

# Sistema digestivo. Bases fisiológicas

*José Mataix Verdú*

*Emilio Martínez de Victoria Muñoz*

## **BASES MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES GENERALES**

VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA DIGESTIVO

LA "PARED" GASTROINTESTINAL

Estructura general

Inervación

*Inervación intrínseca*

*Inervación extrínseca*

## **MOTILIDAD GASTROINTESTINAL**

ACTIVIDADES MOTORAS DE LA BOCA, LARINGE Y ESÓFAGO

MOTILIDAD GÁSTRICA

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

MOTILIDAD DEL INTESTINO GRUESO

DEFECACIÓN

## **SECRECIONES DIGESTIVAS**

SECRECIÓN SALIVAL

Funciones de la saliva

Composición de la saliva

SECRECIÓN GÁSTRICA

Estructura de la mucosa gástrica

Composición de la secreción gástrica

Protección de la mucosa gástrica

Control de la secreción gástrica

*Fase cefálica*

*Fase gástrica*

*Fase intestinal*

SECRECIÓN BILIAR

Composición de la bilis

*Componentes inorgánicos*

*Componentes orgánicos*

*Ácidos biliares*

*Fosfolípidos*

*Colesterol*

*Otros componentes orgánicos*

Regulación de la secreción biliar

Circulación enterohepática

SECRECIONES INTESTINALES

SECRECIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Estructura funcional del páncreas

Composición del jugo pancreático

*Componente hidroelectrolítico*

*Componente enzimático*

Regulación de la secreción pancreática exocrina

**DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN**

BASES MORFOLÓGICO-FUNCIONALES DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS MACRONUTRIENTES

ABSORCIÓN DE AGUA Y ELECTROLITOS

ABSORCIÓN DE OTROS MINERALES

ABSORCIÓN DE VITAMINAS

**MICROBIOTA DIGESTIVA**

LOCALIZACIÓN DIGESTIVA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

FUNCIONES ATRIBUIDAS A LA MICROBIOTA INTESTINAL

PAPEL DE LA FIBRA ALIMENTARIA EN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

CONSIDERACIONES NUTRICIONALES: PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

## BASES MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES GENERALES

### VISIÓN GENERAL DEL APARATO DIGESTIVO

El sistema digestivo está formado por el *tracto gastrointestinal* que incluye la boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto, y las *glándulas anejas* con función secretora (glándulas salivales, páncreas, hígado). En la figura 1.1 se recoge un esquema de la organografía de este sistema.

La misión principal del sistema digestivo es procesar diversas sustancias presentes en los alimentos denominados nutrientes (sustancias orgánicas, inorgánicas y agua), para que puedan, de forma adecuada, ser incorporadas al medio interno y ofertadas a través de la circulación a todas y cada una de las células que forman parte del organismo para su correcto funcionamiento.

Una gran parte de nutrientes son ingeridos en forma de macromoléculas o moléculas complejas, como polisacáridos, proteínas y lípidos, las cuales no pueden ser incorporadas directamente al medio interno ya que no atraviesan la mucosa intestinal dado su tamaño y complejidad. El tracto digestivo debe transformar estas grandes moléculas en otras más sencillas. Los procesos implicados en esta transformación, que implica una degradación hidrolítica previa, constituyen la *digestión*, que es una de las funciones del sistema digestivo. En ella interviene la saliva, el jugo gástrico secretado en el estómago, la bilis que llega al tubo digestivo y que es formada en el hígado, el jugo pancreático procedente del páncreas exocrino y otras secreciones de la pared intestinal. Los procesos que intervienen en la digestión constituyen las funciones de *secreción* del sistema digestivo.

Una vez que las moléculas de los alimentos han sido transformadas en otras más simples, son capaces de atravesar por distintos mecanismos, las células de la pared del tracto gastrointestinal hasta la sangre, proceso que se denomina *absorción*.

Para facilitar los procesos de digestión y absorción así como el transporte y eliminación de los residuos no digeribles presentes en los alimentos, la musculatura lisa del tracto gastrointestinal, a través de movimientos coordinados de contracción y relajación, favorece la mezcla de las moléculas de los nutrientes con las secreciones digestivas para obtener una eficacia óptima en la digestión. Esta función de motilidad permite que los nutrientes digeridos se pongan en contacto con las células absorptivas de la mucosa para facilitar su absorción. Todas estas funciones se denominan en conjunto como *motilidad*.

Por tanto, motilidad, secreción, digestión y absorción son los cuatro procesos fundamentales en la función global del sistema digestivo, junto con los mecanismos que lo controlan.

### LA "PARED" GASTROINTESTINAL

#### Estructura general

Aunque esta estructura varía, a veces de forma importante de una región a otra, hay una serie de componentes comunes que intervienen en la estructura general de la pared gastrointestinal. En la figura 1.2 se representa un esquema que muestra las distintas capas que constituyen la pared del tracto gastrointestinal, a saber, mucosa, submucosa, muscular externa y serosa.

La *mucosa* es la capa más interna, en contacto directo con la luz del tracto gastrointestinal. Está formada, a su vez, por tres

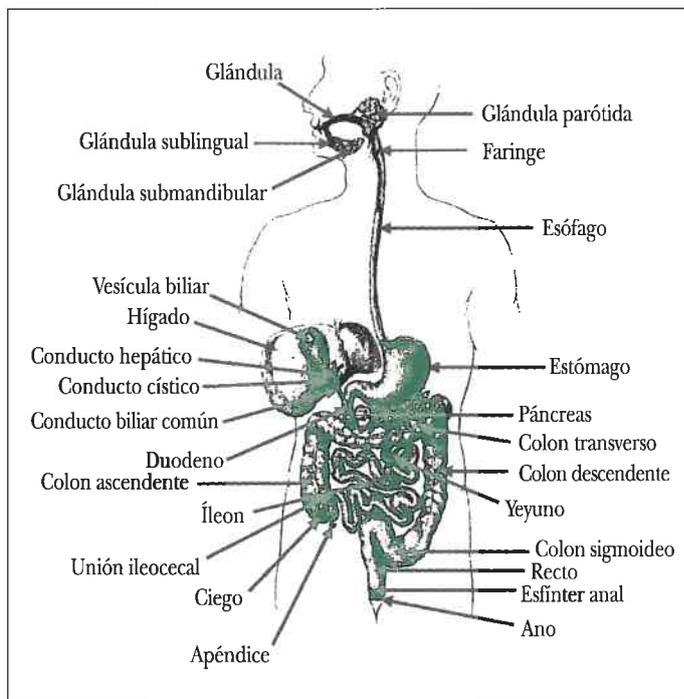


FIGURA 1.1. Estructura general del sistema digestivo

estructuras diferenciadas: el epitelio, la lámina propia y la *muscularis mucosae*.

- La naturaleza del *epitelio* es muy variable en los distintos segmentos del tubo digestivo.
- La *lámina propia* está formada por tejido conectivo laxo que contiene fibras de colágeno y elastina. En ella se encuentran abundantes glándulas, además de capilares (linfáticos y sanguíneos) y nódulos linfáticos.
- La *muscularis mucosae* es una delgada capa de fibras musculares lisas, que al contraerse provocan pliegues y crestas en la mucosa.

La *submucosa* es la capa que sigue a la mucosa y está formada en su mayor parte de tejido conectivo laxo con fibras de colágeno y elastina. En ella se encuentran los grandes vasos sanguíneos de la pared gastrointestinal así como los linfáticos. En algunas regiones existen glándulas submucosas.

A continuación se encuentra la muscular externa que está compuesta por dos capas de células musculares lisas. La más interna es circular y la más externa longitudinal. Sus funciones principales son las de mezcla de los componentes que están en la luz gastrointestinal y la propulsión aboral (hacia el ano) del contenido luminal. En cuanto a sus características funcionales se verán en el apartado posterior.

La *serosa*, también denominada adventicia, es la capa más externa, y está en contacto con la cavidad abdominal. Está formada fundamentalmente por tejido conectivo con una cubierta de células mesoteliales escamosas. Esta capa se continúa con el mesenterio, que une el tracto gastrointestinal con la pared abdominal y a través del cual viajan los vasos sanguíneos y linfáticos, y los nervios que llegan al tubo digestivo.

#### Inervación

En las figuras 1.2 y 1.3 se observa cómo es la inervación del tracto gastrointestinal, en donde se pueden diferenciar dos tipos de inervación.

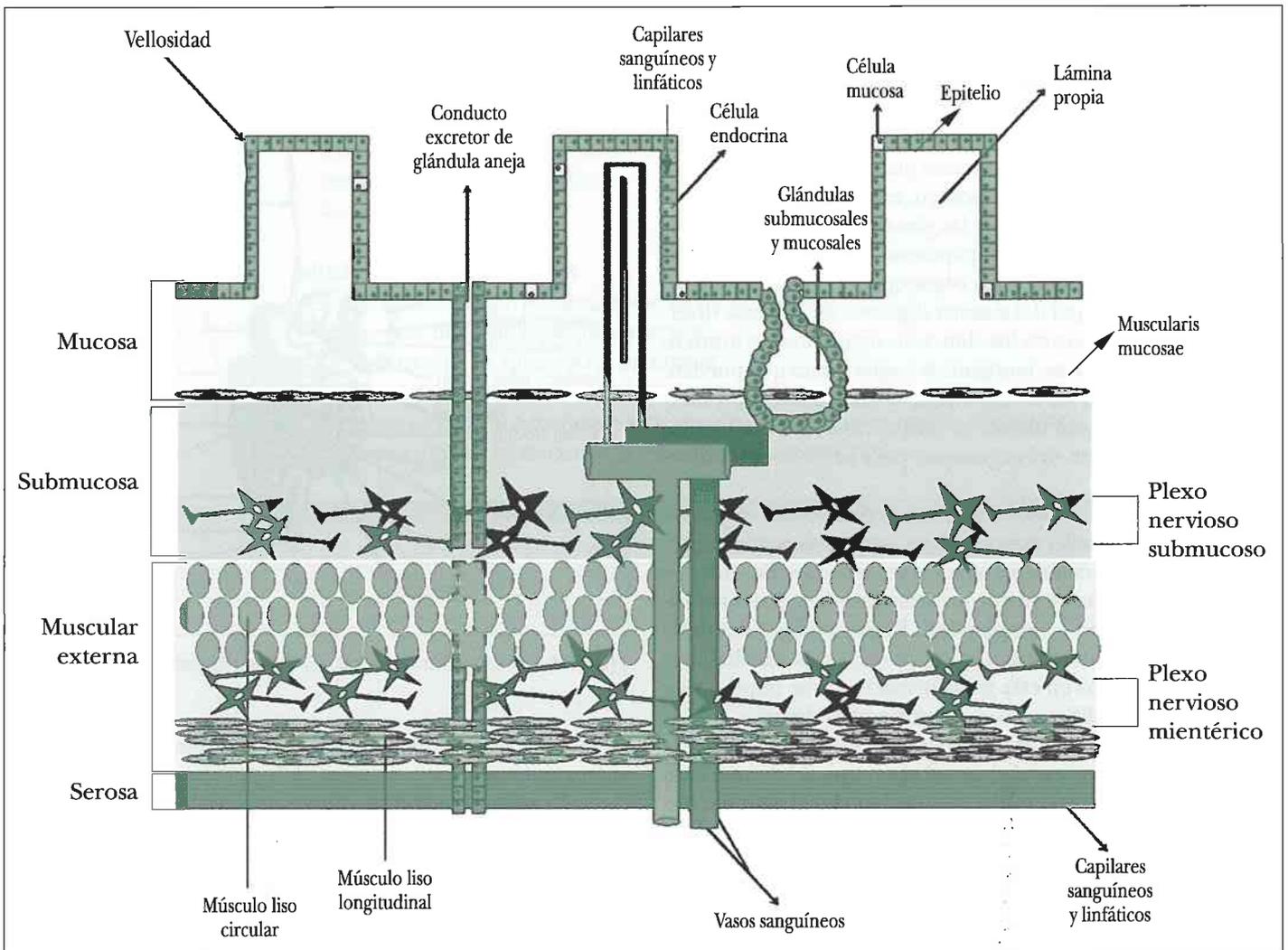


FIGURA 1.2. Estructura general de la parte del tracto intestinal

### Inervación intrínseca

La inervación intrínseca la constituyen dos plexos nerviosos intramurales, el *submucoso* o *de Meissner*, situado en la zona más externa de la submucosa, y el *plexo mientérico* o *de Auerbach*, que se localiza entre las capas del músculo liso circular y longitudinal de la muscular externa. La inervación intrínseca también se denomina *sistema nervioso entérico*.

La estructura general de ambos es la de un gran cúmulo de neuronas que tienen un elevado grado de interconexiones, pudiendo distinguirse neuronas sensitivas y motoras /secretoras, que inervan vasos sanguíneos, fibras musculares lisas, y células secretoras exocrinas y endocrinas gastrointestinales. Asimismo, ambos tipo de fibras se conectan mediante interneuronas, las cuales a su vez se relacionan con la otra inervación del sistema digestivo, la extrínseca, que se expone a continuación y se muestra en la figura 1.3.

### Inervación extrínseca

El tracto gastrointestinal recibe inervación extrínseca que proviene de las dos divisiones del sistema nervioso autónomo, la simpática y la parasimpática.

a. *Inervación simpática.* Las fibras preganglionares llegan a distintos ganglios paravertebrales y prevertebrales, en los que se originan las neuronas postganglionares que se dirigen hacia

los distintos segmentos y regiones del tracto gastrointestinal. Los principales ganglios que envían fibras postganglionares simpáticas al tubo digestivo son el celíaco, los mesentéricos, superior e inferior y el hipogástrico. Los objetivos principales de estas fibras son, en un gran porcentaje, los plexos intramurales (mientérico y submucoso).

Normalmente la activación de las fibras simpáticas provoca una inhibición de las neuronas de los plexos entéricos y, como consecuencia, y a través de ellos, una inhibición de la actividad motora de la muscular externa.

Por otra parte, la actividad simpática tiene en general un carácter inhibitorio sobre las estructuras que inerva, que es lo mismo que decir del digestivo en conjunto.

b. *Inervación parasimpática.* Prácticamente toda la inervación parasimpática del tracto gastrointestinal corre a cargo del nervio vago, cuyas ramas llegan desde el inicio del sistema digestivo hasta la primera mitad del intestino grueso (colon transversal). El resto del intestino grueso recibe fibras parasimpáticas pertenecientes a los nervios pélvicos, a través del plexo hipogástrico. Las fibras vagales terminan, de forma mayoritaria, sobre los plexos intramurales.

Normalmente la actividad de las fibras parasimpáticas estimula la función motora y secretora del tubo digestivo, es decir, la acción es antagónica, en general, a la del sistema nervioso simpático.

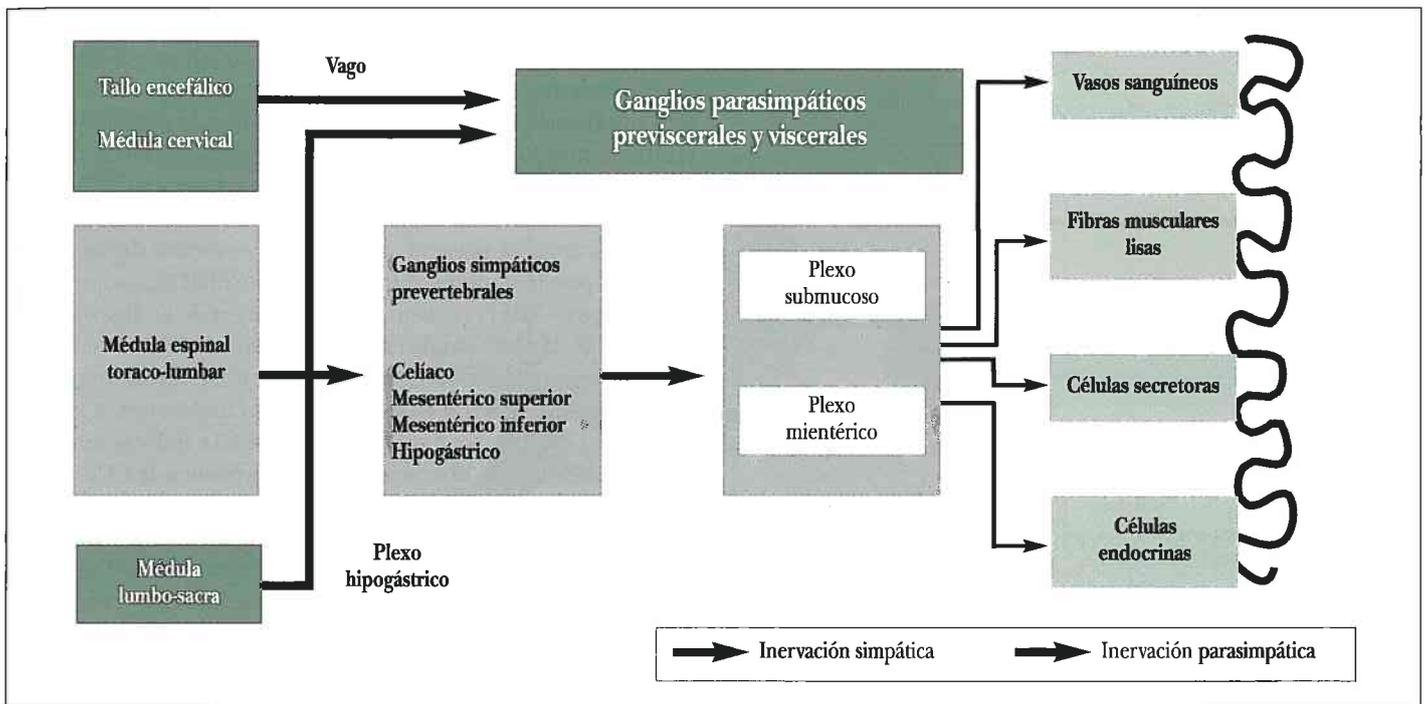


FIGURA 1.3. Inervación extrínseca del tracto gastrointestinal

TABLA 1.1. Sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras presentes en los plexos submucoso y mesentérico

Sustancia	Plexo mientérico	Plexo submucoso
Acetilcolina	+++*	++
Sustancia P	++	+
Neuropéptido Y	++	-
Óxido nítrico (NO)	+	+
Polipéptido intestinal	++	+++
Vasoactivo (VIP)		
Somatostatina	+	+
Dinorfina	+++	+++
Colecistoquinina (CCK)	+	+

\*El número de cruces refleja la abundancia de una determinada sustancia en cada uno de los plexos

En cuanto al papel fisiológico de cada una de las dos inervaciones, se puede decir que el sistema nervioso entérico, representado por los plexos nerviosos intramurales, puede integrar la mayoría de las funciones digestivas, sin que sea necesaria la intervención del sistema nervioso autónomo. El papel de este último sería el de modulador de los patrones secretores-motores que son controlados por el sistema intrínseco. De hecho, se puede producir una denervación extrínseca del sistema digestivo y sin embargo puede llevar a cabo con mejor o peor eficacia las funciones correspondientes.

Existe una gran cantidad de sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras en los plexos intramurales. Estos compuestos están en muchos casos presentes en el digestivo y en el cerebro. En la tabla 1.1 se recogen los compuestos que se han identificado en el sistema nervioso entérico. En la mayoría de los casos las neuronas entéricas contienen más de una sustancia neurotransmisora o neuromoduladora, y además pueden liberarse de forma simultánea.

## MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

### ACTIVIDADES MOTORAS DE LA BOCA, FARINGE Y ESÓFAGO

La primera actividad motora destacable es la *masticación*, mediante la cual se reduce el tamaño del alimento ingerido y se mezcla con la saliva, facilitándose así la iniciación de la digestión al aumentar la superficie de contacto del alimento y la formación de un bolo alimenticio bien lubricado para su correcta deglución.

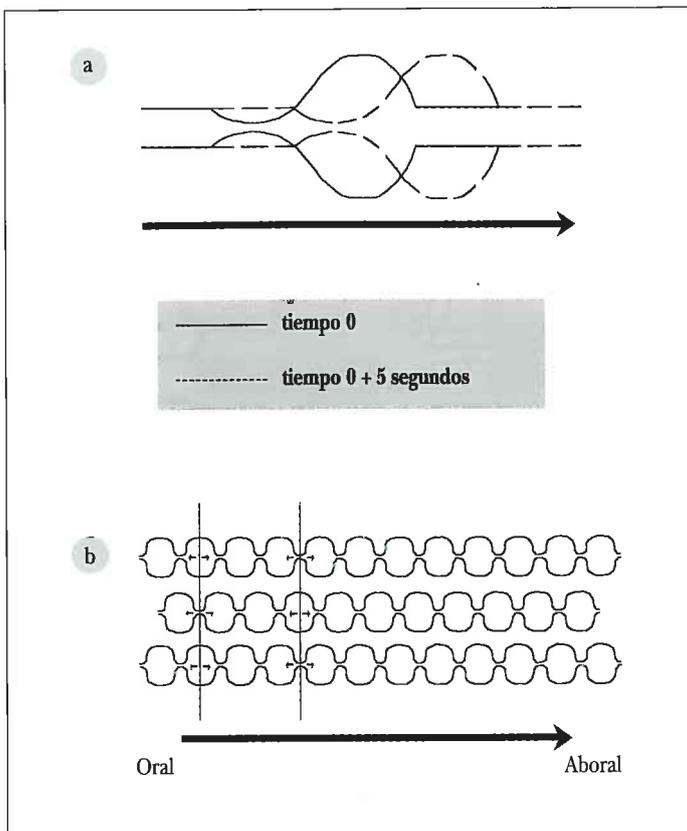
A continuación viene la *deglución*, que es un proceso complejo que es posible gracias a mecanismos voluntarios en su inicio y posteriormente a reflejos (que se integran en el centro de la deglución del tallo encefálico), y cuyo objetivo es conducir el bolo alimenticio desde la boca hasta el estómago.

La última fase de la deglución es el paso del bolo alimenticio por el esófago. Su situación a través de la cavidad torácica hace que la presión en la luz sea ligeramente inferior a la atmosférica. Sin embargo, las presiones en el extremo oral y en el extremo distal (es decir en el estómago) son iguales o superiores a la atmosférica, respectivamente. Esta situación podría entrañar el riesgo de que entraran a la luz esofágica aire de la parte superior (zona orofaríngea) y contenido gástrico en su extremo inferior. Esto no ocurre en situaciones normales ya que existen dos bandas musculares que forman esfínteres. El primero evita la entrada de aire al tubo digestivo (esfínter esofágico) y el segundo impide el reflujo de contenido gástrico hacia la luz esofágica (esfínter esofágico superior).

### MOTILIDAD GÁSTRICA

La motilidad del estómago tiene tres objetivos principales:

- Permitir que el estómago pueda realizar su función de reservorio del alimento.
- Disminuir el tamaño de las partículas de alimento y mezclarlo con las secreciones gástricas para permitir la digestión química.



**FIGURA 1.4.** Patrones motores del tracto digestivo  
a) Peristaltismo b) Movimiento de segmentación rítmica

c. Vaciar el contenido gástrico hacia el intestino delgado de forma progresiva y controlada para facilitar los procesos digestivos intestinales.

Las dos últimas se llevan a cabo por contracciones peristálticas (figura 1.4a).

De todos los procesos mencionados merece una especial atención el vaciado gástrico, o mecanismo mediante el cual el estómago drena al duodeno intermitentemente pequeñas fracciones del quimo gástrico ácido, compuesto de líquido y también de partículas sólidas de tamaño muy pequeño.

El *vaciamiento* del quimo gástrico está muy bien regulado, ya que de esta regulación depende el que los procesos de digestión y absorción se lleven a cabo de forma adecuada. Por tanto, existen mecanismos que regulan el paso del contenido gástrico al duodeno y que son de tipo *nervioso* y de tipo *humoral*. La información para que entren en funcionamiento estos mecanismos reguladores procede de receptores ubicados en el intestino delgado. Existen receptores en la mucosa del duodeno y yeyuno que responden a distintas características del contenido luminal como la acidez, la presión osmótica y el contenido en nutrientes, y de forma especial de grasa. En la figura 1.5 se esquematizan los mecanismos nerviosos y hormonales que intervienen en el vaciamiento gástrico.

La presencia de un quimo ácido ( $\text{pH} < 3,5$ ) enlentece el vaciamiento gástrico. Aunque parece existir un componente nervioso mediado por fibras vagales; la acidez duodenal libera secretina, y ésta disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico reduciendo la motilidad antral y aumentando la contracción pilórica.

Asimismo, cuando el contenido luminal es *hiperosmótico*, lo cual es normal por la presencia de compuestos osmóticamente activos presentes en el quimo gástrico o formados en el intes-

tino delgado por acción de las enzimas digestivas, se observa un retardo del vaciamiento del estómago. La *hiperosmolaridad* parece enlentece el vaciamiento gástrico a través de mecanismos nerviosos (tanto a través de reflejos cortos como largos) y también, aunque no se conoce su naturaleza química, parece existir un agente hormonal que se libera en presencia de soluciones hipertónicas en la luz intestinal.

Por último, la presencia duodenal y yeyunal de distintos *nutrientes* puede también disminuir la velocidad de vaciamiento del estómago. Así la presencia de productos de la digestión de las grasas de la dieta (triglicéridos principalmente), como ácidos grasos y monoglicéridos, disminuye marcadamente la velocidad de vaciamiento gástrico afectando, principalmente, a la contractilidad del píloro. Esta fuerte inhibición del vaciamiento gástrico se debe a la liberación de una hormona, la CCK (colecistoquinina), por los productos de la digestión de la grasa. Aunque esta hormona estimula la contractilidad del antro, una acción contráctil sobre el píloro hace que su efecto neto sea una disminución marcada de la velocidad de vaciamiento. Hay otro agente hormonal que se libera en presencia de ácidos grasos y monoglicéridos que disminuye el vaciamiento gástrico; es el GIP (péptido inhibitor gástrico).

Los ácidos grasos de cadena larga (más de 14 átomos de carbono) e insaturados inhiben con más intensidad el vaciamiento gástrico que los de cadena corta y saturados, probablemente por la menor eficacia de estos últimos para liberar CCK. Existen otros mecanismos para la regulación del vaciamiento gástrico, que se inician en los últimos segmentos del intestino delgado y primeros del grueso (colon). En ellos interviene la liberación del péptido tirosina-tirosina (PYY).

También la presencia de aminoácidos y pequeños péptidos en la luz intestinal enlentece, aunque en menor medida que los ácidos grasos, el vaciamiento del estómago, que viene mediado por la liberación, por las células G del antro pilórico, de gastrina.

Todos estos mecanismos permiten que la no grasa sea vaciada a menor velocidad que el tiempo necesario para su emulsión por la bilis. También permiten que el pH del quimo ácido gástrico pueda ser eficazmente neutralizado por las secreciones duodenal y pancreática, y en general van dirigidos a adecuar su presencia en el intestino delgado a la capacidad de éste, para su procesamiento (digestión y absorción).

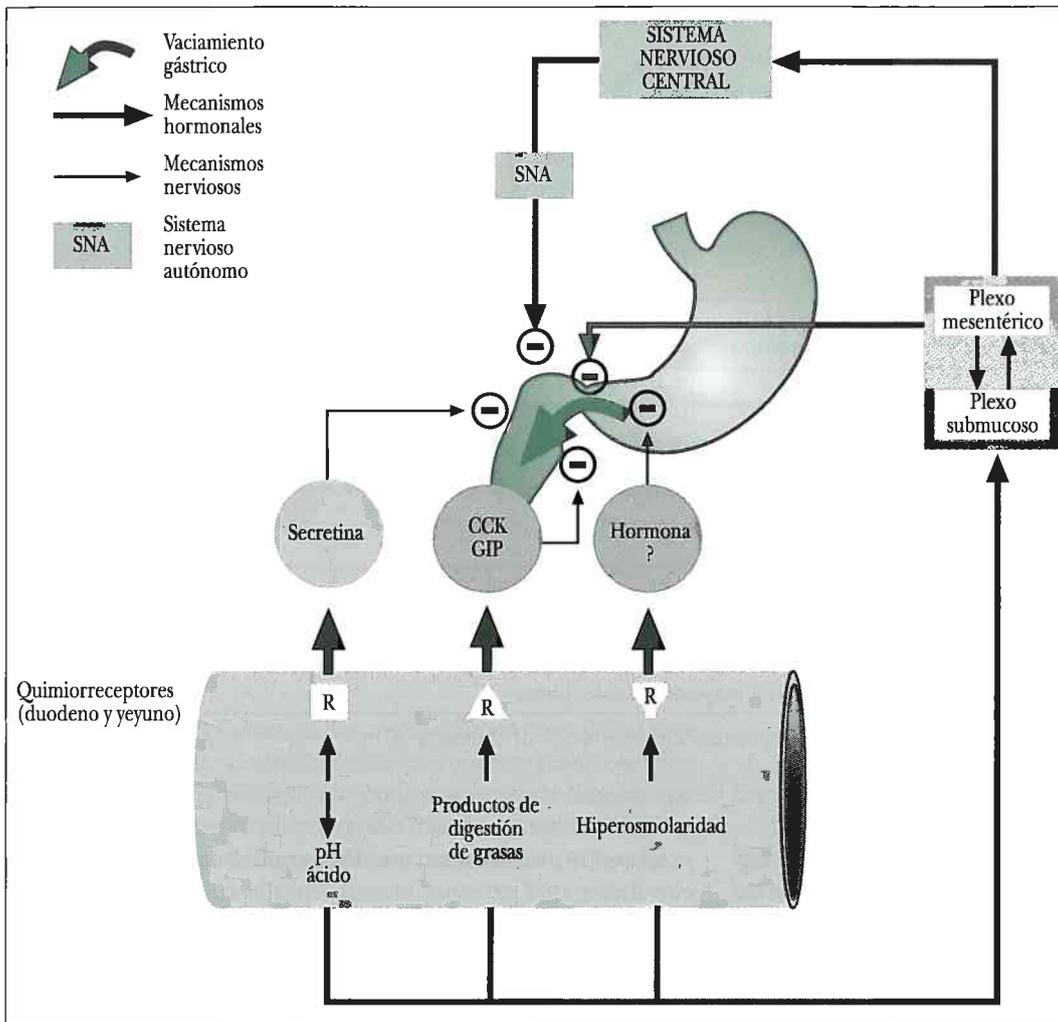
#### MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

En el intestino delgado destaca una motilidad postprandial y otra de tipo interdigestivo.

##### Motilidad postprandial

Los tres objetivos fundamentales de la motilidad del intestino delgado son:

- Mezclar el quimo con las secreciones digestivas para completar los procesos de digestión de los tres macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas).
- Renovar la capa de quimo en íntimo contacto con la mucosa intestinal y por tanto con la superficie absorbente, lo que facilita y hace más eficaz los procesos de absorción.
- Hacer progresar el contenido intestinal en sentido aboral, hasta llegar a la válvula ileocecal para su entrada posterior al intestino grueso.



**FIGURA 1.5.** Mecanismos de los reguladores del vaciamiento gástrico  
 CCK: colecistoquinina  
 GIP: péptido inhibidor gástrico  
 R: receptor

A diferencia de la motilidad esofágica y la gástrica, que son principalmente peristálticas, en el intestino tras la ingestión de alimentos predominan los movimientos de mezcla, denominados *movimientos de segmentación* (frente a los peristálticos), así llamados porque las contracciones afectan a segmentos intestinales pequeños, y dividen el intestino delgado en pequeños segmentos adyacentes. La contracción, que es rítmica, va cambiando de manera que el segmento contraído se relaja y viceversa (figura 4b). Este comportamiento motor hace que el contenido intestinal se mueva en sentido oral-aboral-oral rítmicamente, realizando una eficaz mezcla del quimo con las secreciones digestivas de la luz intestinal y también permitiendo la renovación de la capa de quimo en contacto directo con el epitelio absorbente de la mucosa.

#### Motilidad interdigestiva

En períodos interdigestivos (después de que casi todos los nutrientes ingeridos han sido absorbidos) se instaura un patrón motor diferente, con una gran actividad peristáltica y que constituye los complejos migradores motores (CMM), los cuales se inician en el estómago (antro) y terminan en el íleon. Este patrón es cíclico y se repite cada 75 a 90 minutos en el hombre. En ellos se pueden distinguir varias fases (fase I a fase IV) en los que de forma progresiva se instauran contracciones peristálticas que son máximas en la fase III y luego comienzan a disminuir. Durante la fase III de máxima actividad se produce

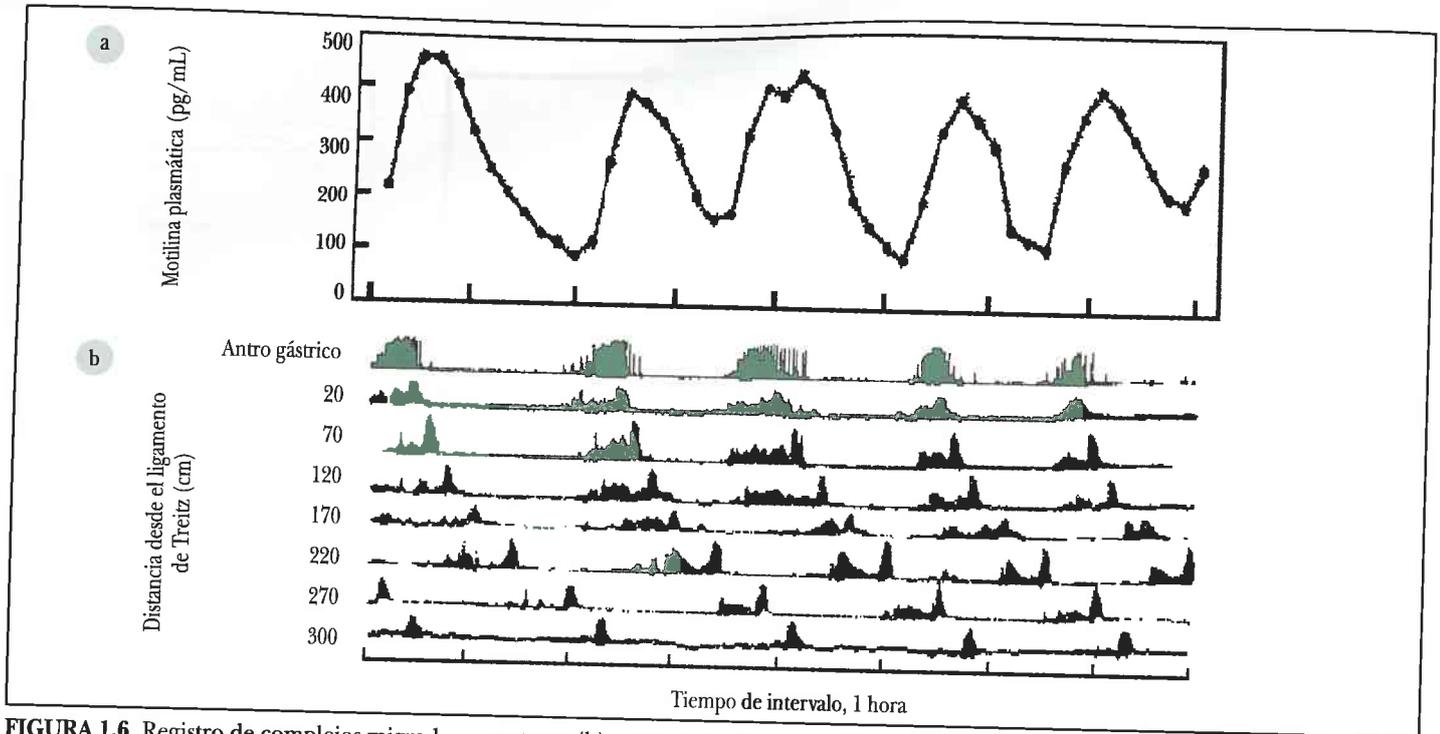
un arrastre de restos de alimentos y secreciones de la ingesta anterior; esto, junto con el vaciamiento de estos restos en intestino grueso, evitan la entrada y proliferación de la microbiota bacteriana, procedente de este último, en el intestino delgado. En este sentido, los CMM funcionan como un sistema de limpieza del intestino delgado (figura 1.6).

La generación de estos CMM que también se observan en el estómago, se ha atribuido a mecanismos de tipo nervioso aunque recientes estudios parecen indicar que el inicio se debe a factores de tipo humoral. De hecho hoy se acepta que la motilina es la responsable del inicio de estos CMM. Así los niveles plasmáticos de esta hormona oscilan paralelamente al desarrollo de los complejos migradores motores (figura 1.6a).

#### MOTILIDAD DEL INTESTINO GRUESO

El intestino grueso se divide en los siguientes segmentos: ciego, colon ascendente (ambos forman el colon proximal), colon transverso, colon descendente, colon sigmoide (forman las estructuras centrales y distales del colon), situándose al final el recto y el canal anal.

La mayoría de las contracciones del ciego y colon proximal son de tipo segmentario y su principal función es la mezcla más que la propulsión a segmentos más distales. Esta mezcla favorece la absorción de agua y electrolitos por el epitelio de la mucosa, que constituye la principal función digestiva de este



**FIGURA 1.6.** Registro de complejos migradores motores (b) y concentración plasmática de motilina (a)

Fuente: Robert and Matteo, *Physiology*, segunda edición, 1998

segmento del tracto gastrointestinal. Estas contracciones segmentarias dan lugar a la formación de varios segmentos de forma ovoide que se les denomina haustras, y por ello la segmentación del colon se denomina haustración. Hay de forma aislada pequeñas progresiones en dirección aboral del contenido intestinal; sin embargo, en el colon proximal predominan los patrones antipropulsivos con movimientos retrógrados del contenido luminal hacia el ciego. Esto facilita la función absortiva antes mencionada.

Por otra parte, diariamente se producen entre una y tres veces movimientos semejantes a las ondas peristálticas que vacían el contenido del colon proximal en sentido aboral. Estos movimientos denominados "en masa" están precedidos de una inhibición de los movimientos en segmentación. Estos movimientos de propulsión hacen que la masa fecal se desplace hasta el recto.

El control de la motilidad del intestino grueso corre a cargo de los plexos nerviosos intramurales (sistema nervioso entérico) y de la inervación extrínseca autónoma (simpática y parasimpática). Las influencias intrínsecas tienen un efecto neto de inhibición de la motilidad: las fibras vagales parasimpáticas estimulan la motilidad del colon proximal, mientras que las fibras simpáticas inhiben los movimientos del colon. Existen una serie de reflejos que también regulan la motilidad del intestino grueso, destacando entre ellos el reflejo gastrocólico, en el que se produce un incremento de la motilidad segmentaria y en masa del colon, tras la entrada de alimentos en el estómago.

#### DEFECACIÓN

Cuando el contenido del colon llega al recto, la distensión de este segmento inicia el reflejo de defecación. La respuesta refleja da lugar a una contracción del recto, relajación del esfínter anal interno, de músculo liso, y contracción del esfínter anal

externo, de músculo estriado. Bajo control voluntario, se relaja el esfínter anal externo, permitiendo la salida de las heces al exterior. El control voluntario del esfínter anal externo es aprendido. El centro que integra el reflejo de defecación es la médula sacra, aunque hay influencias de centros superiores. Las vías eferentes (motoras) son fibras parasimpáticas colinérgicas de los nervios pélvicos, que controlan las fibras musculares lisas de la pared del recto y del esfínter anal interno. El esfínter externo del ano, de músculo estriado, es controlado por nervios somáticos pertenecientes a los nervios pudendos.

#### SECRECIONES DIGESTIVAS

La mayoría de los alimentos que son ingeridos contienen grandes moléculas (macromoléculas) de sustancias denominadas nutrientes. Así, se encuentran hidratos de carbono que están en forma de polisacáridos, grasas en forma de triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol (estos dos últimos en mucha menor proporción que los primeros) y proteínas que se componen de polímeros de aminoácidos de alto peso molecular.

Todas las macromoléculas citadas no pueden penetrar en el medio interno, al no poder ser absorbidas en esa forma. Esto hace que sea necesario que estas moléculas sean degradadas a otras más pequeñas que puedan ser absorbidas por el epitelio gastrointestinal. Esta función del tracto gastrointestinal se denomina *digestión*, y es llevada a cabo por una serie de secreciones, bien de las glándulas de la propia pared gastrointestinal o bien de las glándulas anejas al tubo digestivo y que desembocan en la luz gastrointestinal, las cuales son ricas en enzimas y en otras sustancias que contribuyen de forma definitiva al proceso de digestión. Estas secreciones digestivas son: salival, gástrica, intestinal, pancreática y biliar.

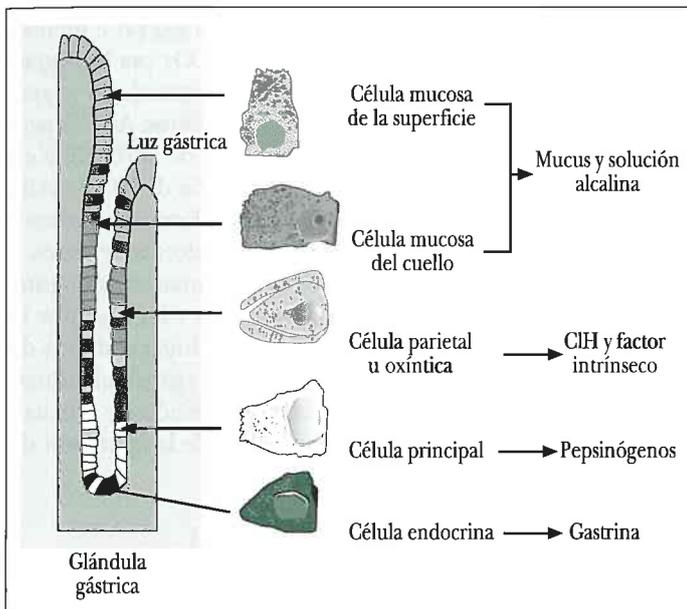


FIGURA 1.7. Estructura de una glándula fúndica

Todas las secreciones citadas, con la colaboración de los procesos de motilidad ya estudiados, convierten esas macromoléculas presentes en los alimentos en componentes más simples que ya pueden ser incorporados al medio interno a través de la *absorción* y participar en todos los procesos metabólicos corporales.

#### SECRECIÓN SALIVAL

##### Funciones de la saliva

La saliva es el producto de secreción de tres pares de glándulas salivales mayores: parótidas, sublinguales y submaxilares, así como de numerosas y pequeñas glándulas existentes en boca y faringe. Las funciones de la saliva son:

- Hacer posible la sensación gustativa al facilitar la disolución de sustancias sápidas.
- Lubricación necesaria para la deglución.
- La disminución de la secreción salival influye a través de la deshidratación en la sensación de sed.
- Limpieza oral, al evitar en su flujo continuo la acumulación de carbohidratos que fermentando facilitan la aparición de caries.
- Protección frente a sustancias de carácter ácido o básico, gracias a la capacidad *tampón* de la saliva.
- La saliva contiene *lizozima* con actividad antimicrobiana y algunos péptidos con actividad biológica (factores de crecimiento, angiotensina, etc.).
- Digestión, gracias a diversas enzimas. La más importante es la *ptialina*, que es una  $\alpha$ -amilasa, que inicia la degradación hidrolítica del almidón y glucógeno dando polisacáridos menos complejos (oligosacáridos). Esta enzima presenta un pH óptimo cercano a la neutralidad (como puede ser el que proporciona la saliva). Su acción persiste en el estómago hasta que se inactiva por el descenso de pH debido al jugo gástrico, el cual puede tardar varias horas para su total penetración en la masa de alimento.

##### Composición de la saliva

La saliva está compuesta de un 98% de agua y en ella están disueltas distintas sustancias tanto orgánicas como inorgánicas.

En el componente inorgánico se encuentran diversos electrolitos, siendo los mayoritarios de entre los cationes el  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  y entre los aniones,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ .

Dentro de los compuestos orgánicos, el más importante desde el punto de vista digestivo es la *amilasa* (ptialina), la cual degrada polisacáridos como almidón hidrolizando los enlaces  $\alpha$  1,4.

En la saliva, aunque no secretada por las glándulas salivales, se encuentra una lipasa, llamada lipasa oral, que es secretada por glándulas serosas de Von Ebner, teniendo una especial importancia en lactantes, donde su capacidad hidrolítica sobre triglicéridos compensa parcialmente el déficit fisiológico de lipasa pancreática.

#### SECRECIÓN GÁSTRICA

Desde un punto de vista macroscópico el estómago se divide en diversas regiones que son:

- Región cardíaca*, situada junto a la unión gastroesofágica.
- Fondo* (o región fúndica), que ocupa la parte superior de la curvatura mayor del estómago.
- Cuerpo*, que es la región de mayor tamaño y ocupa unas 2/3 partes del órgano.
- Antro pilórico*, que se sitúa en el último tercio cerca del píloro (unión gastroduodenal).

##### Estructura de la mucosa gástrica

La mucosa gástrica puede dividirse en distintas regiones en función de las características y abundancia de las distintas células o glándulas secretoras, que contribuyen a formar las distintas secreciones del estómago que, en conjunto, forman el jugo gástrico. Las tres regiones son: *región glandular cardíaca*, *región glandular oxíntica* (o secretora de ácido), que ocupa prácticamente todo el cuerpo del estómago, y la *región glandular pilórica*, que coincide con el antro pilórico. En estas regiones se encuentran distintos tipos de glándulas:

*Glándulas cardíacas y pilóricas*. Así llamadas por su localización, son glándulas que secretan *moco*. En la mitad superior de las glándulas pilóricas existen células enterocromafines llamadas células G, en las que se sintetiza la hormona gastrina, que va a influir en la producción de ácido clorhídrico; pequeñas cantidades de *gastrina* se producen asimismo en la mucosa duodenal y en los islotes pancreáticos.

*Glándulas fúndicas*. Se localizan en cuerpo y fondo del estómago y son las que se presentan en mayor número. Estas glándulas están compuestas de tres tipos de células: *células mucosas del cuello* (muy semejantes a las presentes en glándulas pilóricas y cardíacas); *células parietales u oxínticas*, que segregan *CIH* y *factor intrínseco*; y *células principales*, que segregan pepsinógenos (figura 1.7).

Además de estas glándulas existen células secretoras de moco (también llamadas células superficiales o caliciformes), localizadas en toda la superficie de la mucosa gástrica.

##### Composición de la secreción gástrica

Del mismo modo que en la saliva, existen componentes inorgánicos y orgánicos.

##### Componentes inorgánicos

El más importante es el ácido clorhídrico, existiendo además diversos electrolitos como  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) y sulfato ( $\text{SO}_4^{=}$ ).

Las funciones del *ácido clorhídrico* son:

- Activación del pepsinógeno para dar pepsina.
- Lograr un pH muy ácido que es el óptimo para la pepsina.
- Acción bactericida.
- Desnaturalización de proteínas alimentarias.

### Componentes orgánicos

Son diversos como se expone a continuación

a. *Factor intrínseco*. El factor intrínseco es una glicoproteína que es secretada por las células parietales y es fundamental para la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>. Para ello, se forma un complejo B<sub>12</sub>-factor intrínseco que es muy resistente a la digestión gástrica, el cual al llegar al íleon se une a receptores específicos y la vitamina se incorpora a los enterocitos de este segmento intestinal.

b. *Pepsinógenos*. Los pepsinógenos son los precursores de un grupo de proteasas que son secretados por las células principales de las glándulas gástricas. Se distinguen dos tipos diferentes según sus propiedades electroforéticas: *pepsinógeno I* y *pepsinógeno II*, siendo este último también secretado en glándulas duodenales.

Estos pepsinógenos, una vez que son secretados a la luz del estómago, y debido a la acidez, son rotos por enlaces sensibles al ácido y se transforman en pepsinas. Existe una relación directa entre el pH gástrico y la velocidad de formación de pepsinas. A su vez las propias pepsinas actúan sobre las moléculas de pepsinógeno favoreciendo su propia formación.

Las pepsinas son las proteasas activas, las cuales tienen un pH óptimo de actuación de 3 o incluso inferior. Su capacidad proteolítica sobre la proteína de la dieta es relativamente escasa (alrededor del 20%) y son inactivadas cuando el pH se hace neutro en la luz duodenal.

c. *Gastrina*.

d. *Mucus*.

### Protección de la mucosa gástrica

Se lleva a cabo fundamentalmente por el mucus y por bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), los cuales recubren la superficie de la mucosa gástrica de una cubierta viscosa, pegajosa y alcalina.

El mucus, por encima de ciertas concentraciones, forma un gel y protege la mucosa de agresiones mecánicas de los trozos de alimentos, mientras que la secreción alcalina evita los daños químicos que podrían producir el CIH y la pepsina. Ambas secreciones, por tanto, constituyen la barrera de la mucosa gástrica, que tiene como objetivo evitar el daño de ésta por su propio contenido, siendo necesario que ambos estén presentes.

La secreción mucosa alcalina, producida por las células mucosas del cuello de las glándulas fúndicas, tiene un doble papel, enlentecer el paso de ácido desde la luz gástrica hacia la mucosa y neutralizar este ácido antes de que pueda afectar al enterocito. Asimismo enlentece la difusión de pepsina hacia la mucosa.

Por otra parte, el mucus enlentece la difusión de hidrogeniones (H<sup>+</sup>) desde la luz hacia el epitelio, y además, cuando llegan cerca de las células epiteliales, son neutralizados por el bicarbonato del fluido que las baña. Hay que mencionar que debe haber una secreción continua tanto de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> como de mucus, ya que el primero va neutralizando continuamente H<sup>+</sup> que difunde de la luz gástrica y por otra parte el mucus, que está en forma de tetrámeros, es atacado por la pepsina pasando a estructuras monoméricas incapaces de formar geles.

Existen una serie de factores que pueden alterar e incluso anular tanto la secreción de mucus como de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> por la mucosa gástrica y por tanto pueden favorecer el daño mucosal y la aparición de lesiones que pueden terminar en úlceras. Así, los agonistas alfa-adrenérgicos y los niveles elevados de adrenalina en sangre pueden disminuir o suprimir la secreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y disminuir el grado de protección de la mucosa. Estos mecanismos se han relacionado con la patogénesis de las úlceras de estrés.

Por otro lado, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroídicos, inhiben las secreciones de mucus y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, por lo que el uso prolongado de ellos puede dar lugar a daños de la superficie gástrica. Por el contrario, ciertas prostaglandinas (como las E<sub>2</sub>) favorecen y aumentan la secreción de mucus y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, y de esta manera pueden proteger de la aparición de úlceras en individuos propensos a tenerlas.

### Control de la secreción gástrica

En ayunas, hay una secreción basal de ácido gástrico, que además presentan un ritmo circadiano, siendo mayor en las horas de la tarde y menor por la mañana. No se conoce bien cuáles son los mecanismos implicados en esta secreción basal aunque parecen estar implicadas la acetilcolina y la histamina.

Tras la comida se produce un aumento rápido en la secreción de ácido gástrico. La hipersecreción de ácido en respuesta a la comida puede dividirse en tres fases: fase cefálica, fase gástrica y fase intestinal, que se muestran en la figura 1.8.

#### Fase cefálica

Es originada por la visión, el olor o el gusto de un alimento y puede producir una secreción de hasta el 40% de la secreción máxima. En los estudios dirigidos a conocer los mecanismos implicados en esta fase se ha utilizado la comida ficticia, es decir, los alimentos son masticados y luego expulsados al exterior, o en otros casos son deglutidos y, a través de una fístula esofágica, salen al exterior sin llegar al estómago.

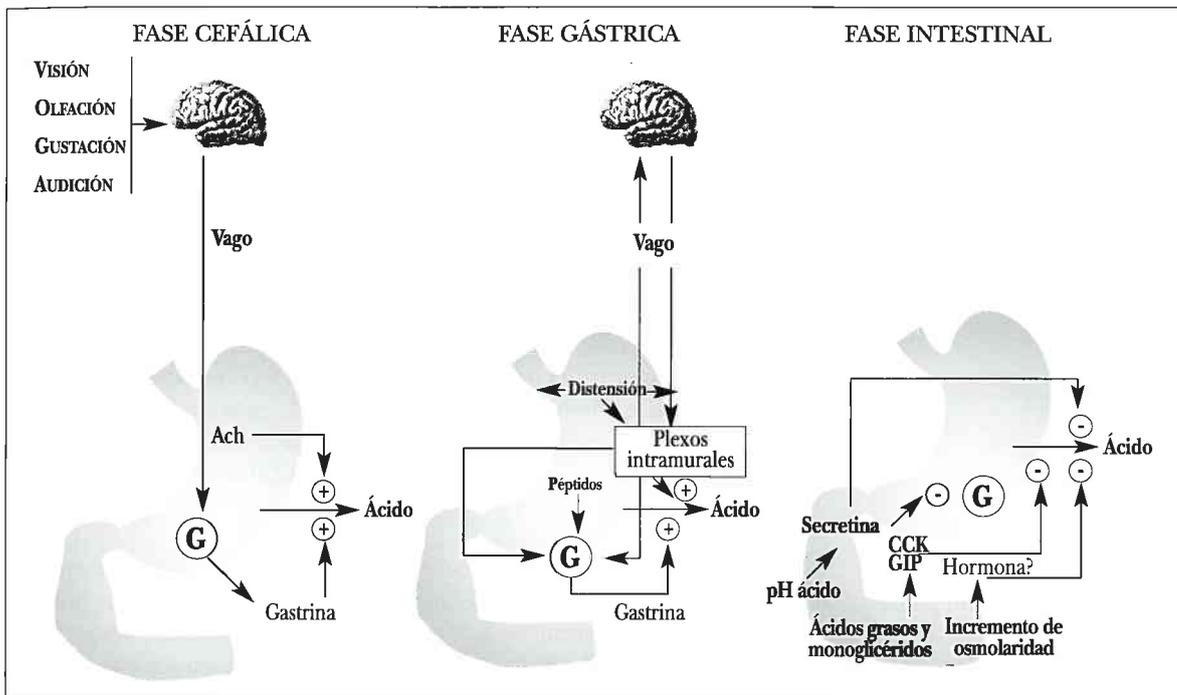
Esta fase de secreción gástrica es mediada por la activación de fibras vagales. La liberación de acetilcolina por las terminaciones parasimpáticas actúa directamente sobre las células parietales provocando un incremento de la secreción ácida gástrica. También la acetilcolina interviene de forma indirecta, a través de su actuación sobre las células G y las células "cebadas", liberando gastrina e histamina, respectivamente, y estimulando las células oxínticas que provocan la secreción de CIH.

Sin embargo, a pesar de que la atropina, un bloqueante colinérgico muscarínico, bloquea gran parte de la respuesta ácida gástrica a estímulos de la fase cefálica, sólo la vagotomía troncal abole totalmente la fase cefálica. Esto parece indicar que existen mecanismos vagales no colinérgicos que participan en esta fase secretora.

Valores de pH bajos en la cavidad gástrica (en especial en el antro pilórico) disminuyen marcadamente la secreción ácida durante la fase cefálica. Este estímulo (pH) parece que ejerce su efecto actuando de forma directa sobre las células parietales. Este mecanismo inhibitorio es importante en la prevención de la hiperclorhidria y por tanto en la aparición de úlcera gástrica.

#### Fase gástrica

Se produce cuando el alimento llega al estómago y provoca el mayor porcentaje (y volumen) de secreción ácida de las tres fases. Los principales estímulos implicados son:



**FIGURA 1.8.**  
Regulación de la secreción de ácido gástrico  
G: células G;  
CCK: colecistoquinina;  
GIP: polipéptido inhibitorio gástrico;  
ACh: acetil colina

a. *Distensión de la pared gástrica.* La respuesta de secreción ácida gástrica es mediada por mecanorreceptores de la pared del estómago, e intervienen reflejos cortos y largos. Estos últimos son mediados por fibras aferentes y eferentes vagales (reflejos vagovagales).

La distensión gástrica (en especial del cuerpo y el antro) también puede incrementar la secreción de CIH por liberación de gastrina directamente o bien indirectamente a través de reflejos vagales.

Todas las respuestas secretoras a la distensión son inhibidas por la presencia de un pH muy ácido en la luz gástrica ( $\text{pH}=2$  o menor), lo que pone de manifiesto que el propio ácido gástrico limita su secreción.

b. *Aminoácidos y péptidos.* Los productos de la digestión de las proteínas (aminoácidos y péptidos), pero no la proteína no hidrolizada, estimulan la secreción ácida gástrica. Su actuación parece que es directa sobre las células parietales, aunque su efecto principal lo desencadenan actuando sobre la liberación de gastrina por las células G antrales. Existen aminoácidos que presentan mayor capacidad de estimular la secreción ácida que otros, destacando entre ellos los aromáticos, triptófano y fenilalanina.

Hay otras sustancias que, tras ser ingeridas, incrementan también la secreción ácida como son los iones calcio, la cafeína por inhibición de la fosfodiesterasa y el incremento subsiguiente de los niveles plasmáticos de AMPc en la célula parietal, y el alcohol en altas concentraciones. También el café provoca incrementos en la secreción de ácido gástrico, aunque su efecto parece ser independiente de la cafeína ya que el café descafeinado tiene el mismo efecto. La distensión gástrica potencia el efecto de todos estos estímulos químicos.

#### Fase intestinal

Se inicia con la llegada del quimo al duodeno y consta de dos etapas, una primera en la que hay una estimulación de la

secreción de ácido gástrico, y una segunda, en la que los mecanismos implicados inhiben la secreción de CIH, lo que coincide con un pH del quimo vaciado, inferior a 2.

En la primera, durante el período que se está vaciando al duodeno, un quimo gástrico con un pH superior a 3, la distensión duodenal y la presencia de productos de la digestión de las proteínas (aminoácidos-péptidos) estimulan a las células G situadas en el intestino superior (duodeno y yeyuno proximal), liberando gastrina y por lo tanto estimulando a las células parietales de la mucosa gástrica vía sanguínea. Se ha postulado que en esta situación se libera una segunda hormona, la enterooxitina, que no ha sido caracterizada ni química ni funcionalmente, al menos en el hombre, y que también estimularía la secreción gástrica. También los aminoácidos absorbidos estimulan la secreción de ácido.

Los estímulos implicados en la inhibición secretora de la segunda etapa son: el pH ácido, los productos de la digestión grasa y la osmolaridad del quimo duodeno-yeyunal.

La presencia de ácido en mayor cantidad en la luz intestinal provoca la liberación de secretina, que inhibe la secreción ácida gástrica, bien directamente actuando sobre las células parietales, o de forma indirecta inhibiendo la liberación de gastrina por las células G del antro; también parece que participan reflejos cortos intramurales enterogástricos. Se ha descrito asimismo la liberación de bulbogastrona en respuesta al ácido duodenal, aunque esta hormona no ha sido aún caracterizada.

Los ácidos grasos de cadena larga (> de 10 átomos de carbono) median la liberación de dos hormonas: GIP (péptido inhibitorio gástrico) y colecistoquinina (CCK). El GIP inhibe la secreción de ácido a través de mecanismos directos sobre las células parietales e indirectos inhibiendo la liberación de gastrina. La CCK parece tener, a dosis fisiológicas, poca importancia en la inhibición de la secreción de ácido. Actualmente parece que la liberación de otro péptido gastrointestinal, el péptido tirosina-tirosina (PYY), principalmente secretado por los productos de la

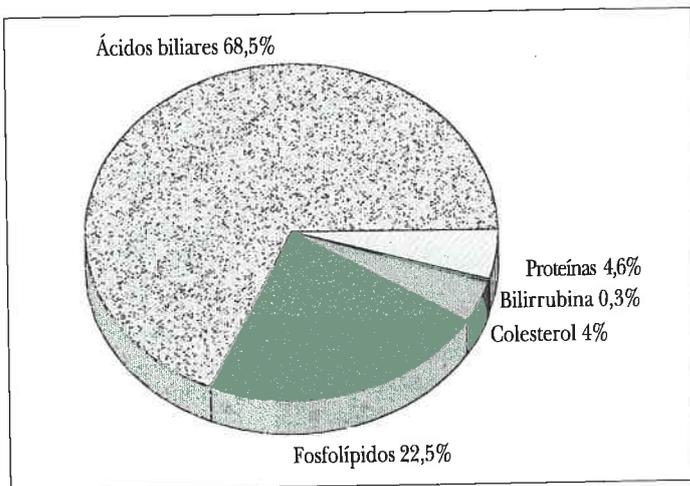


FIGURA 1.9. Composición orgánica de la bilis

digestión de las grasas y proteínas, juega un papel fisiológico en la inhibición de la secreción ácida del estómago (actividad enteroestomacal).

Las *soluciones hiperosmóticas* también inhiben la secreción de CIH a través de un mecanismo humoral, aunque la hormona implicada aún no ha podido identificarse.

#### SECRECIÓN BILIAR

La bilis se secreta en los hepatocitos y se almacena en la vesícula biliar. La bilis bien directamente o desde la vesícula biliar drena, junto a la secreción pancreática en duodeno.

#### Composición de la bilis

Es una solución acuosa que tiene dos componentes principales, inorgánico y orgánico.

##### Componentes inorgánicos

El componente inorgánico de la bilis está constituido fundamentalmente por  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  que están, en el canalículo, en concentraciones semejantes a las plasmáticas. Es en este fluido isotónico donde se disuelven los componentes orgánicos.

##### Componentes orgánicos

En la figura 1.9 se muestran los componentes orgánicos de la bilis entre los que se encuentran: ácidos biliares (o sales biliares), fosfolípidos (mayoritariamente lecitinas) y colesterol, constituyendo todos ellos los lípidos biliares. Además, la bilis contiene pigmentos biliares (bilirrubina), proteínas y otras sustancias orgánicas que se excretan por esta vía (fármacos, hormonas, colorantes, etc.).

##### Ácidos biliares

Son los componentes mayoritarios en la bilis constituyendo alrededor del 70% del peso seco de ésta.

Son de naturaleza esteroide ya que se sintetizan en el hepatocito a partir del colesterol. En la figura 1.10 se representan las fórmulas químicas de los ácidos biliares más importantes. El hígado sintetiza y secreta al canalículo biliar los ácidos biliares primarios que son el ácido cólico y el quenodeoxicólico que tiene en los anillos de su molécula, 3 y 2 grupos hidroxilo (OH),

respectivamente. Cuando la bilis llega al tracto gastrointestinal, estos ácidos biliares son transformados por la microbiota bacteriana del colon (y también íleon) en ácidos biliares secundarios. Esta transformación consiste fundamentalmente en una deshioxilación. De esta manera se forman los ácidos deoxicólico (2OH) y litocólico (1OH) que proceden del cólico y quenodeoxicólico, respectivamente. Todos ellos están presentes en la bilis.

Normalmente los ácidos biliares cólico y quenodeoxicólico no se secretan libres en la bilis sino que se conjugan con dos aminoácidos la taurina y la glicina, a través de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) del ácido y el amino ( $-\text{NH}_2$ ) de los aminoácidos. Además, estos ácidos biliares conjugados están, mayoritariamente, en forma de sales sódicas por lo que se denominan también sales biliares. Así se obtienen las sales biliares de los ácidos glico y taurocólico y glico y tauroquenodesoxicólico.

Aunque la molécula de la que provienen, el colesterol, es hidrófoba, los ácidos biliares son más solubles en agua por dos razones: primero, por presentar en su molécula grupos hidroxilo y carboxilo y segundo, por estar conjugados con un aminoácido y presentarse en forma ionizada al pH neutro del contenido duodenal.

Debido a la estructura espacial de la molécula de los ácidos biliares, estas moléculas presentan dos caras: una de ellas, donde se localizan los grupos hidrófilos, es polar, mientras que la opuesta es apolar y, por tanto, hidrófoba. Esta estructura hace que las moléculas de los ácidos biliares sean anfipáticas y tiendan a formar agregados moleculares denominados micelas a partir de ciertas concentraciones. También esta estructura química favorece su acción como emulsionante (detergente). Estas características estructurales son importantes para ejercer las funciones biológicas que tienen asignadas.

##### Fosfolípidos

Los hepatocitos secretan el canalículo principalmente lecitinas (fosfatidilcolina), junto con colesterol en vesículas lipídicas. Las lecitinas participan incrementando la capacidad de solubilización del colesterol biliar por los ácidos biliares, ya que son moléculas que son también anfipáticas, con una cabeza polar (hidrófila) y una cola apolar (hidrófoba) y contribuyen a la formación de micelas mixtas.

##### Colesterol

Este lípido está presente en concentraciones pequeñas en la bilis (4%), y es secretado por el hepatocito. De hecho la vía biliar es la principal ruta de excreción de colesterol del organismo como tal o transformado en ácidos biliares. Es secretado, junto a los fosfolípidos, hacia el canalículo biliar en forma de vesículas lipídicas. Al ser insoluble en agua, el colesterol biliar es mantenido en solución por la presencia de ácidos biliares y fosfolípidos que forman micelas mixtas. Si por cualquier razón se rompe el equilibrio entre los componentes de las micelas mixtas (colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares) el colesterol precipita y se forman cálculos o piedras biliares (colelitiasis), lo que ocurre principalmente en la vesícula biliar.

##### Otros componentes orgánicos

Las proteínas presentes en la bilis constituyen aproximadamente un 4,5%. La mayoría de ellas son *proteínas plasmáticas* (albú-

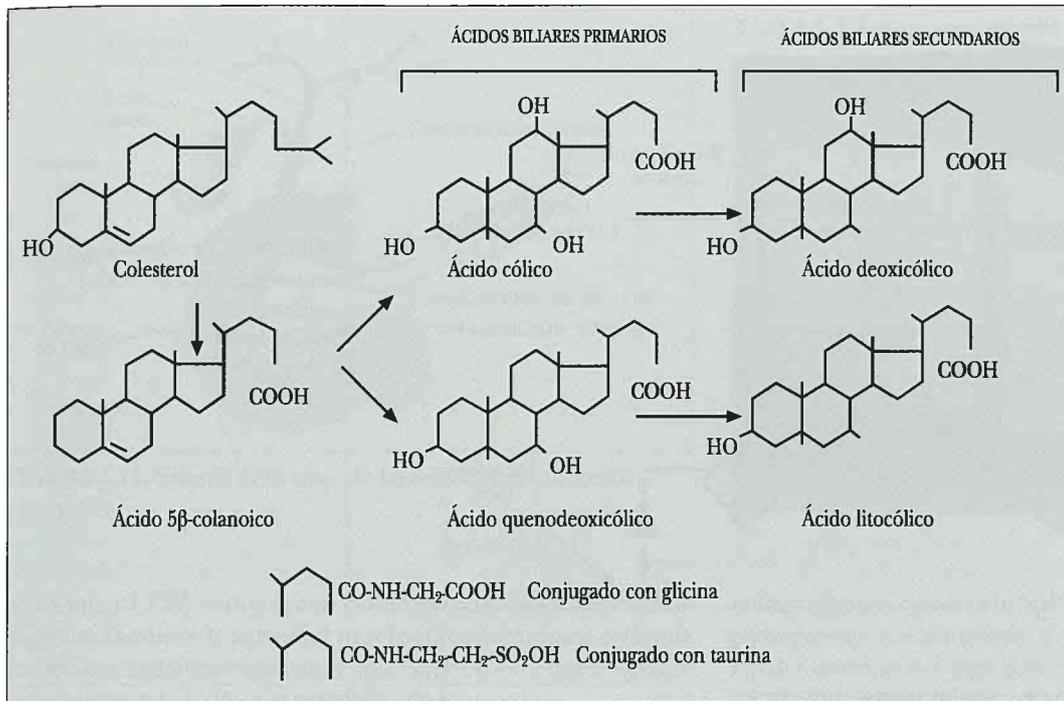


FIGURA 1.10. Fórmula química de los principales ácidos biliares

mina, inmunoglobulinas, apoproteínas, etc.), aunque también hay hormonas y péptidos. Otra parte de las *proteínas biliares* son de origen hepático (enzimas y proteínas ligadas a distintos orgánulos citoplasmáticos). Aún no se ha aclarado el papel de éstas, aunque la presencia de algunas inmunoglobulinas podría evitar la acción de algunos antígenos presentes en el tracto digestivo.

Los *pigmentos biliares* que se presentan en una proporción del 0,3% son los responsables del color de la bilis. Son moléculas que proceden de la degradación del grupo hemo de la hemoglobina, tras la destrucción de los glóbulos rojos que la contienen. El principal (y mayoritario) pigmento biliar en el ser humano es la *bilirrubina*. Esta molécula es captada por el hepatocito de la sangre del sinusoides, y tras su transformación hepática, que implica su conjugación con ácido glucurónico formando glucurónido, es secretada de forma activa hacia el canalículo biliar y posteriormente a la luz intestinal donde es modificada por la microbiota, formándose urobilinógeno. También se encuentran pequeñas cantidades de biliverdina, que es un precursor de la bilirrubina a partir de la que se forma.

### Regulación de la secreción biliar

Durante los *períodos interdigestivos* la bilis, mayoritariamente de origen canalicular, es transportada hacia el sistema de conductos extrahepático y es desviada hacia la vesícula biliar donde se va almacenando, entrando en muy pequeñas cantidades en la luz intestinal debido a la existencia de un elevado tono del esfínter de Oddi. La bilis que entra en la vesícula es concentrada por este divertículo, por absorción de agua y electrolitos por el epitelio de la pared, aumentando hasta veinte veces su concentración en ácidos biliares.

Tras la ingestión de alimento, se produce una contracción de la vesícula biliar y su vaciamiento, a través del conducto biliar común, y de la relajación del esfínter de Oddi, hacia la luz duodenal. La bilis drenada al intestino es la que va a permitir la emulsión de la grasa alimentaria, para que pueda ser debidamente digerida por lipasas pancreática e intestinal, y posterior-

mente la micelación de los productos de la digestión grasa para su correspondiente absorción.

Los principales mecanismos implicados en el vaciamiento vesicular son dos:

a. *De tipo nervioso*. Durante las fases cefálica y gástrica, la motilidad vesicular es estimulada por la activación de fibras nerviosas parasimpáticas colinérgicas que inervan el músculo liso de la pared vesicular.

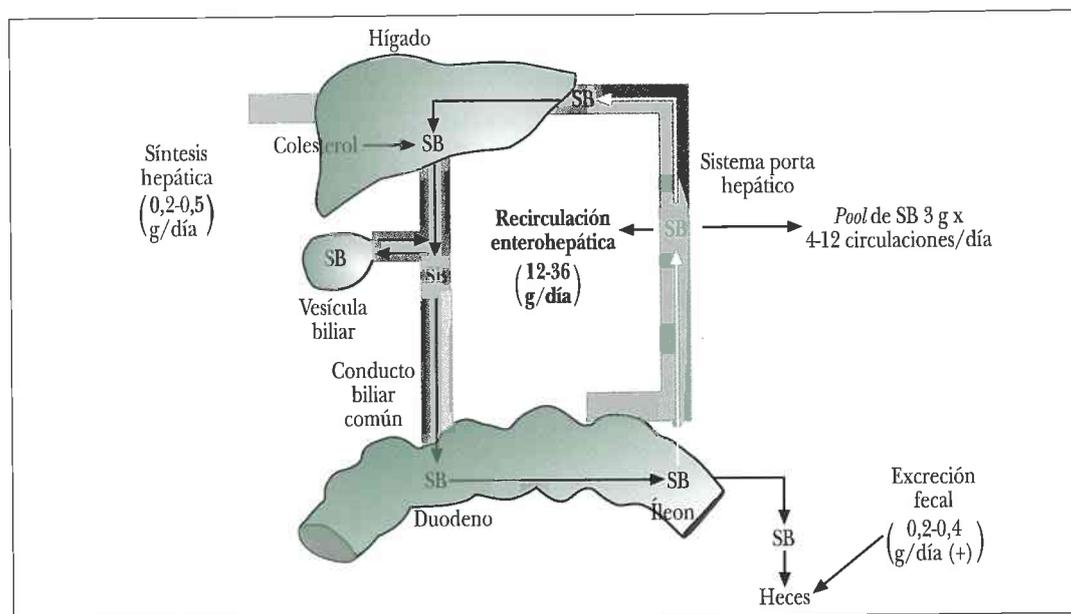
b. *De tipo hormonal*. Sin embargo, es durante la fase intestinal cuando se produce el mayor vaciamiento vesicular. En esta etapa es la liberación de colecistoquinina (CCK) por la mucosa duodeno-yeyunal, en respuesta a la presencia de productos de la digestión de las grasas y la proteína, la que media el citado vaciamiento. Esta contracción vesicular permite la salida de mayor volumen de bilis rica en ácidos biliares hacia la luz intestinal para iniciar la digestión y absorción de la grasa dietética (emulsión y formación de micelas).

Dentro de los productos de la digestión grasa que estimulan la liberación de colecistoquinina, destaca el ácido oleico, presente mayoritariamente en el aceite de oliva.

### Circulación enterohepática

Una vez ejercida su función en la luz intestinal, gran parte de los ácidos biliares son absorbidos en pequeña proporción en el yeyuno y colon por mecanismos pasivos, pero especialmente se absorben por la mucosa ileal, que presenta mecanismos de absorción activa para ellos. Estos compuestos, vía portal, vuelven al hígado, donde son captados de forma eficaz por los hepatocitos que, tras una rápida transformación, son de nuevo secretados hacia el canalículo biliar favoreciendo la secreción hepática de bilis durante este período digestivo (coleresis). Esta recirculación de los ácidos biliares se denomina *circulación enterohepática* y es uno de los principales mecanismos que regulan la secreción hepática de bilis (figura 1.11).

Asimismo, parte de esos ácidos biliares pasan al colon, donde, atacados por la microbiota intestinal, se convierten en ácidos



**FIGURA 1.11.** Circulación enterohepática de ácidos biliares  
AB, ácidos biliares;  
SB, sales biliares

biliares secundarios. Gran parte de éstos se reabsorben a este nivel intestinal, volviendo al hígado donde, adecuadamente transformados, se reaprovechan de nuevo, sumándose así al fenómeno de circulación enterohepática.

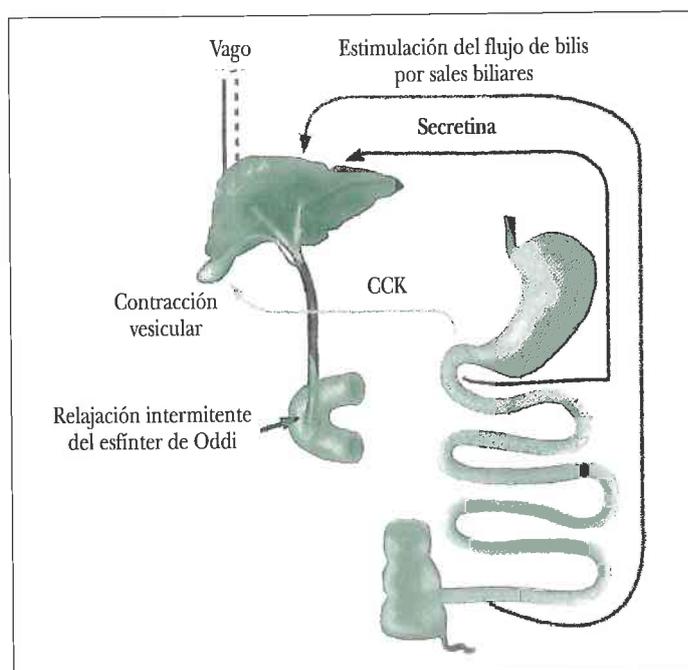
La significación fisiológica de esta circulación enterohepática es la de aprovechar todas las sales biliares para permitir la digestión de la grasa, puesto que el *pool* o almacén corporal de estas sales, que existen en un momento dado no son suficientes para ello, necesitando ser reaprovechadas. Así el *pool* citado es de unos 2-3 g (se distribuye entre el hígado, la vesícula biliar, el tubo digestivo y la sangre portal) y la cantidad de sales biliares que se necesitan en un día es de unas doce o trece veces esa cantidad, lo que es posible gracias a la circulación enterohepática, que permite que las sales biliares recirculen entre 4 y 12 veces en 24 horas.

No todas las sales biliares son reabsorbidas a nivel yeyunoileal ni a nivel del colon. Hay una pequeña parte de éstas que escapan a la circulación enterohepática y son excretadas en heces. Esta pérdida es compensada por una síntesis hepatocitaria de ácidos biliares de la misma magnitud por lo que el "pool" no se modifica.

Lo comentado ocurre en períodos interdigestivos y postprandial, pero asimismo durante el período postprandial también se secreta la fracción ductular. Esto es posible gracias a que la hormona secretina, liberada por la presencia de ácido en duodeno, provoca la citada secreción biliar que además es especialmente rica en bicarbonato.

En resumen, podemos concluir que la regulación de la secreción biliar viene determinada por tres factores, que se muestran esquemáticamente en la figura 1.12.

- La circulación enterohepática de ácidos biliares que determina la síntesis y secreción de estos compuestos y a su vez la secreción de bilis a nivel canalicular (efecto colerético o coleresis).
- La contracción vesicular mediada por influencias parasimpáticas colinérgicas y de forma principal por la liberación de CCK (efecto colágo).
- La liberación de secretina que estimula el flujo de bilis incrementando la fracción ductular rica en  $\text{HCO}_3^-$ .



**FIGURA 1.12.** Factores que regulan la secreción de bilis

#### SECRECIONES INTESTINALES

Las células de la mucosa del intestino delgado y del grueso elaboran secreciones que contienen agua, electrolitos y mucus, y que varía en su composición en los distintos segmentos. Así las glándulas submucosales del duodeno elaboran una secreción muy rica en mucus, que protege a la mucosa de posibles daños mecánicos. El resto de los segmentos intestinales secretan mucus y una secreción acuosa que procede de células especializadas del epitelio mucosal. El contenido en mucus de las secreciones del colon es mayor que el de las secreciones del intestino delgado debido a la presencia en el epitelio de mayor número de células mucosas. La secreción acuosa de este segmento es rica en  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{K}^+$ .

Todas las secreciones intestinales citadas pueden ser estimuladas por distintas hormonas gastrointestinales (gastrina,

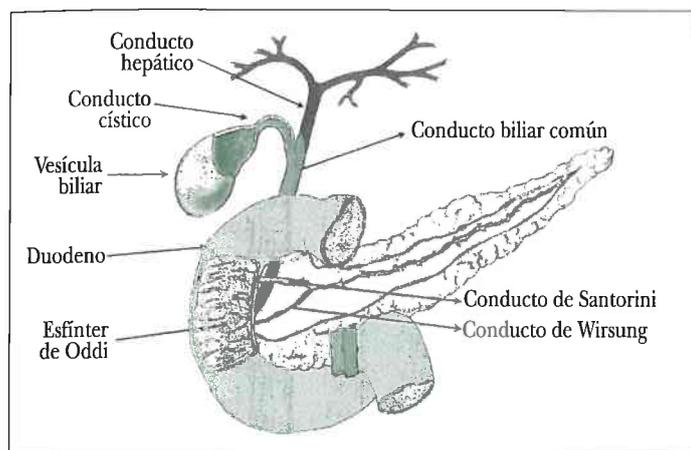


FIGURA 1.13. Sistema de drenaje de las secreciones pancreática y biliar

secretina y CCK), aunque aún no están claros sus papeles fisiológicos. También la actividad nerviosa parasimpática estimula las secreciones intestinales sobre todo la del colon, que responde igualmente a la irritación mecánica de la pared.

#### SECRECIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

##### Estructura funcional del páncreas

El páncreas es una glándula mixta que se sitúa en la cavidad abdominal, cerca del duodeno proximal. Está formada por una parte exocrina, mayoritaria en la glándula (98% del peso total) formada por acinos y un sistema de conductos. Por otra parte los Islotes de Langerhans constituyen la parte endocrina (2% del peso total de la glándula) que secreta distintas hormonas al torrente sanguíneo: Insulina, glucagón, polipéptido pancreático (PP) y somatostatina. En este capítulo sólo se tratará de la fisiología de la parte exocrina del páncreas, que secreta al duodeno el jugo pancreático de gran importancia en los procesos de digestión y absorción de los nutrientes de la dieta. La secreción a duodeno se hace a través del conducto de Wirsung, que se une en la parte final al conducto biliar común. En bastantes individuos también el flujo pancreático drena al duodeno a través del conducto de Santorini (figura 1.13).

La irrigación del páncreas procede de ramas de las arterias celíaca y mesentérica superior, drenando a través de la vena porta hepática. La inervación corresponde al sistema nervioso autónomo. La parasimpática es vagal y la simpática proviene de los plexos celíaco y mesentérico superior.

##### Composición del jugo pancreático

El páncreas secreta aproximadamente un litro de jugo pancreático al día, distinguiéndose, como en todas las secreciones, un componente inorgánico o hidroelectrolítico y otro enzimático.

##### Componente hidroelectrolítico

Los principales iones presentes en el jugo pancreático son el  $\text{Na}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$  de manera mayoritaria, aunque también se secretan otros como  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$ .

##### Componente enzimático

Esta fracción de origen acinar está compuesta por una serie de proteínas enzimáticas de tipo hidrolítico que son claves en

TABLA 1.2. Enzima pancreáticas

Enzima	Sustrato sobre el que actúa
Alfa-amilasa	Amilosa
Lipasa	Triacilgliceroles
Fosfolipasa A <sub>2</sub>	Fosfolípidos
Colipasa	Permite la actuación de la lipasa
Colesterol esterasa	Ésteres de colesterol
Tripsinógenos	Proteínas (actividad endopeptidásica)
Quimiotripsinógeno	Proteínas (actividad endopeptidásica)
Proelastasas	Fibras de elastina (actividad proteolítica específica)
Procarboxipeptidasas	Proteínas (actuación exopeptidásica)
Ribonucleasa	Ácido ribonucleico
Desoxirribonucleasa	Ácido desoxirribonucleico

la degradación de los principios inmediatos (macronutrientes) presentes en los alimentos. En la tabla 1.2 se indican las principales enzimas del jugo pancreático.

De forma general, las enzimas pancreáticas pueden dividirse en varios grupos en función de los sustratos sobre los que actúan.

##### Proteasas

Las proteasas del jugo pancreático, que se secretan en forma de zimógenos (proenzimas no activas) para evitar la autodigestión de la glándula son: *tripsina*, *quimiotripsina* y *carboxipeptidasa* (los zimógenos serían: tripsinógeno, quimiotripsinógeno y procarboxipeptidasa). El tripsinógeno, una vez en la luz intestinal, es activado por una enteropeptidasa secretada por la mucosa duodenal, transformándose en tripsina y esta última es la encargada de activar el quimiotripsinógeno y procarboxipeptidasa formándose las enzimas activas.

La tripsina y quimiotripsina son endopeptidasas que hidrolizan enlaces peptídicos específicos en distintos puntos de la cadena polipeptídica dando péptidos de longitud más pequeña. La carboxipeptidasa, sin embargo, es una exopeptidasa que separa aminoácidos del extremo carboxilo (COOH) terminal de las cadenas peptídicas.

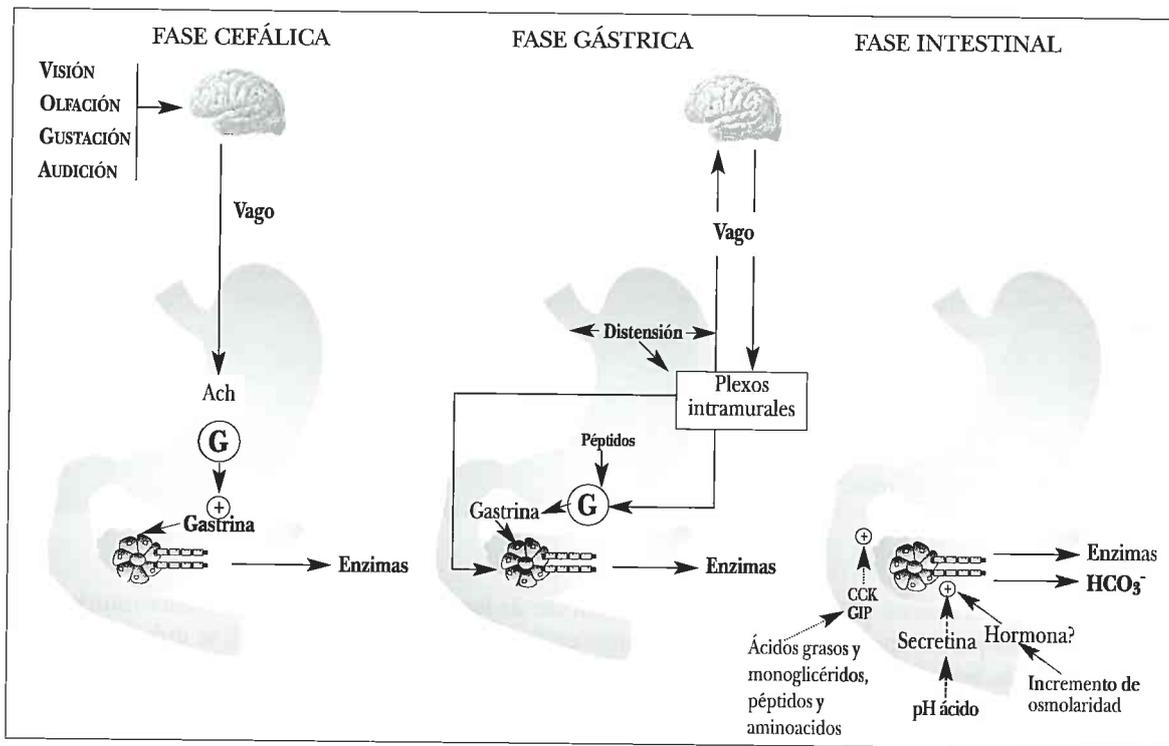
##### Amilasa

El jugo pancreático contiene una  $\alpha$ -amilasa, semejante a la salival que rompe las uniones  $\alpha$ -1:4 del almidón dando lugar a unidades de maltosa, maltotriosa y dextrina límite. No es eficaz para romper las uniones  $\alpha$ -1:6 presentes en las ramificaciones de la molécula de almidón.

##### Enzimas lipolíticas

El grupo de enzimas lipolíticas presentes en la secreción del páncreas exocrino está formado por la triacilglicolesterasa (llamada lipasa pancreática), la colesterol esterasa, y la fosfolipasa A<sub>2</sub>.

- La primera degrada los triglicéridos hidrolizando los enlaces éster en las posiciones 1 y 3 de los mismos dando como productos, ácidos grasos libres y 2-monoglicéridos.
- La colesterol esterasa hidroliza los ésteres de colesterol en colesterol libre y ácidos grasos.
- La fosfolipasa A<sub>2</sub> hidroliza el enlace éster en la posición 2 dando ácidos grasos y 1-lisofosfolípidos (figura 18, capítulo 4).



**FIGURA 1.14.** Fases de regulación de la secreción pancreática.  
C: células G;  
CCK: colecistoquinina;  
GIP: péptido inhibitor gástrico;  
ACh: acetil colina

#### Otras enzimas pancreáticas

Además de estos tres grupos existen otras enzimas en el jugo pancreático secretado. Entre ellas cabe destacar las *ribonucleasas* (ribonucleasa y desoxirribonucleasa) que degradan a los ácidos nucleicos y algunas *elastasas* (secretadas como cimógenos: proelastasas) que ayudan a la degradación de las fibras elásticas de los tejidos animales que forman parte de los alimentos. Por último, se debe citar que el jugo pancreático secreta un *inhibidor de la tripsina* cuya finalidad es evitar una activación prematura de la enzima y por tanto el daño de la propia glándula.

#### Regulación de la secreción pancreática exocrina

La regulación de la secreción del páncreas exocrino es llevada a cabo por mecanismos nerviosos y hormonales.

Para estudiar esta regulación podemos distinguir tres etapas o fases en la respuesta secretora de esta glándula (figura 1.14).

La colipasa es una enzima que permite una actuación óptima de la lipasa pancreática.

#### Fase cefálica

Durante la administración de una comida ficticia (ver secreción gástrica) se produce la secreción de un escaso volumen de jugo pancreático muy rico en enzimas. Parece ser que la responsable de esta fase es la *gastrina* liberada en las células G del antro pilórico por influencia de las descargas del nervio vago que las inervan. La gastrina es un agonista de la CCK (perteneciente a la misma familia de hormonas gastrointestinales con algunas cadenas peptídicas idénticas), aunque es mucho menos potente. Parece, por tanto, que la gastrina, actuando sobre receptores de CCK de las células acinares pancreáticas, provoca la secreción de un jugo rico en enzimas.

#### Fase gástrica

Se inicia con la llegada del alimento al estómago y provoca la secreción de un jugo pancreático rico en enzimas. Los estí-

mulos responsables son la distensión de la pared gástrica y la presencia de productos de la digestión proteica en la luz del estómago. Ambos estímulos liberan *gastrina*, como ya hemos visto, y ésta estimula, como acabamos de mencionar, la secreción de enzimas por las células acinares. También se ha propuesto que en esta fase podrían intervenir reflejos vago-vagales gastropancreáticos iniciados por la distensión gástrica (sobre todo del fondo y del antro).

#### Fase intestinal

Es la fase más importante en la secreción pancreática exocrina. Los estímulos provienen del quimo presente en la luz duodenal y de yeyuno proximal pudiendo destacarse dos situaciones:

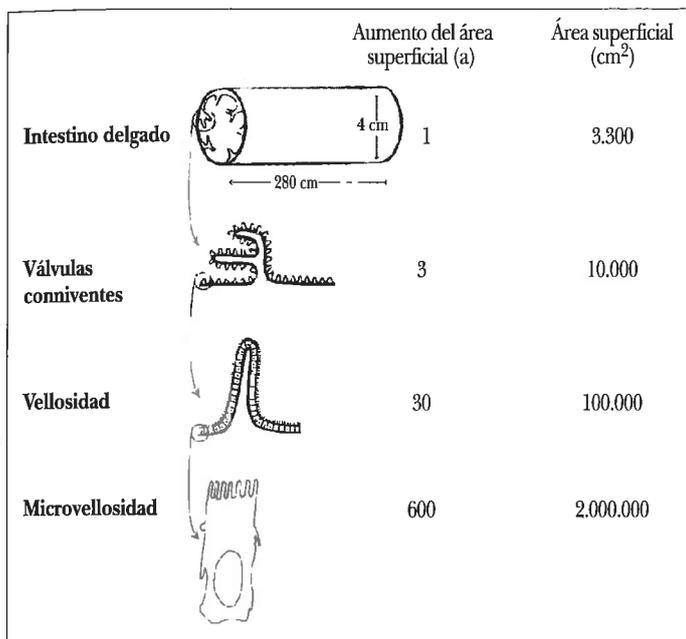
Por una parte la presencia de ácido en estos segmentos intestinales provoca la liberación de *secretina*, que estimula la secreción de un gran volumen de jugo pancreático rico en bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) y pobre en enzimas.

El pH umbral para la liberación de esta hormona es de 4.5, aunque para bajos valores de pH, es la carga ácida (cantidad de ácido), la que determina la cantidad de secretina secretada.

Las células diana de la secreтина son las del epitelio de los conductos y su mecanismo de acción es a través de aumentos en los niveles de AMPc intracelular.

Por otra parte, la presencia de *productos de la digestión de las proteínas* (péptidos y aminoácidos) en la luz del intestino delgado proximal (o superior), en especial algunos aminoácidos como la fenilalanina y el triptófano, provoca la secreción de un jugo pancreático rico en proteínas enzimáticas. También la presencia en el lumen de productos de la *digestión de las grasas*, en especial los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos de éstos, provocan la liberación de una secreción rica en enzimas.

Esta respuesta secretora a los productos de la digestión de estos nutrientes, viene mediada por la liberación de CCK que actúa sobre las células acinares provocando la secreción de un



**FIGURA 1.15.** Disposición estructural de la mucosa de intestino delgado para lograr una superficie digestiva y absorbiva  
a) Se toma la superficie del "cilindro intestinal" como valor 1

jugo muy rico en enzimas, teniendo esta hormona un efecto muy débil sobre las células ductulares y por tanto sobre el componente hidroelectrolítico.

El mecanismo de acción de la hormona es a través de una elevación de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular mediado por el inositol trifosfato ( $\text{IP}_3$ ).

En la fase intestinal parece participar también un mecanismo nervioso que sin embargo no está bien caracterizado, habiéndose propuesto un reflejo enteropancreático vagovagal.

Aunque como se ha mencionado, la CCK afecta poco al componente hidroelectrolítico de la secreción pancreática, esta hormona potencia la acción sobre esta fracción de la secretina. De forma inversa, la secretina tiene un escaso efecto sobre la secreción enzimática, pero también potencia la acción de la CCK sobre este componente orgánico.

Hay otros agentes hormonales que afectan a la secreción del páncreas exocrino. Entre ellos hay algunos que son estimulantes de la secreción de jugo pancreático, como el VIP (péptido intestinal vasoactivo), que tiene un efecto semejante a la secretina (pertenecen a la misma familia de hormonas gastrointestinales) y la sustancia P. Otros tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción del páncreas exocrino. Entre ellos podemos citar el polipéptido pancreático (PP) secretado en los islotes pancreáticos y que se libera en respuesta a la presencia de productos de la digestión de proteínas y grasas y el PYY (péptido tirosina-tirosina) que se libera en el intestino delgado distal y colon proximal en respuesta, principalmente, a los productos de la digestión de las grasas.

## DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

Los macronutrientes presentes en la dieta, tras su ingestión, son sometidos dentro del tracto gastrointestinal a una serie de procesos mecánicos y químicos, que ya se han estudiado (moti-

lidad y secreción), con objeto de degradar estas grandes moléculas presentes en los alimentos y convertirlas en compuestos más simples, los cuales, mediante una serie de mecanismos, puedan ser incorporados al medio interno.

Los procesos de degradación de las moléculas alimentarias constituyen la digestión, y la incorporación de estas moléculas más sencillas al medio interno, atravesando la mucosa intestinal, se realiza por los procesos de absorción.

### BASES MORFOLÓGICO-FUNCIONALES DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

El hecho de que en el intestino delgado se tenga que producir la digestión final de los nutrientes, y asimismo la absorción de los productos finales, todos los cuales suman una enorme cantidad de moléculas y además tener que hacerlo en un relativamente corto período de tiempo y con un casi absoluto aprovechamiento, hace que el intestino delgado presente dos características genéricas:

- Gran superficie de absorción.
- Gran irrigación sanguínea y linfática.

a. La primera característica o *gran superficie de absorción*, se logra por una especial organización estructural que se muestra en la figura 1.15. En ella se puede observar que la mucosa intestinal está plegada formando los llamados "pliegues de Kerckring" o "válvulas conniventes", lo que representa un aumento en la superficie de absorción de 3 veces.

A su vez estas válvulas conniventes se componen de "vellosidades", con lo que el incremento superficial es de 10 veces más.

Estas vellosidades están constituidas por un epitelio monocelular de enterocitos, cada uno de los cuales tiene en su polo apical numerosas microvellosidades, que en conjunto reciben el nombre de "borde en cepillo". Esta estructura permite un aumento superficial de veinte veces más. Además de lo indicado, en el borde en cepillo se localizan diversas enzimas, que son las responsables de los procesos finales de la digestión de nutrientes.

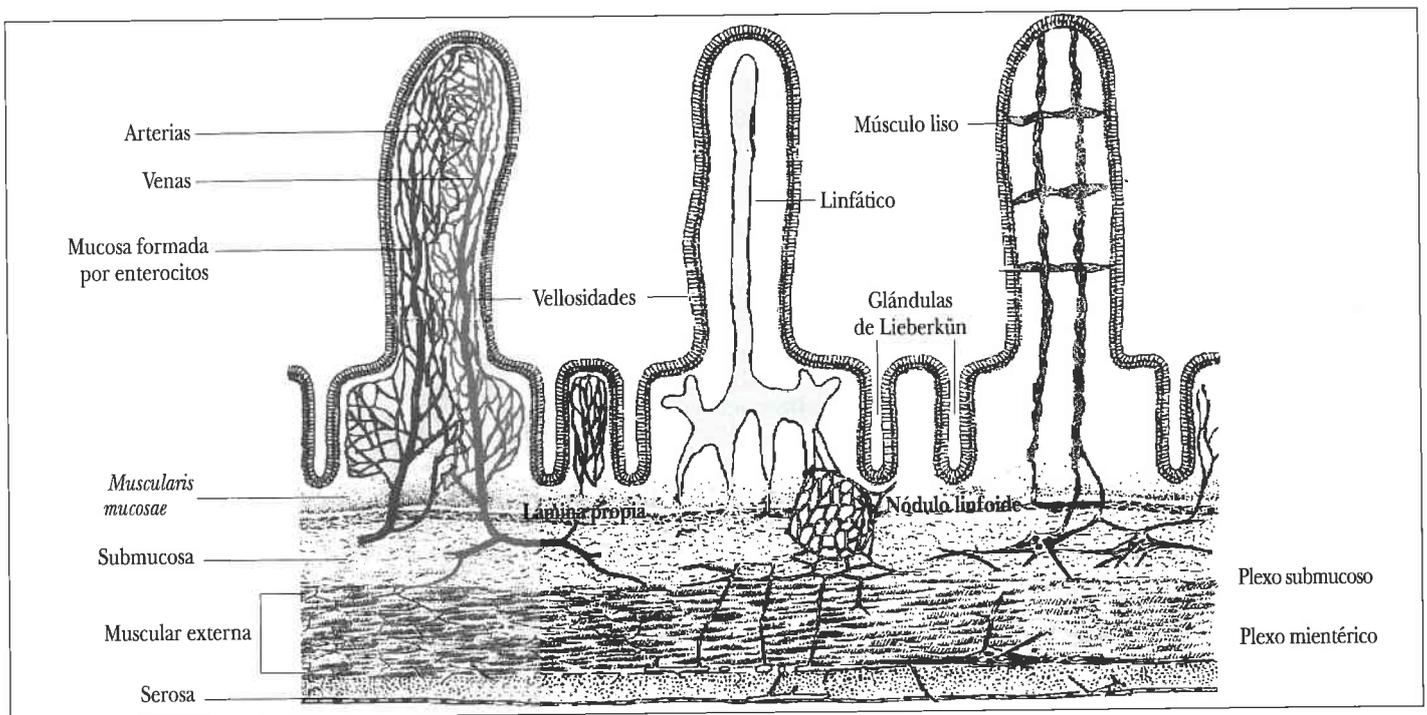
En conjunto, tal y como se puede ver en la figura el aumento total en la superficie de absorción es de unas 600 veces, lo que representa, en términos absolutos, una superficie total de 2 millones de centímetros cuadrados.

b. La segunda característica genérica del intestino delgado es una *gran irrigación sanguínea*. Así la disposición estructural de la irrigación sanguínea y linfática se muestra en la figura 1.16, en ella se puede observar en la vellosidad de la izquierda el sistema arterio-venoso que permite la recogida de los nutrientes hidrosolubles (productos de la digestión de hidratos de carbono y proteínas) que han atravesado el enterocito, pasando así al sistema circulatorio general y ofertados a todos los tejidos del organismo.

En la vellosidad central de la figura se representa un vaso quilífero o linfático, encargado de recoger los nutrientes liposolubles, procedentes de la digestión de los lípidos alimentarios, y transportándolos vía linfática a la circulación general.

En la vellosidad de la derecha se muestra el sistema contráctil de la vellosidad constituido por células musculares lisas, el cual permite los movimientos de la citada vellosidad.

Además de lo dicho, una característica muy destacable de la vellosidad es que las células epiteliales que la componen, los enterocitos, se forman en las criptas de Lieberkühn y maduran a medida que emigran hacia el ápice de la citada vellosidad. En



**FIGURA 1.16.** Sistemas de irrigación sanguínea y linfática y sistema contráctil de la vellosidad del intestino delgado

Fuente: Junqueira y Carneiro. *Histología básica*. Ed. Masson, 4ª edición, 1996

esa zona se produce la descamación de la misma con la pérdida de enterocitos que han perdido su capacidad funcional digestiva y absorbente. Esto es un proceso normal que permite el mecanismo de renovación constante del epitelio intestinal, cosa que se produce en un período de tres a seis días.

#### DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS MACRONUTRIENTES

Los hidratos de carbono, proteína y lípidos de la dieta, al ser moléculas de gran tamaño y/o de cierta complejidad, no pueden absorberse como tales, necesitando degradarse hasta moléculas más sencillas mediante procesos de hidrólisis a través de las diversas enzimas que se han considerado en el apartado previo de secreciones digestivas.

En el caso de *hidratos de carbono*, los polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos, dan finalmente monosacáridos, especialmente glucosa, que se absorbe en el intestino delgado.

Las *proteínas y polipéptidos* rinden aminoácidos sobre todo y también dipéptidos y tripéptidos, que son finalmente absorbidos.

De entre los *lípidos*, los triglicéridos (grasa) se hidrolizan a monoglicéridos y ácidos grasos que se absorben; los ésteres de colesterol dan ácidos grasos y colesterol que son debidamente absorbidos; los fosfolípidos se degradan a lisofosfolípidos y ácidos grasos que se absorben igualmente.

Los detalles de los tres procesos digestivos de macronutrientes y la absorción de los productos de absorción se estudian con detalle en los capítulos correspondientes a los macronutrientes.

#### ABSORCIÓN DE AGUA Y ELECTROLITOS

El 95% del agua presente en la luz del intestino delgado (unos 9 litros/día) correspondiente al agua ingerida más la

presente en las distintas secreciones gastrointestinales es absorbida, por lo que sólo unos 500 ml pasan al intestino grueso. En este último segmento, la absorción de agua es de unos 100 ml. Por tanto, sólo unos 100 ml están presentes en las heces en situación normal. El agua es absorbida como consecuencia del transporte activo de sodio por el epitelio mucosal, a través de una ATPasa- $K^+-Na^+$  dependiente del borde basolateral del enterocito. Este transporte activo de sodio se presenta en todos los segmentos del intestino delgado y en el intestino grueso.

La absorción de  $K^+$  depende de la absorción de agua, que crea un gradiente de concentración para este ion entre la luz intestinal y la sangre de los capilares mucosales. Por tanto, cualquier alteración en la absorción de agua, por ejemplo, en un síndrome diarreico, puede reducir la absorción de este catión. Esto puede llevar a una hipocaliemia (baja concentración plasmática de  $K^+$ ) que puede afectar a la contractilidad del miocardio y otros tejidos musculares, dando lugar a alteraciones del ritmo cardíaco (disrritmias).

El  $Cl^-$  es absorbido junto con el  $Na^+$  en todo el tracto intestinal, aunque en íleon y colon hay un cierto intercambio de  $Cl^-$  con  $HCO_3^-$ . Por último, el  $HCO_3^-$  es absorbido en el intestino delgado proximal y secretado en íleon e intestino grueso (en parte también se intercambia con  $Cl^-$ ).

La absorción de agua y electrolitos está regulada por distintos mecanismos entre los que cabe destacar:

- Sistema nervioso autónomo.** La estimulación de fibras simpáticas aumenta la absorción de agua y  $ClNa$ , mientras que la activación de fibras parasimpáticas disminuye la absorción de ambos.
- Sistema nervioso entérico** (plexos intramurales). Algunos neurotransmisores y neuromoduladores localizados en los plexos mientérico y submucoso (encefalina, somatostatina, etc.) pueden afectar a la absorción de agua y electrolitos.

- c. *Sistema inmunitario gastrointestinal*. La liberación de histamina y otras sustancias por las células cebadas (mastocitos), de la pared gastrointestinal provocan un aumento importante de la secreción intestinal de agua y electrolitos.
- d. *Hormonas adrenales*. Principalmente la aldosterona estimula de forma importante la absorción de agua y sodio por el colon, estimulando la secreción de  $K^+$ . Los glucocorticoides también incrementan la absorción de agua y electrolitos ( $Na^+$ ) por todos los segmentos intestinales a través de un aumento en la densidad de las ATPasas  $K^+-Na^+$  dependientes, en la membrana basolateral del enterocito.

#### ABSORCIÓN DE OTROS MINERALES

El calcio ( $Ca^{2+}$ ) es absorbido de forma activa por todos los segmentos del intestino. Esta absorción está condicionada a nivel intestinal por el propio mineral. Tras la ingestión de una dieta pobre en calcio hace que su absorción intestinal esté aumentada, ocurriendo lo contrario para dietas muy ricas en calcio.

Existen dos hormonas que estimulan la absorción de calcio, la PTH (parathormona) en menor medida y la hormona  $D_3$ , y específicamente el metabolito activo el 1,25 DHCC (1,25 dihidroxicalciferol o 1,25 dihidroxi vitamina  $D_3$ ).

El mecanismo de absorción de  $Ca^{2+}$  implica el transporte activo de calcio hacia el enterocito por una proteína transportadora de membrana. En el citosol este  $Ca^{2+}$  es transportado por otra proteína, y en la membrana del borde serosal el ion es transportado al plasma por dos mecanismos, una ATPasa dependiente de  $Ca^{2+}$  y por un intercambiador  $Na^+ - Ca^{2+}$ .

El hierro en forma inorgánica (no hemo) es un mineral cuya absorción está limitada, ya que a ciertas concentraciones forma sales insolubles con distintos aniones presentes en la luz intestinal (fosfato, bicarbonato, etc.) y asimismo con sustancias que forman parte de los alimentos (fitatos, taninos, fibra). El pH ácido, sobre todo en la luz gástrica, por la presencia de CIH, favorece la absorción de hierro dada la solubilidad de los complejos formados. Asimismo, el ácido ascórbico facilita la absorción de hierro por dos razones, en primer lugar, porque forma con el hierro complejos muy solubles evitando la formación de complejos insolubles. Además, el ascorbato reduce el hierro férrico ( $Fe^{3+}$ ) a ion ferroso ( $Fe^{2+}$ ), y este último tiene menor tendencia a formar complejos insolubles que precipitan en la luz intestinal.

El hierro en forma "hemo" procedente de núcleos porfirínicos es bien absorbido por el epitelio intestinal utilizando probablemente un mecanismo de difusión facilitada.

El mecanismo celular de absorción de hierro comienza con la unión del metal a una proteína secretada por el enterocito a la luz intestinal (transferrina). El complejo proteína-hierro se une a un receptor de membrana del borde en cepillo y es internalizado en la célula por endocitosis. Su transporte hacia sangre (donde aparece unido a la transferrina plasmática) no se conoce aún de forma clara, aunque requiere energía. Esta transferrina, aunque con igual denominación que la citada previamente, no tiene igual estructura química.

La regulación de la absorción de hierro es realizada por el estado corporal de este mineral y será estudiada a fondo en el capítulo correspondiente.

#### ABSORCIÓN DE VITAMINAS

La mayoría de las *vitaminas hidrosolubles* (biotina, fólico, niacina,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$  y C (ascórbico)) se absorben por difusión simple cuando están en concentraciones suficientes en la luz intestinal. En otras circunstancias no tan favorables, se han descrito mecanismos específicos para su absorción intestinal que incluyen el transporte activo y la difusión facilitada.

Una mención especial merece el mecanismo de absorción de la vitamina  $B_{12}$  (cianocobalamina). Esta vitamina es absorbida en íleon mediante un mecanismo de transporte activo previa unión al *factor intrínseco*, secretado por las células parietales u oxínticas de las glándulas fúndicas de la mucosa gástrica. El complejo factor intrínseco- $B_{12}$  se une a un receptor específico de la membrana de la célula epitelial de la mucosa ileal, tras lo cual la  $B_{12}$  es internalizada en el citosol donde, tras algunas transformaciones, aún poco conocidas, que implican un proceso mitocondrial, es transportada a la sangre. Esta vitamina, a diferencia de otras hidrosolubles, se almacena en cantidades significativas en el hígado. Este depósito es tan importante que en el supuesto de ausencia total de vitamina en la dieta, puede cubrir los requerimientos hasta un período tan prolongado como de tres años.

Las *vitaminas liposolubles* (A, D, E y K) se absorben por mecanismos semejantes a los descritos para los lípidos de la dieta, es decir, se integran en las micelas y atraviesan la membrana del borde en cepillo por difusión gracias a su hidrofobicidad. Asimismo, dentro del enterocito forman parte de los quilomicrones, y con ellos abandonan la célula hacia la linfa y posteriormente a la sangre.

#### MICROBIOTA DIGESTIVA

Actualmente la microbiota colónica (antes llamada flora colónica) ha adquirido una relevancia enorme, hasta el punto que ha hecho del colon que sea considerado como el órgano metabólicamente más activo del cuerpo humano.

La microbiota normal del sistema digestivo humano está confinada principalmente al colon, pues sólo hay colonización real del intestino delgado en condiciones patológicas, siendo la microbiota presente poco importante.

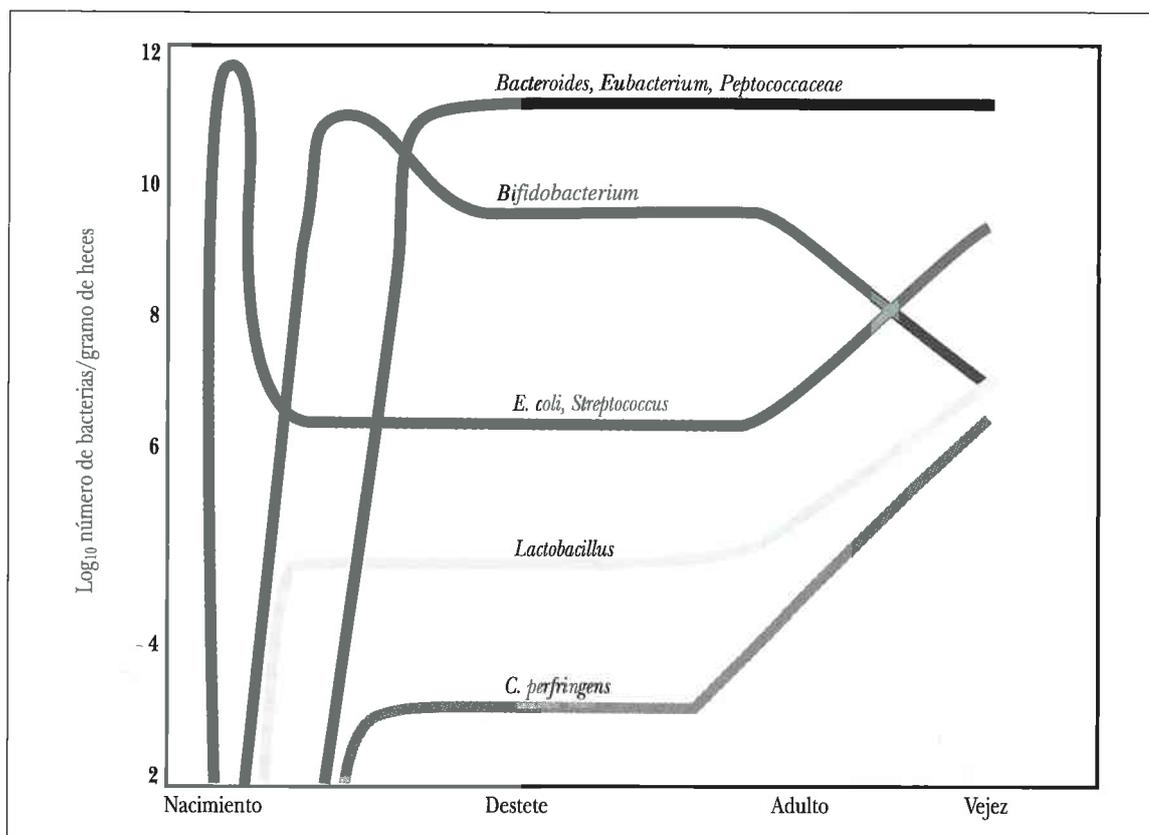
Son fundamentalmente bacterias y en su gran mayoría anaerobias estrictas, que están representadas tanto por gérmenes Gram positivos como por Gram negativos.

El número de bacterias oscila alrededor de  $10^{12}$  (10 billones) por gramo de heces, siendo más de 400 especies las que se han podido identificar, aunque sólo 30-40 especies conforman el 99% de la microbiota.

Los principales grupos bacterianos constituyentes de la microbiota intestinal son:

- Bacterias acidolácticas.** *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, y *Streptococcus* incluyendo *Enterococcus*.
- Bacterias anaerobias.** *Bacteroidaceae*, *bastones curvados anaeróbicos*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*, *Veillonella*, *Megasphaera*, *Gemmiger*, *Clostridium* y *Treponema*.
- Bacterias aeróbicas.** *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas* y levaduras.

De una manera concreta las bacterias que se implantan en el primero y segundo días de vida pertenecen principalmente



**FIGURA 1.17.** Evolución de las bacterias más representativas de la flora bacteriana intestinal a lo largo de la vida

a las *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) y *Streptococcus* incluyendo *Enterococcus* y *Clostridium*. A los tres días se encuentran *Bacteroides* y *Bifidobacterias* y *Clostridium* en el 40% de lactantes. Entre el cuarto y el séptimo días las bifidobacterias son las especies predominantes llegando a ser de  $10^{10}$  a  $10^{11}$  organismos por gramo de heces, disminuyendo *Clostridium*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*.

Cuando el niño recibe leche materna, predominan las bifidobacterias, especialmente *B. bifidum* que alcanza cifras del 99% del total, coexistiendo con otras especies como *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *E. coli* y *Streptococcus* entre los aerobios. De entre ellas merecen destacarse por sus efectos beneficiosos *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus*. La leche materna es el mejor sistema para la protección del neonato ante muchas enfermedades infecciosas y parte de esta defensa se debe a la influencia de la leche materna sobre la composición de la microbiota intestinal.

En el prematuro y el recién nacido por cesárea, la colonización se realiza por la microbiota ambiental hospitalaria y no por la microbiota perianal y vaginal de la madre. Estos lactantes se caracterizan por un retraso en la implantación de la microbiota intestinal y las bifidobacterias no aparecen hasta la segunda y sexta semanas de vida. Estos aspectos se detallan posteriormente.

Si la alimentación del lactante es artificial, los *Bacteroides* son la microbiota predominante. Si la alimentación es mixta, se encuentran valores intermedios de bifidobacterias. El crecimiento de bifidobacterias es proporcional a la cantidad de leche materna administrada. Con las leches adaptadas actuales las diferencias de la microbiota intestinal no son tan manifiestas.

Mientras que las bifidobacterias son las bacterias mayoritarias del lactante *Lactobacilli* y *E. coli* adquieren una gran importancia en niños y adultos. No obstante, aquéllas siempre constituyen un grupo destacable en la microbiota colónica de niños y

adultos sanos llegando a ser del 5 al 40% del total de la microbiota. Durante el destete es cuando se produce una disminución de *Bifidobacteria* y aumento de *Bacteroidaceae*, *Eubacteria*, *Peptococcaceae* y *Clostridium*.

En las personas ancianas las *Bifidobacterias* disminuyen mientras que otros como *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* y *Enterobacteriaceae* aumentan. Este fenómeno se considera como un resultado de envejecimiento, pero también podría ser que acelerase la senescencia.

En la figura 1.17 se muestra un esquema aproximado de la evolución con la edad de los principales microorganismos constituyentes de la microbiota.

#### LOCALIZACIÓN DIGESTIVA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

A lo largo del tubo digestivo la composición de la microbiota intestinal en su segmento final se va modificando, y las cepas capaces de establecerse como microbiota dominante no son las primeras en llegar sino aquellas capaces de desplazar a las demás fuera del biotopo del tubo digestivo. Así, en el estómago, la microbiota está constituida principalmente por bacterias anaerobias facultativas (estreptococos), estando muy poco colonizado debido al pH fuertemente ácido. En el primer tramo del intestino delgado (duodeno y yeyuno) la microbiota son bacterias estomacales en tránsito, siendo también poco numerosas, debido a los movimientos propulsores y la presencia de enzimas pancreáticas y secreción biliar que impiden su desarrollo e instauración. A nivel del íleon el número y variedades de bacterias se eleva, encontrándose tanto bacterias anaerobias facultativas Gram negativas y positivas como las enterobacterias y anaerobias estrictas cuyo número aumenta hasta igualarse.

Una vez superada la válvula íleo-cecal, se observa en el colon un aumento extraordinario de las bacterias anaerobias estrictas que llevan a cabo reacciones principalmente reductoras e hidrolíticas y que llegan a ser de cien a mil veces más abundantes que las especies anaerobias facultativas. Uno de los factores más importantes implicados en esta distinta composición de la microbiota intestinal son el peristaltismo y la alimentación ingerida por el huésped.

Los microorganismos que residen en el colon proximal derecho disponen de una gran cantidad de alimento procedente de la alimentación diaria y por lo tanto crecen muy rápidamente, con un pH ácido (5,4-5,9), por la producción de ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico) procedentes de la metabolización de la fibra soluble por la microbiota intestinal.

En el lado izquierdo del colon el aporte nutricional es pobre y las bacterias crecen con mayor lentitud y el pH con frecuencia se acerca a la neutralidad (6,6-6,9).

### EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El intestino grueso del neonato no tiene ningún tipo de microorganismo, "contaminándose" durante el parto por la microbiota materna presente en las zonas vaginal y perianal, constituida fundamentalmente esta última por la procedente del intestino de la madre.

Sin embargo, esa primera implantación depende de diversos factores, como son los siguientes:

a. *Prácticas obstétricas.* Determinadas prácticas obstétricas actuales disminuyen de manera considerable la transferencia de bacterias, desde la madre al recién nacido. Así, durante la cesárea, la citada transferencia no existe prácticamente, lo que produce un retraso en el establecimiento intestinal de bacterias hasta la segunda a sexta semanas de vida, fundamentalmente de las anaerobias.

En las citadas circunstancias las bacterias son adquiridas predominantemente a partir del medio ambiente, tal como se indica a continuación.

b. *Situación higiénica ambiental.* En países más desarrollados, la estricta higiene del parto y cuidado neonatales pueden retrasar la implantación de una microbiota funcionalmente activa, que comience a ejercer una función protectora.

Por otra parte, en las salas de neonatología, existe paso de bacterias de un recién nacido a otro, como ocurre con enterobacterias y puede que también en determinados anaerobios.

Por el contrario, en países en vías de desarrollo, los neonatos están expuestos a numerosas bacterias desde el nacimiento, lo que produce la implantación temprana de aerobios y de anaerobios facultativos. En el conjunto de la microbiota se incluyen una amplia gama de potenciales patógenos, que pueden incluso provocar infecciones extraintestinales, como pueden ser las que afectan al tracto urinario así como septicemias causadas frecuentemente por *E. coli* y otras enterobacterias.

A la situación descrita se puede añadir el uso de antibióticos en el tratamiento de infecciones neonatales, que afecta en gran manera al balance microbiano intestinal, pudiendo llegar a provocar nuevos episodios infecciosos en el lactante.

Una vez producida la "contaminación" materna la microbiota va evolucionando de una manera lenta y gradual hasta llegar a los dos años de edad en que la composición es similar a la caracte-

terística del adulto, la cual, aunque existen marcadas diferencias entre individuos, la composición cualitativa y la cuantitativa permanece relativamente estables en esa edad, modificándose finalmente en la edad avanzada. Inmediatamente al principio del nacimiento el potencial de óxido-reducción positivo (alto contenido de oxígeno) del intestino del recién nacido favorece la expansión de bacterias aerobias o anaerobias facultativas como son *E. coli* y otras enterobacterias, enterococos y estafilococos, mientras que apenas existen especies anaerobias estrictas. A medida que estas bacterias consumen el oxígeno intestinal se facilita la implantación de bacterias anaerobias como *Bacteroides*, bifidobacterias y clostridios. Cuando aumentan las últimas citadas, disminuyen las bacterias facultativas debido a la limitación de la utilización nutricional que le impone la falta de oxígeno, aunque durante los primeros meses o años de vida pueden permitir recuentos relativamente elevados de bacterias facultativas.

### DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota prolifera gracias al material nutritivo que representan las células de descamación intestinal, las secreciones pancreática, biliar e intestinal, e incluso células bacterianas muertas, así como una gran parte de la fibra alimentaria, que por definición (capítulo 7) no es digerida a nivel de intestino delgado y que está compuesta de componentes de diversa naturaleza química.

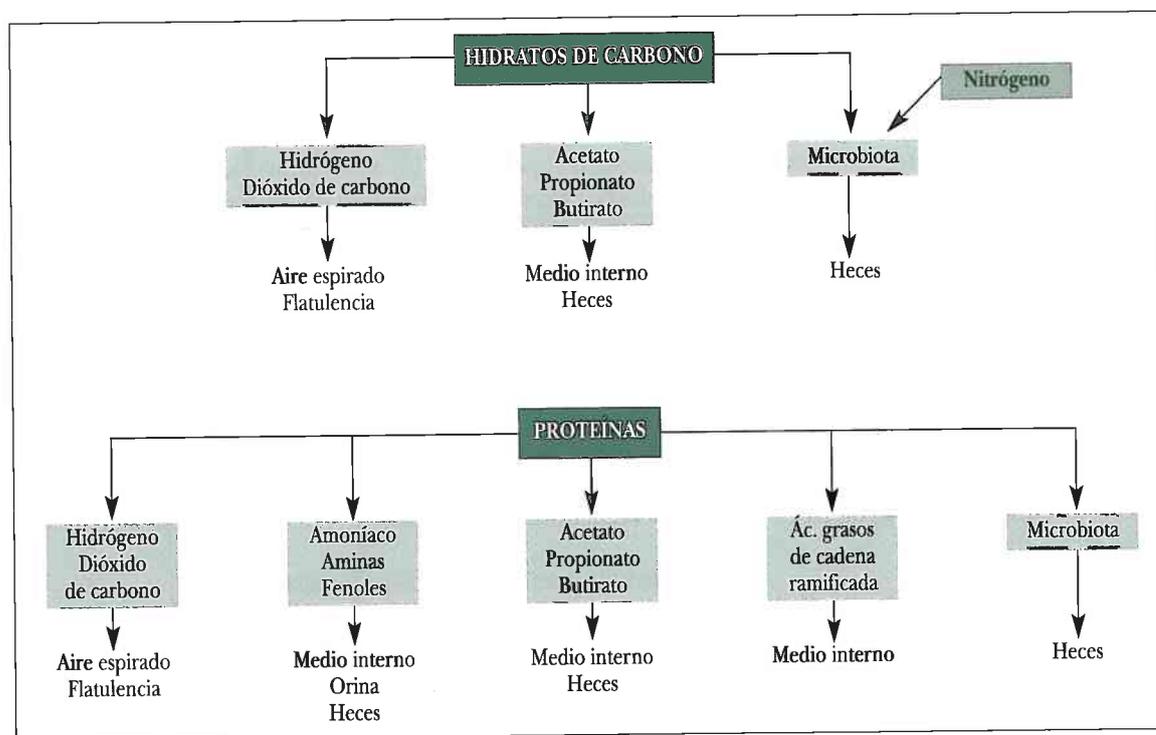
Todos los sustratos son aprovechables pues existen bacterias sacarolíticas que requieren hidratos de carbono para su crecimiento, bacterias que degradan proteínas, péptidos y aminoácidos, bacterias metanógenas y otras que crecen en presencia de los productos intermedios de fermentación (como hidrógeno, lactato, succinato, etanol, etc.). En la figura 1.18 se muestran esquemáticamente los productos resultantes del ataque microbiano de hidratos de carbono y proteínas, y en la tabla 1.3 se indican los distintos tipos de sustratos con las posibles cantidades que representan cada uno de ellos en una dieta de tipo occidental.

Los sustratos más importantes son de tipo hidrocarbonado como son gran parte de polisacáridos no almidonáceos, almidón resistente, oligosacáridos y otros en menor cantidad. El segundo grupo de sustratos en importancia cuantitativa son las proteínas, que sufren proteólisis si se reduce la presencia de hidratos de carbono en el colon o se utilizan para la síntesis de biomasa bacteriana cuando hay cantidad importante de las mismas.

### FUNCIONES ATRIBUIDAS A LA MICROBIOTA INTESTINAL

En la microbiota coexisten especies de carácter beneficioso como bifidobacterias, lactobacilos y eubacterias; otras con carácter nocivo por producir determinados productos de fermentación, toxinas y carcinógenos, como *Pseudomonas aeruginosa*, vibrionáceas, estafilococos, clostridios, veillonellas y reductoras del sulfato; y otras que pueden actuar con un doble carácter beneficioso y dañino dependiendo de que se rompa el equilibrio entre microorganismos aerobios y anaerobios, como ocurre con enterobacterias, *E. coli*, *Bacteroides*, metanógenos, etc. (figura 1.19).

Los componentes con efectos nocivos pueden no tener efecto negativo inmediato, pero se postula que pueden contribuir al envejecimiento, al desarrollo de cánceres, a enfermedades renales y hepáticas, arterioesclerosis, hipertensión e inmunidad reducida.



**FIGURA 1.18.** Productos resultantes de la fermentación de hidratos de carbono y de la degradación de las proteínas y fermentación de aminoácidos por la microbiota colónica, con sus destinos y vías de eliminación correspondientes

**TABLA 1.3.** Sustratos disponibles para la fermentación del colon humano

Sustrato	Cantidad
<b>Hidratos de carbono</b>	
Almidón resistente	5-35
Polisacáridos no almidonáceos	10-25
Oligosacáridos	2-8
Hidratos de carbono sintéticos (lactulosa, povidexrosa, pirodextrinas, celulosas modificadas, etc.)	?
<b>Proteína</b>	
Alimentaria	1-12
Digestiva (enzimas pancreáticas y otras secreciones)	4-8
Urea, nitrato	0,5
<b>Otras</b>	
Mucus	3-5
Bacterias reutilizadas	?
Células de descamación epitelial	?
Ácidos orgánicos	?
<b>Total de hidratos de carbono</b>	<b>20-60</b>
<b>Total de proteínas</b>	<b>5-20</b>

Fuente: J.H. Cummings. *The large intestine in nutrition and disease*. Ed Instituto Danone, 1997

En condiciones normales predominan los efectos beneficiosos, pero no se puede olvidar que se está ante un resultado neto, y que siempre existe un riesgo potencial patógeno. De hecho, el colon humano es un lugar preferido por muchos gérmenes patógenos para la colonización.

Son muchas las funciones atribuidas a la microbiota colónica pudiendo sistematizarse en las siguientes:

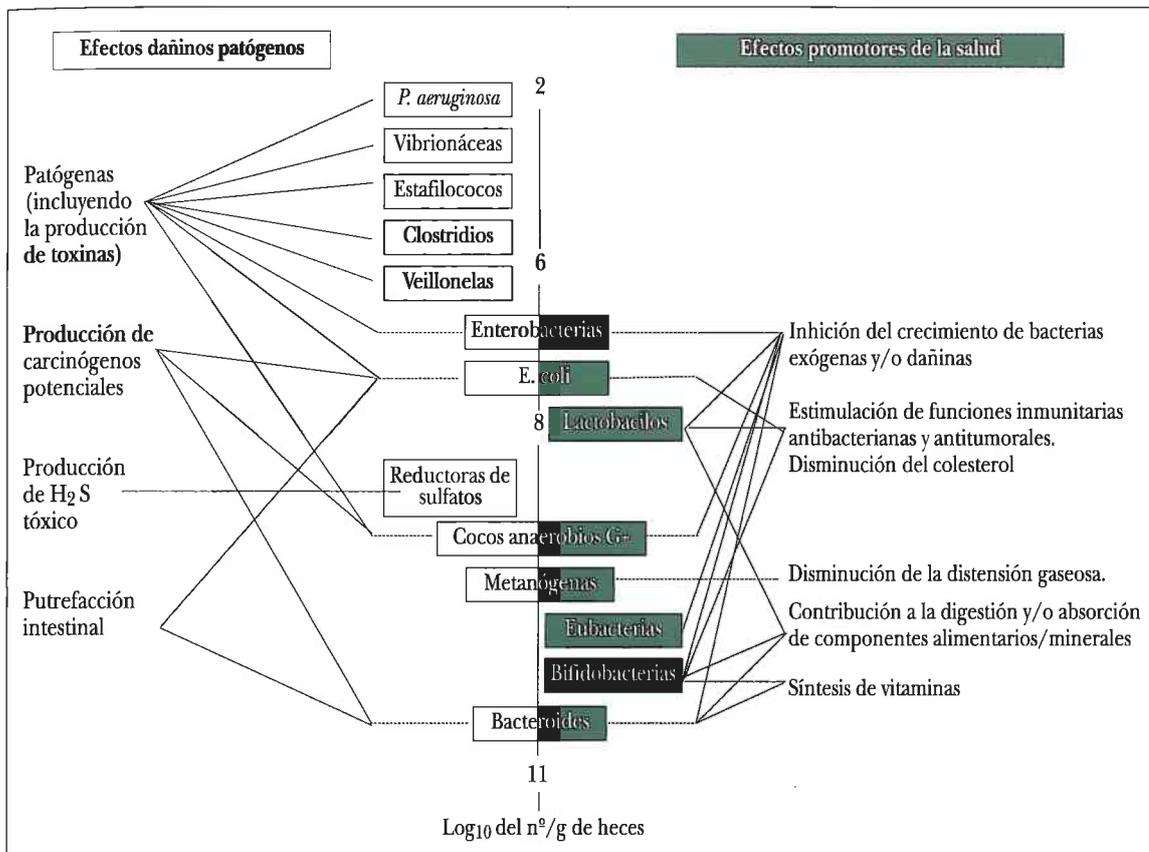
- a. *Efecto barrera*. La población de cada especie está regulada de manera muy estrecha por la competencia por los

nutrientes y el espacio, de manera que el crecimiento de las bacterias potencialmente patógenas se encuentra limitado por las otras especies y es difícil que aumenten su concentración o que se establezcan y proliferen nuevas especies bacterianas. Su papel junto al sistema inmunitario digestivo es clave como defensa patógena.

- b. *Estimulación del sistema inmunitario*. Este efecto se ha visto a través de la mejoría clínica de biomarcadores de la inmunocompetencia, así como por diversos trabajos experimentales.
- c. *Efecto protector*. Además de su papel de barrera antipatológica, destaca su papel en la detoxificación de carcinógenos y la producción de sustancias bacteriostáticas y bactericidas.
- d. *Síntesis de vitaminas del grupo B y ácido fólico*
- e. *Diferenciación/Proliferación de colonocitos*. Efecto debido fundamentalmente al ácido butírico, producido en los fenómenos de fermentación.
- f. *Regulación metabólica*. Han sido descritos aspectos de regulación de ácidos biliares, colesterol, lignanos e isoflavonas.
- g. *Antimutagénesis*
- h. *Reducción de los niveles de colesterol plasmático*, aunque este efecto no está suficientemente aclarado.

#### PAPEL DE LA FIBRA ALIMENTARIA EN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota se desarrolla utilizando como sustrato, fundamentalmente, la fibra soluble, siendo importante tanto la cantidad como el tipo de la misma. En cuanto a ésta, no se conoce aún cuales son los tipos de fibra soluble que favorecen un mejor desarrollo de la microbiota beneficiosa como son las bifidobacterias. Actualmente un tipo concreto de fibra, los llamados fructooligosacáridos (FOS), de origen vegetal, y los galactooligosacáridos (GOS), de origen animal (leche), parecen favorecer de una manera importante el desarrollo de las bacterias citadas, aunque diversos polisacáridos y oligosacáridos también favorecen especies beneficiosas como bifidobacterias (capítulo 7).



**FIGURA 1.19.** Efectos nocivos y beneficiosos producidos por las especies predominantes en la composición de la microbiota del intestino grueso humano  
 Fuente: Gibson GR, Collins MD. El concepto de microbiota colónica equilibrada, prebióticos y simbióticos. En: Probióticos, otros factores nutricionales y la microflora intestinal. Nestlé Nutrition Services 1998; 42: 20

#### CONSIDERACIONES NUTRICIONALES: PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

Dada la importancia actual de la microbiota intestinal, se intenta actualmente a través de la alimentación lograr la mejor composición de la misma, lo que se puede hacer a través de dos mecanismos:

a. *Administración de gérmenes beneficiosos.* Es lo que se pretende hacer con los yogures y diversas leches fermentadas con gérmenes tipo *Lactobacillus casei* o *Bifidobacterium bifidum*, etc., parte de los cuales superaría el paso gástrico e intestinal, implantándose en el colon, ayudando a establecer una mejor microbiota intestinal.

Esta utilidad no sólo se busca en condiciones fisiológicas con fines preventivos, sino también en situaciones patológicas como gastroenteritis, diarreas en general, recuperación de la microbiota tras tratamiento con antibióticos, etc.

Estos gérmenes beneficiosos entran dentro del término de *probiótico*, que se define como "alimento suplementado con microorganismos con efectos beneficiosos para el huésped, y la mejora del equilibrio de la microbiota intestinal".

b. *Administración de fibras específicas.* Se busca como se ha dicho suministrar un sustrato que facilite el desarrollo de determinados gérmenes que tengan carácter beneficioso, como es el ejemplo comentado de FOS y GOS en relación con bifidobacterias.

A estos componentes alimentarios que entran dentro del concepto de fibra se les denomina *prebióticos*. Se podrían definir, pues, como un ingrediente alimentario no digerible con efectos beneficiosos al estimular el crecimiento o la actividad de bacterias beneficiosas en el colon, para de este modo mejorar la salud del huésped.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Arias IM, Popper H, Schachter D, Shatritz DA. The liver. En: Biology and pathology. 3th ed. New York: Raven Press, 1994.
- Berne RM, Levy MP. Physiology. 4th ed. San Louis: Mosby, 1998.
- Cummings JH. The Large Intestine in Nutrition and Disease. Bruselas: Instituto Danone, 1997.
- Chang EB, Sitrin MD, Black DD, eds. Gastrointestinal, Hepatobiliary and Nutritional Physiology. Philadelphia: Lippincott, Raven, 1996.
- Go VLW, DiMugno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Rober HA, Scheele GB. The Pancreas. En: Biology, Pathobiology and Disease. 2nd ed. Stanford, 1997.
- Henderson JM. Gastrointestinal Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- Johnson LR. Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994.
- Malewiak MI, Pequignot G. Sistema digestivo. En: Dupin H, Cup JI, Malewiak MI, Leynaud-Ronand C, Berthier AM, eds. La alimentación humana. Barcelona: Bellaterra, 1997; 179-220.
- Macfarlane GT, Cummings JH. The colonic flora, fermentation and large bowel digestive function. En: Phillips SF, Pemberton JH, Shorter RG, eds. Large intestine: physiology, pathophysiology and diseases. New York: Raven Press, 1991; 51-92.
- McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD. Pathophysiology of Disease. Appleton and Lange. 2nd ed. Stanford, 1997.
- Nestlé Nutrition Services. Probióticos, otros factores nutricionales y la microflora intestinal. Resumen del 42º Seminario de Nestlé Nutrition. Vevey, Suiza: Nestlé SA, 1998.
- Saavedra JM. Agentes probióticos y sus aplicaciones clínicas. En: Tojo R, ed. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001; 19B: 285-291.
- Yamada T, Alpers DM, Owigang C et al, eds. Textbook of gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991.