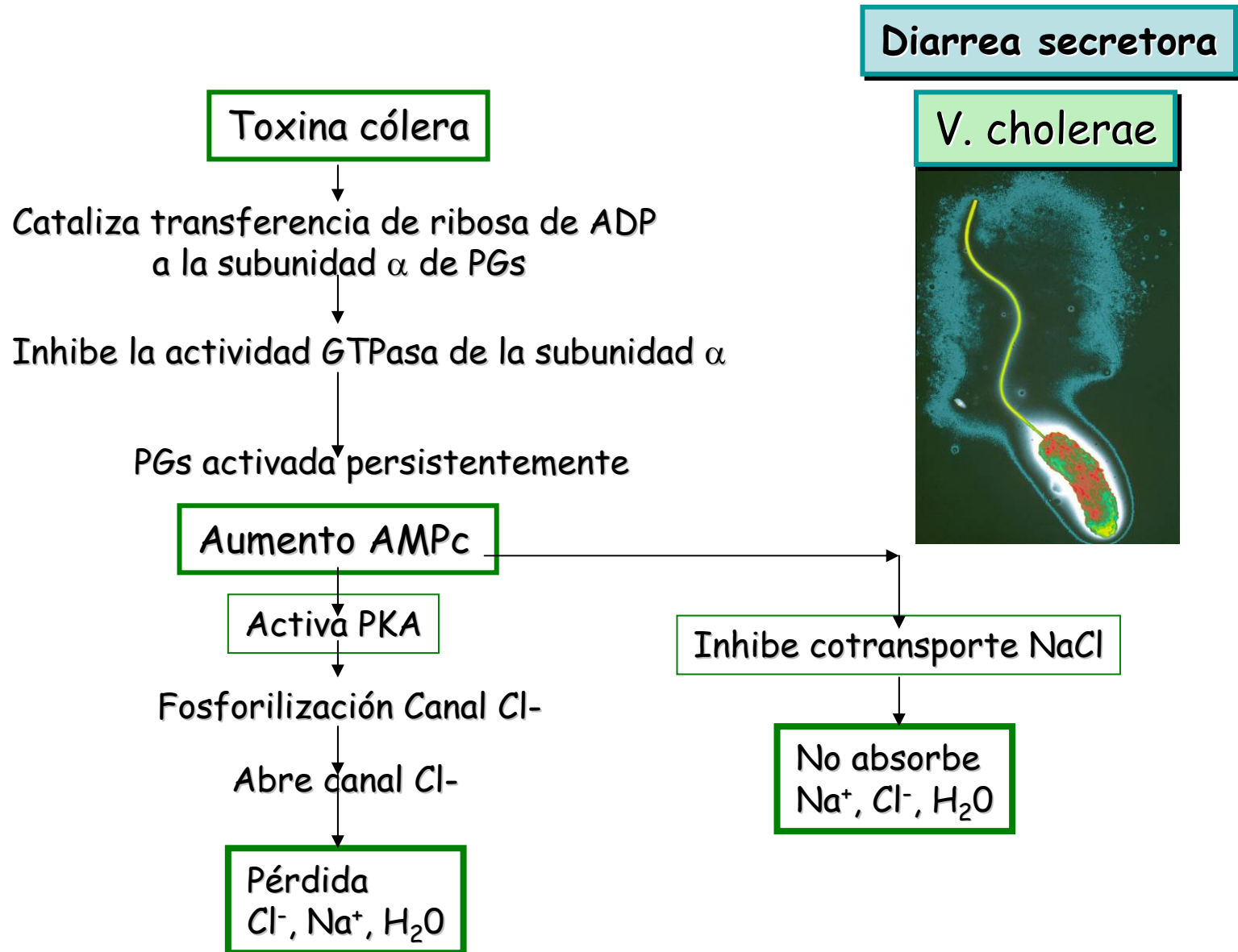
Rotavirus

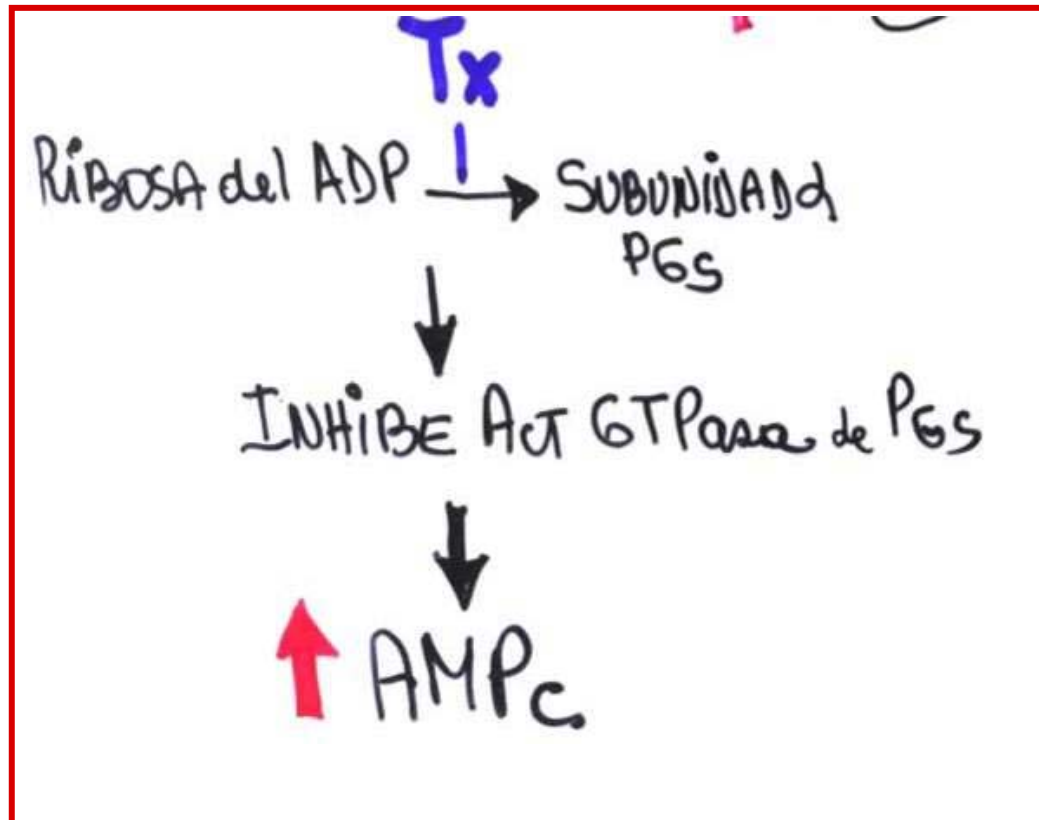
Diarrea secretora vs. osmótica



¿ QUÉ ocurre en la DIARREA SECRETORA?







Acción Toxina *Vibrio cholerae*

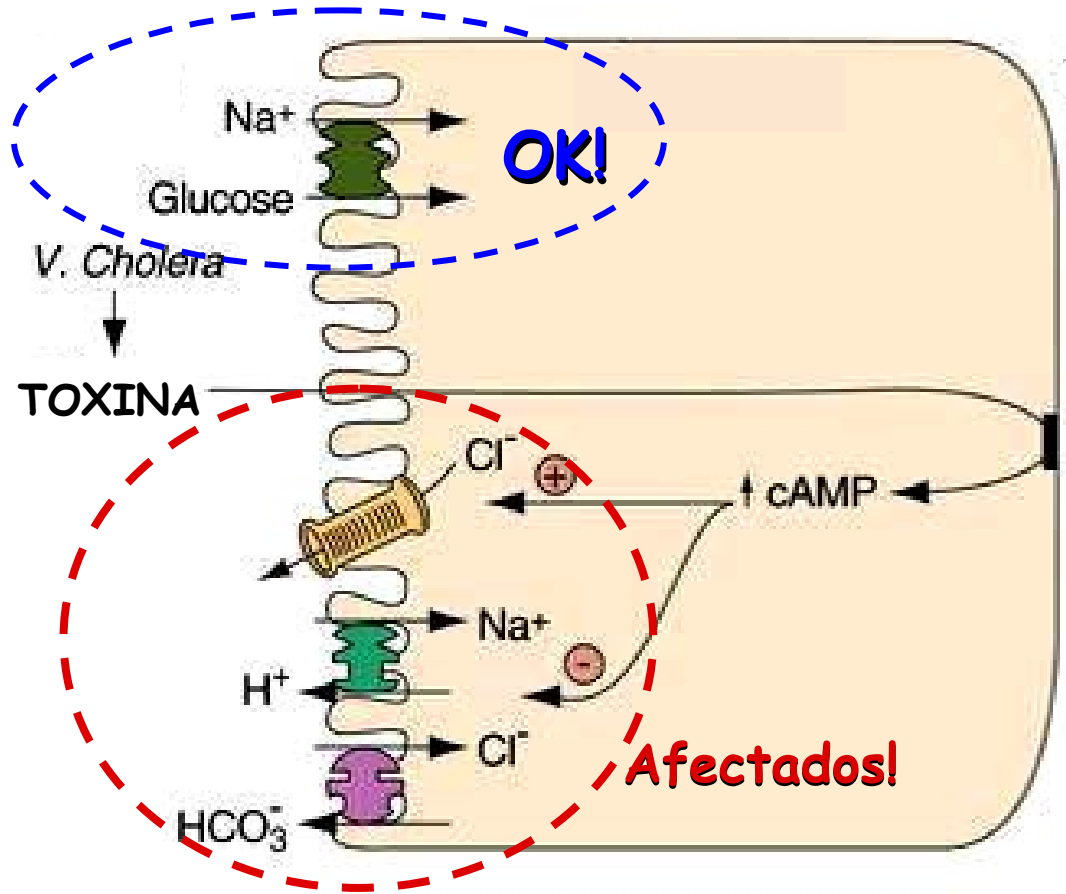


Pérdida agua
5-10 litros/día
1 litro/hora!!!!



LUZ

Acción Toxina
Vibrio cholerae



TOXINA

AC

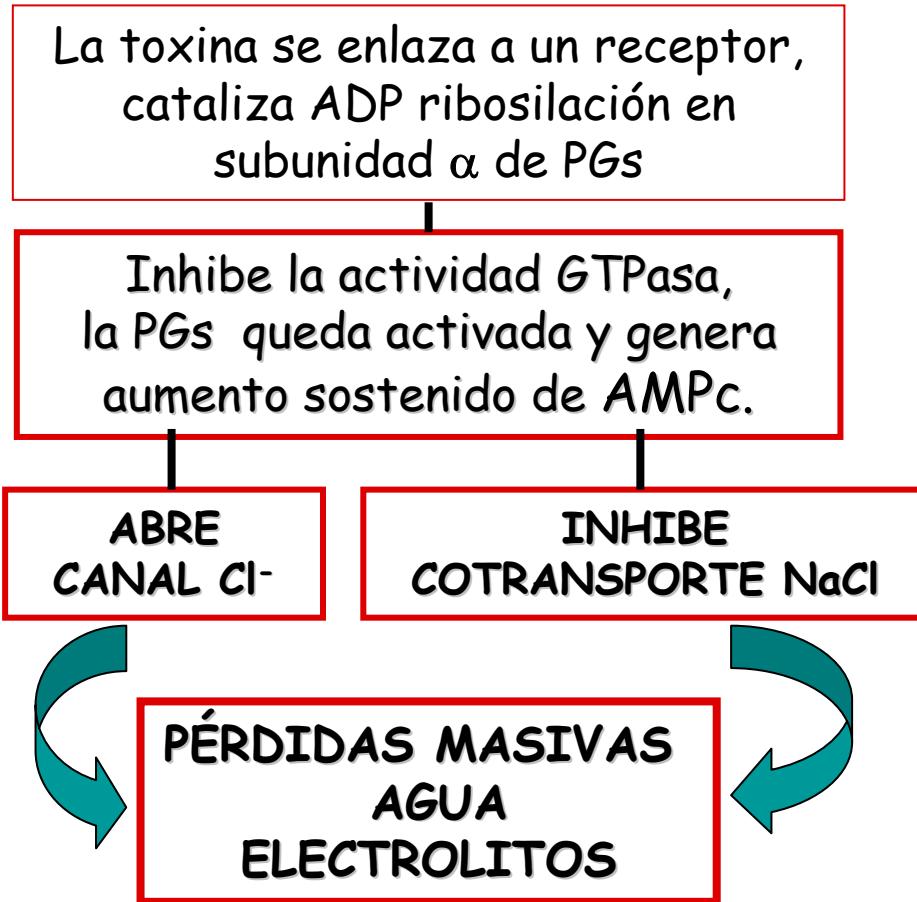
- * **Aumenta** secreción Cl⁻
- * **Inhibe** absorción electroneutra NaCl

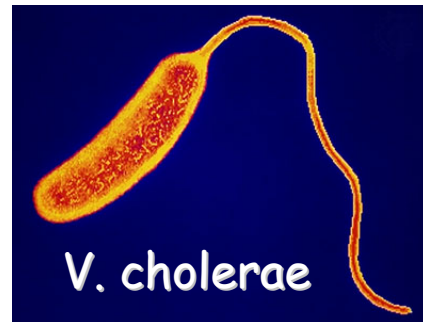
INTERSTICIO



Diarrea secretora

Acción Toxina *Vibrio cholerae*





Diarrea secretora

**Acción Toxina
*Vibrio cholerae***

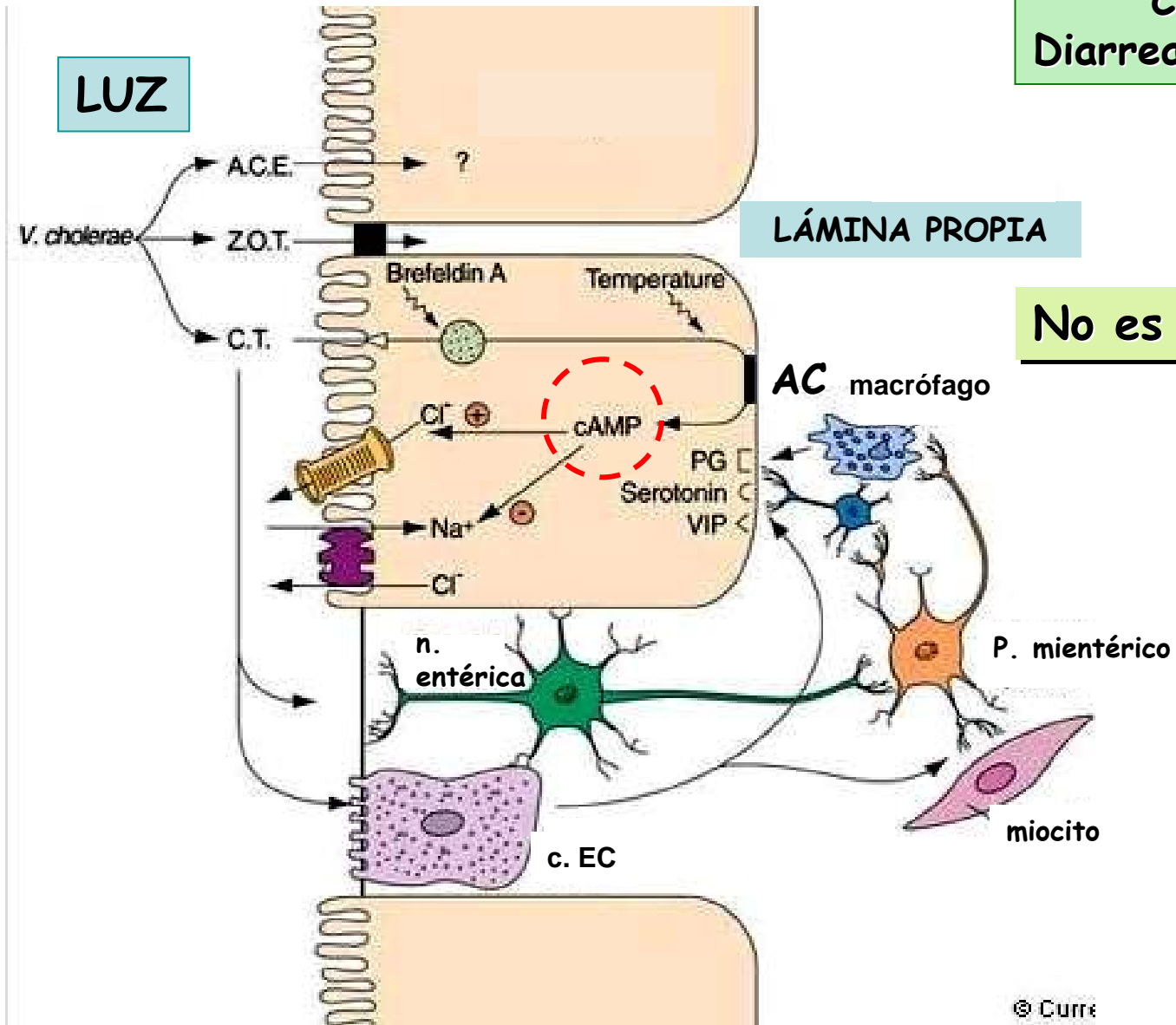


Aumenta secreción a la luz de

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

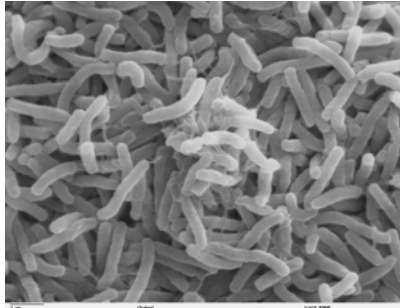


Cólera
Diarrea secretora

LÁMINA PROPIA

No es tan simple!

© Curra



Diarrea secretora

Acción Toxina
Vibrio cholerae

El *Vibrio cholerae* NO infecta la mucosa!!

“Isla Patogenicidad”

V. cholerae tiene dos bacteriófagos:

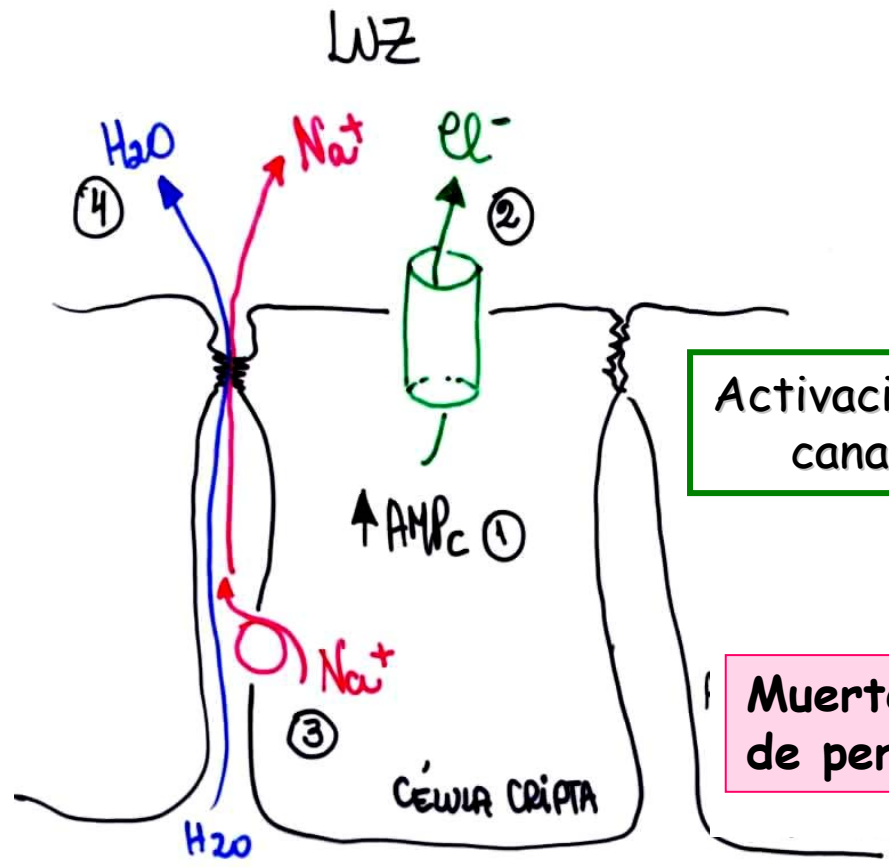
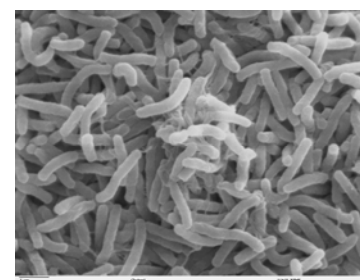
- * uno codifica la toxina !!!
- * otro codifica receptor para el primer fago!!!

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



Diarrea secretora

Acción Toxina
Vibrio cholerae



Activación Anormal canal CLORO



Muerte de millones de personas!!!!

Diarrea secretora

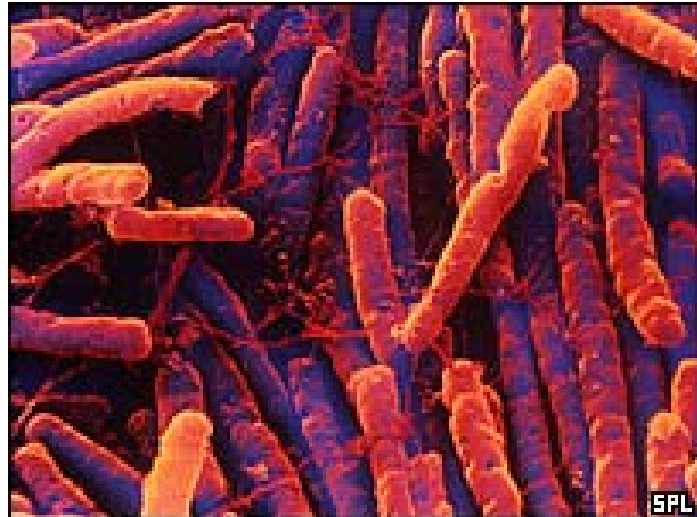
Acción Tx
bacterianas

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

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

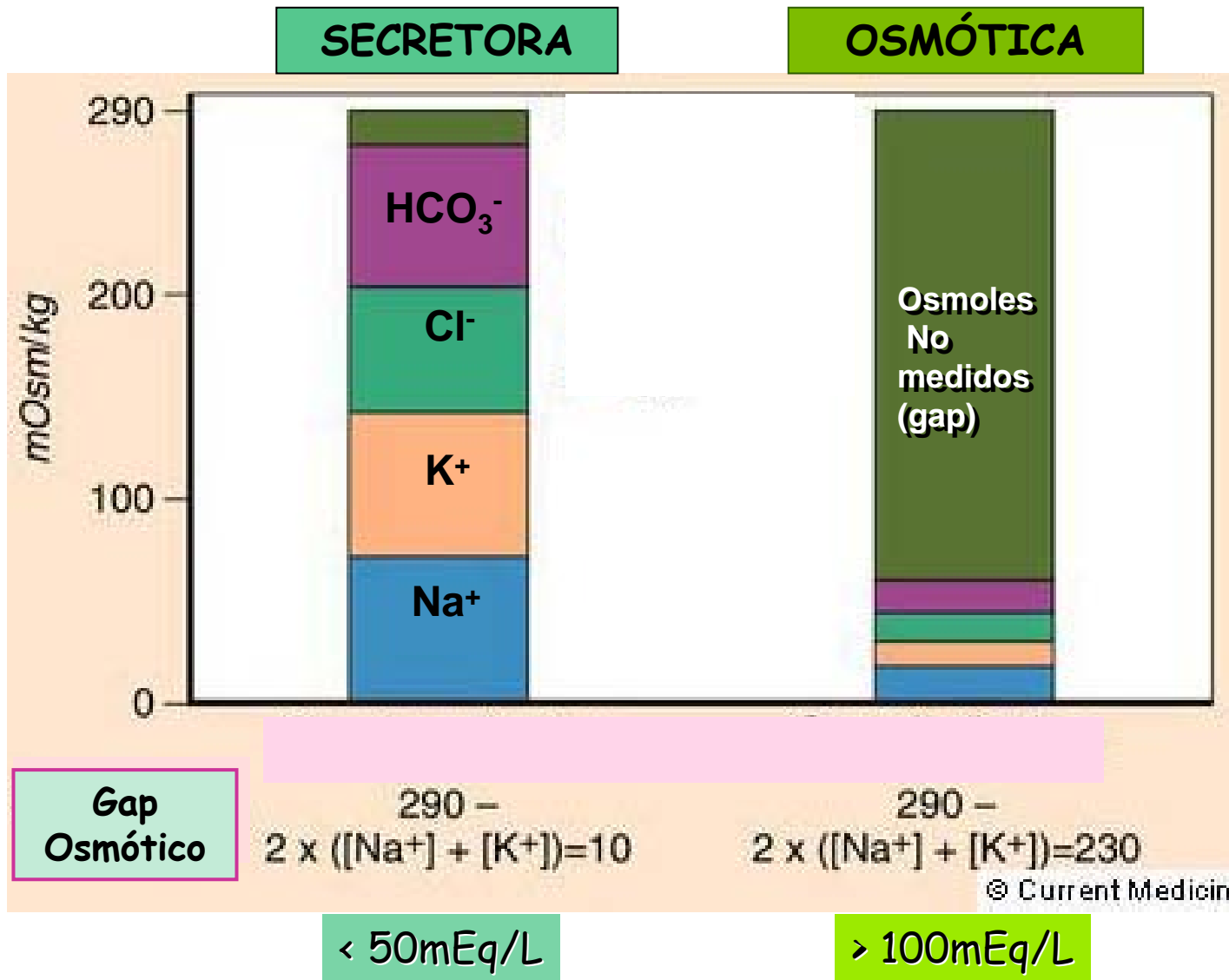
$$\begin{aligned} [\text{Na}^+ \text{ fecal}] &= 30 \text{ mEq/L} \\ [\text{K}^+ \text{ fecal}] &= 70 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

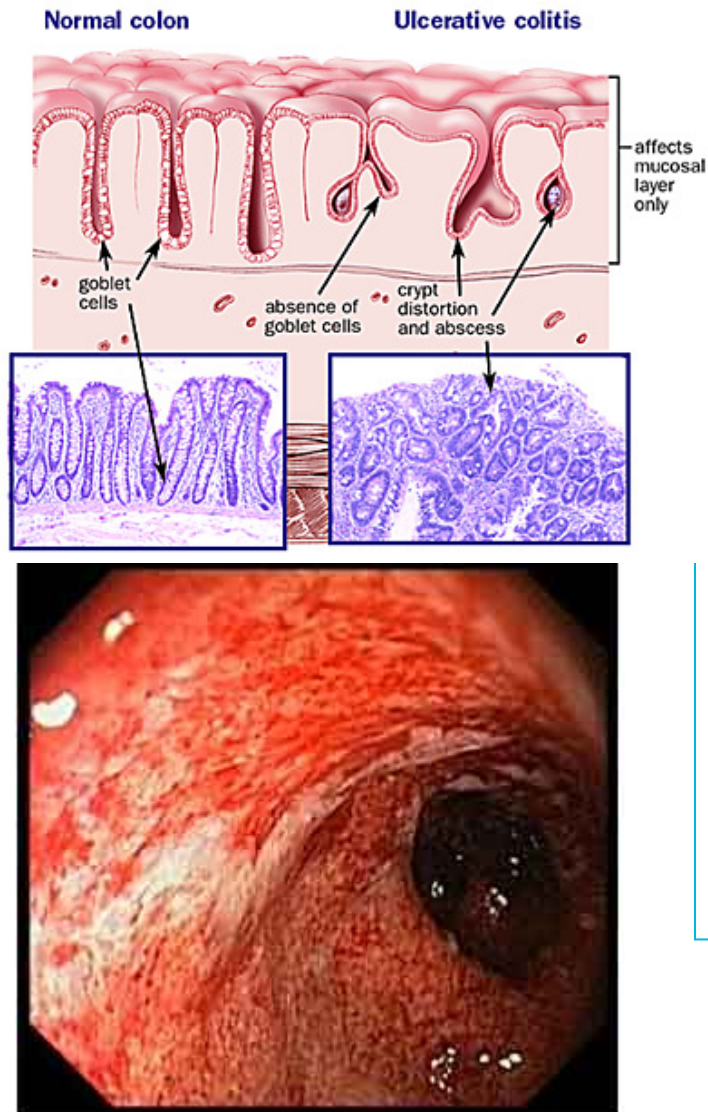
Valor normal entre 50 y 100 mEq/L

Diarrea secretora < 50mEq/L

Diarrea osmótica > 100mEq/L

Diarrea





II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Diarrea Inflamatoria

Enf. Inflamatorias Intestino

Colitis ulcerativa
Enfermedad Crohn

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

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

1. Cloro

2. Potasio

3. Bicarbonato

4. Diarrea Secretora

5. Diarrea Inflamatoria

→ 6. Tratamiento diarrea secretora

7. Fibrosis Quística



↑ secreción Cl^- → HIPOCLOREMIÁ

↑ secreción Na^+ → HIPONATREMIA

↑ secreción H_2O → DESHIDRATACIÓN

↑ secreción K^+ → HIPOPOTASEMIA

↑ secreción HCO_3^- → ACIDOSIS METABÓLICA

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Tratamiento
Diarrea Secretora

Corrección: REPONER PÉRDIDAS

APOORTE ORAL de:

- * H_2O
- * Na^+
- * Glucosa
- * Electrolitos

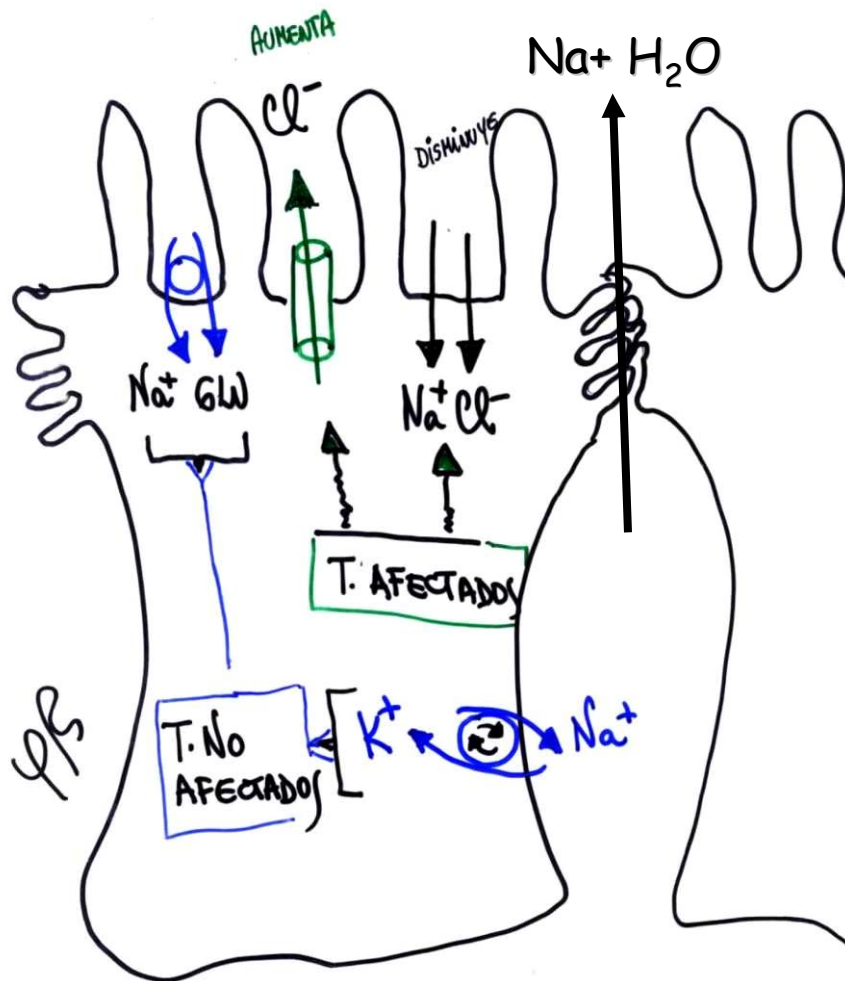
Almidones resistentes
a amilasa

qβ



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Tratamiento
Diarrea Secretora



AFECTADOS

- Canal de Cloro
- A. Electroneutra NaCl

CONSERVADOS

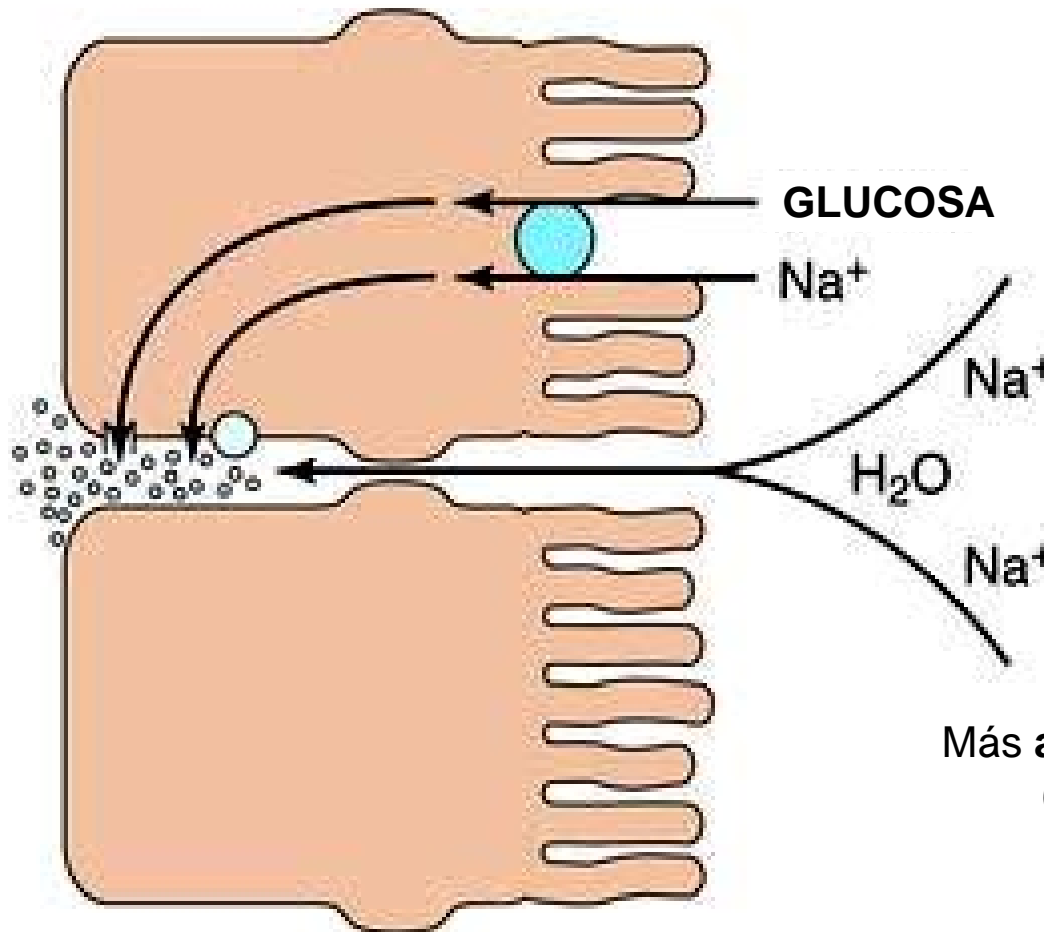
- Cotransporte Na-GLU
- Bomba Na-K

Usar transportes
CONSERVADOS!



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Tratamiento
Diarrea Secretora



OMS Solución ORAL (mmol/L)

Glucosa	111
Sodio	90
Potasio	20
Cloro	80
Bicarbonato	30

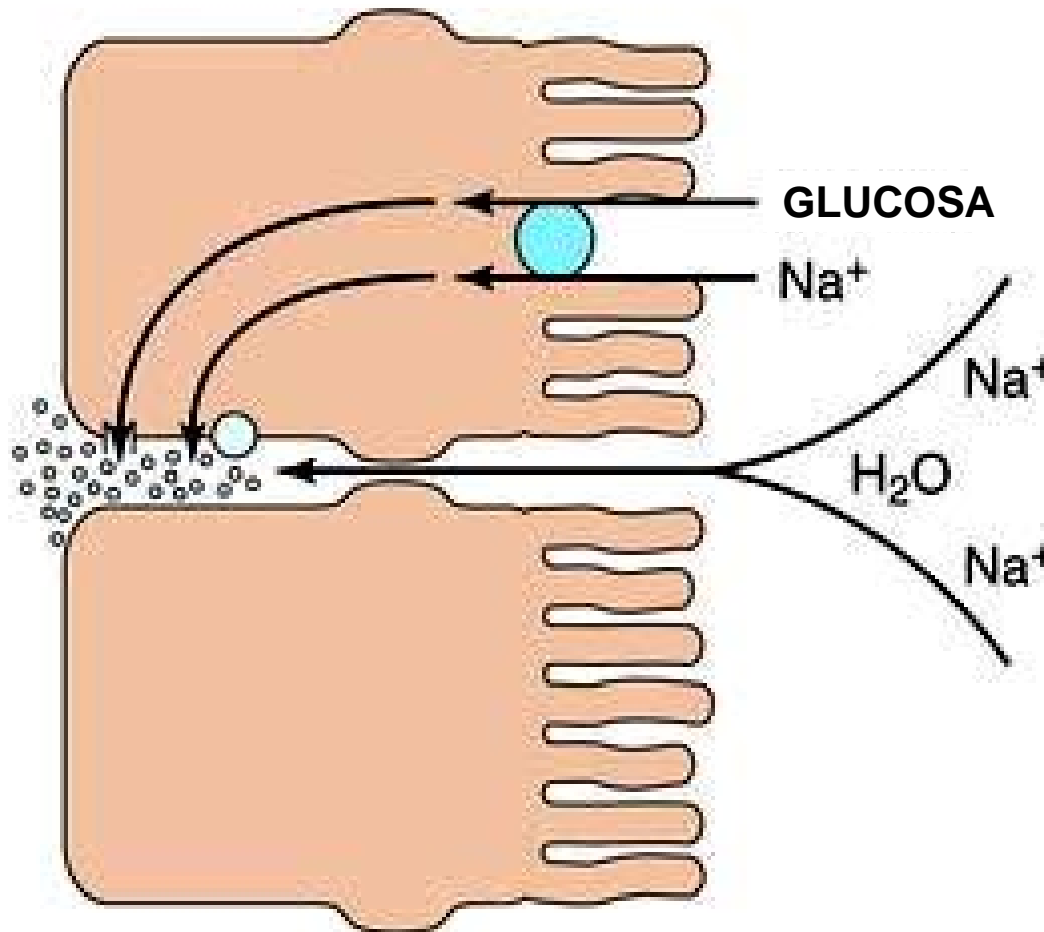
Más almidones no absorbibles
(A. grasos cad. corta)
Favorecen abs. sodio

© Current Medicine



II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

Diarrea Secretora
Tratamiento



Solución Rehidratación

- 1 litro agua potable
- 3 cucharadas **azúcar**
- $\frac{1}{2}$ cucharadita **bicarbonato**
- $\frac{1}{2}$ cucharadita **sal**

www.mayoclinic.com

© Current Medicine

II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

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

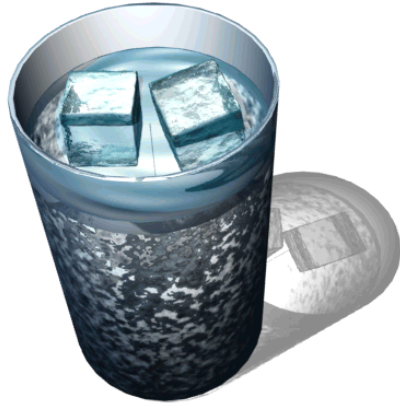
II. SECRECIÓN ELECTROLITOS

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

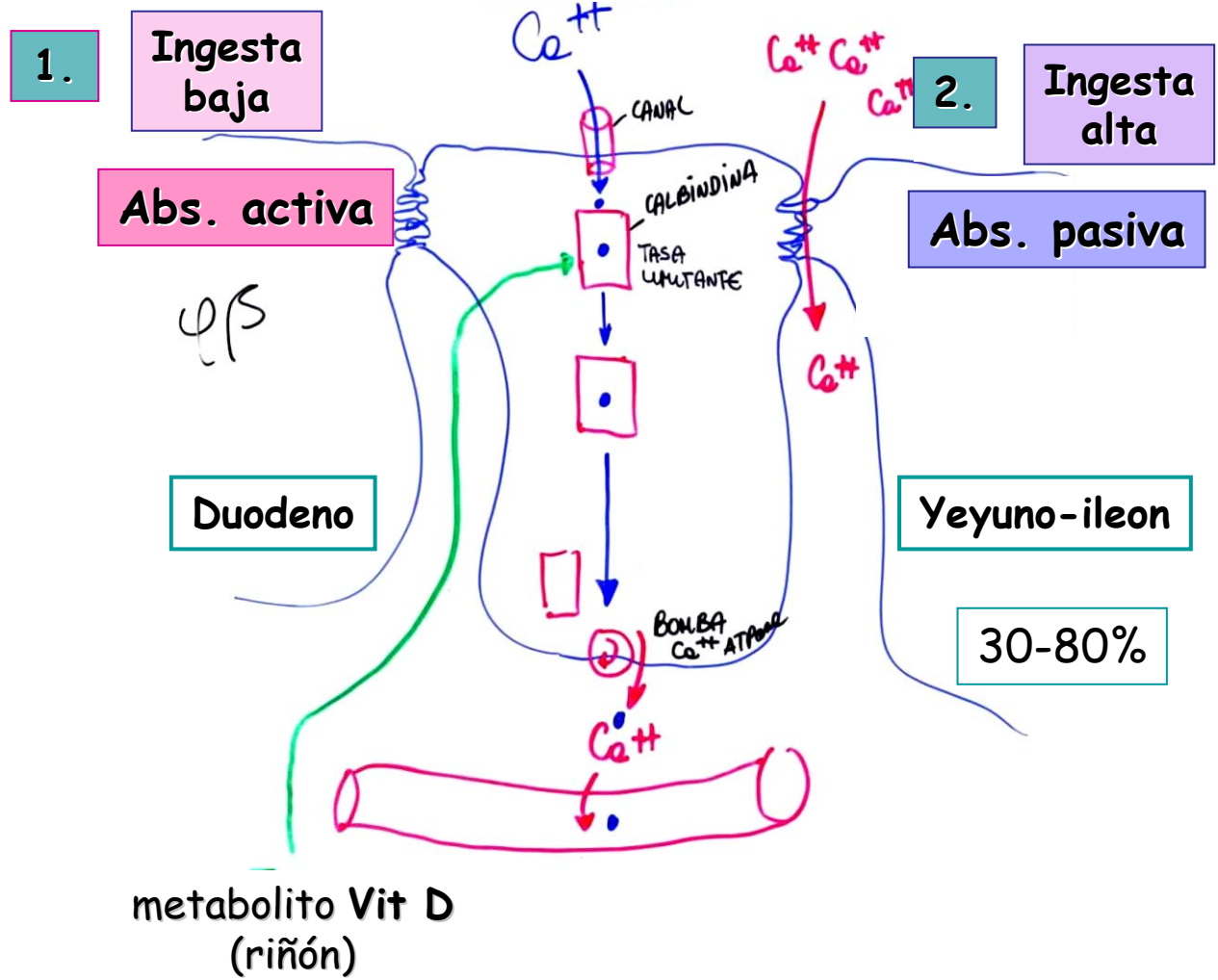
Vit C



1. MINERALES

Calcio

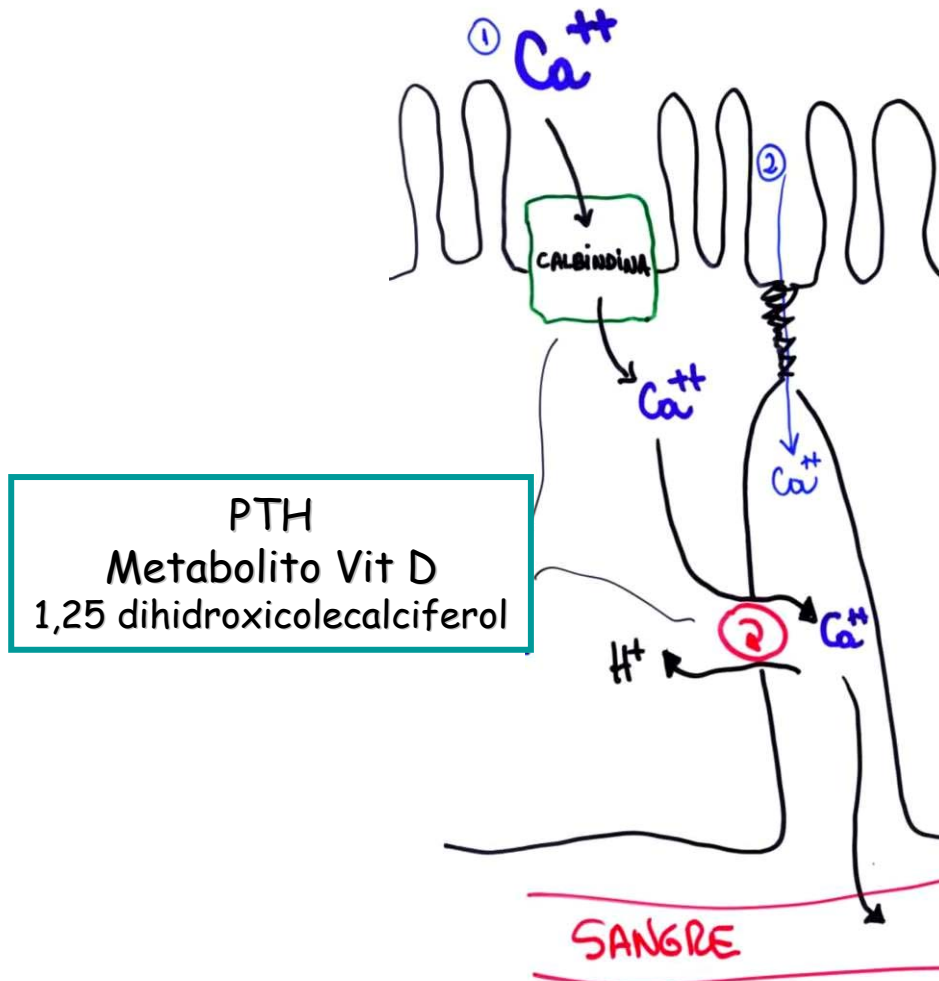
LUZ



1. MINERALES

Calcio

Acidez gástrica
Ca a Ca^{++}



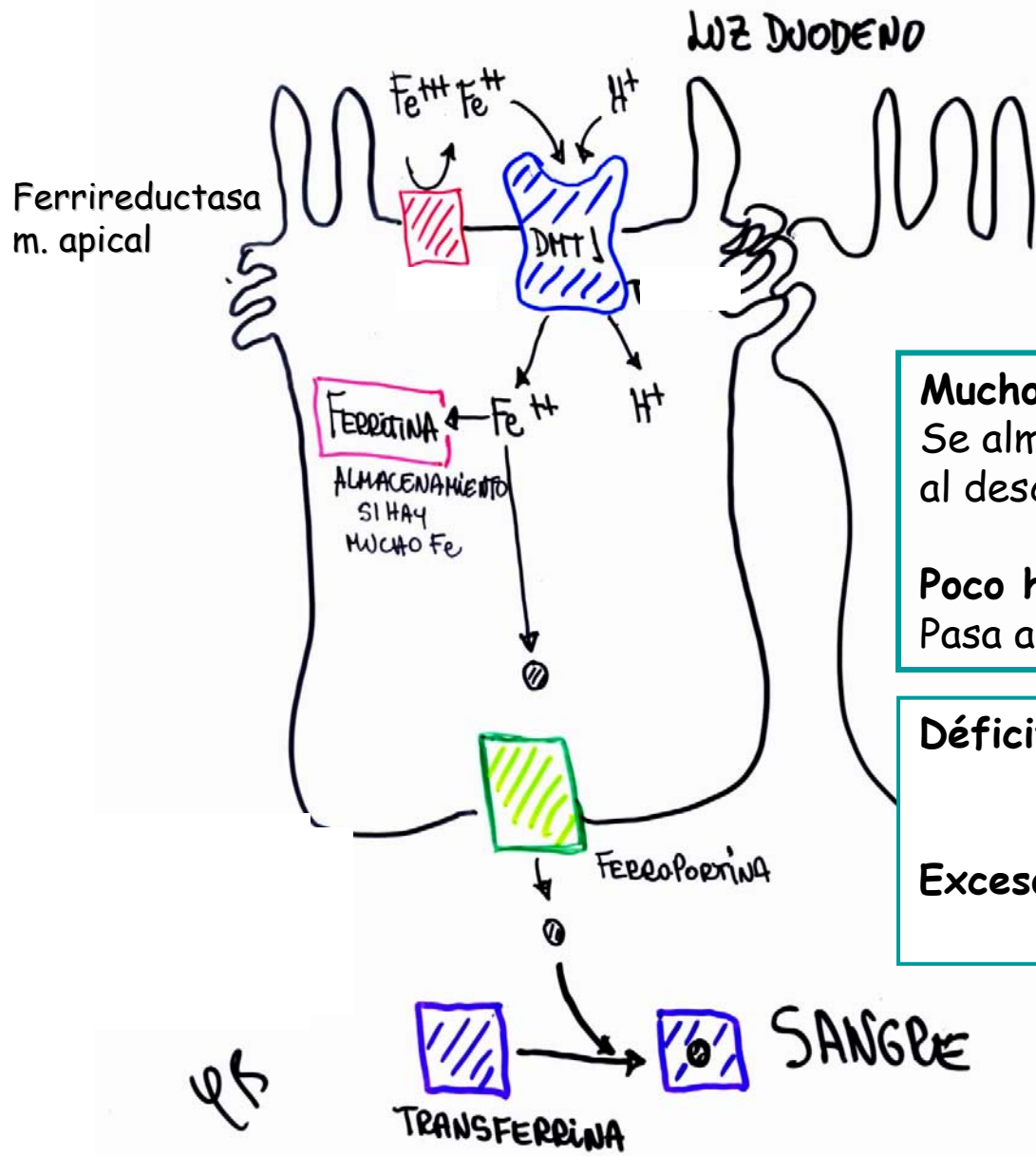
Disminuye absorción de calcio

- Disminución de Vit D
- Disminución de Paratohormona
- 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

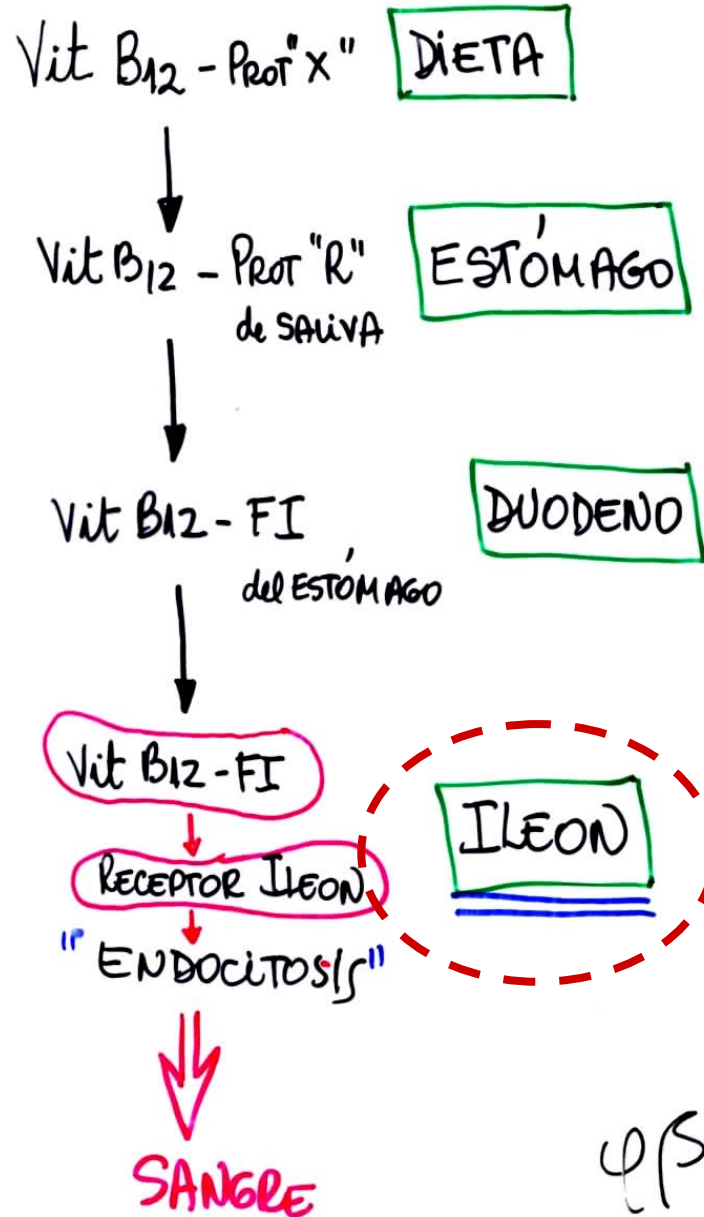
Déficit: anemia microcítica hipocrómica

Exceso: depósitos tóxicos hemocromatosis



Acido
↑
~~Prot "x"~~

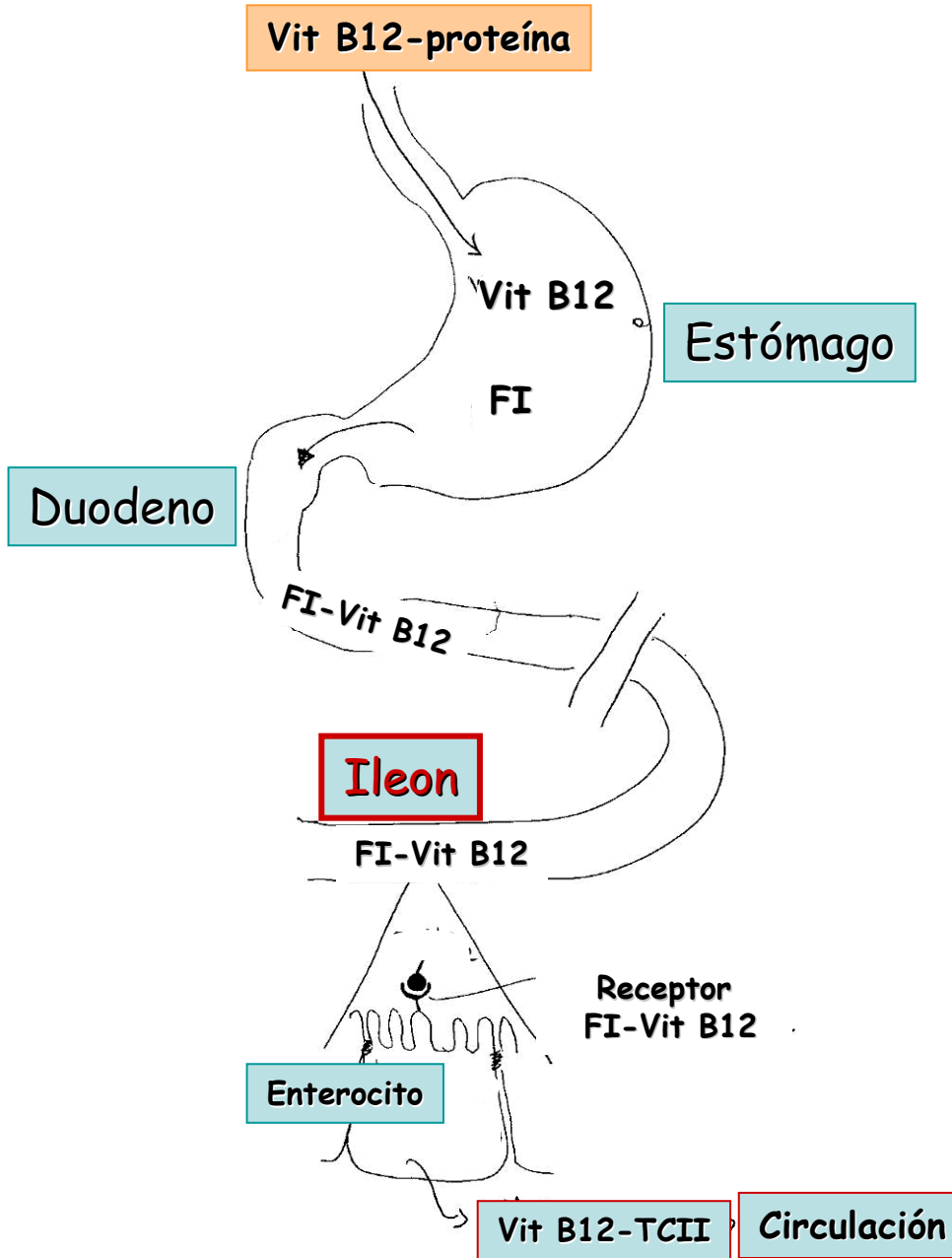
TRIPSINA
pH alcalino
↑
~~Prot "R"~~



2.VIT. HIDROSOLUBLES

Vitamina B₁₂

Macromolécula
no digerible
poco soluble en grasa
necesita transporte!



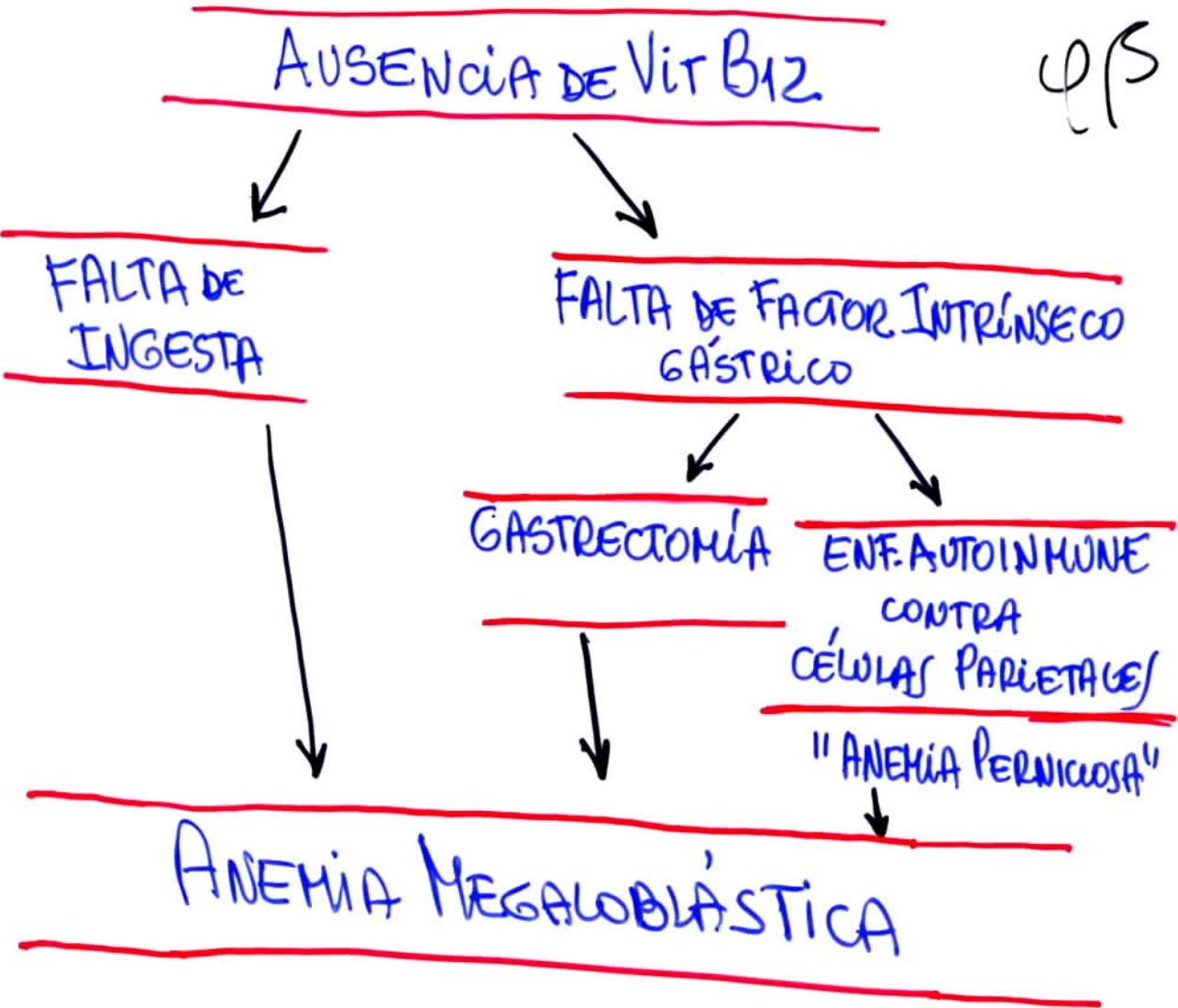
2.VIT. HIDROSOLUBLES

Vitamina B₁₂



Vit. B₁₂

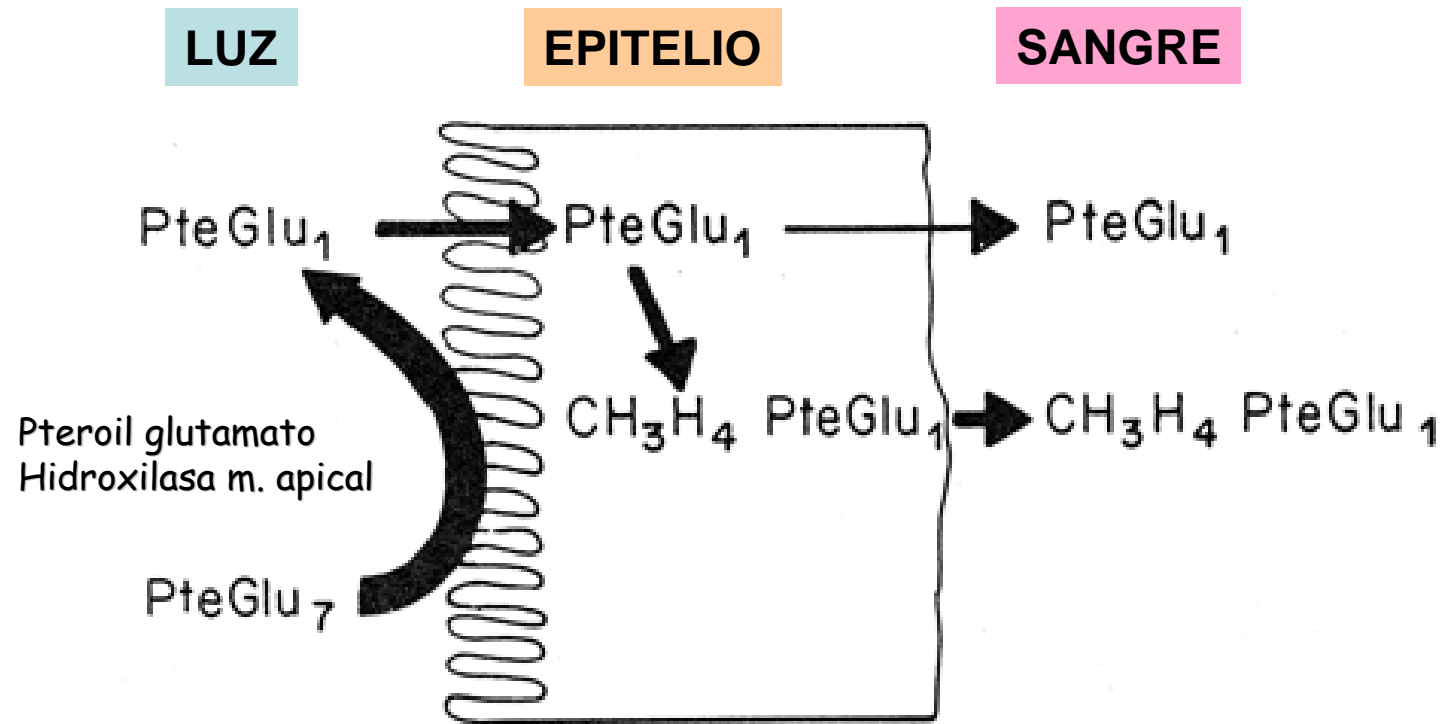
q/s



2. VIT. HIDROSOLUBLES

Ácido fólico

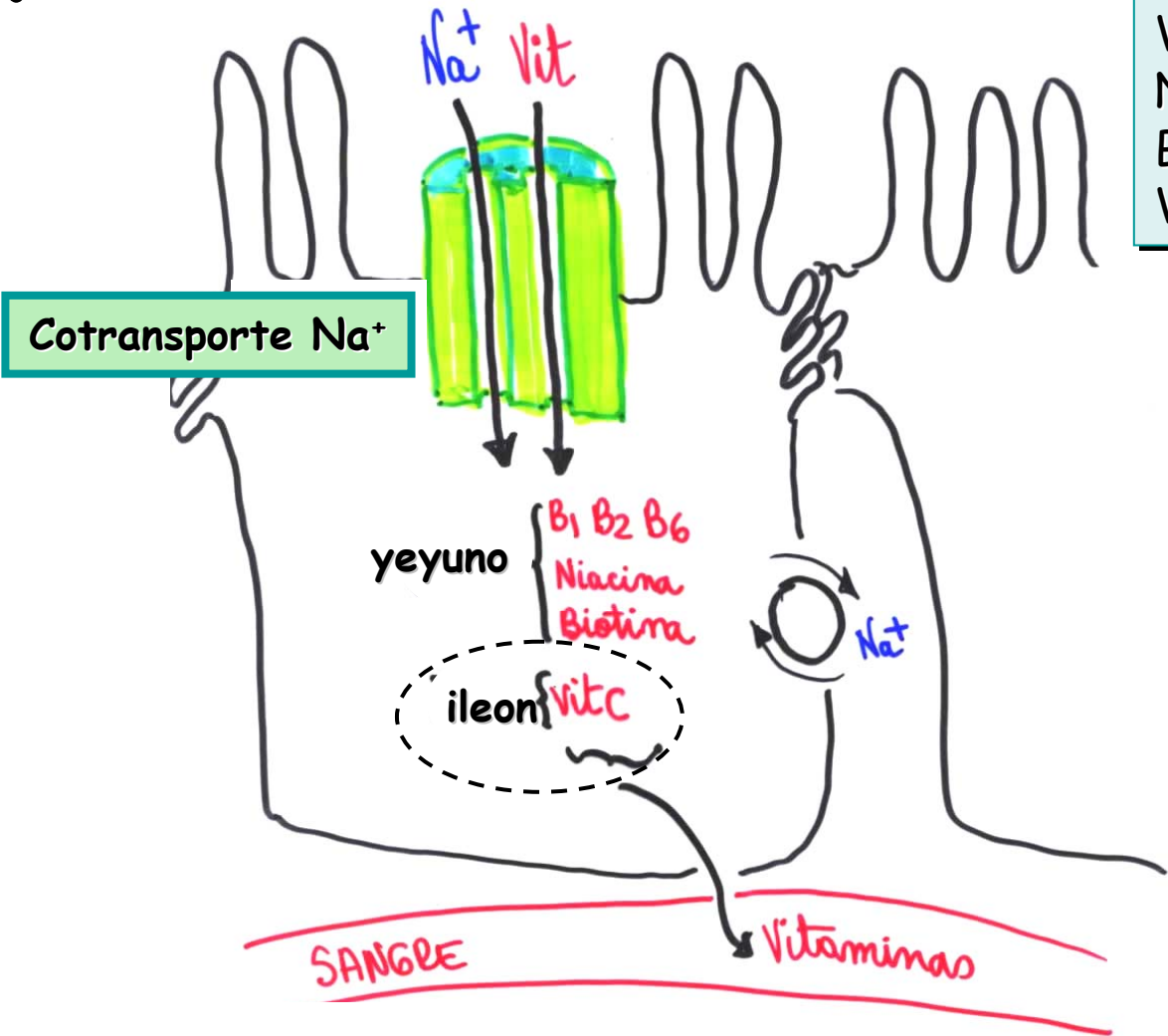
Coenzima para síntesis purinas y timidina y ADN





2. VIT. HIDROSOLUBLES

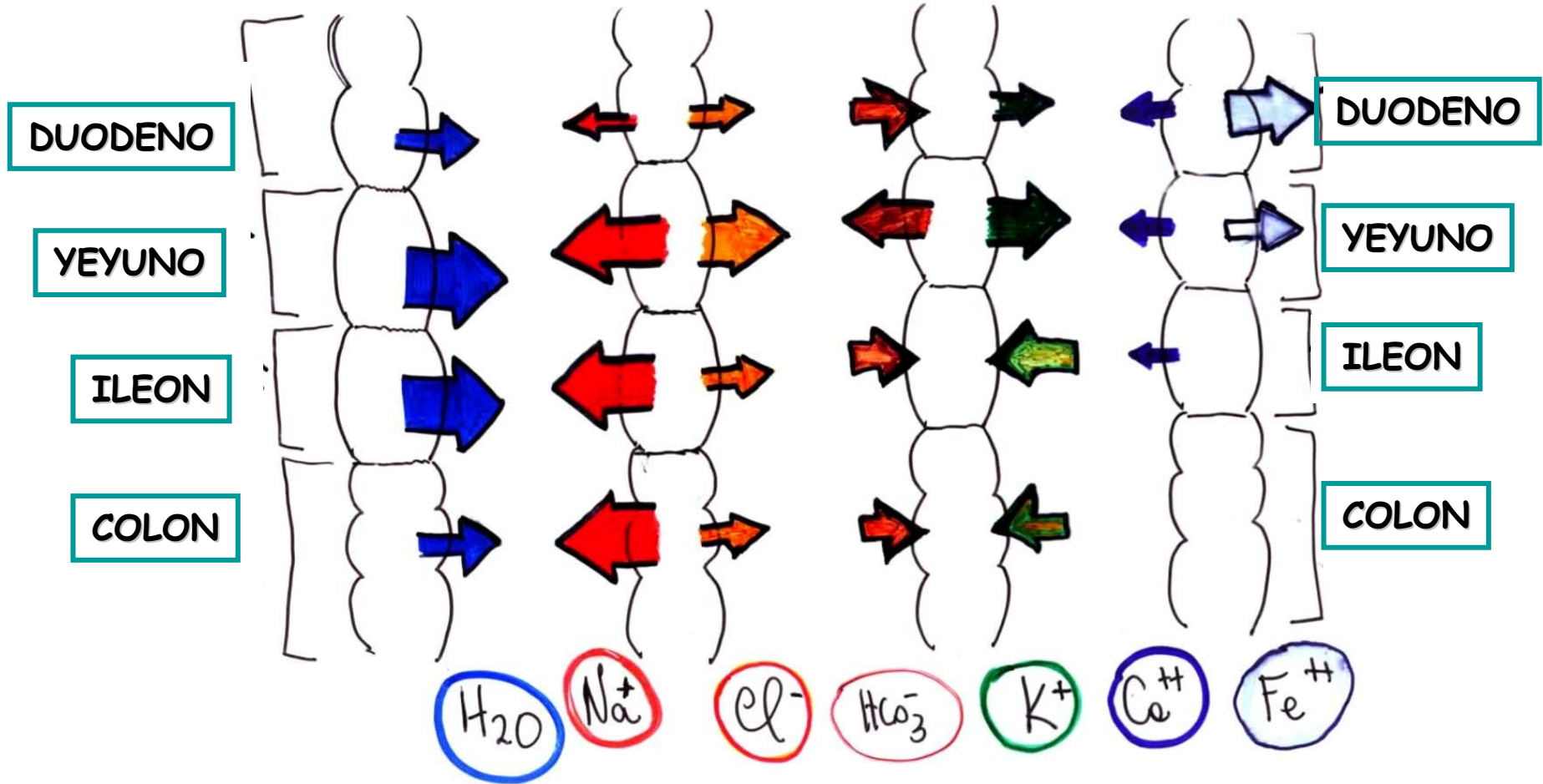
- Vit. B1, B2, B6
- Niacina
- Biotina
- Vit C



eps



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?

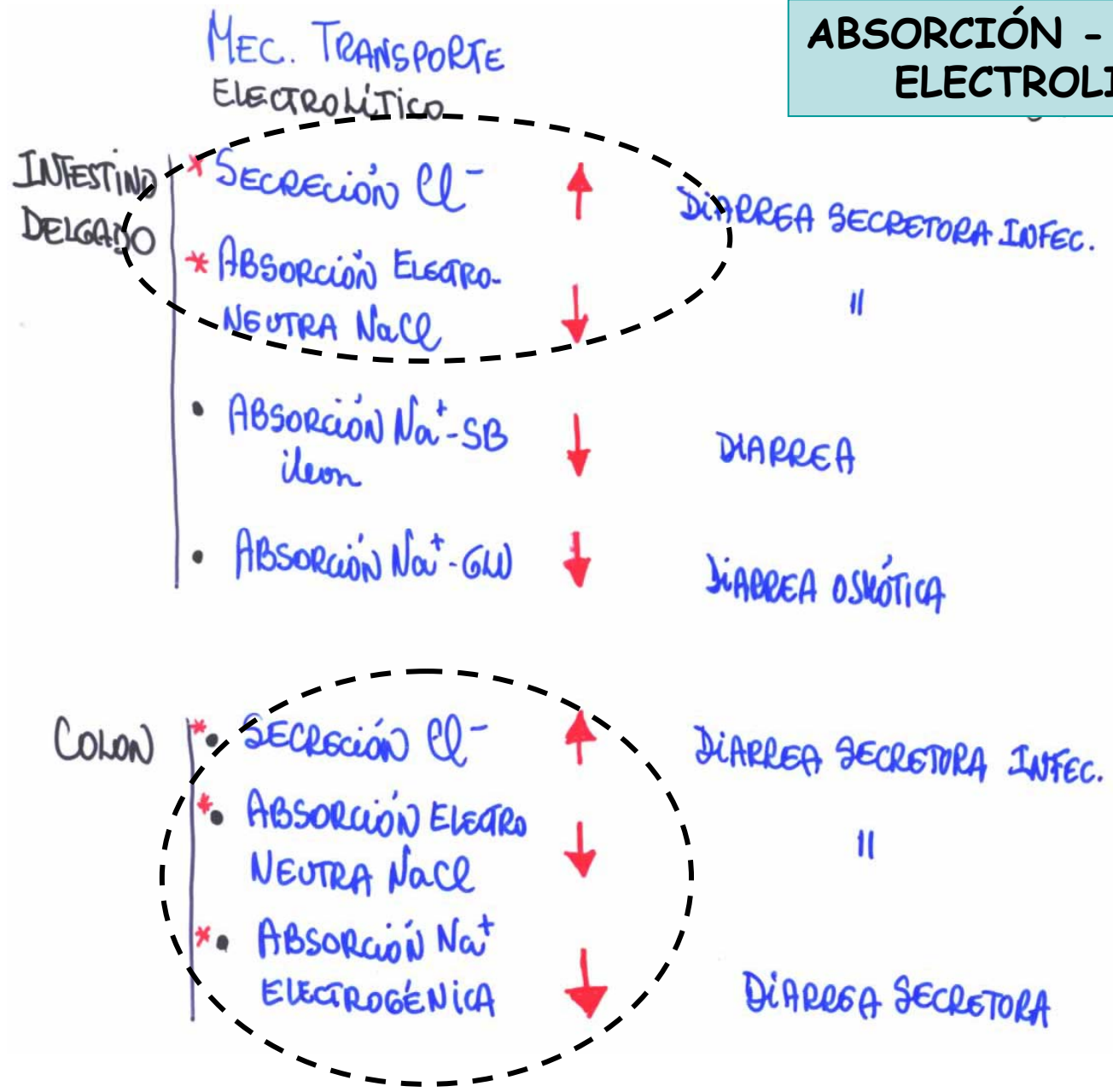
- 1.** Intestino DELGADO SUP. - DUODENO-
 - Ac Grasos Cad. larga
 - Vit liposolubles e Hidrosolubles (excepto Vit B₁₂, C)
 - Electrolitos Na⁺, Cl⁻
 - Minerales Ca⁺⁺, Fe⁺⁺⁺
 - 2.** Intestino DELGADO MEDIO - YEYUNO-
 - MONOSACÁRIDOS
 - AMINOACIDOS
 - 3.** Intestino DELGADO INFERIOR - ILEON SOLAMENTE
 - Vit B₁₂ Vit C
 - Sales Biliares
 - Anticuerpos (Receiv. Nacido) IgA
 - 4.** Intestino GROSERO
Na⁺
- qt
- SECRECIÓN:

 - HCO₃⁻ : duodeno, ileon, colon
 - K⁺ : ileon, colon
 - Cl⁻ : yeyuno, ileon, colon

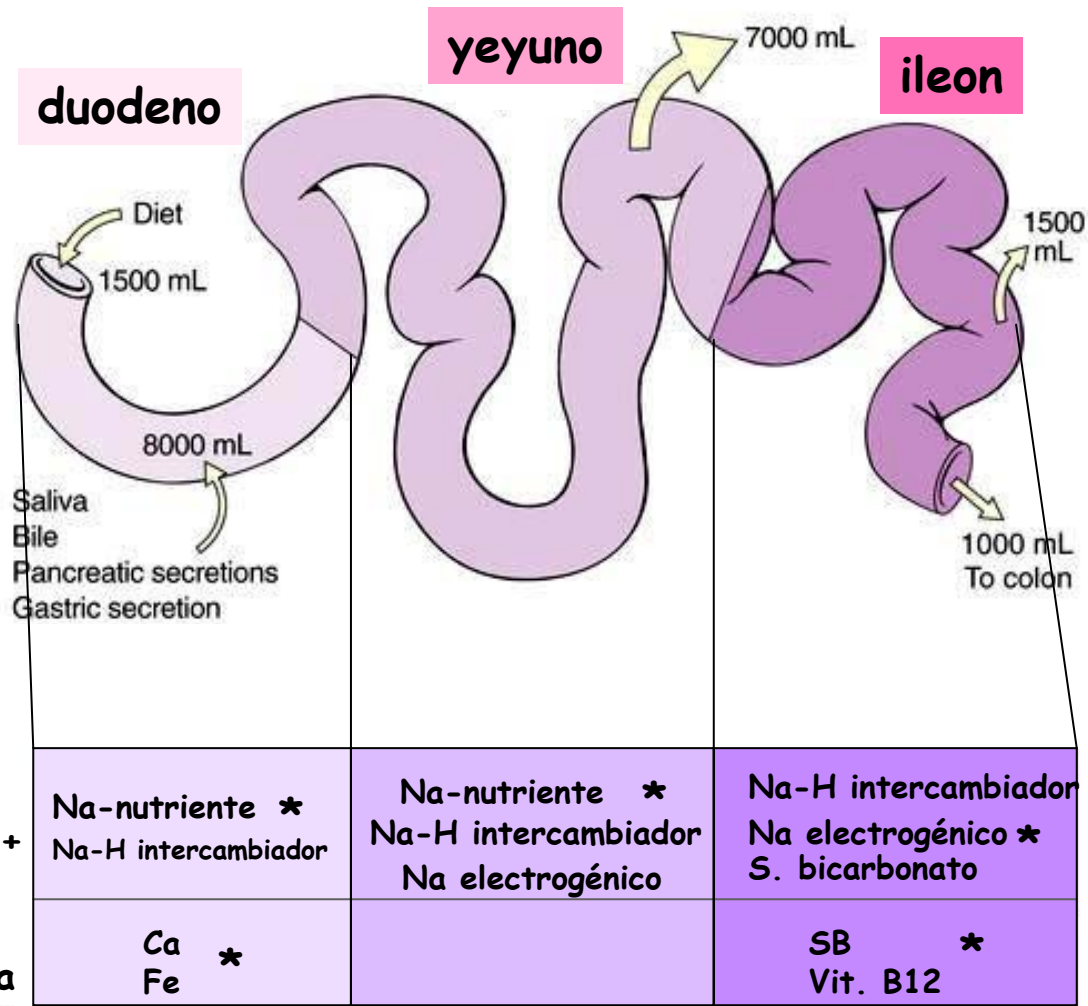
ABSORCIÓN -
SECRECIÓN
INTESTINAL

Nutrientes
Electrolitos
Vitaminas
Minerales

ABSORCIÓN - SECRECIÓN ELECTROLITOS



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

NO en
maíz ni arroz

2.

En individuos susceptibles
HLA DQ2- DQ8

Gliadenina

Péptidos
antigénicos

Respuesta inmune
inflamación

ATROFIA MUCOSA INTESTINAL

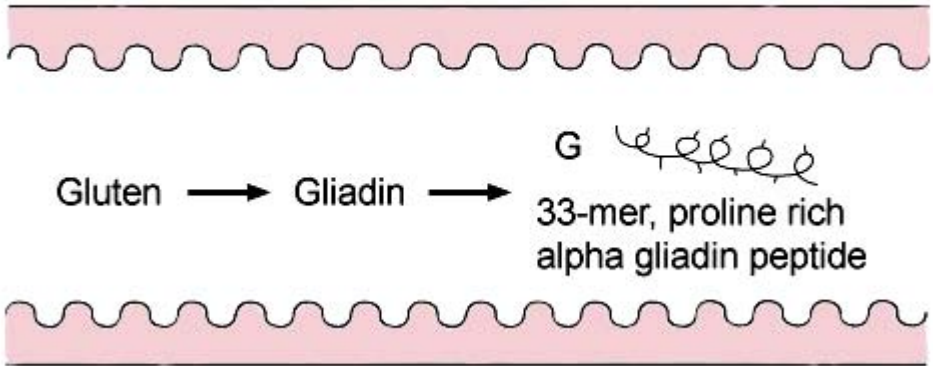
MALABSORCIÓN

TRATAMIENTO

Eliminar
Granos con gluten

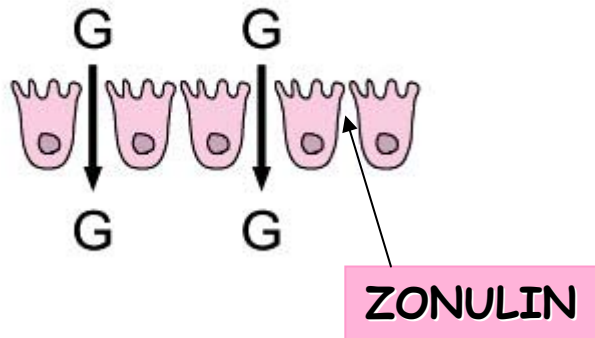
Absorción normal

1. Digestión luminal de las proteínas del trigo



Formación Péptido G 33-MER

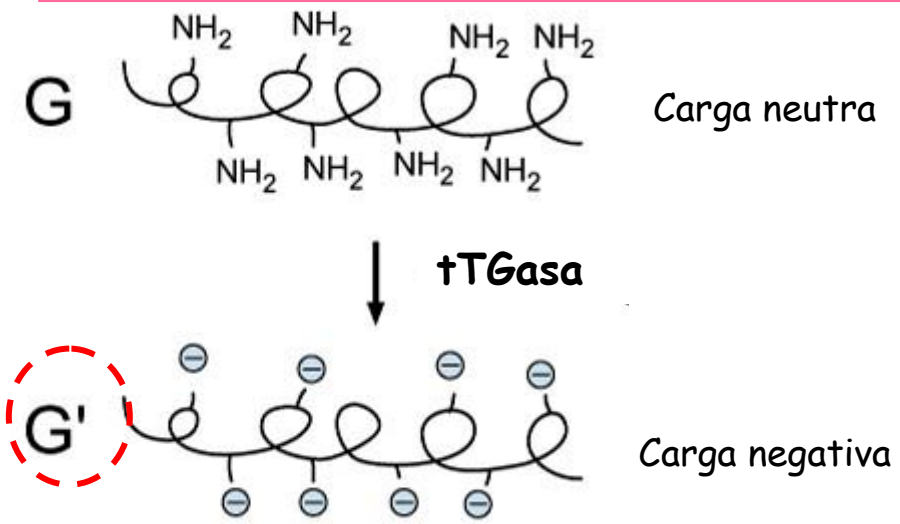
2. Aumento de permeabilidad debida a inflamación o infección ('?')



Péptido G 33-MER pasa a lámina propia

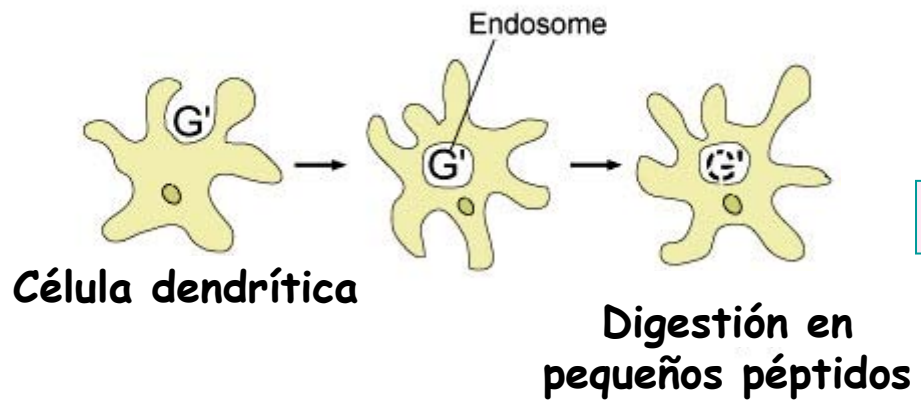
3. La transglutaminasa tisular (tTGasa) desamida el péptido gliadina

Enf. Celíaca



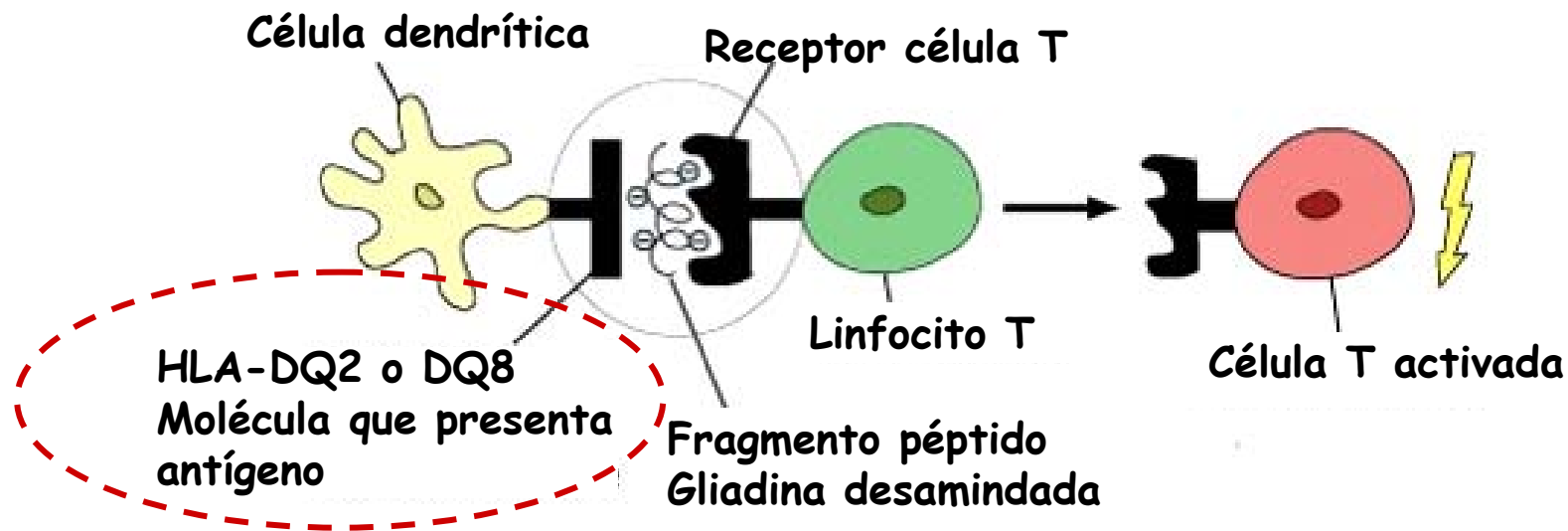
La enzima tTGasa metaboliza 33-MER

4. Las células dendríticas captan y procesan el péptido gliadina



APC captan 33-MER

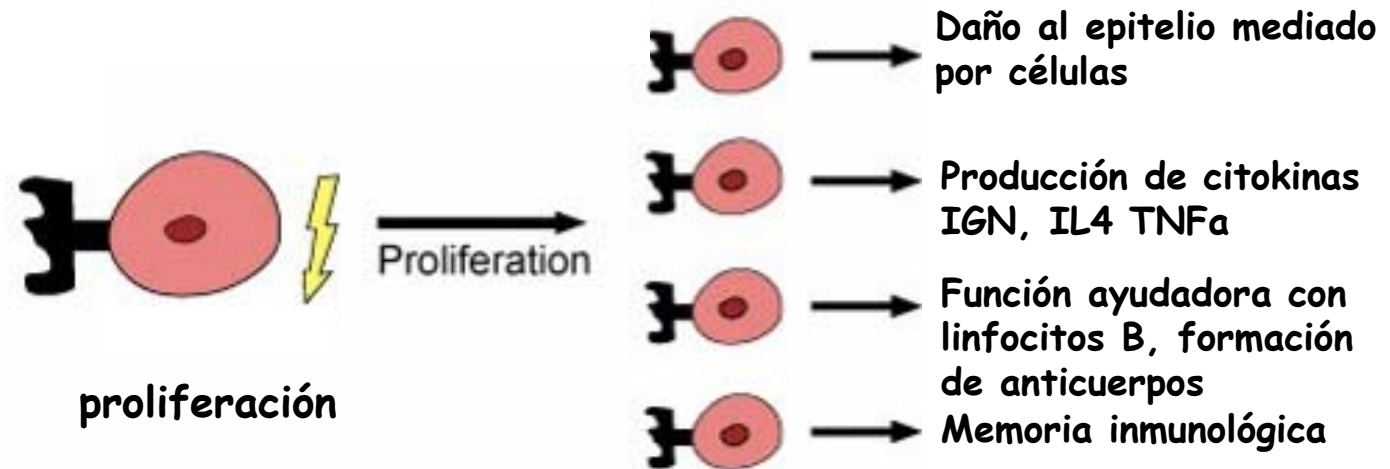
5. Presentación del antígeno y activación de células T



APC presentan fragmento de antígeno a células T

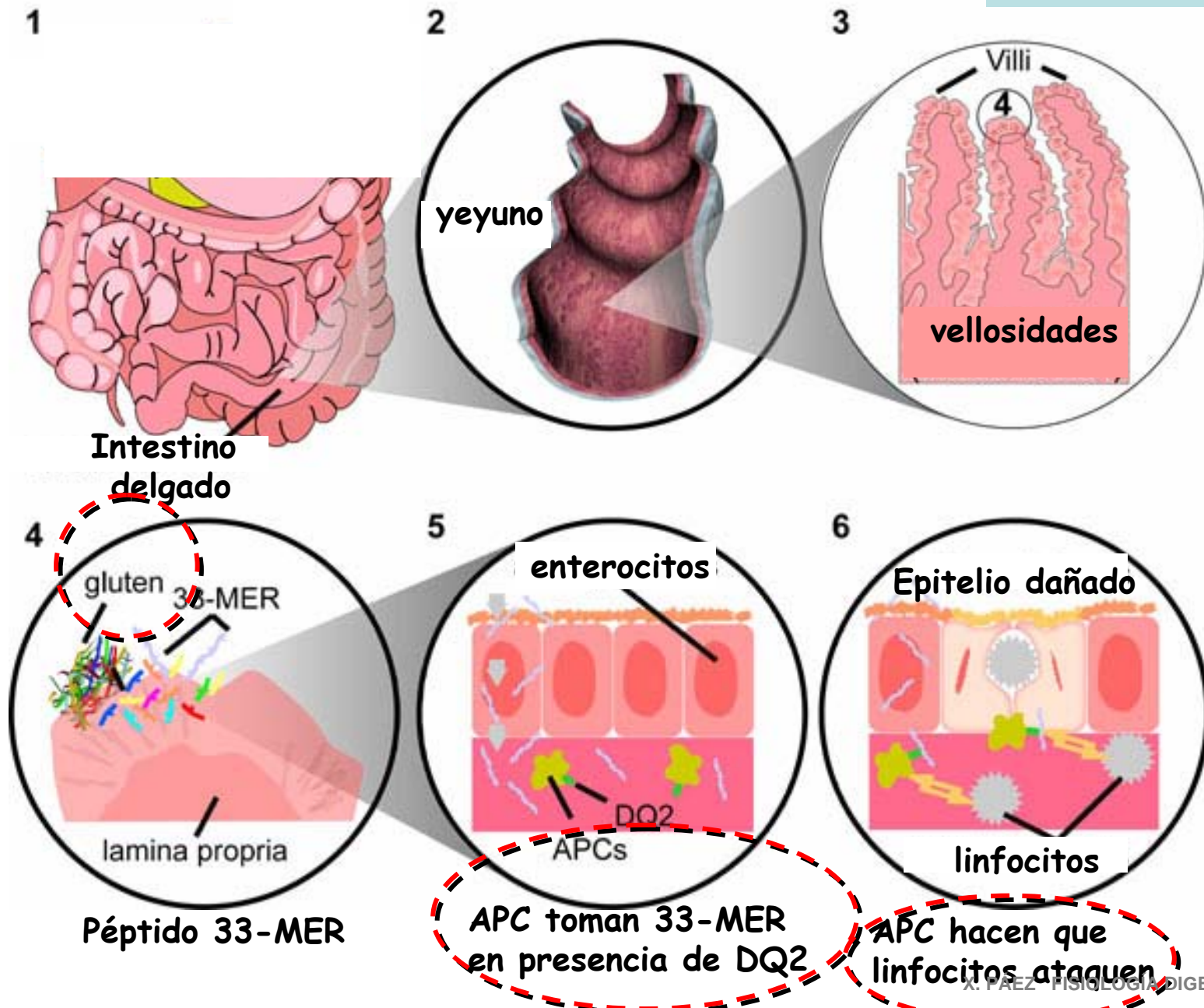
IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

6. Células T activadas coordinan respuesta inmune



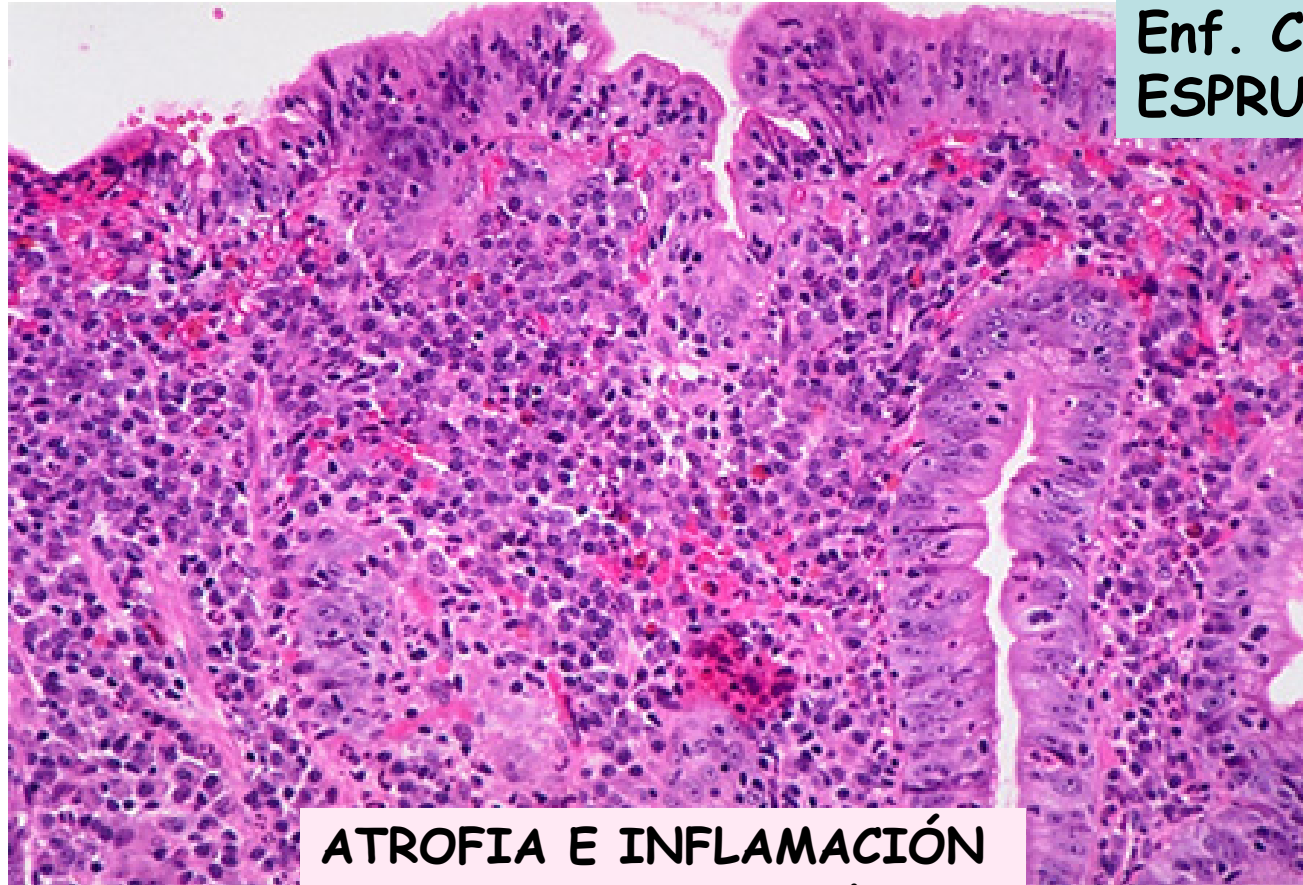
Células T activadas
inician respuesta inmune
que destruye la mucosa

Enf. Celíaca



IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

Enf. Celíaca
ESPRUE

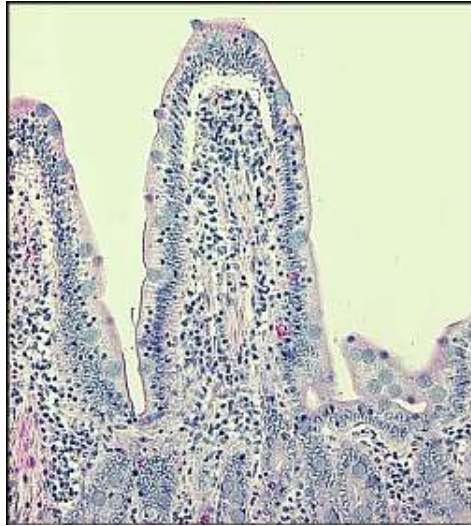


**ATROFIA E INFLAMACIÓN
mucosa intestinal**

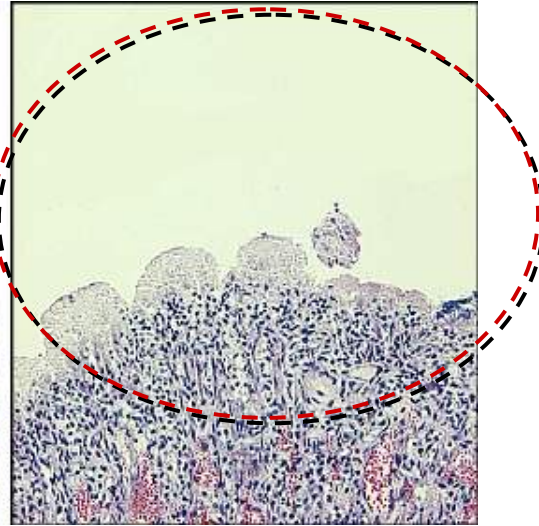
IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

Enf. Celíaca

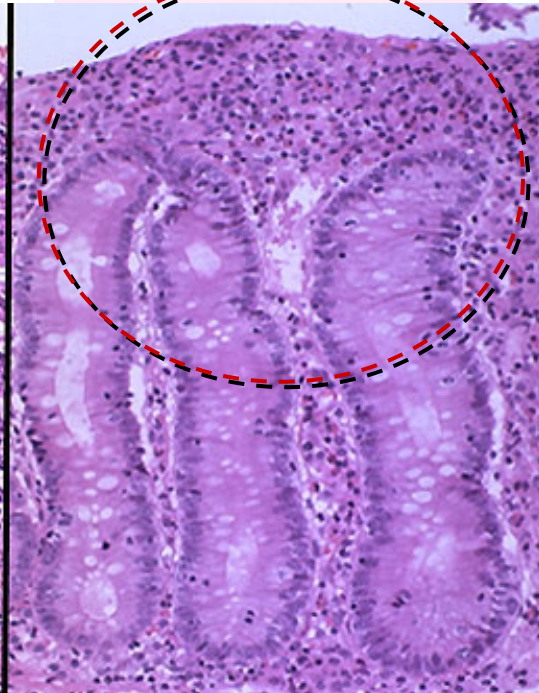
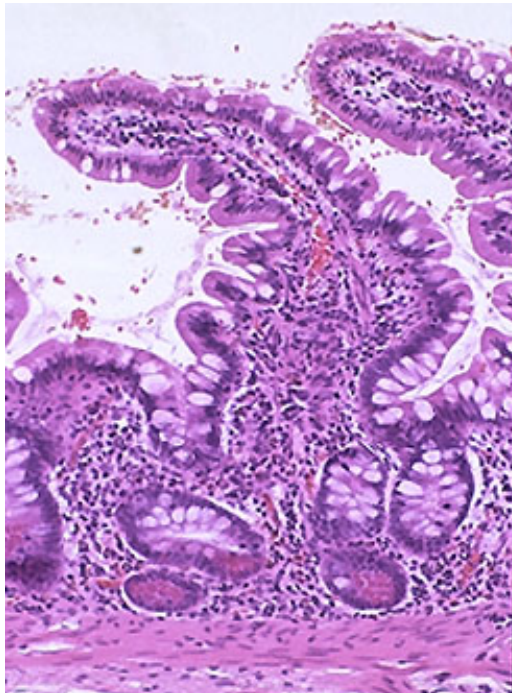
Atrofia mucosa
Destrucción
vellosidades



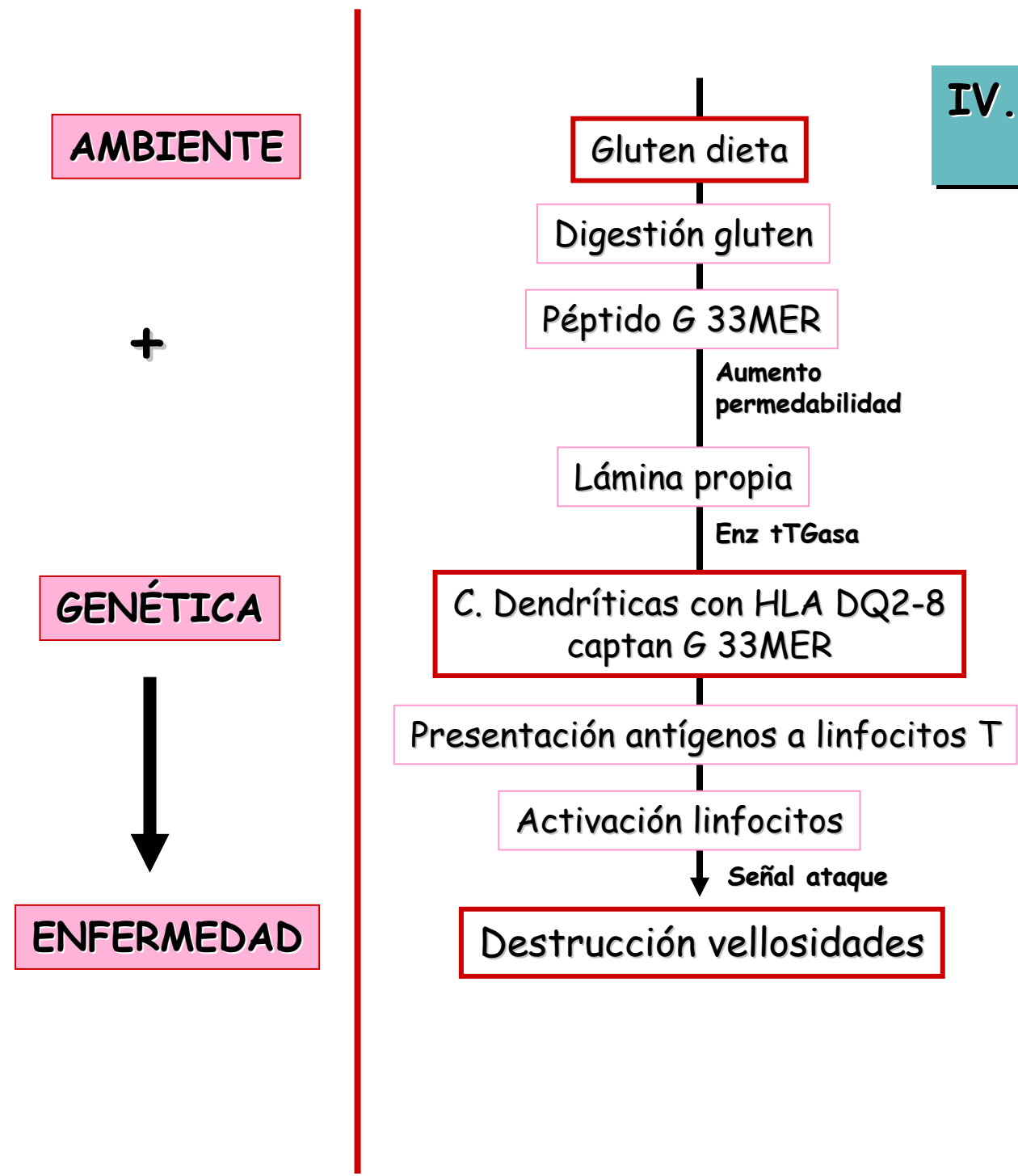
Normal



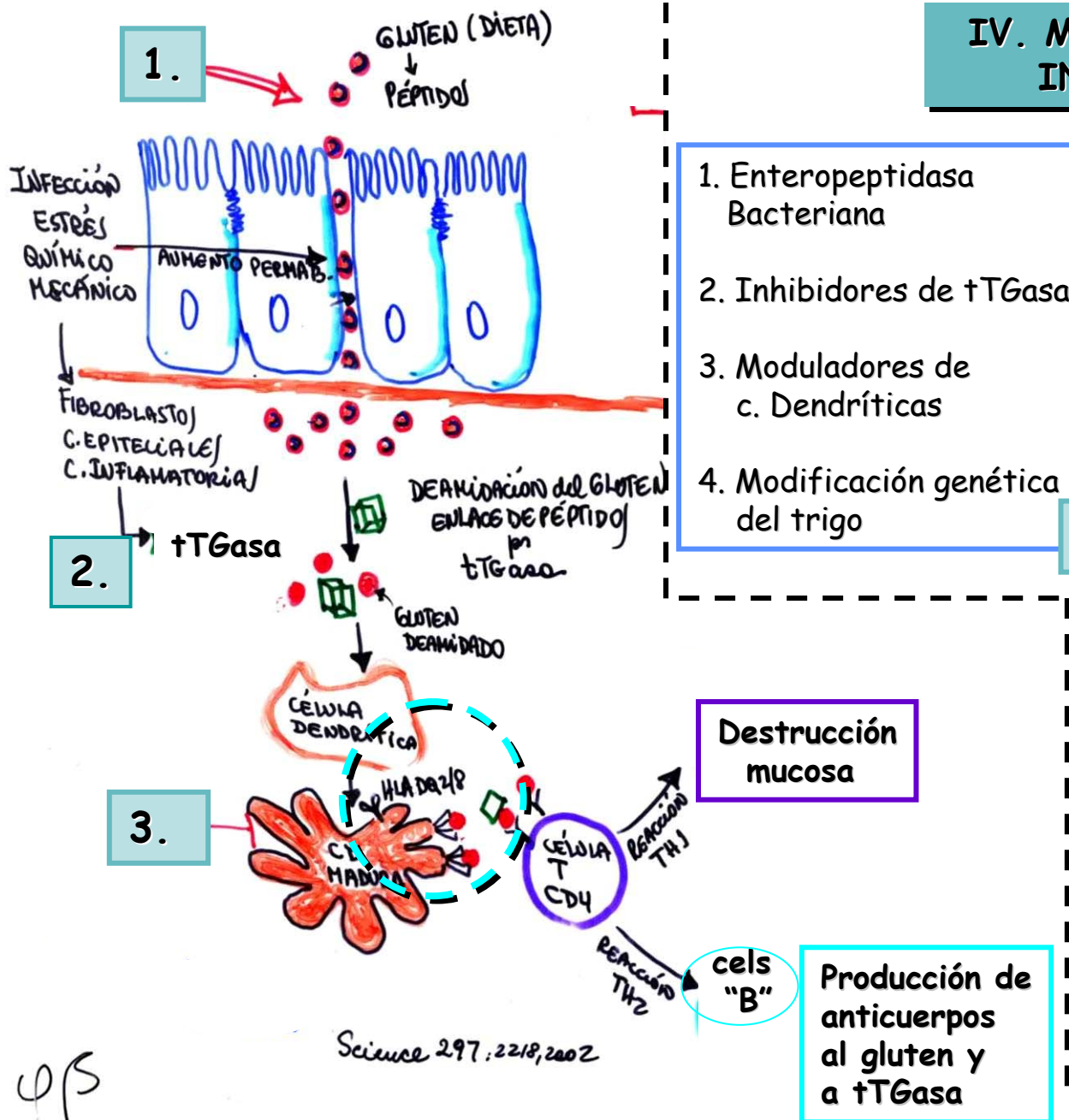
Atrofia mucosa



IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL



IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL



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

Posibles intervenciones terapéuticas



4.

eps

IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL

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 Sprue
Aumenta la permeabilidad intestinal

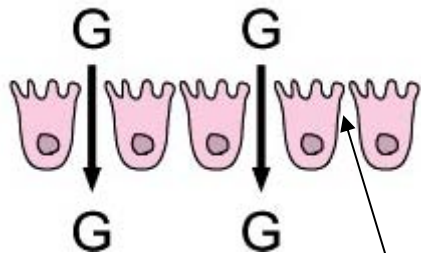
AT 1001

Péptido inhibidor de zonulin

AT 1001 promueve uniones más estrechas

No pasan péptidos antigénicos del gluten a la lámina propia

Ensayo clínico exitoso
Mayo 23, 2008 Medscape



ZONULIN

AT 1001

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

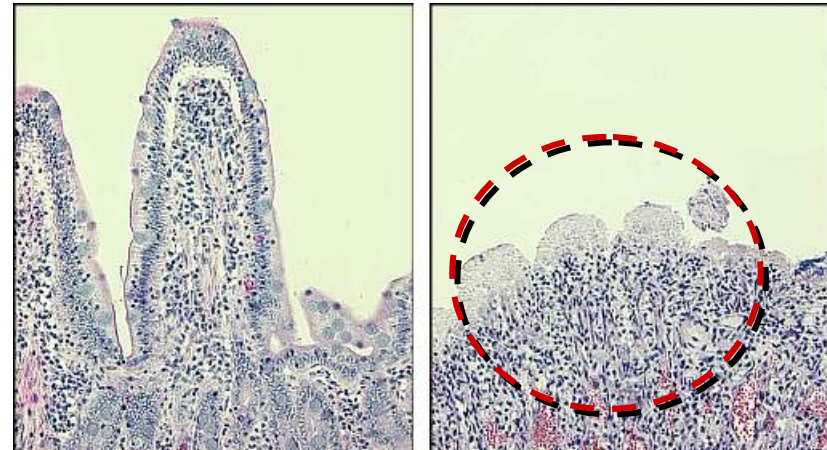
Disminución de proteínas y calcio
Anemia

Heces

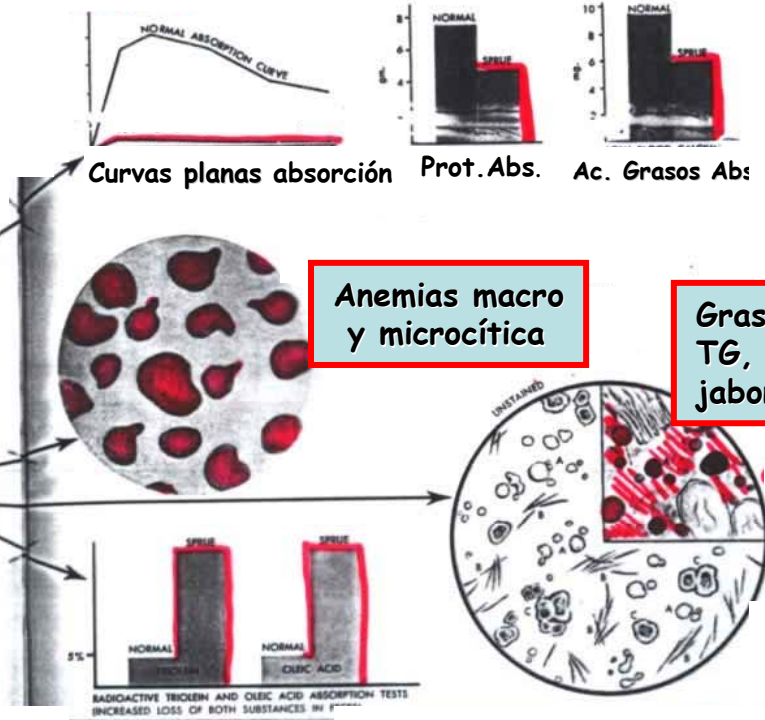
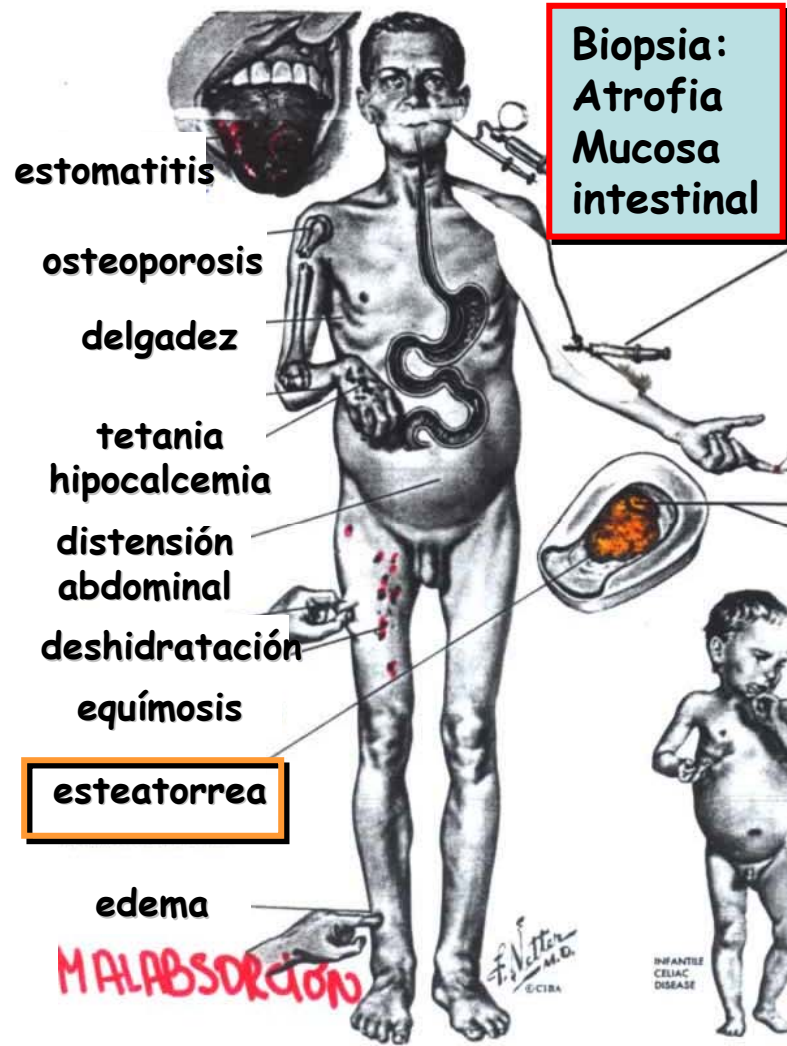
Pérdida de ac. grasos, TG, jabones

BIOPSIA

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



IV. MALABSORCIÓN INTESTINAL



Grasa heces
TG, a. grasos
jabones

