

Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Zaragoza.

CIBERehd

Fisiología general de la absorción.

Introducción

Por motivos didácticos, es frecuente simplificar y atribuir a cada órgano una única función fisiológica. Si ese fuera el caso real, el intestino sería el encargado de la absorción de nutrientes. Sin embargo, el intestino es un órgano con funciones inmunológicas, neurológicas, excretoras, y endocrinas, entre otras, y no es fácil separarlas: todas ellas se realizan de forma coordinada e interrelacionada, sin que un esquema sencillo permita ni siquiera esbozar la complejidad de los fenómenos biológicos que allí se desarrollan. No obstante, resulta evidente que la absorción de nutrientes es una misión esencial del intestino. Basta observar su organización estructural, para comprobar que siguiendo un complejo modelo matemático de fractales la mucosa intestinal se pliega, se divide en vellosidades, y éstas en microvellosidades, lo que proporciona una superficie de contacto con el exterior de alrededor de 400 m². La mucosa intestinal tiene que conseguir absorber lo necesario, excretar lo preciso, e impedir el paso de moléculas o agentes infecciosos dañinos, mientras colabora activamente con la microbiota intestinal (mutualismo). En la luz intestinal se acumulan una mezcla de sustancias externas (los alimentos), secreciones internas (esofágicas, gástricas, intestinales, hepáticas, y pancreáticas), y agentes vivos (algunos externos y sobre todo la microbiota intestinal). Los fenómenos de absorción intestinal se producen en este ambiente, condicionados por las leyes físicas, químicas y biológicas.

Quizás, de todas las propiedades del proceso, cabe destacar especialmente la extraordinaria capacidad de reserva. Todos los componentes mencionados son precisos para una correcta función fisiológica global, pero el sistema intestinal puede suplir casi cualquier déficit que pueda producirse por fenómenos patológicos, excepto en las situaciones más ex-

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer los fundamentos básicos de la fisiología general de la absorción intestinal.
- » Establecer los conceptos de maldigestión y malabsorción, tanto en términos generales como en referencia a nutrientes, vitaminas y oligoelementos específicos.
- » Identificar los puntos esenciales para la sospecha y diagnóstico de los síndromes de malabsorción en clínica humana.

REFERENCIAS CLAVE

1. Johnson LR. Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York. Raven Press. 1987.
2. Farell JJ. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. (eds) Gastrointestinal and Liver Diseases. 9ª Edition. WB Saunders. Philadelphia. 2010: 1695-733.
3. Högenhauer C, Hammer HF. Maldigestion and malabsorption. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). Gastrointestinal and Liver Diseases. 9ª Edition. WB Saunders. Philadelphia. 2010: 1735-67.

tremas. Así, por ejemplo, un paciente gastrectomizado puede llevar una vida prácticamente normal, y, a menudo, no observaremos nada clínicamente evidente hasta que haya desaparecido el 85% de la secreción pancreática exocrina. Este punto nos indica que, en muchos casos, hace falta un alto índice de sospecha clínico o una correcta interpretación de sutiles datos analíticos para considerar la posibilidad de una malabsorción. En algunos casos, la probabilidad de que se esté produciendo una ma-

labсорción subclínica inicialmente, hace que nuestra actitud haya de ser preventiva, no meramente terapéutica: por ejemplo, la probabilidad de que años después de una gastrectomía total se produzca una osteoporosis por malabsorción de calcio es muy alta, pero es un fenómeno que podemos evitar si lo tenemos en cuenta desde el mismo momento de la intervención.

Otro punto general que hay que señalar inicialmente, es que en algunos casos concretos hay nutrientes o oligoelementos cuya absorción está regulada de forma muy compleja: por ejemplo en el caso del hierro, elemento cuya absorción debe estar regulada de forma muy estricta puesto que el organismo es susceptible tanto a un déficit como a un superávit, como más adelante veremos.

Como fundamento de los conocimientos fisiopatológicos básicos, repasaremos brevemente los mecanismos fisiológicos de la absorción intestinal, y paralelamente las alteraciones más frecuentes que se presentan en la clínica diaria. Sólo nos detendremos en algunos puntos esenciales o ejemplarizantes, debiendo el lector recurrir a las referencias básicas que facilitamos para un abordaje más exhaustivo. No está de más señalar, cómo del conocimiento cada vez más profundo de los mecanismos de malabsorción, se derivan también técnicas terapéuticas, dándose la paradoja de que, en el mundo subdesarrollado la malabsorción sea una de las patologías más frecuentes mientras que en los países occidentales desarrollados, se apliquen técnicas quirúrgicas sofisticadas para provocar malabsorción en el tratamiento de la obesidad mórbida.

Absorción intestinal de agua y electrolitos

A través del intestino delgado proximal (yeyuno) se estima que circulan a lo largo del día entre 8.000 y 9.000 cc de líquido, mientras que por las heces se excretan entre 100 y 200 cc. Aunque factores dietéticos pueden hacer variar el volumen final (por ejemplo con la dieta típica de un país subdesarrollado, como Senegal, los volúmenes medios de las heces pueden llegar a ser de 400 cc) la mayor parte del volumen procede de líquidos generados endógenamente, que son reciclados a través de complejos mecanismos de secreción y absorción, estrechamente regulados. El movimiento de los iones y del líquido (nótese que el resultado neto es la suma de fenómenos activos y pasivos de absorción y secreción) se produce por diversos mecanismos paracelulares (en este caso sobre todo pasivos, regulados por los mecanismos físicos osmóticos) y transcelula-

res (en este caso activos y pasivos, regulados sobre todo a través de los mecanismos de transporte de los iones fundamentales, especialmente el sodio). La complejidad de estos mecanismos trasciende claramente este capítulo, y basta señalar que están implicados muy diversos transportadores de sodio, cloro, bicarbonato y ácidos grasos de cadena corta; en unos casos independientes y en otros ligados a la absorción de otros nutrientes, como por ejemplo la glucosa o los aminoácidos. Estos mecanismos no sólo son complejos, sino que son variables a lo largo del tracto intestinal, que tiene activadas funciones relativamente específicas en cada tramo. Así, la mucosa del yeyuno es fisiológicamente la más permeable, y la del colon la más impermeable; y los mecanismos de transporte de sodio ligados a glucosa son más activos en el yeyuno proximal, mientras que los transportadores de ácidos grasos de cadena corta son mucho más activos en el colon proximal.

Todo el proceso está regulado por péptidos locales y sistémicos: hormonalmente, inmunológicamente (las citoquinas, por ejemplo, pueden modificar el transporte de electrolitos a través de la mucosa), y por la microbiota intestinal: las bacterias intestinales influyen directamente en varios mecanismos de absorción, e indirectamente a través de sus efectos metabólicos o reguladores de la situación inflamatoria de la mucosa.

Desde el punto de vista clínico, cabe destacar que hay algunos reguladores de la absorción de agua y electrolitos con especial repercusión. Así, cabe citar que los glucocorticoides son (globalmente) fármacos que favorecen la absorción de sodio y agua, por lo que parte de sus efectos clínicos en las enfermedades inflamatorias intestinales se deben a un efecto neto favorecedor de la absorción de sodio. Los opioides son los fármacos antidiarreicos más potentes: parte de su efecto se debe a que inhiben la secreción a la luz de iones y electrolitos. El racecadotril es un fármaco que se ha desarrollado como inhibidor de la degradación de las encefalinas, análogos naturales de los opiáceos, y que tiene un efecto antidiarreico en diversas circunstancias patológicas precisamente al inhibir la hipersecreción de electrolitos y agua a la luz intestinal. Por el contrario, hay péptidos endógenos que tienen un efecto neto secretor, como el VIP y que pueden expresarse clínicamente como un síndrome diarreico con un balance muy negativo de líquidos; y el mecanismo fisiopatológico fundamental en muchas diarreas inducidas por gérmenes viene mediado por enterotoxinas que interfe-

ren con los mecanismos de secreción intestinales. El paradigma es el efecto de la toxina colérica, que bloquea la absorción de cloruro sódico y estimula la secreción de cloro, creando un balance de secreción de agua hacia la luz intestinal muy potente. Es precisamente el cólera el ejemplo clínicamente más relevante de la complejidad de los mecanismos de absorción y secreción intestinales, y de la importancia clínica que puede tener una buena base fisiopatológica. Aunque la toxina provoca un efecto neto de secreción, otros mecanismos de absorción de sodio (y por lo tanto de agua, que difundirá pasivamente siguiendo mecanismos osmóticos) siguen funcionando íntegramente durante la infección. En particular, los mecanismos de transporte de sodio ligados a glucosa y a aminoácidos continúan funcionando; por lo tanto, si se suministran por vía oral glucosa o aminoácidos junto con sodio y agua, los mecanismos de absorción pueden equilibrar las grandes pérdidas de líquido a la luz intestinal, hasta que el sistema inmunológico elimina a la bacteria dañina. Este concepto fisiopatológico es el fundamento básico de la rehidratación oral, el tratamiento más efectivo de la diarrea aguda, y, probablemente, el concepto médico que más vidas ha salvado (literalmente) en los últimos decenios.

Absorción de grasas

Los lípidos son sustancias grasas que pueden extraerse por solventes orgánicos como el alcohol, el éter, o el benceno; y los lípidos dietéticos más importantes son los triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y vitaminas liposolubles. Los lípidos, y en este caso sobre todo los triglicéridos, representan habitualmente el 40% de las calorías en la dieta occidental. En condiciones fisiológicas, la mayor parte de la absorción de los lípidos se lleva a cabo en el yeyuno proximal y medio. Aunque el paso final a través de la membrana y la célula intestinal es, muy probablemente, en gran parte pasivo (se han descrito también procesos de difusión facilitada por ejemplo para el ácido linoleico); para que ocurra, los lípidos tienen que llegar en concentraciones altas y condiciones bioquímicas adecuadas, al borde acuoso de la membrana.

En el proceso de absorción de los triglicéridos intervienen el pH local, la lipasa gástrica, la lipasa y colipasa pancreáticas, y las sales biliares; todo ello con la mezcla adecuada de todas las sustancias, con los fenómenos de emulsión y formación de micelas como pasos intermedios necesarios. La absorción de grasas es, por tanto, muy sensible a cualquiera de

los procesos patológicos: una gastrectomía impedirá la mezcla adecuada, una pancreatitis crónica reducirá la presencia de lipasa y colipasa y acidificará el medio, un problema de drenaje biliar dificultará la presencia de cantidades adecuadas de sales biliares, un sobrecrecimiento bacteriano puede modificar la concentración de sales biliares, y así en múltiples situaciones patológicas. A pesar de la complejidad del proceso, el intestino normal es capaz de extraer hasta el 99% de la grasa presente en la dieta. Sin embargo, este sistema tan eficiente es dependiente de la integridad de tantos factores que prácticamente en todas las patologías puede verse afectado. Aunque no todas las vitaminas liposolubles son igualmente dependientes de la integridad del sistema (por ejemplo, sólo la absorción de vitamina K depende de la presencia de sales biliares lumenales), sus mecanismos de transporte intracelulares pueden estar ligados a la formación de quilomicrones y otras lipoproteínas, y por lo tanto ser sensibles a las alteraciones en la absorción de lípidos.

La dependencia de la integridad de diversos factores, hace que la medición de la absorción de grasas sea el método preferido para evaluar la integridad general del proceso de absorción intestinal. A pesar de su dificultad técnica, durante muchos años el test de Van de Kamer, que mide la absorción intestinal de grasas, fue la prueba de referencia clínica en el estudio de la absorción intestinal (figura 1).

Absorción de hidratos de carbono

Los carbohidratos son también una base calórica fundamental en la dieta, representando la fuente más importante (tal vez el 45% de las calorías) tanto en Occidente como en países subdesarrollados. Quizás no tan compleja como la absorción de lípidos, la asimilación de los glúcidos no deja de ser un proceso biológico difícil de aprehender. Gran parte de los hidratos de carbono dietéticos son azúcares complejos, algunos no asimilables por el organismo humano como la celulosa, otros dependientes de las acciones fisiológicas de la microbiota intestinal; y muchos precisan su transformación previa en disacáridos a través de la acción de las amilasas salivar y pancreática; para después ser el blanco de la acción de las disacaridasas presentes en el borde en cepillo de la mucosa intestinal, porque sólo los monosacáridos serán transportados por la célula intestinal para completar el proceso de absorción. Entre ellas, cabe destacar a la lactasa, maltasa, sacarasa y trehalasa. El proceso de absorción no está sólo influido por la microbiota intestinal, el pH, o

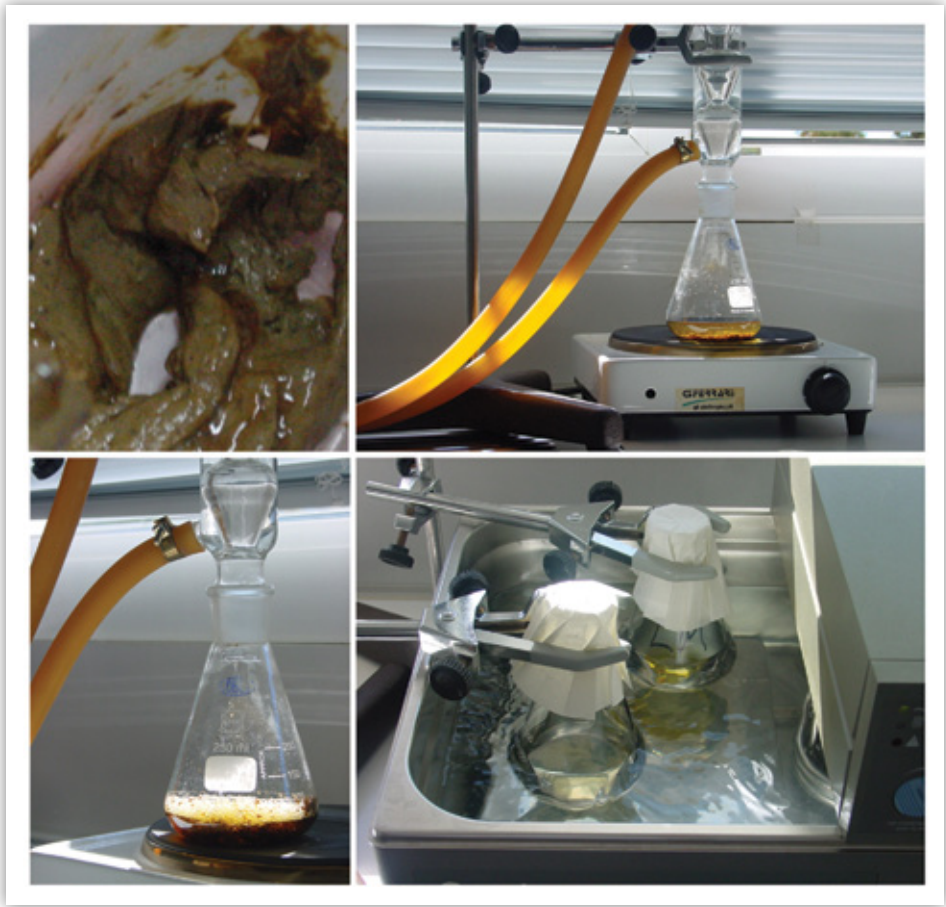


Figura 1. A pesar de su dificultad técnica, durante muchos años el test de Van de Kamer, que mide la absorción intestinal de grasas, fue la prueba de referencia clínica en el estudio de la absorción intestinal.

la integridad de la función pancreática y de la propia mucosa: también varía con la edad y la raza. El ejemplo más citado es la actividad de la lactasa, disacaridasa que se expresa ya en el período fetal, para alcanzar su máxima actividad durante el período de lactancia. Posteriormente su actividad se reduce muy significativamente, quizás hasta un 5 a un 10% de la presente en el neonato, y en dependencia de la etnia esta disminución es todavía mayor, provocando una intolerancia a la lactosa, un fenómeno especialmente común en algunas poblaciones. La introducción en los últimos siglos de los azúcares refinados y preprocesados en la alimentación de los países occidentales, hace que una gran parte de la absorción fisiológica de glúcidos sea dependiente únicamente de la integridad

de la mucosa intestinal, ya que las propias células mucosas sintetizan las disacaridasas. De hecho, la base de los tests que se dirigen a diferenciar los síndromes de malabsorción con origen en anomalías de la mucosa es medir la absorción de azúcares simples como la D-Xilosa. Un factor que no debemos olvidar, es que la acción de la microbiota intestinal es especialmente llamativa en el caso de los azúcares. Las bacterias utilizan los carbohidratos como sustratos nutritivos y de su metabolismo se derivan gran parte de los efectos más evidentes de la microbiota intestinal.

Absorción de proteínas

Las proteínas representan una parte proporcionalmente menor de la ingesta calórica, en la gran

mayoría de las poblaciones, entre un 10 y un 20% aproximadamente. Sin embargo, su variabilidad en composición y estructura es enorme, de hecho son el fundamento básico de la gran biodiversidad vegetal, animal y del resto de los seres vivos. Su pieza básica son los veinte aminoácidos, para los cuales existen varios transportadores específicos en la célula intestinal. En este caso, la célula intestinal no sólo es capaz de absorber los aminoácidos simples sino que, además, puede absorber dipéptidos o incluso tripéptidos; lo que le proporciona una capacidad mucho mayor de reserva.

El proceso digestivo de las proteínas depende de un conjunto de enzimas, que van transformando las estructuras complejas en moléculas progresivamente más sencillas. Las pepsinas gástricas, críticamente dependientes en su acción del pH del medio, inician el proceso; que continúan las peptidasas pancreáticas, y posteriormente las peptidasas del borde en cepillo e intracelulares. Como una prueba más de las múltiples interacciones presentes fisiológicamente, cabe mencionar el papel clave de la enteroquinasa, un enzima presente en el borde en cepillo de la mucosa intestinal, que activa el tripsinógeno a tripsina, un punto clave para a continuación iniciar la cascada de funcionamiento del resto de peptidasas pancreáticas. La enteroquinasa es liberada, paso necesario para poder ejercer su acción, por los ácidos biliares; un ejemplo más de la interdependencia entre los diversos mecanismos de absorción de nutrientes. Dado que varios de los aminoácidos son esenciales, es decir, el organismo por sí mismo es incapaz de sintetizarlos, no es muy sorprendente que existan sistemas aparentemente redundantes de absorción de péptidos. Asimismo, desde un punto de vista fisiopatológico, conviene resaltar como en condiciones de enfermedad puede facilitarse el proceso de asimilación de los péptidos administrándolos parcialmente digeridos, en forma de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos o péptidos no muy complejos; obviando parte del proceso previo necesario antes del transporte transcelular. Ello constituye el fundamento de las nutriciones elementales (aminoácidos simples) o poliméricas (péptidos sencillos). Este sistema no sólo facilita la asimilación al no requerir un proceso digestivo complejo, sino que además reduce la “carga antigénica”, puesto que no se administran proteínas estructuralmente íntegras, que pueden constituir determinantes antigénicos fácilmente reconocibles por el sistema inmunológico intestinal.

Aunque podemos encontrar a menudo hipoproteinemias, en la mayoría de los casos, ésta es más una consecuencia de defectos de síntesis hepática o de enteropatía pierdepoteínas, que de un verdadero fallo en la absorción intestinal. Sólo en casos extremos de fallo de función pancreática o de síndrome de intestino corto, la absorción de péptidos estará gravemente comprometida, gracias a la capacidad de reserva y redundancia del sistema.

Absorción de vitaminas. Absorción de ácido fólico. Absorción de vitamina B₁₂

Absorción de vitaminas

La absorción de vitaminas es esencial para la vida, y también es un conjunto de fenómenos en los que interviene, además, de forma muy activa la microbiota intestinal. En algunos casos se absorben por difusión pasiva, en otros por mecanismos activos que pueden implicar mecanismos de hidrólisis previa además de un transportador específico de membrana. El déficit de vitaminas es parte esencial de muchas de las entidades clínicopatológicas en las que se produce malabsorción. No podemos revisar específicamente todas ellas, pero por su importancia en muchos síndromes de malabsorción: el ácido fólico y la vitamina B₁₂.

Absorción de ácido fólico

La mayor parte del ácido fólico dietético está en realidad en forma de poliglutamatos, presentes especialmente en las espinacas, nueces, cacahuetes, la carne de hígado, o el zumo de naranja. La cocción prolongada reduce considerablemente el valor en folatos de los alimentos. Estos poliglutamatos deben ser primero hidrolizados en la luz intestinal y el borde en cepillo, un proceso que es interferido por el alcohol etílico; para luego ser absorbido por el enterocito con un mecanismo activo, que es selectivamente inhibido por algunos fármacos como la sulfasalazina. La ingesta diaria de folatos es, en muchas personas, muy próxima a la cantidad diaria mínima recomendada (200 mg, 400 en el embarazo), y las bacterias intestinales son ávidas consumidoras de ácido fólico; por lo que es muy frecuente el déficit de ácido fólico en muchos procesos de malabsorción.

Absorción de la vitamina B₁₂

El organismo humano es capaz de extraer de la dieta cantidades mínimas de vitamina B₁₂; de hecho

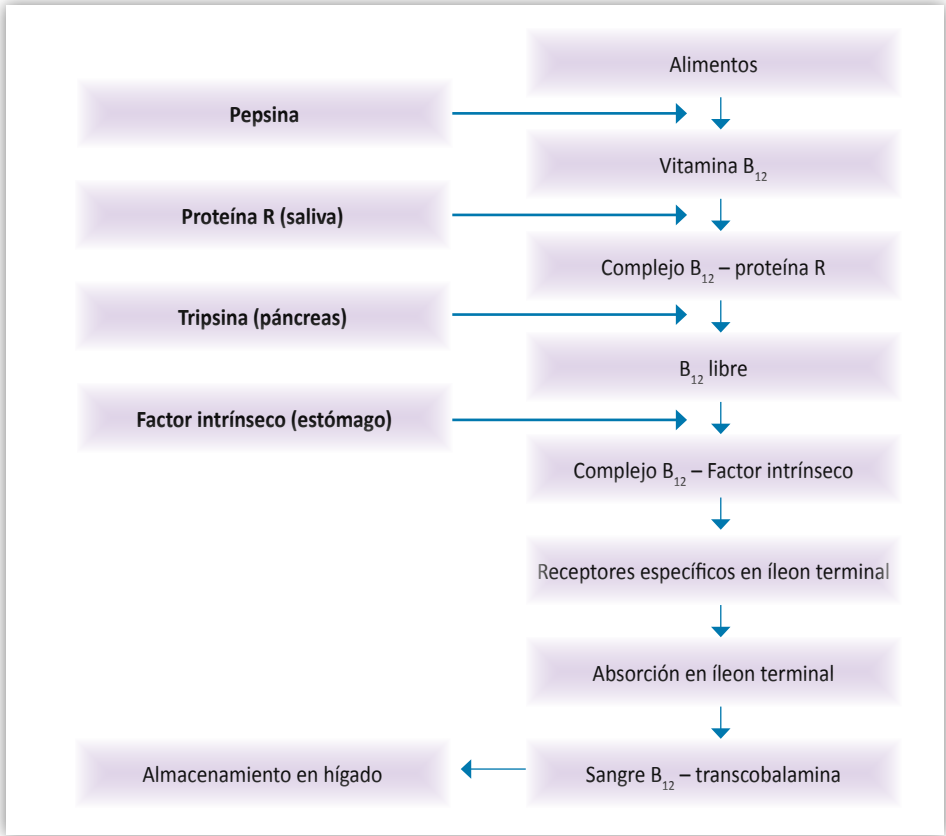


Figura 2. Absorción de la vitamina B₁₂.

la cantidad mínima recomendada en la ingesta diaria es de 1,5 µg (nótese microgramos). Probablemente ello es debido a su escasez en los alimentos, y a la competición con las bacterias intestinales o parásitos (situación frecuente en países subdesarrollados). Para que este mecanismo sea tan eficaz, selectivo y exacto, se precisa la integridad de varios órganos y funciones: la presencia de proteínas R (salivares, esofágicas y gástricas), la secreción de factor intrínseco por parte del estómago, la acción de las peptidasas pancreáticas (que disminuyen la afinidad de la B₁₂ por las proteínas R y la aumentan por el factor intrínseco), la ausencia de parásitos o sobrecrecimiento bacteriano, la integridad anatómica del íleon terminal, y la presencia de receptores específicos en las células ileales encargadas del transporte del complejo factor intrínseco-cobalamina. En resumen, la vitamina B₁₂ presente en el alimento se une primero a las proteínas R, un complejo que no se absorbería. El factor intrínseco

producido por las células oxínticas, tiene menos afinidad por la B₁₂ hasta que la acción de la quimotripsina pancreática cambia la situación; formándose complejos factor intrínseco-B₁₂. Estos complejos, si no son degradados o utilizados por parásitos o bacterias presentes en la luz intestinal, llegan al íleon, donde son reconocidos por receptores específicos, y luego absorbidos (figura 3).

Por tanto, muy diversas patologías pueden provocar una deficiente absorción de la vitamina B₁₂, que es crítica para la síntesis de mielina, así como para la constante regeneración de células sanguíneas. En la gastritis atrófica autoinmune, la deficiente producción de factor intrínseco lleva a la anemia perniciosa por déficit de vitamina B₁₂; en la pancreatitis crónica avanzada el déficit de B₁₂ es muy frecuente; en el sobrecrecimiento bacteriano puede ser una característica clave; y es una consecuencia frecuente de la enfermedad de Crohn, bien por daño estructural del íleon, bien por su

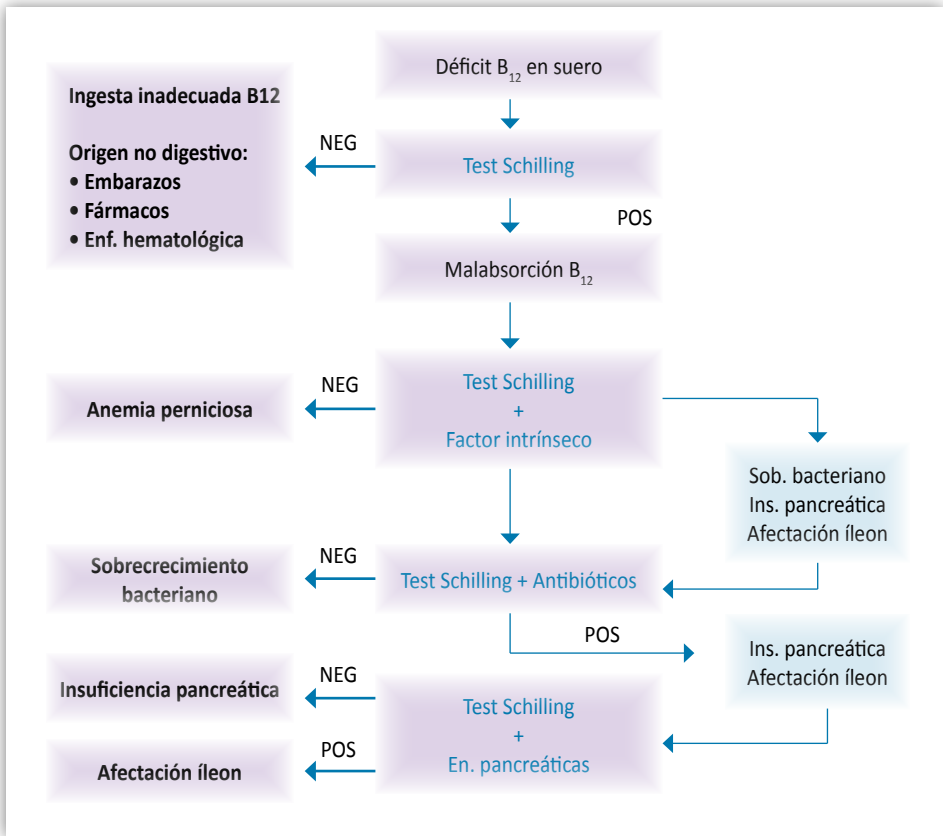


Figura 3. Test de Schilling para el diagnóstico de malabsorción de vitamina B₁₂.

resección quirúrgica. Siendo todos estos hechos relativamente bien conocidos, vale la pena citar algunos datos recientes que son del máximo interés clínico. En primer lugar, se han descrito múltiples variantes genéticas que pueden llevar a un déficit de B₁₂ (citamos un ejemplo). En segundo lugar, y probablemente mucho más importante desde el punto de vista epidemiológico y clínico, la deficiencia de vitamina B₁₂ puede ser mucho más frecuente de lo que pensábamos, especialmente en la, cada vez más numerosa, población anciana de los países occidentales. En tercer lugar, y curiosamente, probablemente aprovechando mecanismos de difusión pasiva, el tratamiento antes necesariamente intramuscular o intranasal, puede hacerse por vía oral siempre que se utilicen dosis muy elevadas, de 0,5 a 1 mg (nótese miligramos) diarios .

Por otra parte, la complejidad del sistema también es la base de las diversas variantes del Test de Schilling, con el cual se mide la absorción de vitamina

B₁₂: aislado, con administración previa de factor intrínseco (para confirmar la atrofia gástrica como origen), de enzimas pancreáticas (para confirmar la insuficiencia pancreática), o de antibióticos (para confirmar el sobrecrecimiento bacteriano) (figura 4).

Absorción de minerales y oligoelementos: hierro y calcio

Absorción de hierro

No es necesario resaltar la importancia biológica del hierro. Su absorción intestinal está estrechamente regulada por una serie de mecanismos locales y sistémicos, muchos de ellos de conocimiento muy reciente. El hierro está presente en la alimentación en cantidades variables, en Occidente entre 20 y 30 mg/diarios; pero en muchos países subdesarrollados en áreas con alimentación predominantemente vegetariana la cantidad es substan-



Figura 4. Aftas en la mucosa orofaríngea de un enfermo con celiaquía (el término espur se deriva de la palabra holandesa "apruw", que significa afta).

cialmente menor. En dependencia de la edad (los requerimientos son mucho mayores durante el proceso de crecimiento, por ejemplo) y las circunstancias fisiológicas (embarazo, menstruación, pérdidas por enfermedad o heridas) la capacidad de absorción intestinal puede modificarse, multiplicándose hasta por 10 con respecto a la absorción normal.

La proteína transportadora DMT-1 presente en el enterocito es clave en el proceso, y su expresión y función están regulados estrechamente. Además del gen HFE, claramente implicado en la hemocromatosis (enfermedad en la que la absorción de hierro sería anómalamente excesiva); un cúmulo de datos recientes demuestran que un péptido conocido como hepcidina es probablemente una sustancia reguladora clave en el metabolismo del hierro; controlando su absorción en función no sólo de la situación de los depósitos de hierro, sino también de la presencia o ausencia de inflamación. En este punto es donde queríamos señalar como la absorción intestinal puede estar influida no sólo por factores estructurales (daño tisular directo, por ejemplo) sino por la situación general del organismo. A través de la expresión de la hepcidina, la IL6 (interleucina 6) producida en un proceso inflamatorio puede limitar seriamente la absorción de hierro,

siendo uno de los nexos entre inflamación y anemia, conexión sobre la que se ha avanzado significativamente en los últimos 10 años. Deliberadamente he obviado hasta este momento que la absorción de hierro es, fisiológicamente, casi exclusivamente duodenal. Esta localización precisa hace de la absorción de hierro la principal damnificada en las enfermedades predominantemente duodenales, como la enfermedad celíaca (la anemia ferropénica es la manifestación más común de la enfermedad en el adulto, ver capítulo 23) y todas aquellas intervenciones quirúrgicas, por fortuna cada vez menos frecuentes, que evitan el paso del bolo alimenticio por el duodeno. El estudio del hierro, y de los datos analíticos que reflejan su metabolismo es esencial en la clínica de la malabsorción. La ferritina refleja bien, en ausencia de inflamación, los depósitos de hierro, y el receptor soluble de transferina puede ser un índice de déficit tisular de hierro .

Absorción de calcio

El calcio se absorbe por un doble mecanismo: activo, casi exclusivamente duodenal; y pasivo, a lo largo de todo el intestino delgado. Ambos mecanismos, pero especialmente el activo duodenal, presentan gran variabilidad a lo largo de la vida del sujeto, siendo especialmente activos en el neonato o en el embarazo, y menos eficientes en el anciano. En ambos casos, la vitamina D regula el proceso a través de su acción sobre la concentración intracelular de calbindina. Además de por el calcio dietético, por otros factores endoluminales como la concentración de oxalatos, y por la vitamina D; vale la pena recordar, como en el caso del hierro, la importancia de la integridad duodenal en la absorción de calcio; factor a tener en cuenta en los pacientes celíacos o con intervenciones quirúrgicas gástricas.

Fisiopatología: maldigestión y malabsorción

El objetivo de este capítulo no es llevar a cabo una revisión general de las diferentes enfermedades que pueden causar malabsorción (una lista parcial se facilita en la tabla 1), y algunas de las entidades más importantes constituyen capítulos completos de este libro (referencias cruzadas). Clásicamente se distinguen, desde un punto de vista fisiopatológico dos grandes tipos de síndromes: maldigestión cuando la alteración fundamental reside en la digestión intraluminal de los alimentos (el prototipo sería una pancreatitis crónica) y malabsorción cuando el defecto primario reside en la propia

mucosa intestinal (ejemplos en la tabla 2). Si bien desde un punto de vista estrictamente fisiopatológico, y en ocasiones para orientar parte del proceso diagnóstico, la distinción puede tener interés; desde el punto de vista estrictamente clínico resulta más práctico agrupar las distintas entidades clínicas como causantes de malabsorción, concepto que englobaría ambos. De hecho, en muchas circunstancias clínicas aparentemente puras, finalmente se da una mezcla de alteraciones. Así, el prototipo de enfermedad mucosa que causaría malabsorción y no maldigestión sería la enfermedad celíaca, en la que el daño primario reside en la mucosa intestinal. Sin embargo, hay varias circunstancias que hacen que también exista maldigestión. La deficiente absorción hace que la mezcla de los diversos componentes necesarios para la absorción sea deficiente, hay una mayor contenido luminal de sustratos para el metabolismo bacteriano y, sobre todo, la destrucción de la mucosa repercute en daño también en los receptores que tienen que activarse para liberar secretina y colecistoquinina; hormonas que intervienen directamente en la secreción biliar y pancreática, necesarias para la «digestión».

Malabsorción de grasas

La malabsorción de grasas puede depender de diversos factores: 1) mezcla inadecuada del contenido intestinal con las secreciones biliar y/o pancreática (habitualmente tras intervenciones quirúrgicas); 2) falta de sales biliares con dificultad en la formación de micelas (por ejemplo por obstrucción biliar); 3) falta de hidrólisis de las grasas por reducción o ausencia de secreción pancreática; 4) anomalías estructurales en la mucosa que impidan el tránsito por la célula intestinal normal; y 5) obstrucción linfática que dificulte el transporte de quilomicrones y lipoproteínas. La propia complejidad de la absorción de los lípidos hace que numerosas enfermedades puedan repercutir en una malabsorción de grasas, que, de hecho, es el factor común más frecuente en la mayoría de los trastornos malabsortivos. Además del déficit en la ingesta calórica, puede acompañarse de absorción inadecuada de vitaminas liposolubles. Por otra parte, los lípidos que quedan libres en la luz intestinal son sustratos para el metabolismo bacteriano, lo cual puede producir otra serie de efectos en los tramos intestinales más bajos.

La esteatorrea es tan común en los síndromes de malabsorción, que en algunos textos los términos llegan a confundirse. En términos generales, sin

TABLA 1. Causas frecuentes (*) de malabsorción

- » Enfermedades intestinales
 - Enfermedad de Crohn
 - Enfermedad celíaca
 - Sobrecrecimiento bacteriano
 - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 - Síndromes de intestino corto
 - Tuberculosis intestinal
 - Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
 - Giardiasis
- » Enfermedades pancreáticas
 - Pancreatitis crónica
 - Fibrosis quística
- » Enfermedades gástricas
 - Gastritis atrófica
 - Cirugía gástrica
- » Enfermedades hepáticas y biliares
 - Cirrosis hepática
 - Cirrosis biliar primaria
 - Obstrucción biliar tumoral
- » Enfermedades sistémicas
 - Enfermedades endocrinas
 - Diabetes mellitus
 - Hipertiroidismo e hipotiroidismo
 - Enfermedades cardíacas
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Enfermedades inmunológicas
 - Esclerodermia

(*) Un listado exhaustivo incluiría más de 100 enfermedades diferentes, algunas muy infrecuentes en la práctica clínica diaria. Hemos escogido para la tabla aquellas muy frecuentes o que constituyen un ejemplo paradigmático. Son las causas de malabsorción más frecuentes en países occidentales. En los países subdesarrollados las parasitosis, el esprue tropical y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, son las causas más frecuentes. *American Association for the Study of Liver Diseases*. Tavil AS, ed. *Hepatology* 2001, 33: 1321.

embargo, la esteatorrea es mucho más intensa y manifiesta en los cuadros de maldigestión que en las enfermedades propiamente mucosas. De hecho, la enfermedad que cursa con una esteatorrea clínicamente más relevante, incluso en el aspecto

TABLA 2. Ejemplos de maldigestión y malabsorción.

▶ Maldigestión
• Esteatorrea por insuficiencia pancreática exocrina
• Esteatorrea por obstrucción biliar tumoral
• Malabsorción de vitamina B ₁₂ por sobrecrecimiento bacteriano
• Intolerancia a la lactosa por deficiencia congénita de lactasa
▶ Malabsorción
• Esteatorrea por enfermedad celíaca
• Malabsorción de vitamina B12 por enfermedad de Crohn ileal
• Esteatorrea por linfangiectasia intestinal

de las heces, es la pancreatitis crónica (figura 4). En las enfermedades primariamente mucosas, la gran capacidad de reserva del intestino hace que, salvo en casos extremos, la esteatorrea sea mucho menos manifiesta. Así, cuando se utiliza el test de van de Kamer, que cuantifica la excreción de triglicéridos, si las cifras son muy extremas (normal hasta 7 gramos/día), por ejemplo 40 ó 50 gramos/día; el cuadro es muy probablemente de origen pancreático; mientras que los cuadros mucosos suelen repercutir en elevaciones moderadas (10-20 gramos día).

Malabsorción de hidratos de carbono

En este caso la causa puede estar en una hidrólisis defectuosa bien sea debida a insuficiencia pancreática o a un déficit concreto de una disacaridasa (la deficiencia de lactasa es la más frecuente); o en la anomalía estructural de la mucosa. Como en el caso de las grasas, puede repercutir en una menor ingesta calórica, con lo que el organismo ha de utilizar otros mecanismos para obtener energía; pero además causa síntomas indirectamente por proporcionar un sustrato a la microbiota de los tramos más bajos del intestino. La fermentación de los carbohidratos no absorbidos por las bacterias provoca, por una parte, un incremento en la producción de gas (CO₂, H₂ e incluso gas metano) responsable de la flatulencia y el carácter “explosivo” de las heces de estos pacientes, y por otra, de ácidos grasos de cadena corta, responsables en gran medida del componente secretor de la diarrea.

Malabsorción de proteínas

La malabsorción de proteínas puede producirse por la hidrólisis defectuosa debida a insuficiencia pan-

creática exocrina, o por alteraciones estructurales de la mucosa intestinal. Además hay un número importante de alteraciones congénitas de transportadores intestinales de aminoácidos concretos, que resultan en enfermedades específicas.

Malabsorción de otros nutrientes, vitaminas y oligoelementos

Cada uno de los nutrientes específicos puede resultar afectado en diversas entidades, con repercusiones clínicas no siempre fáciles de identificar en el contexto de una enfermedad compleja. La malabsorción de vitamina K puede llevar a trastornos de coagulación, la de vitamina D a alteraciones del metabolismo óseo, la de vitamina B₁₂ a anemia macrocítica y neuropatías periféricas y centrales, la de calcio a osteopenia e incluso osteoporosis y un largo etcétera. En la clínica diaria, sin embargo, no son frecuentes los cuadros puros, porque la mayoría de las entidades que causan malabsorción son complejas. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn puede causar malabsorción por múltiples mecanismos: daño mucoso, daño pancreático, sobrecrecimiento bacteriano, alteración del ciclo de las sales biliares, déficit de absorción de B₁₂ por daño ileal, trastorno en la motilidad intestinal, etc. Además de los tests específicos, recalamos una vez más la necesidad de una historia clínica muy detallada: en el caso del paciente con enfermedad de Crohn habrá que conocer sus antecedentes quirúrgicos, farmacológicos, y preguntar no sólo sobre síntomas intestinales, sino también generales.

Clínica y diagnóstico general de malabsorción

(Es recomendable consultar el capítulo de diarrea crónica). Sin lugar a dudas, el punto esencial del diagnóstico es mantener siempre un alto índice de sospecha. En las últimas décadas se ha producido un considerable cambio en los países desarrollados: es mucho menos frecuente encontrar síndromes de malabsorción muy “floridos”, siendo cada vez más común llegar al diagnóstico a partir de la detección de anomalías analíticas, a veces muy sutiles. El paradigma de este fenómeno es la enfermedad celíaca del adulto, que hoy se detecta más frecuentemente por el estudio de cambios analíticos (ferropenia especialmente) o por estudios en familiares directos de pacientes afectos, que porque los pacientes presenten una esteatorrea o un edema por hipoproteïnemia. Desde el punto

de vista clínico los síndromes que más a menudo llevan al diagnóstico son la diarrea crónica y la pérdida no explicada de peso. Analíticamente, pueden sugerir la presencia de malabsorción la presencia de anemia micro o macrocítica, la hipocolesterolemia, la hipoalbuminemia, una hipocalcemia, o alteraciones en la coagulación; por ejemplo. Es probable que en ancianos sean mucho más frecuentes de lo aparente diversos cuadros de malabsorción, como el sobrecrecimiento bacteriano o el déficit de vitamina B₁₂. Es probable que en los próximos años tengan que desarrollarse estrategias activas de búsqueda de estos trastornos en las revisiones de salud de los pacientes de más de 70 años. Desde otro punto de vista, determinados diagnósticos establecidos por otros criterios deben sugerir la presencia de malabsorción. Un ejemplo es la pancreatitis crónica diagnosticada por criterios morfológicos, tras una evaluación por dolor abdominal crónico o dispepsia.

Tradicionalmente se ha recomendado un esquema que incluiría tres pasos: a) sospecha de malabsorción por criterios clínicos o analíticos; b) demostración de la presencia de malabsorción mediante tests específicos; y c) búsqueda de la enfermedad causal de la malabsorción. Esta sería, podríamos decir, una aproximación fisiopatológica al diagnóstico. Si bien en ocasiones puede resultar práctica, hoy en día es una estrategia raramente utilizada en la clínica. Como se detalla en el capítulo de diarrea crónica, resulta mucho más efectivo utilizar un esquema basado en la frecuencia epidemiológica de las enfermedades en el área concreta, buscando primero la etiología, y confirmando y cuantificando en su caso la malabsorción más adelante; especialmente con vistas al seguimiento del paciente.

Evaluación diagnóstica de la malabsorción

Ante la sospecha de una malabsorción disponemos básicamente de tres tipos diferentes de exploraciones que pueden resultar útiles: a) exploraciones para valorar la situación nutricional general o de un nutriente, mineral u oligoelemento específico; b) exploraciones dirigidas al diagnóstico específico de una enfermedad concreta que causa la malabsorción; y c) tests específicos para valorar la absorción intestinal. Los escenarios clínicos posibles son múltiples y variados, lo que hace imposible una sistematización; teniendo en cuenta que la accesibilidad y el coste de algunas determinaciones no permiten su uso más que en algunos pacientes y en algunos

centros de referencia. Podemos citar algunos ejemplos reales:

- 】 Un hermano de un paciente con enfermedad celíaca acude a nuestra consulta. El examen físico descubre aftas en la mucosa oral (figura 4). En su análisis general todo es normal excepto la hemoglobina (12,5 g/dl; normal a partir de 13 g/dl) y la ferritina (2 ng/ml; normal a partir de 12 ng/ml). En este caso, la probabilidad de enfermedad celíaca es tan alta, que directamente hemos de proceder a realizar tanto una biopsia duodenal, como una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa. No tendría ningún sentido clínico llevar a cabo tests de absorción, ni otras determinaciones complejas.
 - 】 Un paciente con enfermedad de Crohn ileocólica acude a su revisión anual: está asintomático, mantiene el peso, y no refiere diarrea. La probabilidad de malabsorción es clínicamente tan baja, que no es preciso hacer tests de absorción de ningún tipo. Sin embargo, la analítica de control debe incluir ácido fólico y vitamina B₁₂. El déficit subclínico de vitamina B₁₂ es frecuente en la enfermedad de Crohn, puede ser incluso un marcador de actividad inflamatoria persistente en el íleon. Si la vitamina B₁₂ está baja, no podremos instituir tratamiento hasta conocer el status del ácido fólico.
 - 】 Un paciente con pancreatitis crónica acude a la consulta porque sufre diarrea, a pesar del tratamiento con enzimas pancreáticas orales. En este caso serán necesarios varios tests: a) generales para conocer el estado nutricional del paciente (ferritina, vitamina B₁₂, ácido fólico, proteínas, triglicéridos, colesterol); b) específicos (TC para descartar un carcinoma complicando el proceso); y c) si el TC es normal: tests específicos de absorción, en concreto van de Kamer o test de trioleína marcada con ¹³C mientras el paciente continúa con los enzimas para valorar los requerimientos de nuevos tratamientos y tests para descartar otras causas de malabsorción, en concreto un sobrecrecimiento bacteriano.
- La gran variabilidad clínica marcará nuestras decisiones diagnósticas. No obstante, sí podemos hacer algunas generalizaciones útiles.
- 】 En el caso de los tests generales, son especialmente importantes la ferritina, la vitamina B₁₂, el ácido fólico, triglicéridos, colesterol total, albúmina, proteínas totales, calcio, y el hemogra-

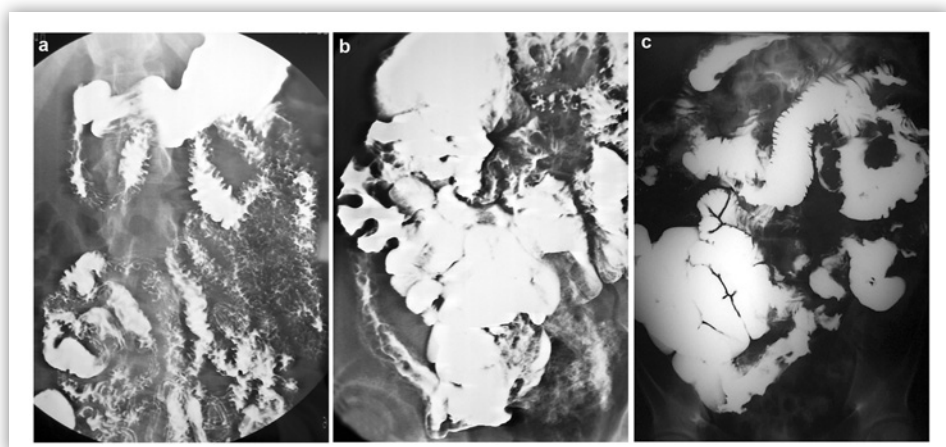


Figura 5. El tránsito intestinal es una prueba diagnóstica de utilidad cuando se sospecha una enfermedad intestinal. a) Hiperplasia nodular difusa en un paciente con sobrecrecimiento bacteriano; b) Imagen en "empedrado" en ileon terminal en un paciente con una enfermedad de Crohn; c) Linfoma intestinal. Se observan múltiples segmentos estenóticos con irregularidad y especulación de la mucosa.

ma (hemoglobina, volumen corpuscular medio, linfocitos). La valoración del estado nutricional puede requerir tests específicos, como por ejemplo una densitometría ósea para valorar la posible osteopenia/osteoporosis en un paciente gastrectomizado.

- En el caso de los tests específicos de cada enfermedad, en la práctica hay que mencionar dos grandes posibilidades. Cuando se sospecha una enfermedad intestinal, la demostración morfológica tanto de anomalías inespecíficas que sugieren malabsorción (segmentación, fragmentación, floculación, imagen en nevada), y específicas de alguna entidad (diverticulosis de intestino delgado, signos de enfermedad de Crohn, linfoma, tuberculosis, etc.), hacen que el estudio radiológico (tránsito) del intestino delgado conserve un importante valor en el proceso diagnóstico (figura 5). En los últimos años se ha demostrado, además, que la cápsula intestinal puede aumentar el rendimiento, proporcionando imágenes patológicas en pacientes con enfermedad celíaca o enfermedad de Crohn con radiologías normales, y en ocasiones tiene que completarse con una enteroscopia para la obtención de biopsias de la mucosa.
- Cuando se sospecha una enfermedad pancreática, es indispensable disponer de información morfológica del páncreas, y en la mayoría de los centros lo más práctico es realizar una TC, aun-

que a veces hay que completar la información con una resonancia pancreática previo estímulo con secretina i.v. (mayor sensibilidad que la TC), una ecoendoscopia o una ERCP (ver capítulo 43). El diagnóstico diferencial implica excluir, en lo posible, el carcinoma en todos los casos.

En el caso específico de los tests de absorción intestinal, su uso más frecuente en la práctica actual se da en la valoración (y cuantificación) del trastorno de la absorción, fundamentalmente para servir posteriormente como guía del tratamiento en algunas de las enfermedades. Clásicamente los tests más empleados eran la prueba de van de Kamer (cuantificación de la grasa en heces); y el test de la D-Xilosa (valoración de la absorción de este monosacárido no metabolizable por el ser humano, aunque sí por la microbiota intestinal). Básicamente, la prueba de van de Kamer se indicaba como una prueba general de absorción intestinal, puesto que sea cual sea la causa de la malabsorción, salvo excepciones muy limitadas, la absorción de grasas está afectada. Una prueba de van de Kamer anormal era considerada como el punto de referencia para definir la malabsorción en muchos centros. Si se demostraba malabsorción, a continuación se indicaba una prueba de D-Xilosa: si ésta era anormal, el trastorno se localizaba en la mucosa intestinal, si era normal el trastorno era una maldigestión. Además de estos tests, se utiliza-

ban en circunstancias más concretas, tests más específicos como el test de tolerancia a la lactosa, por ejemplo. El paradigma de test más fisiopatológico, es sin embargo el test de Schilling, en el cual se administra una pequeña dosis radioactiva de B_{12} oral y simultáneamente una dosis grande intramuscular de B_{12} no marcada (con objeto de rellenar los depósitos, lo que hará que la vitamina B_{12} que se absorba de la dosis oral sea eliminada por vía urinaria). Si la cantidad recuperada en la orina de B_{12} radiactiva es pequeña (menos del 10% de la administrada por vía oral), podemos afirmar que existe una deficiente absorción de vitamina B_{12} . Un repaso de los conceptos fisiológicos resumidos anteriormente nos indica, no obstante, que la alteración puede residir en múltiples puntos, por lo que localizar el punto exacto puede requerir modificaciones sucesivas del tests: con administración simultánea de factor intrínseco (detectar la gastritis atrófica), con preadministración de antibióticos (detectar el sobrecrecimiento bacteriano), o con administración simultánea de enzimas pancreáticos (detectar la insuficiencia pancreática).

- En los últimos años, se han producido varios cambios en esta estrategia. En primer lugar, prácticamente cualquier test de absorción intestinal puede ser modificado para realizarse como un test del aliento, lo que hace las pruebas más cómodas para el paciente y también para el laboratorio. Una revisión exhaustiva de este tipo de exploraciones ha sido publicada recientemente³⁰. Aunque no están disponibles en todos los laboratorios, es muy posible que vayan substituyendo poco a poco a los tests tradicionales. Así, en la evaluación de la pancreatitis crónica, el test de la trioleína marcada con ^{13}C está adquiriendo la posición de referencia en las Unidades de Pancreatología, porque la prueba de van de Kamer, si bien muy precisa, es muy difícil de llevar a cabo correctamente por el paciente (especialmente cuando hay que repetirla a lo largo del seguimiento) y muy incómoda para el laboratorio. En segundo lugar, numerosos estudios, particularmente en el ámbito de la enfermedad celíaca (ver capítulo correspondiente) han demostrado que los tests tradicionales, incluso la prueba de van de Kamer, tienen una sensibilidad muy baja para detectar malabsorción, y muchos pacientes sufren de consecuencias clínicas, incluso graves, como anemia ferropénica u osteopo-

rosis, aún con resultados normales de los tests de absorción intestinal. La gran capacidad de reserva del intestino, previamente mencionada, es la responsable de este fenómeno: el daño selectivo duodenal puede provocar malabsorción de hierro y calcio; y el resto del intestino absorber las grasas con la eficiencia suficiente para que la prueba de van de Kamer de un resultado normal.

- En todo caso, la multiplicidad de tests aplicables en circunstancias clínicas muy específicas, hace que muchos de ellos estén disponibles únicamente en Unidades de Referencia. La figura 6 muestra distintos ejemplos del rendimiento de las pruebas de imagen en el diagnóstico de la malabsorción.

Tratamiento general del síndrome de malabsorción

Además del tratamiento causal, es esencial recuperar lo antes posible una situación nutricional normal. Evidentemente un tratamiento efectivo tiene que estar guiado por un conocimiento previo de los déficits presentes. La mayoría de los déficits de oligoelementos, minerales y vitaminas pueden tratarse con los complejos vitamínicos disponibles en el mercado. Pueden ser muy útiles los diversos preparados de nutrición enteral, por varias razones. En primer lugar pueden ser fáciles de tomar para pacientes en condiciones precarias, además de no contener gluten ni lactosa, lo que es importante en circunstancias específicas. En segundo lugar pueden tener valor terapéutico intrínseco en algunas circunstancias, como la enfermedad de Crohn. En tercer lugar, al proporcionar las proteínas en forma de péptidos simples puede facilitar la asimilación, en algunos procesos. Y, en cuarto lugar, contienen oligoelementos y vitaminas, lo que disminuye la necesidad de utilizar otros suplementos. Algunos puntos pueden requerir atención específica, y recordamos algunos que nos parecen especialmente importantes:

- El **calcio** hay que suministrarlo con vitamina D, y la tolerancia a los diversos productos es tan individual que es bueno asegurarse de la respuesta individual de cada paciente para garantizar una buen cumplimiento terapéutico.
- El **hierro** se administra a menudo en dosis excesivas insistiendo en que el paciente tome los preparados en ayunas, o utilizando productos

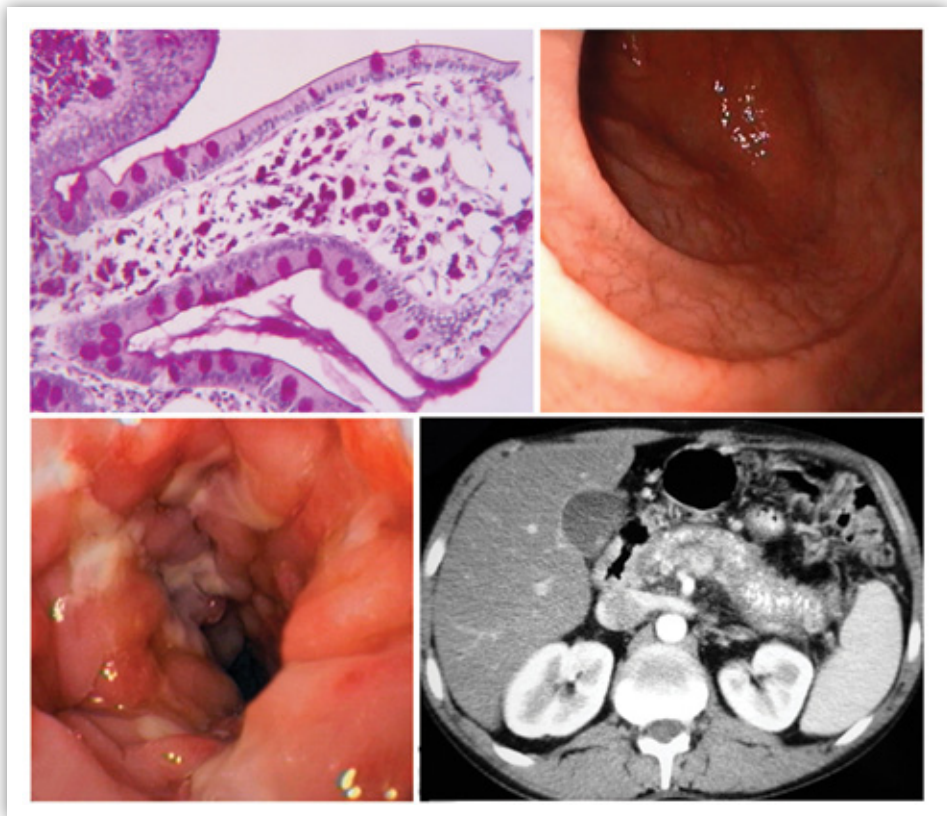


Figura 6. El tránsito intestinal es una prueba diagnóstica de utilidad cuando se sospecha una enfermedad intestinal. a) Hiperplasia nodular difusa en un paciente con sobrecrecimiento bacteriano; b) Imagen en "empedrado" en ileon terminal en un paciente con una enfermedad de Crohn; c) Linfoma intestinal. Se observan múltiples segmentos estenóticos con irregularidad y especulación de la mucosa.

nuevos teóricamente mejor tolerados que las sales tradicionales: muchos pacientes abandonan el hierro si se prescribe como es tradicional. Una dosis única de sulfato ferroso después de la comida principal suele ser suficiente y es tan bien tolerada como cualquier preparado, con lo que se consigue una mejor adherencia al tratamiento. Además, en caso de necesidad de efecto rápido por la situación clínica, o intolerancia al hierro oral, el hierro intravenoso es una alternativa excelente.

- La **vitamina B₁₂** puede administrarse por vía oral siempre que el producto escogido contenga al menos 500 µg (0,5 mg). Muchos polivitamínicos contienen cantidades mínimas, que no son eficaces en las entidades que causan malabsorción de vitamina B₁₂ como la enfermedad de Crohn o el sobrecrecimiento bacteriano.

- El **ácido fólico** es muy a menudo deficitario en los cuadros malabsortivos, y a corto plazo hay que suministrarlo específicamente, aunque a medio y largo plazo las recomendaciones dietéticas pueden resultar muy útiles.

Bibliografía

- Madara JL, Traer JS. Functional morphology of the mucosa of the small intestine. En: Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York. Raven Press 1987:1209-49.
- Ali MR, Fuller WD, Choi MP, Wolfe BM. Bariatric surgery outcomes. *Surg Clin North Am* 2005;85:835-52.
- Sellin JH. Intestinal electrolyte absorption and secretion. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 7th Edition. WB Saunders. Philadelphia. 2002:1693-1714.

4. Arstromg WM. Cellular mechanisms of ion transport in the small intestine. En: Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York. *Raven Press* 1987:1251-66.
5. Powell DW. Intestinal water and electrolyte transport. En: Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York. *Raven Press* 1987:1267-305.
6. Cooke HJ. Neural and humoral regulation of small intestinal electrolyte transport. En: Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York. *Raven Press* 1987:1307-50.
7. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000;59:829-35.
8. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol* 2005;11:1540-3.
9. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005;128:1668-84
10. De Haan L, Hirst TR. Cholera toxin: a paradigm for multifunctional engagement of cellular mechanisms. *Mol Membr Biol* 2004;21:77-92.
11. Field M, Fromm D, al Awqati Q *et al*. Effect of cholera enterotoxin on ion transport across isolated ileal mucosa. *J Clin Invest* 1972;51:796-802.
12. Sentongo TA. The use of oral rehydration solutions in children and adults. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:307-13.
13. Shiau YF. Lipid digestion and absorption. En: Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York. *Raven Press* 1987:1527-56.
14. Farrell JJ. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 9ª Edition. WB Saunders. Philadelphia. 2010:1695-733.
15. Alpers DH. Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. En Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York. *Raven Press*. 1987:1469-87.
16. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005;81:167-73.
17. Nordstrom C. Release of enteropeptidase and other brush enzymes from the small intestine wall in the rat. *Biochem Biophysics Acta* 1972; 289:376-80.
18. Donaldson RM. Intrinsic factor and the transport of cobalamin. En Johnson LR. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York. *Raven Press* 1987:960-73.
19. Tanner SM, Li Z, Perko JD *et al*. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *PNAS* 2005;102:4130-3.
20. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology* 2003:62-81.
21. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R *et al*. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1167-72.
22. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1741-4.
23. Ganz T. Hcpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
24. Weiss G, Goodnough LT. Medical progress: anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023
25. Ganz T. Hcpcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425-33.
26. García-López S, Gomollón F, Ortega Zayas MA. Uso terapéutico del hierro intravenoso en patología digestiva. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2004;3:25-9.
27. Högenhauer C, Hammer HF. Maldigestion and malabsorption. En:Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 9ª Edition. WB Saunders. Philadelphia. 2010: 1735-67.
28. Deprez PH, Sempoux C, De Saeger C *et al*. Expression of cholecystokinin in the duodenum of patients with coeliac disease: respective role of atrophy and lymphocytic infiltration. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:171-7.
29. Dubcenco E, Jeejeebhoy KN, Petroniene R *et al*. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings. *Gastrointestinal Endosc* 2005;62:538-44.
30. Gisbert JP, González-Lama Y. Breath tests in the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:407-16.
31. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M *et al*. Effect of the administration Schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;15:993-1000.

