



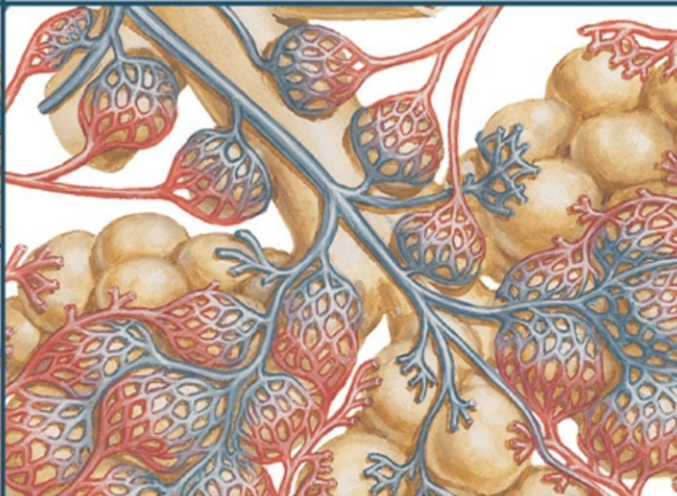
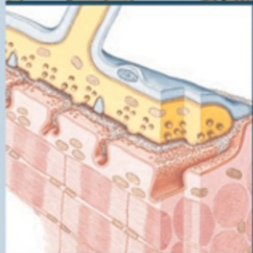
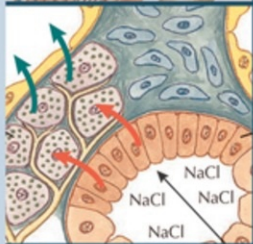
www.medilibros.com

NETTER



FUNDAMENTOS DE FISIOLÓGÍA

SUSAN E. MULRONEY • ADAM K. MYERS



Student | CONSULT

www.studentconsult.com

Con acceso al libro original en Internet

NETTER. FUNDAMENTOS DE FISIOLÓGÍA

NETTER. FUNDAMENTOS DE FISIOLÓGÍA

Susan E. Mulroney, PhD

Professor of Physiology & Biophysics
Director, Special Master's Program
Georgetown University Medical Center

Adam K. Myers, PhD

Professor of Physiology & Biophysics
Associate Dean for Graduate Education
Georgetown University Medical Center

Ilustraciones de

Frank H. Netter, MD

Ilustradores colaboradores

Carlos A.G. Machado, MD

John A. Craig, MD

James A. Perkins, MS, MFA



ELSEVIER
MASSON

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER
MASSON

Edición en español de la primera edición de la obra original en inglés

Netters's Essential Physiology

Copyright © MMIX. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Revisión científica

M.ª Coronación Rodríguez Borrajo

Profesora adjunta de Fisiología y secretaria del Departamento de Ciencia Médica Básica.

Universidad San Pablo CEU. Madrid.

© 2011 Elsevier España, S.L.

Es una publicación MASSON.

Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona (España)

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...).

El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido. Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones.

Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-1-4160-4196-2

ISBN edición española: 978-84-458-0200-7

Coordinación y producción editorial: EdiDe, S.L.

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Dedicamos este libro a nuestras familias, por su amor y apoyo y por su paciencia durante su elaboración. También lo dedicamos a los estudiantes de la Georgetown University, por su carácter excepcional y su pasión por aprender

PREFACIO

La fisiología humana se ocupa del estudio de las funciones de nuestro organismo en todos los aspectos: el organismo en su conjunto, los sistemas, los órganos, los tejidos, las células y los procesos físicos y químicos. La fisiología es una ciencia compleja que incorpora conceptos y principios de la biología, la química, la bioquímica y la física. Con frecuencia, la apreciación real de los conceptos fisiológicos requiere múltiples formas de aprendizaje, más allá de los libros y las clases convencionales. Esta obra, *Netter. Fisiología humana. Fundamentos de fisiología*, se ha preparado teniendo todo ello en cuenta. Sus numerosas ilustraciones y el texto conciso, claro y ordenado, se han diseñado para atraer al estudiante y para centrar sus esfuerzos en el conocimiento de los aspectos fundamentales de los conceptos más difíciles. No pretendemos que sea un compendio detallado, sino más bien la guía de aprendizaje de los fundamentos de la materia, junto con el trabajo de clase y, si fuera necesario, con otros textos.

El libro está estructurado en el orden habitual en que se enseñan las materias que constituyen la fisiología. Se empieza con los compartimentos líquidos, los mecanismos de transporte y la fisiología celular, pasando por la neurofisiología, la fisiología cardiovascular, el aparato respiratorio, la fisiología renal, el aparato digestivo y la endocrinología. El estudiante con memoria visual encontrará muy útil la presentación de esta obra. Cada sección está extensamente ilustrada, con los mejores dibujos del desaparecido Frank Netter, además de bellos trabajos más recientes de Carlos Machado, John Craig y James Perkins.

Sabiendo que la fisiología, la biología celular y la anatomía van de la mano en el currículo integral y moderno de numerosas instituciones, hemos incluido un número superior al habitual de ilustraciones de anatomía y de histología. Con la lectura del texto, el estudio de las ilustraciones y aprovechando, además, las preguntas de revisión, el estudiante se familiarizará con los conceptos importantes de cada parte y adquirirá los conocimientos de fisiología humana básicos y necesarios para los cursos de pregrado de medicina, odontología o enfermería.

Hay demasiados libros de texto que los estudiantes no leen, aunque son compendios muy útiles. Esperamos que los estudiantes encuentren que este libro es enriquecedor y estimulante, y que les inspire en todo el aprendizaje de esta materia tan fascinante.

Susan E. Mulroney, PhD
Adam K. Myers, PhD

Agradecimientos

En la preparación de este libro se aprovecharon los esfuerzos de muchos compañeros y estudiantes que revisaron varias secciones de la obra y ofrecieron valiosas críticas y sugerencias. Damos las gracias especialmente a Charles Read, Henry Prange, Stefano Vicini, Jagmeet Kanwal, Peter Kot, Edward Inscho, Jennifer Rogers, Adam Mitchell, Milica Simpson, Lawrence Bellmore y Joseph Garman por sus revisiones críticas. Además, expresamos nuestro agradecimiento a Adriane Fugh-Berman, cuyos conocimientos y consejos nos ayudaron a alejar muchas potenciales pesadillas; a Amy Richards, por su buen humor constante y sus deseos de ayudar, y a nuestros colegas y compañeros por su amistad, compañerismo y apoyo durante el proyecto.

Un agradecimiento especial al entregado equipo de Elsevier, sobre todo a Marybeth Thiel y a Elyse O'Grady. También damos las gracias a Jim Perkins por su ingenioso trabajo en las nuevas ilustraciones de este volumen, que complementan dignamente los dibujos originales del maestro ilustrador, Frank Netter.

Por último, agradecemos el papel de nuestros estudiantes en este proyecto, por su ánimo y su entusiasmo por aprender, porque son la principal inspiración de nuestro trabajo.

Sobre los autores

SUSAN E. MULRONEY, PhD, es profesora e investigadora galardonada del Georgetown University Medical Center, donde es catedrática de Fisiología y Biofísica y directora del afamado Physiology Special Master. La Dra. Mulroney dirigió el curso Medical Human Physiology para estudiantes de medicina de primer año en la School of Medicine y ahora es directora del módulo Medical Gastrointestinal del currículo médico basado en los nuevos sistemas. También dirige el curso Medical Physiology del Georgetown Summer Medical Institute. La Dra. Mulroney imparte clases a estudiantes de medicina y licenciados sobre múltiples aspectos de la fisiología humana, como la fisiología renal, la gastrointestinal y la endocrina, y es reconocida por su experiencia en innovación curricular en formación médica. La Dra. Mulroney es una conocida investigadora en fisiología renal y endocrina, con numerosas publicaciones en estas áreas y ha dirigido el programa de doctorado en Fisiología durante doce años. También es coeditora de *RNA Binding Proteins: New Concepts in Gene Regulation*.

ADAM K. MYERS, PhD, es catedrático de Fisiología y Biofísica y rector adjunto de Graduate Education en el Georgetown University Medical Center. El Dr. Myers fue director del Special Master en Georgetown durante doce años y desarrolló y codirigió el programa M.S. en Complementary and Alternative Medicine. También fundó y dirige el Georgetown Summer Medical Institute. Ha ganado numerosos premios de docencia de estudiantes y profesorado de la Georgetown University School of Medicine, donde imparte numerosos cursos para médicos y licenciados sobre distintos aspectos de la fisiología humana. El Dr. Myers es reconocido por su amplia experiencia en el desarrollo y la administración de programas de formación. Su continua investigación en plaquetas y biología vascular ha dado lugar a numerosas publicaciones. También es autor del libro *Cursos Crash: Lo esencial en sistema respiratorio* y coeditor de *Alcohol and Heart Disease*.

Sobre los ilustradores

FRANK H. NETTER, MD, nació en 1906 en la ciudad de Nueva York. Estudió arte en la Art Student's League y la National Academy of Design antes de ingresar en la facultad de medicina de la New York University, donde se licenció en 1931. Durante sus años de estudiante, los esquemas de los apuntes del Dr. Netter atrajeron la atención del profesorado y de otros médicos, permitiéndole aumentar sus ingresos con la ilustración de artículos y libros de texto. Después de abrir una clínica quirúrgica en 1933 siguió dibujando como trabajo complementario, pero al final optó por dejar la cirugía y dedicarse al arte a tiempo completo. Después de servir en el Ejército de Estados Unidos durante la Segunda Guerra Mundial, el Dr. Netter empezó su larga colaboración con la empresa farmacéutica CIBA (ahora Novartis Pharmaceuticals). Esta unión de cuarenta y cinco años se tradujo en la producción de la extraordinaria colección de arte médico tan conocida en todo el mundo entre médicos y otros profesionales de la salud.

En 2005, Elsevier adquirió la Colección Netter y todas las publicaciones de Icon Learning Systems. Ahora más de 50 publicaciones cuentan con el arte del Dr. Netter en Elsevier (www.elsevier.es).

Las obras del Dr. Netter se encuentran entre los ejemplos más bellos del uso de las ilustraciones en la enseñanza de los conceptos médicos. La Colección Netter de ilustraciones médicas, en trece libros, que incluye la mayor parte de los más de 20.000 dibujos creados por el Dr. Netter, fue y sigue siendo una de las obras médicas publicadas más famosas. El Atlas de Anatomía Humana de Netter, publicado por primera vez en 1989, presenta los dibujos anatómicos de la Colección Netter. Ha sido traducido a 16 idiomas y es el atlas de anatomía que prefieren los estudiantes de medicina y de ciencias de la salud de todo el mundo.

Las ilustraciones de Netter son apreciadas no sólo por su calidad estética, sino, sobre todo, por su contenido intelectual. Como escribió el Dr. Netter en 1949, «la clarificación de un tema constituye el objetivo y la finalidad de la ilustración. No importa la belleza del dibujo, ni cuán delicada y sutil sea la representación del tema, ya que tendrá poco valor como ilustración médica si no sirve para esclarecer un determinado concepto médico». La manera de planificar y concebir, y el enfoque del Dr. Netter se plasman en los dibujos y es lo que los hace tan valiosos intelectualmente.

Frank H. Netter, MD, médico y artista, falleció en 1991.

Más información sobre el médico-artista cuyo trabajo ha inspirado la Colección Netter en: <http://www.netterimages.com/artist/netter.htm>.

CARLOS A.G. MACHADO, MD, fue elegido por Novartis para ser el sucesor del Dr. Netter. Sigue siendo el principal artista que colabora con la Colección Netter de ilustraciones médicas.

Ilustrador médico autodidacta, el cardiólogo Carlos Machado ha realizado meticulosas actualizaciones de algunas láminas originales del Dr. Netter y ha creado numerosos dibujos propios al estilo de Netter como extensión de la colección de Netter. La pericia fotorrealista del Dr. Machado y su gran comprensión de la relación médico-paciente dan forma a su brillante e inolvidable estilo visual. Su dedicación a la investigación de cada tema y materia que dibuja lo sitúa entre los principales ilustradores médicos activos de hoy en día.

Más información sobre su experiencia profesional y sus obras en <http://www.netterimages.com/artist/machado.htm>.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Sección 1: Fisiología celular, homeostasis de líquidos y transporte de membranas

1. La célula y la homeostasis de líquidos.	3
2. Transporte de membranas.	13
<i>Preguntas de revisión</i>	21

Sección 2: El sistema nervioso y el músculo

3. Fisiología del nervio y del músculo.	25
4. Organización y funciones generales del sistema nervioso.	49
5. Fisiología de los sentidos	59
6. Sistema motor somático	77
7. Sistema nervioso autónomo	87
<i>Preguntas de revisión</i>	93

Sección 3: Fisiología cardiovascular

8. Revisión del corazón y la circulación	97
9. Electrofisiología cardíaca.	101
10. Flujo, presión y resistencia	107
11. La bomba cardíaca	113
12. Circulación periférica	125
<i>Preguntas de revisión</i>	142

Sección 4: Fisiología respiratoria

13. Ventilación, perfusión pulmonar y difusión de gases	147
14. Mecánica de la respiración	163
15. Transporte de oxígeno, anhídrido carbónico y control de la respiración	179
<i>Preguntas de revisión</i>	192

Sección 5: Fisiología renal

16. Generalidades, filtración glomerular y aclaramiento renal	197
17. Procesos del transporte renal	209
18. Mecanismos de concentración y dilución de la orina	219
19. Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular	225
20. Regulación del equilibrio ácido-básico por los riñones	231
<i>Preguntas de revisión</i>	239

Sección 6: Fisiología gastrointestinal

21. Generalidades del tracto gastrointestinal	243
22. Motilidad a través del tracto gastrointestinal	253
23. Secreciones gastrointestinales	271
24. Función hepatobiliar	283
25. Digestión y absorción	291
<i>Preguntas de revisión</i>	301

Sección 7: Fisiología del sistema endocrino

26. Principios generales de endocrinología. Hormonas hipofisarias e hipotálamicas	307
27. Hormonas tiroideas	321
28. Hormonas suprarrenales	329
29. El páncreas endocrino	339
30. Hormonas reguladoras del calcio	347
31. Hormonas del sistema reproductor	355
<i>Preguntas de revisión</i>	367
<i>Respuestas</i>	371
<i>Índice alfabético</i>	377

Sección 1

FISIOLOGÍA CELULAR, HOMEOSTASIS DE LÍQUIDOS Y TRANSPORTE DE MEMBRANAS

La fisiología es el estudio de la forma en que funcionan los sistemas corporales, no sólo individualmente, sino también de forma conjunta, para mantener todo el organismo. La medicina es la aplicación de esos principios y su conocimiento nos informa del desarrollo de la enfermedad. Los términos regulación e integración aparecerán continuamente al estudiar las funciones de cada sistema. El campo de la fisiología está en constante expansión como consecuencia de esas interacciones progresivas. A medida que conocemos mejor los genes, las moléculas y las proteínas que regulan otros factores, nos damos cuenta de que la fisiología es una disciplina que no es, ni mucho menos, estática. Cada nuevo descubrimiento nos brinda una mayor perspectiva sobre cómo es capaz de existir un organismo con un nivel de complejidad tan difícil como es el nuestro, y sobre cómo podemos intervenir ante la fisiopatología. En este texto se exploran los elementos esenciales de cada sistema corporal sin pretender ser exhaustivos, más bien con el objetivo de lograr un conocimiento sólido de esos principios relacionados con la regulación e integración de los sistemas.

Capítulo 1 La célula y la homeostasis de líquidos

Capítulo 2 Transporte de membranas

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 1

La célula y la homeostasis de líquidos

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN CELULAR

Los organismos han evolucionado a partir de las células aisladas que flotaban en el caldo primordial (fig. 1-1). Una forma de comprender cómo se hizo posible la existencia de los organismos multicelulares sería pensar en cómo las células aisladas mantuvieron su medio líquido interior cuando se expusieron directamente al ambiente exterior con la membrana semipermeable como única barrera. Los nutrientes de ese «caldo» entraron en la célula, reduciendo sus gradientes de concentración a través de canales o poros y transportando los residuos hacia el exterior mediante exocitosis. En este sencillo sistema, si el entorno externo se modificaba (p. ej., si la salinidad aumentaba debido al exceso de calor y a la evaporación consecuente del agua del mar o si cambiaba la temperatura del agua), la célula se adaptaba o perecía. Para evolucionar hacia los organismos multicelulares, las células fueron desarrollando nuevas barreras que les permitieran regular mejor su medio intracelular frente al ambiente exterior.

En los organismos multicelulares, las células se diferencian desarrollando proteínas, sistemas metabólicos y productos intracelulares independientes. Las células con propiedades similares se reúnen y se convierten en tejidos, órganos y sistemas (células → tejidos → órganos → sistemas).

Hay varios tejidos que sirven para proporcionar soporte y permitir el movimiento (tejido muscular), iniciar y transmitir los impulsos eléctricos (tejido nervioso), segregar y absorber sustancias (tejido epitelial) y unirse con otras células (tejido conjuntivo). Esos tejidos se combinan y brindan el soporte a los órganos y sistemas que controlan otras células (sistemas nervioso y endocrino), aportan los nutrientes y permiten la excreción permanente de los residuos (sistemas respiratorio y gastrointestinal), hacen circular los nutrientes (sistema cardiovascular), filtran y controlan las necesidades de líquidos y electrolitos, y libran al cuerpo de los residuos (sistema renal), proporcionan el soporte estructural (sistema esquelético) y una barrera que proteja toda la estructura (sistema integumentario [piel]) (fig. 1-2).

MEMBRANA CELULAR

El cuerpo humano está formado por células eucariotas (con núcleo verdadero) que contienen varios orgánulos (mitocondrias, retículo endoplásmico liso y rugoso, aparato de Golgi, etc.) que cumplen funciones específicas. El núcleo y los orgánulos están rodeados por una **membrana plasmática** consistente en una bicapa lipídica formada principalmente por fosfolípidos, con cantidades variables de glucolípidos, colesterol y proteínas. La bicapa lipídica se sitúa con las colas hidrofóbicas de los ácidos grasos de los fosfolípidos orientados hacia la zona central de la membrana y los grupos hidrofílicos de las cabezas polares orientados hacia el espacio extra o intracelular. La fluidez de la membrana se mantiene en gran parte por la cantidad de ácidos grasos de cadena corta e insaturados que forman parte de los fosfolípidos. La incorporación del colesterol en la bicapa lipídica reduce su fluidez (fig. 1-3). La región hidrofóbica liposoluble interior convierte a la bicapa en una barrera eficaz frente a los líquidos (en ambos lados), permitiendo la permeabilidad sólo ante algunos solutos hidrofóbicos pequeños como el etanol, que puede difundir a través de los lípidos.

Para acoplar las distintas funciones celulares, las membranas son realmente **semipermeables**, por la gran cantidad de proteínas insertadas en la bicapa lipídica. Esas proteínas adoptan la forma de canales iónicos, receptores de ligandos, moléculas de adhesión y marcadores del reconocimiento celular. El transporte a través de la membrana conlleva mecanismos pasivos o activos y depende de la composición de la membrana, del gradiente de concentración del soluto y de la disponibilidad de las proteínas de transporte (v. cap. 2). Los procesos de transporte se alterarán si se altera la integridad de la membrana por un cambio en la fluidez, en la concentración o el grosor de las proteínas.

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS: TAMAÑO Y ELEMENTOS CONSTITUTIVOS

Compartimentos de líquidos y tamaño

El cuerpo de un adulto normal contiene aproximadamente un 60% de agua. En una persona de 70 kg, esta cantidad equivale a 42 l (fig. 1-4). El tamaño real de todos los compartimentos

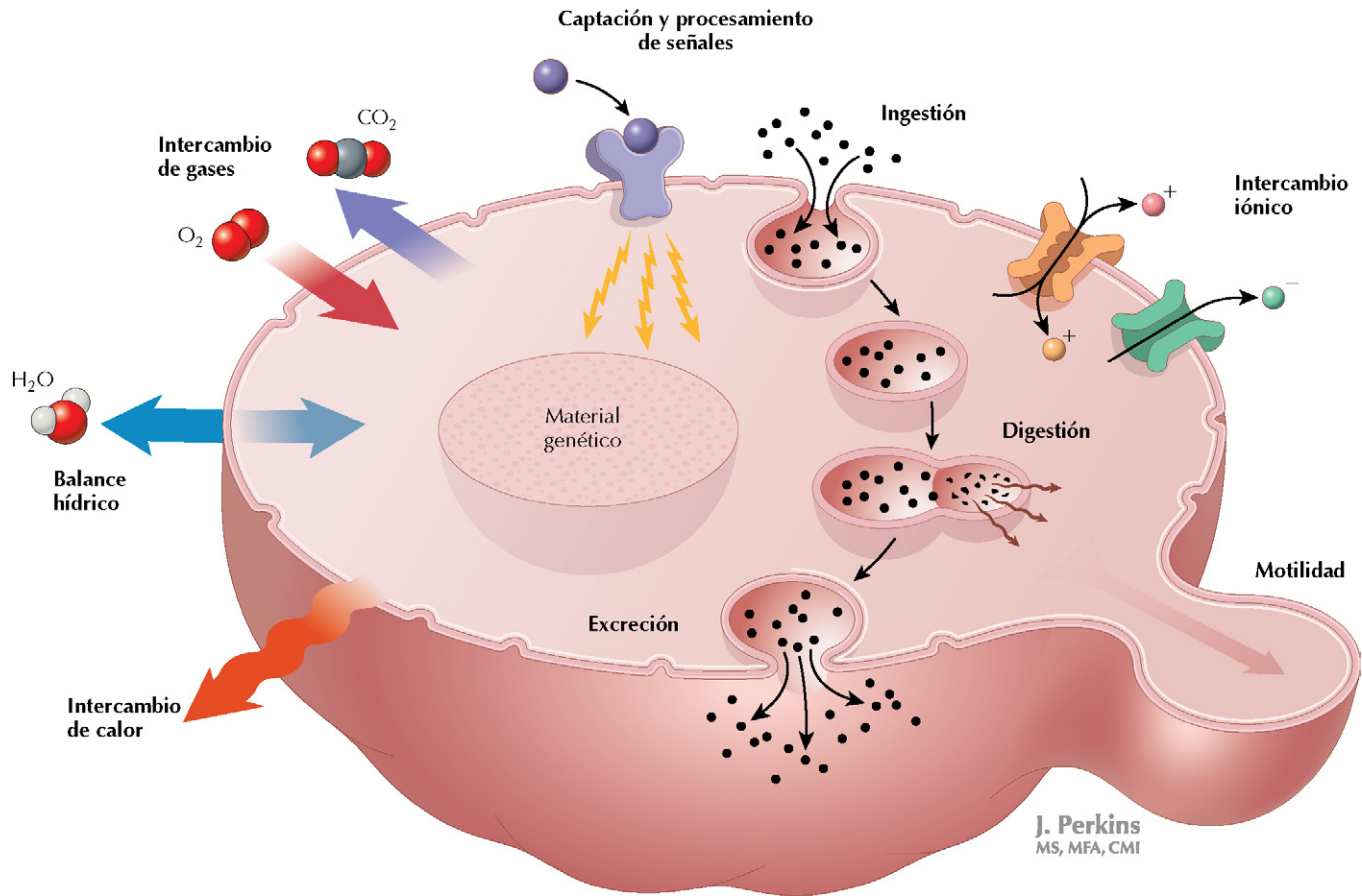


Figura 1-1 La célula en el caldo primitivo. Los primeros organismos unicelulares tenían que realizar todas sus funciones básicas y debían adaptarse a los cambios de su ambiente exterior próximo. La membrana celular semipermeable facilitaba procesos que aportaban los nutrientes a la célula mediante difusión, endocitosis y exocitosis y con proteínas transportadoras que mantenían la homeostasis.

líquidos del cuerpo depende de varios factores, como el tamaño y el índice de masa corporal. En el adulto normal de 70 kg:

- El **líquido intracelular (LIC)** constituye dos terceras partes del **agua corporal total** (28l) y el **líquido extracelular (LEC)** supone el otro tercio del agua corporal total (14l).
- El compartimento del **líquido extracelular** está compuesto por el *plasma* (sangre sin los glóbulos rojos) y el **líquido intersticial (LIS)**, que es el líquido que baña las células (fuera del sistema vascular) y que encontramos también en el hueso y el tejido conjuntivo. El plasma constituye una cuarta parte del LEC (3,5l) y el LIS constituye las otras tres cuartas partes (10,5l).

La cantidad de **agua corporal total (ACT)** varía con la edad y el tipo corporal general. El ACT de los lactantes en rápido crecimiento supone el 75% del peso corporal, un porcentaje que se reduce en los adultos de mayor edad. Además, influye la grasa corporal: los sujetos obesos tienen menos ACT que los sujetos de la misma edad no obesos y, en general, las mujeres tienen menos ACT que los hombres de la misma edad, un hecho especialmente relevante para calcular la poso-

logía de los fármacos. Como la solubilidad en la grasa varía con el tipo de fármaco, la concentración eficaz del fármaco variará en función del contenido de agua corporal (en relación con la grasa corporal) (fig. 1-5).

Compartimentos intracelular y extracelular

Los compartimentos intracelular y extracelular están separados por la membrana celular. Dentro del LEC, el plasma y el líquido intersticial están separados por el endotelio y la membrana basal de los capilares. El LIS rodea las células y está en estrecho contacto con las células y el plasma.

El LIC contiene unas concentraciones de solutos diferentes que las del LEC, principalmente debido a la acción de la bomba de Na^+ , que mantiene un LEC rico en Na^+ y un LIC rico en K^+ (fig. 1-6). El mantenimiento de las diferentes concentraciones de solutos también depende en gran medida de la permeabilidad selectiva de las membranas celulares que separan los espacios extracelular e intracelular. Los cationes y aniones de nuestro cuerpo se encuentran en equilibrio, siendo el número de cargas positivas de cada compartimento igual al número de cargas negativas (v. fig. 1-6). Como el flujo iónico que

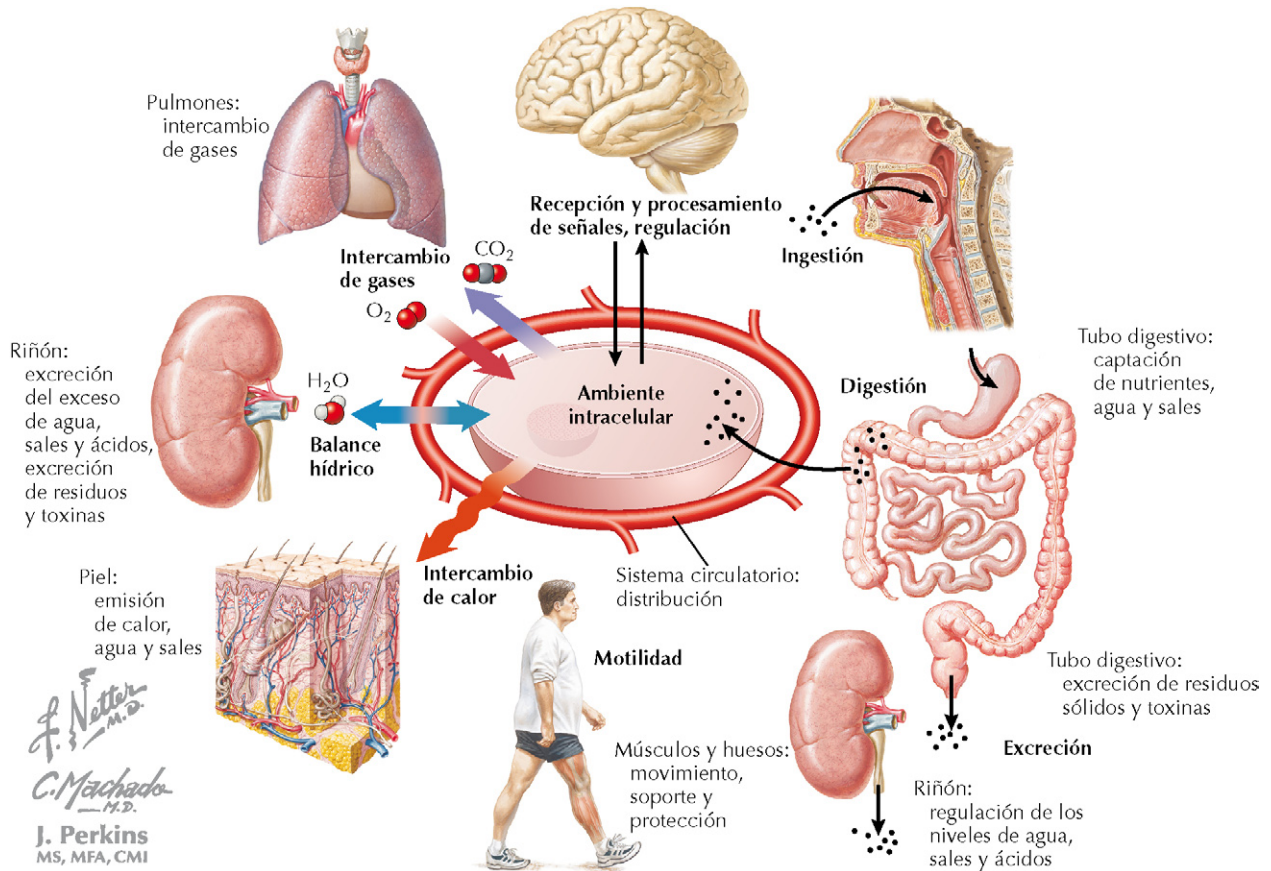


Figura 1-2 Amortiguación del ambiente exterior. En los organismos pluricelulares se reflejan los mecanismos básicos de homeostasis de los seres unicelulares, para ello se integran los órganos y sistemas especializados, para crear un ambiente estable para las células y permitir la especialización de sus funciones y la protección de los sistemas.

atraviesa la membrana responde a las cargas eléctricas y al gradiente de solutos, el entorno global está controlado por el mantenimiento de este **equilibrio electroquímico**.

La osmolaridad (concentración total de solutos) de los líquidos de nuestro cuerpo es de 290 mosm/l aproximadamente (normalmente se redondea a 300 mosm/l para facilitar los cálculos). Este valor se encuentra en todos los compartimentos de líquidos (fig. 1-6). Las bombas basolaterales de sodio ATPasa (en las membranas celulares) son esenciales para establecer y mantener los entornos intracelulares y extracelulares. El Na^+ intracelular se mantiene con una concentración baja (que dirige el transporte dependiente de Na^+ hacia el interior celular) comparado con el Na^+ alto del LEC. El Na^+ **extracelular** (y la pequeña cantidad de otros iones positivos) se equilibra con los aniones cloruro y bicarbonato, y las proteínas aniónicas. En su mayor parte, la concentración de solutos es similar entre el plasma y el LIS, con la excepción de las proteínas (representadas como A^-), que permanecen en el espacio vascular (en condiciones normales, no pueden pasar a través de las membranas capilares). La alta concentración de Na^+ en el LEC impulsa la entrada de Na^+ en las células, así como otros muchos procesos de transporte.

El principal catión intracelular es el *ion potasio*, que se equilibra con los fosfatos, las proteínas y pequeñas cantidades de otros aniones. Debido a la existencia de elevados gradientes de concentración para el sodio, el potasio y el cloruro, hay un movimiento pasivo de esos iones para reducir sus gradientes. La salida de potasio hacia el exterior de la célula a través de los canales específicos de K^+ es el factor clave que contribuye al potencial de membrana en reposo. Las distintas concentraciones de sodio, potasio y cloruro a través de la membrana celular son esenciales para la generación de los potenciales eléctricos (v. cap. 3).

ÓSMOSIS, FUERZAS DE STARLING Y HOMEOSTASIS DE LÍQUIDOS

Ósmosis

Las membranas son **selectivamente permeables (semipermeable)**, lo que significa que permiten que algunas moléculas, pero no todas, las atraviesen. Las membranas de los tejidos presentan una permeabilidad diferente para cada soluto en particular. Esta especificidad de los tejidos es fundamental

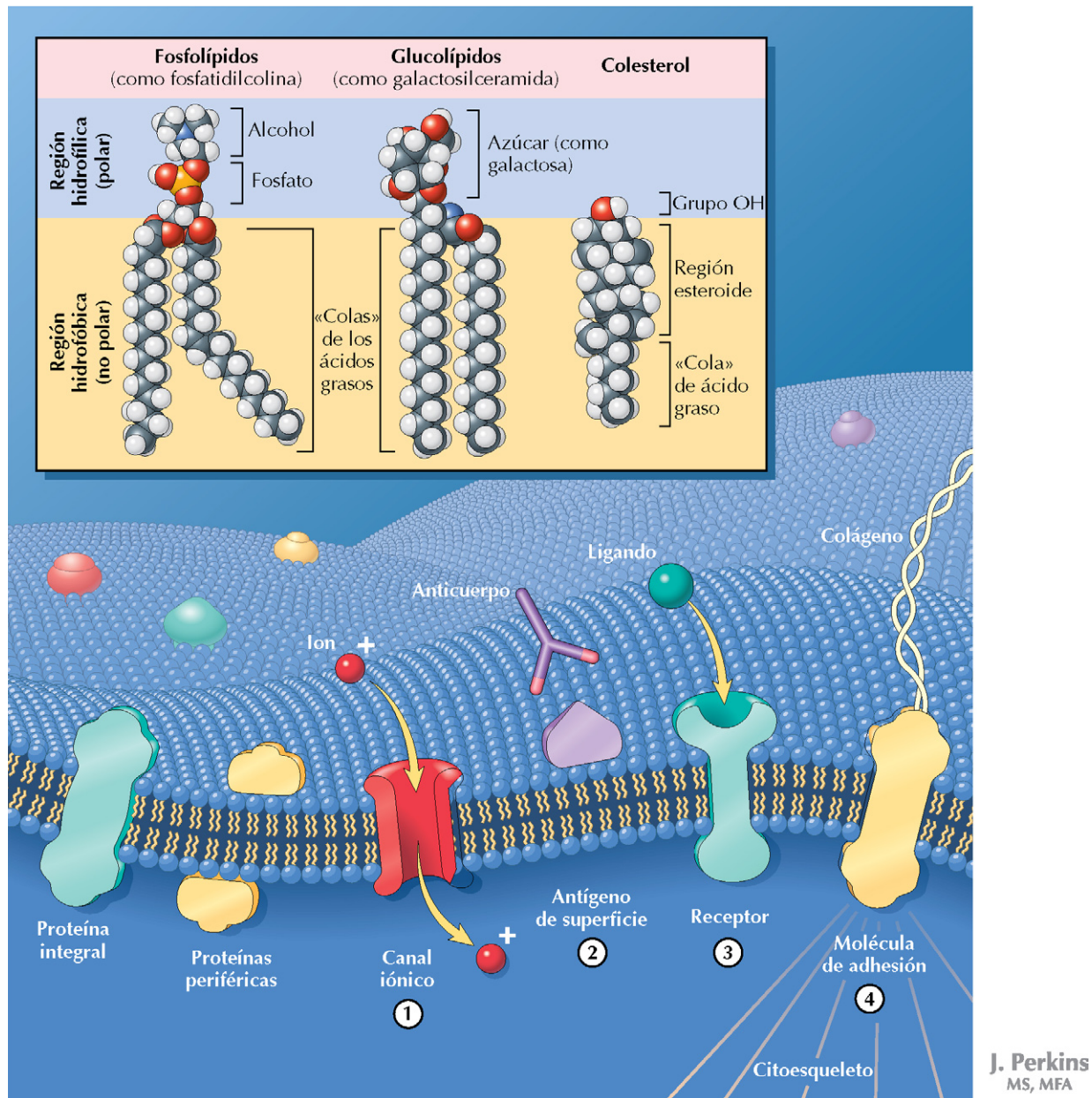


Figura 1-3 La membrana plasmática eucariota. La membrana plasmática es una bicapa lipídica con extremos hidrofóbicos orientados hacia el interior y extremos hidrofílicos orientados hacia el exterior. Los principales componentes de la membrana son fosfolípidos, glucolípidos y colesterol. Existe una amplia variedad de proteínas asociadas a la membrana, como son (1) los canales iónicos, (2) los antígenos de superficie, (3) los receptores y (4) las moléculas de adhesión.

para su funcionamiento, como se ve por la variación de la permeabilidad de los solutos celulares a través de la nefrona renal (v. caps. 17 y 18). Desde el lado de la membrana, hay algunos factores que se oponen o facilitan la salida del agua y los solutos de los compartimentos. Estos factores son:

- La concentración de cada soluto. Una concentración más alta de un soluto en un lado de la membrana favorecerá el movimiento de ese soluto hacia el otro lado, por difusión.
- La concentración global de los solutos. Una osmolaridad mayor en un lado proporciona una presión osmótica que «tira» del agua hacia ese espacio (difusión del agua).

- Concentración de proteínas. Como la membrana es impermeable a las proteínas, la concentración de éstas establece una presión osmótica que «tira» del agua hacia el espacio que tenga la concentración mayor.
- La presión hidrostática, que es la fuerza que «empuja» el agua fuera de un espacio, por ejemplo, desde los capilares al LIS (cuando la presión hidrostática capilar es mayor que la presión hidrostática en el LIS).

Si la membrana es permeable a un soluto, la **difusión** de ese soluto se producirá siguiendo el gradiente de concentración hacia el lado menor (v. cap. 2). No obstante, si la membrana no

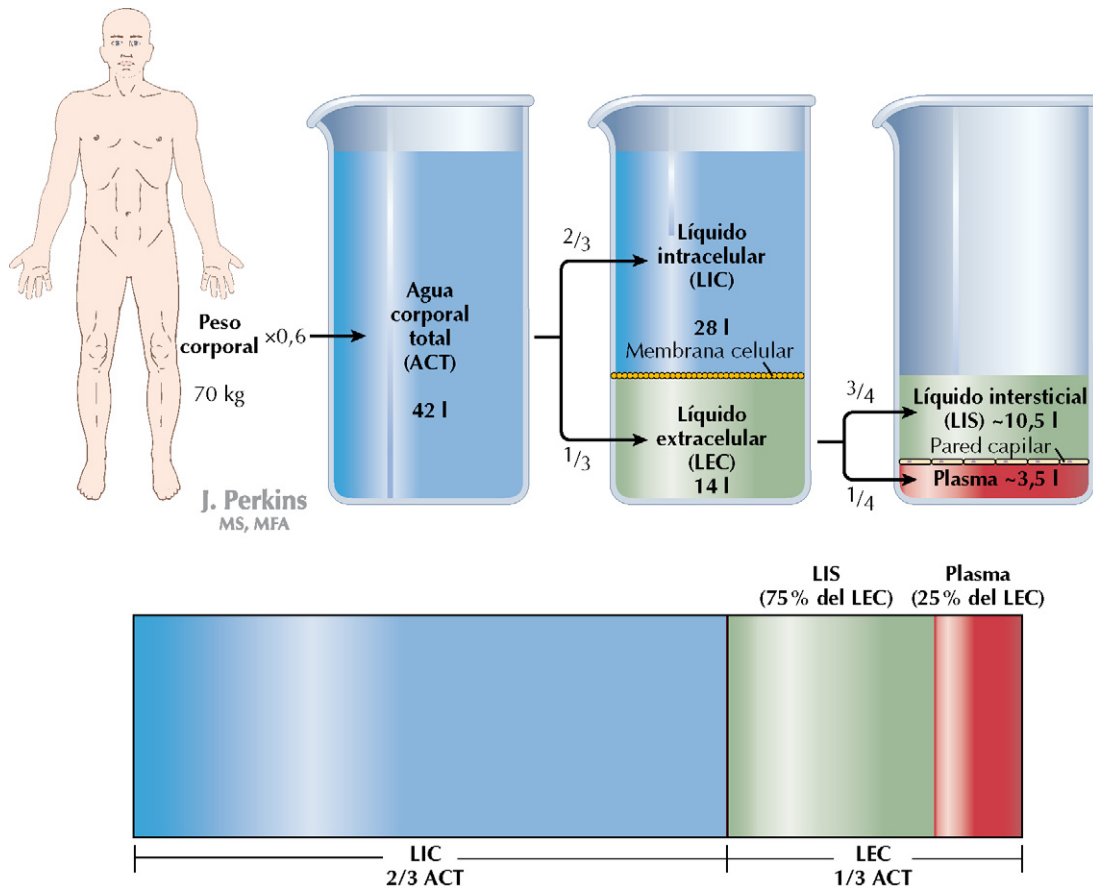


Figura 1-4 **Compartimentos líquidos corporales.** En condiciones normales, el volumen total de agua en el cuerpo humano (ACT) supone el 60% del peso corporal. Del ACT, la mayor parte (2/3) se encuentra en el líquido intracelular (LIC) y 1/3, en el líquido extracelular (LEC). El líquido extracelular está formado por el plasma y el líquido intersticial (LIS).

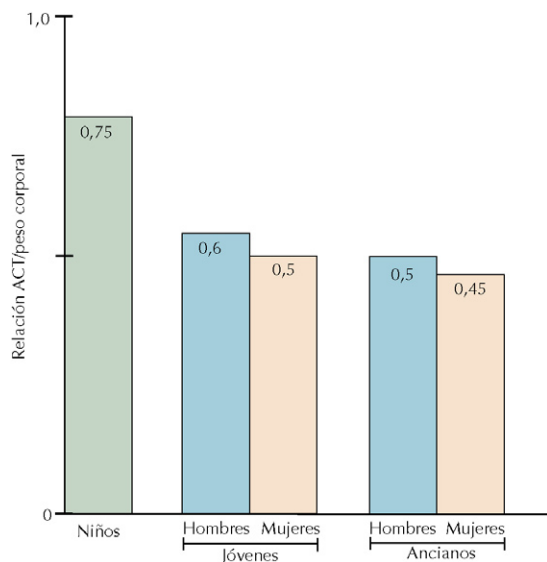


Figura 1-5 **Agua corporal total en función del peso corporal.** En condiciones normales, el agua corporal total depende principalmente de la cantidad de grasa corporal (y hay más agua corporal en porcentaje del peso en niños y mujeres, debido al efecto de los estrógenos en la mujer). El envejecimiento también disminuye la proporción debido a la disminución de la masa muscular.

es permeable al soluto, el disolvente (en este caso, el agua) será «atraído» a través de la membrana hacia el compartimento con la mayor concentración de solutos, hasta que la concentración alcance el equilibrio a ambos lados de la membrana. El movimiento de agua a través de la membrana por difusión se denomina **ósmosis** y la permeabilidad de la membrana determina si se produce por la difusión de solutos o por ósmosis (movimiento del agua). La concentración del soluto impermeable determinará cuánta agua se desplazará a través de la membrana para conseguir el **equilibrio osmolar** entre el LEC y el LIC.

La ósmosis tiene lugar cuando hay una **presión osmótica** equivalente a la presión hidrostática necesaria para evitar el movimiento del líquido a través de la membrana semipermeable por ósmosis. La idea se puede representar usando un tubo en forma de U con distintas concentraciones de soluto a un lado y otro de una **membrana semipermeable ideal** (en la que la membrana es permeable al agua, pero es impermeable al soluto) (fig. 1-7A).

Debido a la desigual concentración de soluto, el líquido se desplaza hacia el lado que presenta la mayor concentración de solutos (lado derecho del tubo) frente a la fuerza gravitacional

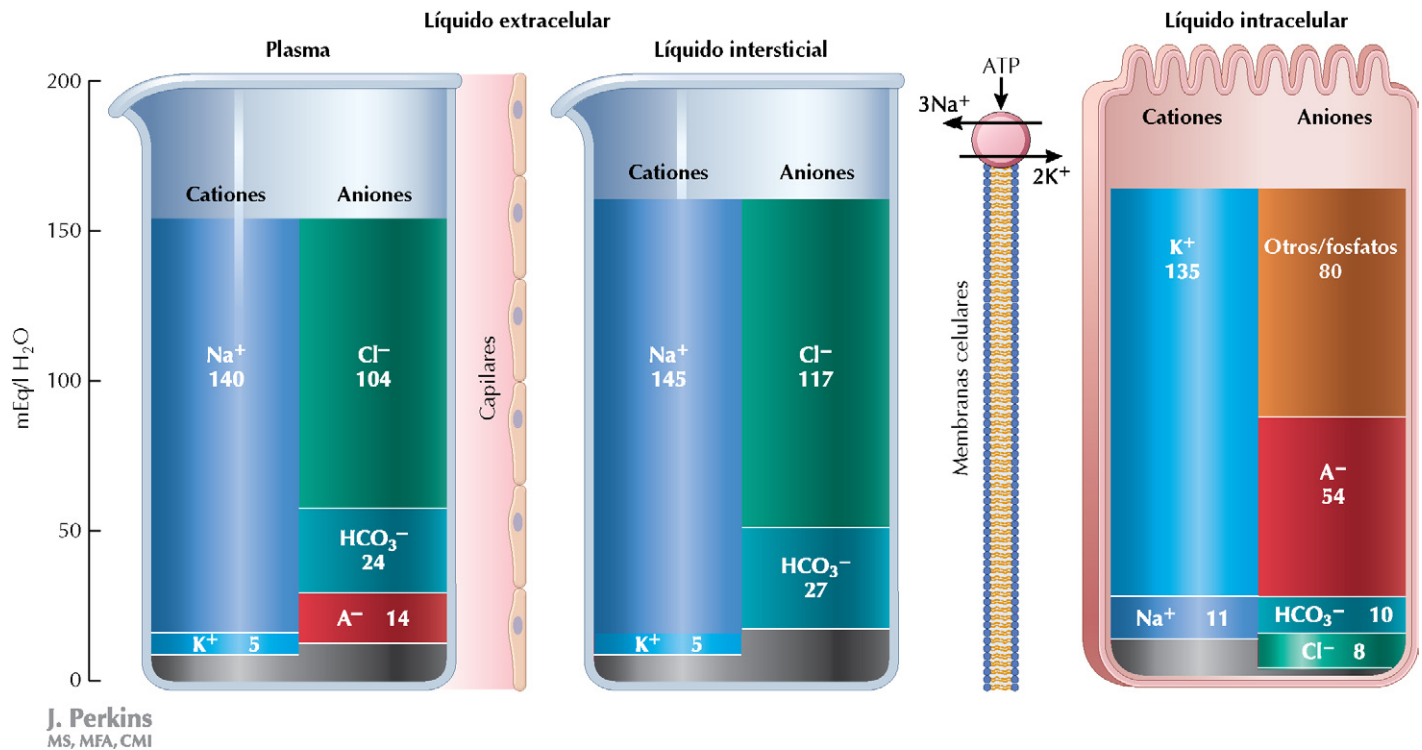


Figura 1-6 Concentración de electrolitos en el líquido intracelular y extracelular. El principal catión en el líquido extracelular (LEC) es el sodio y en el líquido intracelular (LIC), el potasio. Esta diferencia se mantiene por efecto de las Na^+/K^+ ATPasas basolaterales, que transportan tres moléculas de Na^+ hacia fuera de la célula en intercambio con las dos moléculas de K^+ que entran en la célula. En cada compartimento se mantiene el equilibrio de las cargas positivas y negativas, pero a base de iones diferentes. (Los valores son aproximados.)

(presión hidrostática) que se opone a ella, hasta que la **presión hidrostática** generada es igual a la **presión osmótica**. En el ejemplo, en equilibrio, la concentración del soluto es casi igual y el nivel de agua es desigual, y el desplazamiento del agua se debe a la presión osmótica (fig. 1-7B).

En el plasma, la presencia de proteínas también causa una **presión oncótica** importante que se opone a la presión hidrostática (filtración hacia el exterior del compartimento) y se considera la **presión osmótica efectiva del capilar**.

Fuerzas de Starling

Las presiones oncótica e hidrostática son partes fundamentales de las **fuerzas de Starling**. Las fuerzas de Starling son las presiones que controlan el movimiento de los líquidos a través de la pared capilar. El movimiento neto de agua saliendo de los capilares es la **filtración** y el movimiento neto hacia los capilares es la **absorción**. Como se ve en la figura 1-8, hay cuatro fuerzas que controlan el movimiento del líquido:

- HP_c : la **presión hidrostática capilar** favorece el movimiento de salida desde los capilares y depende de las presiones arterial y venosa (generadas por el corazón).
- π_c : la **presión oncótica capilar** se opone a la filtración hacia el exterior de los capilares y depende de la concen-

tración de proteínas en la sangre. El único agente oncótico eficaz en los capilares es la cantidad de proteínas, que normalmente no atraviesan la pared vascular.

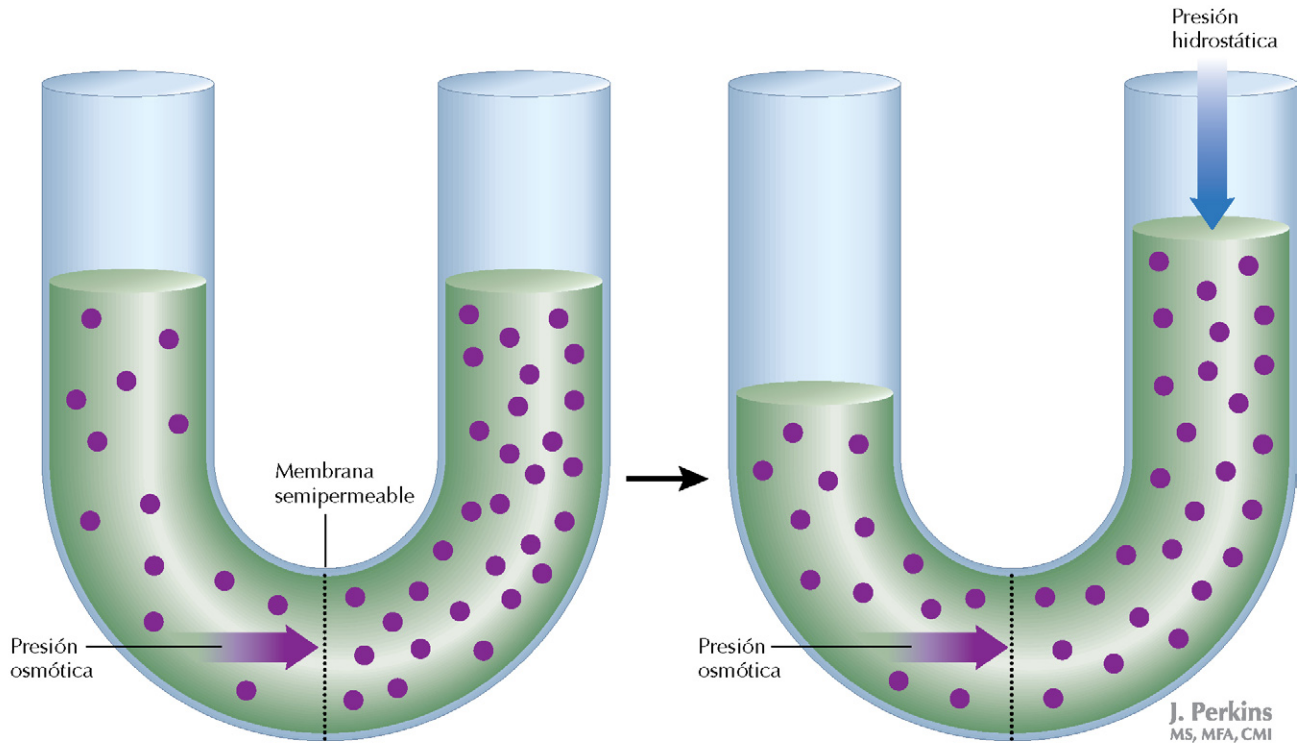
- P_i : la **presión hidrostática intersticial** se opone a la filtración de salida de los capilares, pero normalmente esta presión es baja.
- π_i : la **presión oncótica intersticial** favorece el movimiento saliendo de los capilares, pero en condiciones normales hay una pequeña pérdida de proteínas saliendo de los capilares y su valor es cercano a cero.

El movimiento del líquido a través de los lechos capilares puede diferir por los factores físicos relacionados con la pared capilar (p. ej., tamaño del poro o fenestraciones) y su permeabilidad en relación con las proteínas pero, en general, esos factores se consideran constantes en la mayoría de los tejidos.

La filtración neta se describe aplicando esas fuerzas en la **ecuación de Starling**:

$$\text{Filtración neta} = K_f [(\text{HP}_c - \text{P}_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

en la que la constante K_f se refiere a los factores físicos que afectan a la permeabilidad de la pared capilar y σ describe la permeabilidad de la membrana a las proteínas (en donde $0 < \sigma < 1$). Los capilares hepáticos (sinusoides) son muy



A. Estado inicial de presión osmótica sin oposición

B. Estado de equilibrio en el que la presión osmótica que queda se opone a una presión hidrostática, igual y de sentido opuesto

Figura 1-7 Ósmosis y presión osmótica. Cuando una membrana semipermeable separa dos compartimentos en un «tubo en V», el líquido se desplazará a través de la membrana hacia el lado de mayor concentración de solutos (A), hasta que se alcance un estado de casi equilibrio de solutos y la presión osmótica existente se oponga a la diferencia de presión hidrostática entre los dos lados del tubo (B). En los vasos sanguíneos, la presión hidrostática se genera por la gravedad y el bombeo del corazón y la presión osmótica se mide como la fuerza necesaria para oponerse a la presión hidrostática. La presión osmótica actúa intentando igualar las concentraciones de solutos a ambos lados de la membrana. La presión oncótica (π) es la presión osmótica producida por las proteínas que no pueden atravesar la membrana. En el plasma, la presión oncótica se considera la presión osmótica efectiva del capilar.

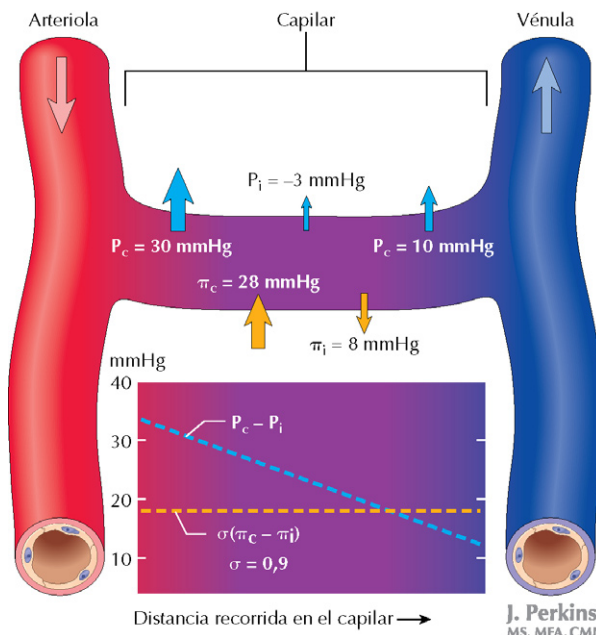


Figura 1-8 Fuerzas de Starling a través del capilar. Las fuerzas de Starling (presión hidrostática y presión oncótica) permiten el máximo flujo de líquidos y nutrientes a través de la pared capilar. La permeabilidad de las proteínas en las membranas de la pared capilar es muy baja en la mayoría de los tejidos, como se comprueba por el coeficiente de reflexión de las proteínas (σ) cercano a la unidad. En el cuadro puede verse cómo tiene lugar la difusión hacia los tejidos a medida que el líquido avanza por el capilar. Las fuerzas de Starling se van modificando y las fuerzas que favorecen la filtración neta (especialmente, P_c [HP_c, la presión hidrostática capilar]) disminuyen (línea de puntos azul).

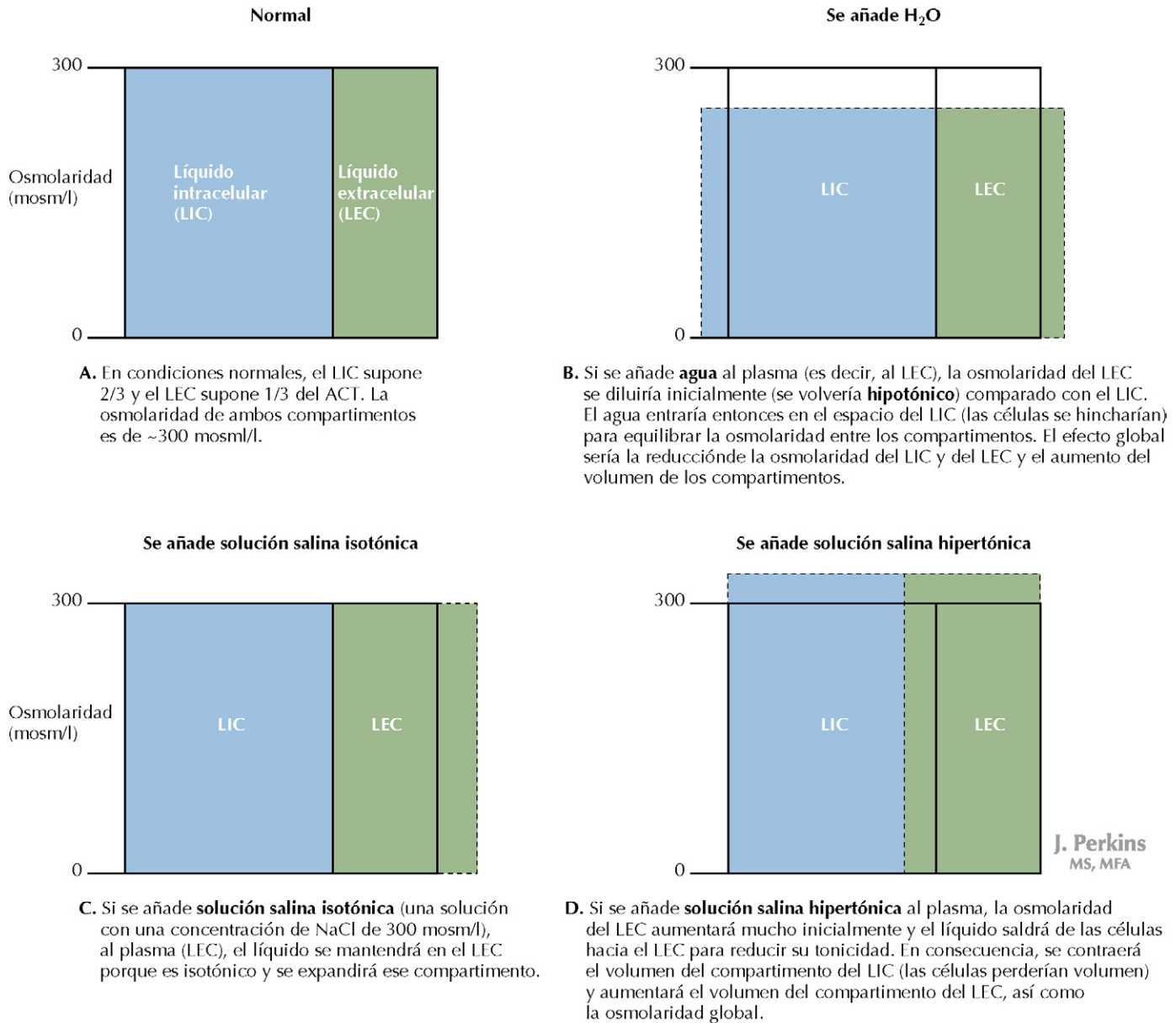


Figura 1-9 Efecto de la adición de solutos al líquido extracelular sobre el volumen del compartimento. Si no existieran mecanismos compensadores que detectaran y regularan el volumen plasmático y la osmolaridad, la adición de agua y soluciones hipertónicas tendría un profundo efecto en el volumen y la tonicidad del LIC. En A se muestra el tamaño de los compartimentos del líquido intracelular (LIC) y del líquido extracelular (LEC) en condiciones osmolares normales (300 mosm/l). En B a D se muestra el efecto del cambio de tonicidad (la osmolaridad en relación con el plasma) del líquido extracelular en las células. B. La adición de agua pura al LEC aumentará el volumen tanto LEC como LIC y reducirá la osmolaridad global. C. La adición de solución salina (NaCl) isotónica (con la misma osmolaridad que el plasma) al LEC aumentará solamente el tamaño del compartimento del LEC, ya que el NaCl aporta electrolitos principalmente al LEC. D. La adición de NaCl puro aumentará la osmolaridad global de ambos compartimentos hasta un nuevo nivel. El LIC perderá volumen, ya que el agua sale hacia el LEC, el lado de mayor concentración osmolar, y el volumen del LEC se expandirá con el líquido del LIC.

permeables a las proteínas y $\sigma=0$. Por tanto, el movimiento general en los sinusoides hepáticos está controlado por la presión hidrostática. Por el contrario, los capilares de la mayoría de los tejidos tienen una baja permeabilidad a las proteínas y $\sigma \sim 1$, por tanto, es fácil pensar que la ecuación

de Starling resume las presiones que dirigen la filtración menos las que favorecen la absorción:

$$(\text{Filtración}) - (\text{Absorción})$$

$$\text{Filtración neta} = K_f [(HP_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)]$$



Los efectos de las fuerzas de Starling en el movimiento de líquidos pueden comprobarse al estudiar los cambios en el volumen de los líquidos cuando se modifican otros factores físicos. Una persona muy deshidratada tendrá un menor volumen de sangre, lo que podría bajar su presión arterial (es decir, HP_c) y aumentar la π_c . Si analizamos ahora la ecuación de Starling, esos cambios reducirán la fuerza de filtración y aumentarán la de absorción, provocando el descenso global de la filtración neta. De esta forma, el líquido se mantendrá en el espacio vascular.

Las fuerzas de Starling también se afectan cuando se modifican los atributos físicos de la membrana: K_f se modifica si la membrana capilar sufre daños, por ejemplo, por toxinas o enfermedades. Si los espacios entre las células endoteliales o las fenestraciones se expanden (como se ve en los glomerulos renales enfermos), las proteínas plasmáticas pueden pasar al espacio intersticial y alterar las fuerzas de Starling al aumentar la π_i : en los capilares periféricos, se produce **edema**. La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la cirrosis y la sepsis también modifican las fuerzas de Starling.

Si bien K_f es una «constante», es diferente en los capilares sistémicos, cerebrales y glomerulares renales, siendo su valor más bajo en los capilares cerebrales (limitando la filtración) y más alto en los capilares glomerulares (favoreciéndola) comparado con los capilares sistémicos. En consecuencia, la filtración

estará determinada por la diferencia en la presión hidrostática entre el capilar y el intersticio menos la diferencia entre el capilar y la presión oncótica intersticial (corregido en función del coeficiente de reflexión de proteínas). En condiciones normales, las fuerzas más variables son la HP_c y la π_c , ya que son las que reflejan los cambios del volumen plasmático.

Homeostasis

El fisiólogo francés Claude Bernard fue el primero en proponer el concepto de que mantener un ambiente interno constante (o *milieu intérieur*) era esencial para una buena salud. En los organismos multicelulares es fundamental mantener el equilibrio entre los medios interno y externo y la capacidad de mantener la función interna constante durante los cambios del ambiente externo se denomina **homeostasis**. Para ello, se utiliza una regulación que integra todo el ambiente interno formado por múltiples órganos y sistemas (v. fig. 1-2).

En las células, la homeostasis es posible debido a la existencia de las membranas semipermeables expansibles, que pueden acomodarse a los pequeños cambios de osmolaridad mediante la ósmosis. Pero para que la función celular sea la adecuada, el líquido intracelular y, por tanto, la osmolaridad, deben mantenerse bajo un estricto control.

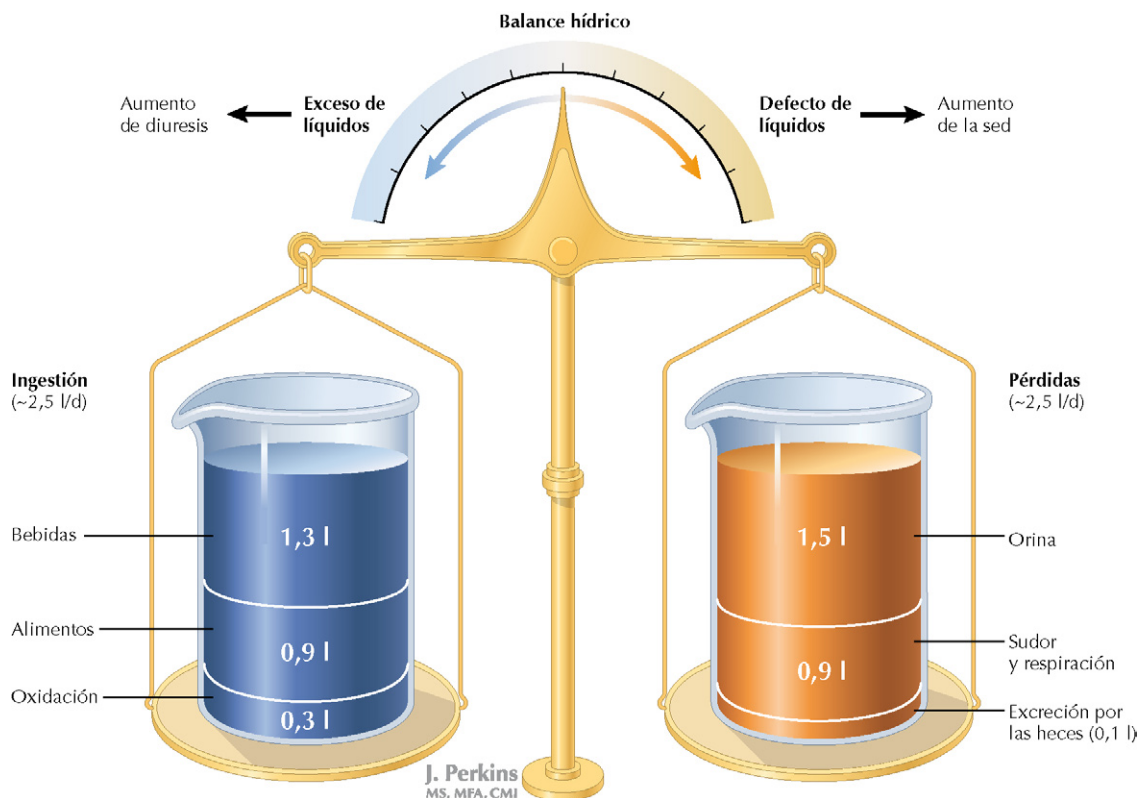


Figura 1-10 Balance neto de líquidos. Para mantener el balance hídrico, es necesario que el aporte de líquidos sea igual a su pérdida. Si la ingesta (de alimentos y bebidas) es mayor que la eliminación (orina, líquidos en las heces y pérdidas imperceptibles), el organismo se encontrará en un equilibrio positivo y el volumen de orina aumentará para eliminar el exceso de líquidos. El balance negativo de líquidos ocurre cuando la ingesta es menor que la pérdida. En este caso, la respuesta integrada del organismo aumentará la sed y reducirá las pérdidas de líquidos sensibles, hasta que se restablezca la homeostasis.

El plasma forma una interfase entre el medio interno y externo. Así que mantener la osmolaridad del plasma es fundamental para la homeostasis celular y, en consecuencia, son muchos los sistemas implicados. Tanto la **sed** como la **necesidad de ingerir sal** son respuestas conductuales que se estimulan por la deshidratación o la pérdida de sangre y actúan para estimular las conductas específicas de la ingesta (beber o comer alimentos salados, lo que también inducirá a beber) que aumentarán la entrada de líquidos y sales en el sistema. Minuto a minuto, los sistemas endocrino y nervioso simpático actúan regulando la cantidad de sodio y agua que retienen los riñones, controlando en consecuencia la osmolaridad del plasma (fig. 1-9). Normalmente, los cambios en la osmolaridad del plasma están bien controlados y la homeostasis se mantiene como consecuencia de la actuación de los osmorreceptores hipotalámicos y de los riñones (que detectan la composición de los líquidos), los barorreceptores carotídeos y aórticos (que detectan la presión), la liberación de hormonas como respuesta a los cambios de presión y

osmolaridad, y por las acciones del riñón en la regulación de la reabsorción de sodio y agua. Este control integrado es fundamental para mantener la homeostasis de líquidos. El control de líquidos y electrolitos en el riñón se comenta en la sección 5.

La ingesta y la eliminación de líquidos debe ser un proceso equilibrado (fig. 1-10). Si la ingesta de agua (a través de alimentos y líquidos) es mayor que la eliminación (orina y pérdidas insensibles por sudor, respiración y heces), el organismo recibe un excedente de líquidos que disminuirá la osmolaridad del plasma y que será excretado por los riñones (v. sección 5). Por el contrario, si la ingesta es menor que la eliminación, el organismo tendrá una falta de líquido y aumentará la osmolaridad del plasma. En esta situación, se activará el mecanismo de la sed y los riñones conservarán el líquido, produciendo menos orina. Este concepto de equilibrio se amplía en las siguientes secciones, en las que se comenta con mayor detalle la homeostasis de líquidos y electrolitos.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Medida del volumen de los compartimentos líquidos

Para determinar el volumen de líquidos de los distintos compartimentos corporales se usa el método de dilución del indicador. Para ello, se usan indicadores específicos de cada compartimento. Se introduce una cantidad conocida de la sustancia marcadora en el torrente sanguíneo del sujeto y se deja que difunda. Después, se obtiene una muestra de plasma y se determina la cantidad de indicador. El volumen del compartimento se calcula aplicando la fórmula:

$$\text{Volumen (en litros)} = \frac{\text{cantidad del indicador inyectada (mg)}}{\text{concentración final del indicador (ml/l)}}$$

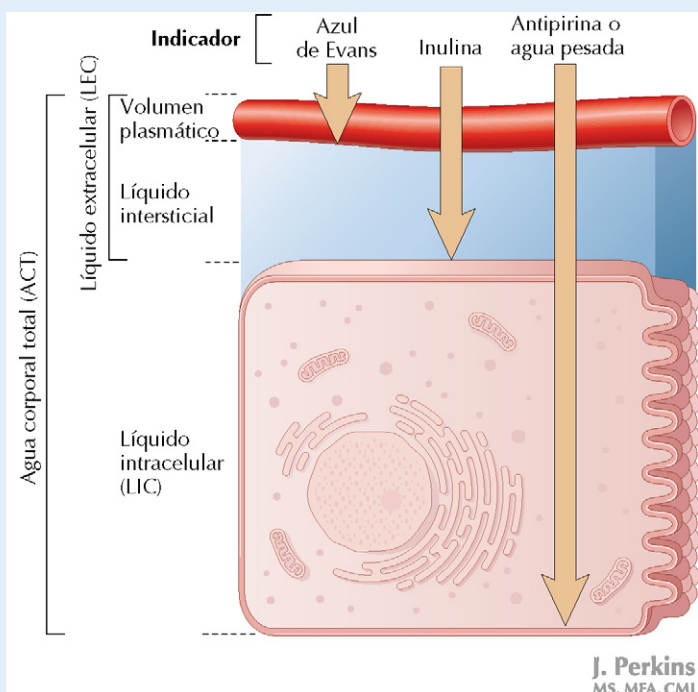
Compartimento	Indicador
ACT	Antipirina o agua pesada, ya que ambas sustancias se difunden en <i>todos</i> los compartimentos.
LEC	Inulina, que difundirá a través del plasma y el LIS. La inulina es un azúcar grande (PM: 500) que no puede atravesar las membranas celulares y no se metaboliza.
Volumen plasmático	Azul de Evans, que se une a las proteínas plasmáticas. El volumen total de sangre está formado por el plasma y los eritrocitos y el hematocrito es el porcentaje de eritrocitos en la sangre total. El hematocrito es de ~0,42 (42% de eritrocitos) en hombres adultos normales y de ~0,38 en mujeres.

Por extrapolación, se pueden determinar los demás compartimentos:

$$\begin{aligned}\text{Como ACT} &= \text{LEC} + \text{LIC} \\ \text{LIC} &= \text{ACT} - \text{LEC} \\ \text{LIS} &= (\text{LEC} - \text{volumen plasmático})\end{aligned}$$

Como el volumen de sangre = volumen plasmático + volumen de eritrocitos (v. más arriba), se puede calcular por la fórmula:

$$\text{Volumen de sangre} = (\text{volumen plasmático} \div [1 - \text{hematocrito}])$$



J. Perkins
MS, MFA, CMI

Sustancias utilizadas para determinar el tamaño de los compartimentos de líquidos

CAPÍTULO 2

Transporte de membranas

TRANSPORTE CELULAR: MECANISMOS PASIVOS Y ACTIVOS

Los iones y los solutos se desplazan a través de varios tipos diferentes de proteínas transportadoras y canales que permiten el movimiento de solutos a través de la membrana plasmática de varias formas. Los transportadores y canales son:

- **Canales iónicos y poros:** permiten la difusión de solutos entre compartimentos.
- **Uniportadores:** son proteínas para el transporte de membrana que reconocen moléculas concretas, como la fructosa.
- **Simportadores:** transportan un catión (o cationes) siguiendo el gradiente de concentración hacia el lado menor, junto a otra molécula (otro ion o un azúcar, un aminoácido o un oligopéptido).
- **Antiportadores:** transportan un ion siguiendo el gradiente de concentración hacia el lado menor, mientras que otra sustancia es transportada en la dirección contraria. Este tipo de transporte se asocia a menudo a un transporte de Na^+ o puede depender de los gradientes de otros iones, como es el caso del intercambiador de $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

Los transportadores (o proteínas transportadoras) pueden o no ser dependientes de energía. El movimiento a través de los canales y los uniportadores sigue el gradiente de concentración de la molécula o el gradiente electroquímico establecido por el movimiento de otros iones, pero la mayor parte del movimiento en las células no excitables tiene lugar con un cierto gasto de energía, ya sea un transporte activo primario o secundario.

Transporte pasivo

Con independencia del tipo de transportador o canal implicado, si no hay gasto energético en el proceso de transporte se considera un **transporte pasivo**. El transporte pasivo puede tener lugar mediante **difusión simple** o **difusión facilitada**.

Difusión simple

Si la sustancia es liposoluble (una propiedad de los gases, algunas hormonas y el colesterol), se mueve siguiendo el gradiente de concentración a través de la membrana celular hacia

el lado de menor concentración por **difusión simple** (fig. 2-1). Este movimiento se describe siguiendo la **ley de Fick**.

Ley de Fick

$$J_i = D_i \times A \left(\frac{1}{X} \right) \times (C_1 - C_2)$$

Donde:

- J_i representa el flujo neto.
- D_i es el coeficiente de difusión.
- A es el área.
- X es la distancia a través de la membrana.
- $(C_1 - C_2)$ es la diferencia de concentración a través de la membrana.

En consecuencia, la difusión pasiva de una molécula a través de la membrana será directamente proporcional a la superficie de la membrana y a la diferencia de concentración de la molécula, e inversamente proporcional al grosor de la membrana.

Difusión facilitada

La **difusión facilitada** puede tener lugar a través de **canales activados** o proteínas transportadoras en la membrana. Los canales activados son poros que tienen «puertas» que pueden abrirse o cerrarse en respuesta a los elementos externos, regulando el flujo del soluto (fig. 2-2A). Como ejemplos, podemos citar los canales de Ca^{2+} , K^+ y Na^+ . Este tipo de transporte de entrada y salida de la célula es fundamental para la mayoría de los potenciales de membrana, excepto el potencial en reposo (v. cap. 3). Cuando la difusión facilitada de una sustancia implica la participación de una proteína transportadora, la unión de la sustancia al transportador provoca un cambio de conformación en la proteína y la translocación de la sustancia hacia el otro lado de la membrana.

La difusión simple y la difusión facilitada no requieren gasto de energía, pero dependen del tamaño y composición de la membrana y del gradiente de concentración del soluto. Las principales diferencias entre ambos tipos de difusión son las siguientes:

- **Difusión simple:** se produce con una velocidad lineal para cualquier valor de concentración proporcional al

gradiente de concentración (a medida que el gradiente de concentración aumenta, aumentará la velocidad de difusión desde el compartimento de concentración elevada hacia el de concentración baja).

- **Difusión facilitada:** está sujeta a una máxima velocidad de transporte ($V_{\text{máx}}$). La velocidad de difusión facilitada es mayor que la de difusión pasiva con concentraciones de soluto más bajas. No obstante, con concentraciones

de soluto más altas la velocidad del transporte facilitado alcanza su $V_{\text{máx}}$ (el transportador está saturado), mientras que la velocidad de difusión pasiva no está limitada por el transportador. Otra característica de la difusión facilitada es que la $V_{\text{máx}}$ puede aumentar añadiendo proteínas de transporte a la membrana. Se trata de una función clave en la regulación del proceso de transporte.

Transporte activo

Transporte activo primario

El **transporte activo primario (TA primario)** implica el gasto directo de energía en forma de **trifosfato de adenosina (ATP)** para transportar un ion hacia dentro o fuera de la célula (fig. 2-3). Aunque los elementos representados en la figura 2-3 son importantes en muchas células, el más ubicuo es la *bomba de Na^+* (Na^+/K^+ ATPasa). La bomba de Na^+ utiliza el ATP para sacar el Na^+ fuera de las células e introducir el K^+ , con lo que se establecen los ambientes iónicos intracelulares y extracelulares esenciales (fig. 2-4). Como son tres las moléculas de Na^+ que se transportan hacia fuera de la célula que se intercambian por dos moléculas de K^+ que se transportan hacia el interior, se establece un gradiente eléctrico (ligeramente negativo dentro de la célula), además de los efectos de la difusión iónica debida a los gradientes de concentración (como se comenta en el cap. 3). La capacidad de la bomba de Na^+ de mantener el medio interno y externo de Na^+ y K^+ en la célula es esencial para la funcionalidad celular. Si la bomba de Na^+ se bloquea (p. ej., por el fármaco digoxina), el Na^+ y el K^+ se equilibrarían entre el interior y el exterior de la célula, afectando al transporte de membrana y a los potenciales eléctricos (v. cap. 3).

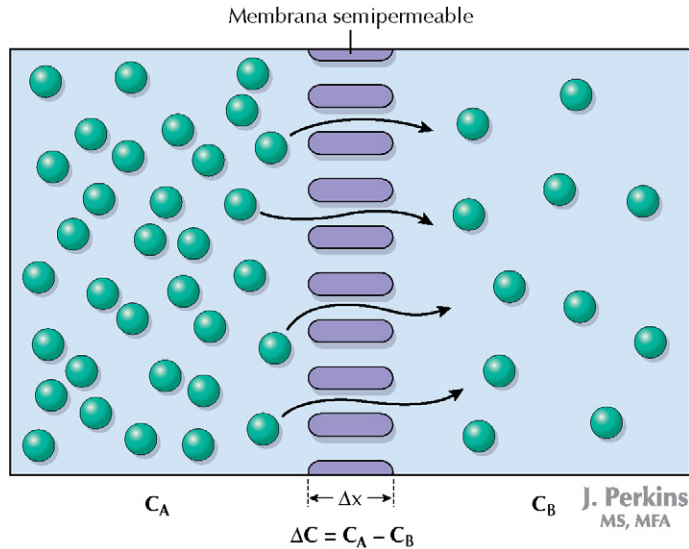


Figura 2-1 Difusión a través de la membrana semipermeable. Si la membrana es permeable a un soluto, la difusión tiene lugar siguiendo el gradiente de concentración del soluto, hacia el lado de menor concentración. La velocidad de difusión depende del gradiente del soluto (ΔC) y de la distancia que tiene que atravesar en la membrana (Δx).

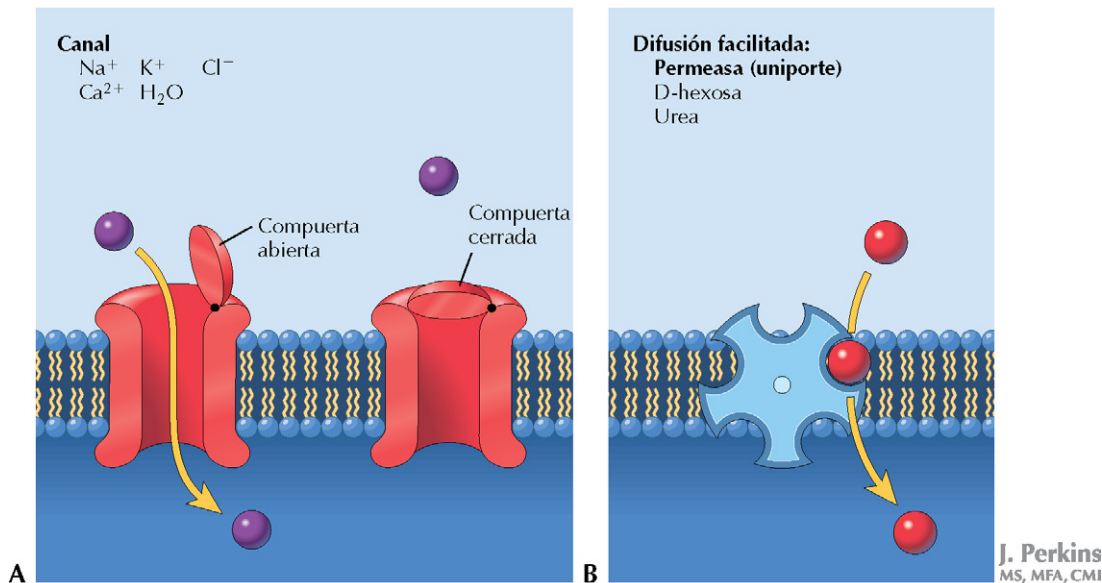


Figura 2-2 Transporte pasivo de membrana. El transporte pasivo de sustancias a través de la membrana tiene lugar utilizando canales o proteínas de transporte específicos. Los canales (A) se pueden abrir o cerrar, dependiendo de la posición de la «compuerta». El cambio de conformación para abrir y cerrar las compuertas se puede estimular mediante la unión del ligando o de cambios en el voltaje. Las proteínas de transporte específicas (B) se unen a las sustancias, sufren un cambio de conformación y liberan la sustancia al otro lado de la membrana.

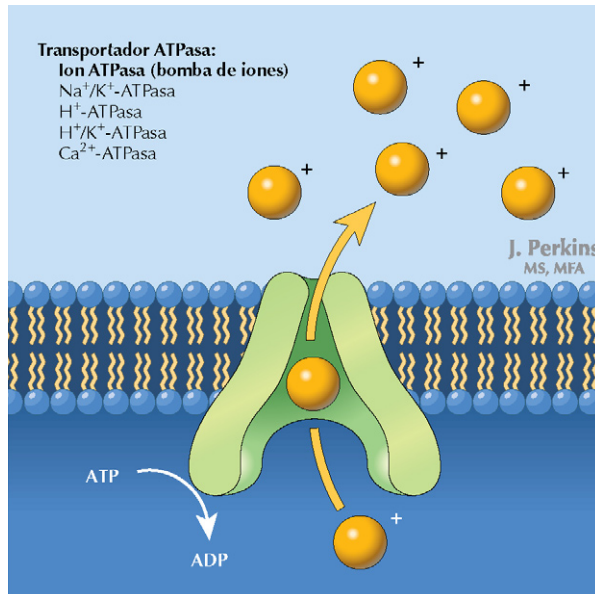


Figura 2-3 Transporte activo primario. Las proteínas implicadas en el transporte activo primario requieren energía en forma de ATP para transportar las sustancias contra sus gradientes de concentración.



La ouabaina es un glucósido cardíaco que se extrae de la raíz de *Strophanthus gratus*. Se ha utilizado durante muchos años y actualmente ha caído en desuso a favor de la digoxina, que es el digitálico de mayor utilización en la actualidad (obtenido a partir de *D. lanata*). Se trata de una sustancia que bloquea de forma irreversible la bomba Na^+/K^+ ATPasa, con lo que permite alcanzar el equilibrio entre el sodio y el potasio a través de la membrana, interrumpiendo los transportes dependientes de Na^+ y despolarizando el potencial de membrana en reposo. La digoxina se usa en dosis bajas para corregir las arritmias cardíacas y en la insuficiencia cardíaca congestiva. La dosis eficaz de la digoxina es cercana a su dosis letal y el exceso ocasiona varios efectos que llevan a la muerte. Por tanto, su uso debe ser estrechamente vigilado.

Transporte activo secundario

Muchas sustancias se transportan hacia dentro o fuera de la célula mediante un **transporte activo secundario** (TA secundario o **cotransporte**) con Na^+ . El gradiente de concentración del Na^+ se mantiene por acción de la bomba Na^+/K^+ activa, que provoca la difusión de Na^+ hacia el interior siguiendo su gradiente de concentración mediante un simportador o antiportador específico (como ya se ha comentado), permitiendo el transporte simultáneo de otra molécula entrando o saliendo de la célula (v. fig. 2-4). La porción *activa* de este proceso es el transporte original de Na^+ frente a su gradiente por la bomba de Na^+/K^+ . Los pasos posteriores son *secundarios*. Un ejemplo típico de este TA secundario simporte es el transporte de Na^+ -glucosa y Na^+ -galactosa a través del epitelio intestinal. Un ejemplo de antiporte es el intercambio de Na^+/H^+ que tiene lugar en muchas células, por ejemplo renales o intestinales, en el cual el Na^+ entra en las células siguiendo su gradiente de concentración a través de un antiportador mientras que el H^+ abandona las células. La bomba de Na^+ también da lugar a un *movimiento pasivo* de los

iones a través de los canales: Na^+ (siguiendo el gradiente de concentración hacia el lado menor), Cl^- (siguiendo el Na^+ para mantener la electroneutralidad) y H_2O (siguiendo el gradiente de presión osmótica) (v. fig. 2-4C).

CANALES IÓNICOS

El movimiento de los iones se produce a través de los canales, además de los procesos mediados por transportadores de membrana. Los **canales iónicos** muestran una elevada selectividad y permiten que los iones pasen siguiendo su gradiente hacia el lado de menor concentración (p. ej., Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+}) (v. fig. 2-2A). La selectividad depende del tamaño del ion, y también de su carga. Los canales activados se pueden abrir o cerrar en respuesta a diferentes estímulos. Por ejemplo, los estímulos que regulan el flujo de iones son: el sonido, la luz, el estiramiento mecánico, las sustancias químicas y los cambios de voltaje, ya que controlan los sistemas de activación de los canales iónicos.

Los tipos de canales son los siguientes:

- Los **canales activados por ligando** se abren por la unión de un ligando específico al canal, como la acetilcolina (ACh). La unión del ligando a su receptor hace que el canal se abra, permitiendo el movimiento de iones. Se trata de canales tetraméricos o pentaméricos (con cuatro o cinco subunidades de proteínas).
- Los **canales activados por voltaje** se abren en respuesta al cambio de voltaje de la membrana. Esos canales son específicos del ion y están formados por varias subunidades, con dominios transmembrana que forman una vía para el flujo de iones a través de la membrana.
- Los **canales de las uniones intercelulares** (también denominados hemicanales) se forman entre dos células adyacentes y se abren para permitir el paso de iones y pequeñas moléculas entre las células. Los hemicanales son normalmente hexaméricos (seis subunidades o conexinas).

Transporte de membrana mediante vesículas

Además del movimiento a través de los canales y transportadores, hay determinadas sustancias que pueden entrar o salir de la célula mediante **exocitosis**, **endocitosis** o **transcitosis**. Estas variantes del movimiento a través de la membrana celular requieren ATP y la introducción de las sustancias en vesículas lipídicas que se incluyen en la membrana para su transporte (fig. 2-5).

- La exocitosis consiste en la fusión de las vesículas con la membrana celular para la salida de sustancias contenidas en el interior celular.
- La endocitosis es el proceso por el cual una sustancia o una partícula del exterior de la célula es introducida por la membrana celular, formando una vesícula en el interior de la célula. La fagocitosis es la endocitosis de partículas grandes y la pinocitosis («beber celular») es la endocitosis de líquido y pequeñas partículas asociadas al líquido introducido.

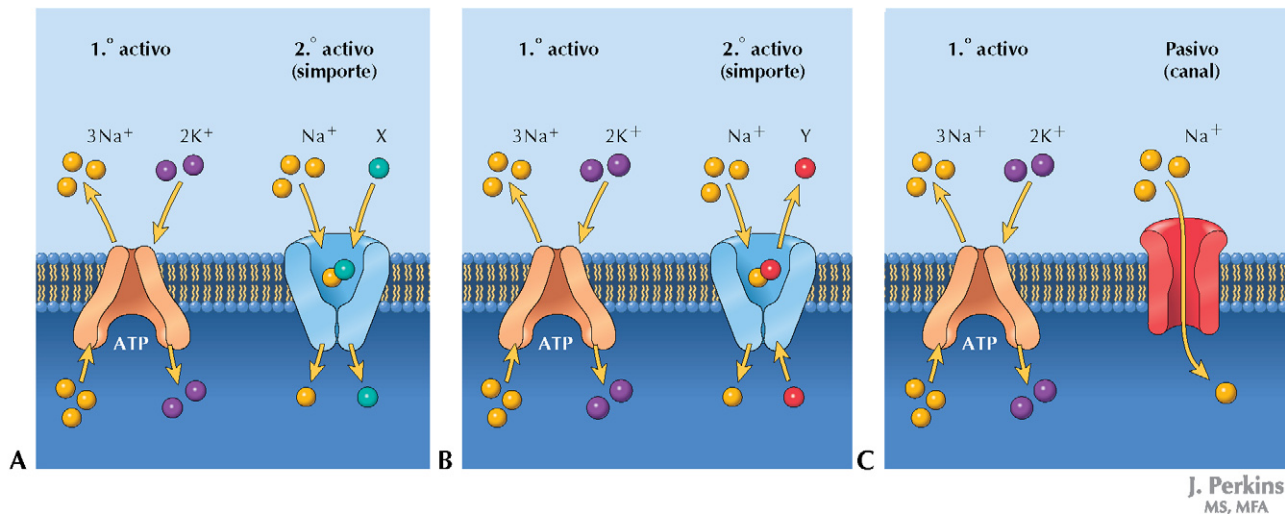


Figura 2-4 Transporte activo secundario (2°). Aunque la energía no se consume directamente, los transportadores activos secundarios utilizan un gradiente de concentración (normalmente, de Na^+) establecido mediante los transportes activos primarios, para desplazar otra sustancia en la misma dirección (simportador, A), o en la dirección contraria (antiportador, B) siguiendo el gradiente de concentración de aquel ion hacia el lado de menor concentración (C).

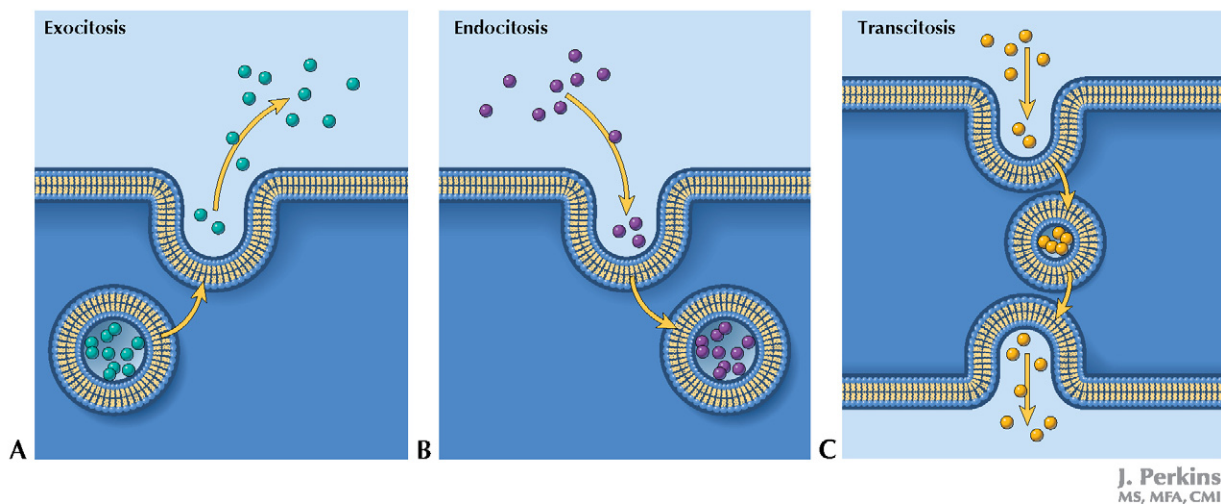


Figura 2-5 Transporte vesicular a través de la membrana. A, Exocitosis; B, Endocitosis; C, Transcitosis.

- La transcitosis tiene lugar en las células endoteliales capilares e intestinales para desplazar el material a través de la célula mediante endocitosis y exocitosis.

La inclusión en vesículas y su transporte es especialmente importante cuando el material debe estar aislado del entorno intracelular por su toxicidad (antígenos, residuos, hierro) o porque puede alterar las vías de señalización (p. ej., Ca^{2+}).

Acuaporinas

Además de los canales iónicos, hay otros canales de agua específicos o **acuaporinas** que permiten que el agua atraviese la membrana celular hidrofóbica, siguiendo el gradiente de presión osmótica (fig. 2-6). Se han identificado muchos tipos de acuaporinas (AQP); los canales se pueden expresar cons-

titutivamente en las membranas, o bien su inserción en la membrana puede estar regulada (p. ej., por la hormona anti-diurética [ADH]; v. cap. 18). Un ejemplo de esta variedad puede verse, por ejemplo, en los túbulos colectores corticales renales, donde, mientras la AQP-3 siempre está presente en las membranas basolaterales de las células principales, la regulación del flujo de agua tiene lugar mediante la inserción de la AQP-2 en las membranas apicales (luminales).

MECANISMOS DE TRADUCCIÓN DE SEÑALES

Gran parte de la regulación básica de los procesos celulares (p. ej., la secreción de sustancias, la contracción, la relajación, la producción de enzimas, el crecimiento celular, etc.) tienen lugar mediante la unión de una sustancia reguladora a su receptor y el acoplamiento del receptor a proteínas efectoras dentro de la célula.

Los **agonistas**, como los neurotransmisores, los esteroides o las hormonas peptídicas, estimulan diferentes vías de traducción. Es frecuente que las vías comprendan la activación de **sistemas de segundo mensajero** como AMPc, GMPc, Ca^{2+} e IP_3 (inositol trifosfato). Los segundos mensajeros pueden activar las proteínas cinasas o, en el caso del Ca^{2+} , la calmodulina. Las vías pueden terminar en la secreción de sustancias, la liberación de iones, la contracción o relajación del músculo o la regulación de la transcripción de genes específicos, además de otros procesos.

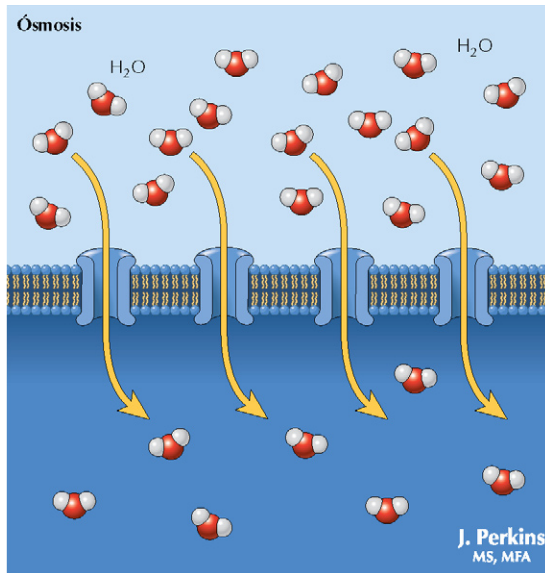


Figura 2-6 Canales de agua. El flujo de agua sigue el gradiente de presión osmótica y tiene lugar atravesando canales específicos para el agua o acuaporinas. El movimiento del agua a través de las acuaporinas se puede regular mediante la inserción o eliminación de las proteínas de la membrana celular.

En la **tabla 2-1** se recogen algunos ejemplos de ligandos acoplados a la proteína G que utilizan estas vías. Las vías de traducción de señales más comunes se resumen en la **tabla 2-2**.

Proteínas cinasas

Muchas vías de traducción funcionan mediante la fosforilación de proteínas a través de las proteínas cinasas. La proteína cinasa C (PK-C) se puede activar por Ca^{2+} , diacilglicerol (DAG) y ciertos fosfolípidos de membrana. Las proteínas cinasas, como la PK-A, se pueden activar por el segundo mensajero AMPc y se denominan «cinasas dependientes de AMPc». También hay «cinasas dependientes de GMPc».

Otra vía importante supone la entrada de Ca^{2+} a través de canales activados por ligando (**fig. 2-7**), dando lugar a la activación de las cinasas dependientes de Ca^{2+} -calmodulina. Esas cinasas son importantes para la contracción del músculo liso, la secreción de hormonas y la liberación de neurotransmisores.

Proteínas G (proteínas de unión al GTP heterotrimérico)

La mayoría de los receptores de membrana se asocian a proteínas G (proteínas de unión al GTP heterotrimérico). La unión del ligando al complejo formado por el receptor de membrana unido a proteína G provocará la fosforilación de $\text{GDP} \rightarrow \text{GTP}$, permitiendo que las subunidades específicas de la proteína G interaccionen con diferentes proteínas efectoras (**fig. 2-8**). Las proteínas G activadas también tienen actividad GTPasa, que sirve para inactivar el complejo y terminar el proceso. Numerosas hormonas y péptidos actúan a través de este mecanismo general. En la **tabla 2-1** se exponen algunos ejemplos de receptores acoplados a la proteína G.

Tabla 2-1 Proteínas G

Proteína G	Activada por receptores para	Efectores	Vías de señalización
G_s	Epinefrina, norepinefrina, histamina, glucagón, ACTH, hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, hormona estimulante del tiroides, otras	Adenilil ciclase Canales del Ca^{2+}	\uparrow AMP cíclico \uparrow Entrada de Ca^{2+}
G_{olf}	Odorantes	Adenilil ciclase	\uparrow AMP (olfato)
G_{r1} (bastones)	Fotones	Fosfodiesterasa de GMP cíclico	\downarrow GMP cíclico (visión)
G_{r2} (conos)	Fotones	Fosfodiesterasa de GMP cíclico	\downarrow GMP cíclico (visión en color)
G_{i1} , G_{i2} , G_{i3}	Norepinefrina, prostaglandinas, opioides, angiotensina, numerosos péptidos	Adenilil ciclase Fosfolipasa C Fosfolipasa A_2 Canales de K^+	\downarrow AMP cíclico \uparrow Inositol 1,4,5-trifosfato, diacilglicerol, Ca^{2+} Polarización de la membrana
G_q	Acetilcolina, epinefrina	Fosfolipasa $C\beta$	\uparrow Inositol 1,4,5-trifosfato, diacilglicerol, Ca^{2+}

Nota: Hay más de una isoforma de cada clase de subunidad. Se han identificado más de 20 subunidades α distintas.

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

Tabla 2-2 Vías de traducción de señales

Adenilil ciclase (AMPc)	Fosfolipasa C (IP ₃ – Ca ²⁺)	Receptor citoplasmático/nuclear	Tirosina cinasa	Guanilato ciclase (GMPc)
ACTH	GnRH*	Cortisol	Insulina	PNA
LH	TRH*	Estradiol	IGF	Óxido nítrico
FSH	GHRH*	Progesterona	GH	
ADH (receptor V ₂)	CRH*	Testosterona		
PTH	Angiotensina II	Aldosterona		
Calcitonina	ADH (receptor V ₁)	Calcitriol		
Glucagón	Oxitocina	Hormonas tiroideas		
Agonistas β adrenérgicos	Agonistas α-adrenérgicos			

Resumen de algunas hormonas, neurotransmisores, fármacos y vías de traducción de señales implicadas en sus acciones en las células.
*También aumenta el AMPc intracelular.
ACTH: hormona adrenocorticotropa; ADH: hormona antidiurética (vasopresina); CRH: hormona liberadora de corticotropina; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona de crecimiento; GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IGF: factor de crecimiento tipo insulínico; LH: hormona luteinizante; PNA: péptido natriurético auricular; PTH: hormona paratiroidea; TRH: hormona liberadora de tirotropina.
(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

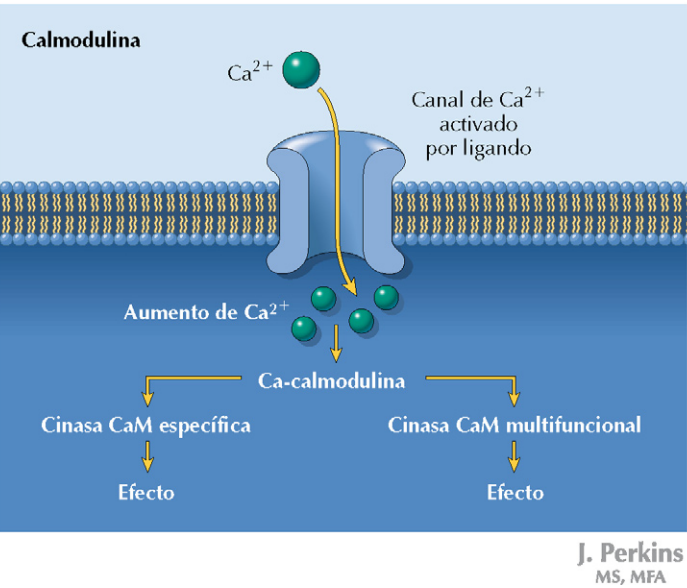


Figura 2-7 Traducción de señales mediadas por Ca²⁺-calmodulina. Un buen ejemplo de este mecanismo es la estimulación de la contracción del músculo liso, en la que la liberación de un neurotransmisor (como taquicicina en el músculo liso intestinal) actuará sobre sus receptores para abrir los canales de Ca²⁺. El aumento de Ca²⁺ en el citoplasma se une a la calmodulina, que activa la miosina cinasa específica. En este caso, la fosforilación de la miosina provoca la unión a la actina, dando lugar al movimiento de deslizamiento y a la contracción del músculo.

Receptores nucleares

Varios ligandos, como las hormonas esteroides y la hormona tiroidea (T₃), se unen directamente a sus **receptores nucleares**, interaccionan con el ADN y aumentan o disminuyen la transcripción del ARNm a partir de los genes diana (fig. 2-9). Cuando esta vía se estimula para aumentar la síntesis de proteínas, se produce un retraso en la presentación de la proteína final, ya que el proceso implica la transcripción y la traducción de los genes. Este retraso contrasta con la acción de otras hormonas y ligandos que liberan proteínas de vesículas de almacenamiento y, por tanto, pueden tener un efecto rápido.

Vías simples y vías complejas

Las vías de traducción pueden ser relativamente simples y de acción rápida, como suele suceder en el sistema de la guanilato ciclase (GMPc). Este tipo de efecto rápido se puede comprobar en la respuesta de relajación del músculo liso ante el óxido nítrico (NO) liberado por las células endoteliales vasculares (fig. 2-10). Esto contrasta con el sistema de traducción más lento y complejo que se observa que tiene lugar en los procesos de traducción a través de factores de crecimiento, en los que la unión del ligando inicia un proceso de varias etapas que termina en la transcripción nuclear y la síntesis de proteínas (v. fig. 2-10).

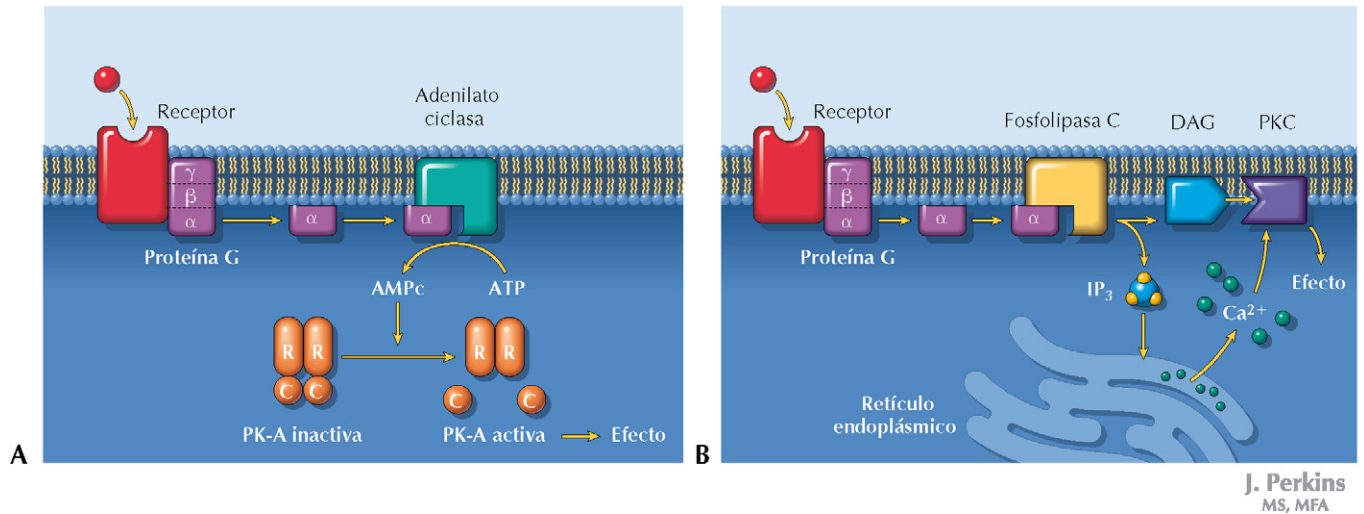


Figura 2-8 **Receptores acoplados a proteína G.** Numerosos ligandos se unen a los receptores asociados a las proteínas G unidas a la membrana para iniciar las vías de traducción. Esas proteínas G interactúan con otras proteínas unidas a la membrana que activan los sistemas de segundo mensajero. Los segundos mensajeros representados (AMPc e IP₃) activan las proteínas efectoras PK-A (A) y PK-C (B), respectivamente.

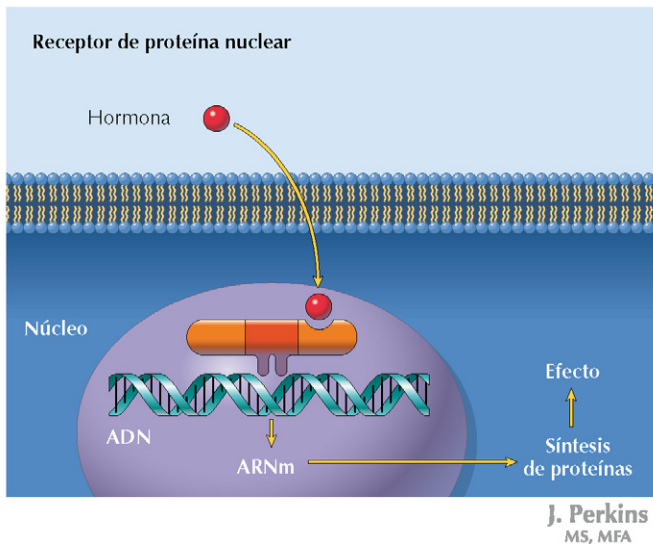


Figura 2-9 **Receptores de proteínas nucleares.** Varias hormonas lipofílicas no se unen a la membrana celular, sino que, por el contrario, se difunden a través de la membrana y se trasladan del citoplasma al núcleo. Una vez allí, se unen a receptores asociados al ADN y regulan la síntesis de ARN. Este paso implica la transcripción y traducción de proteínas, por lo que el proceso tarda más tiempo en producir el efecto final.

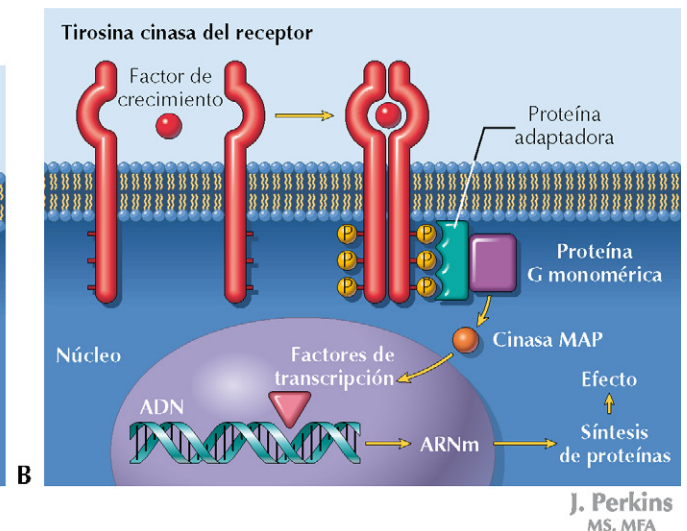
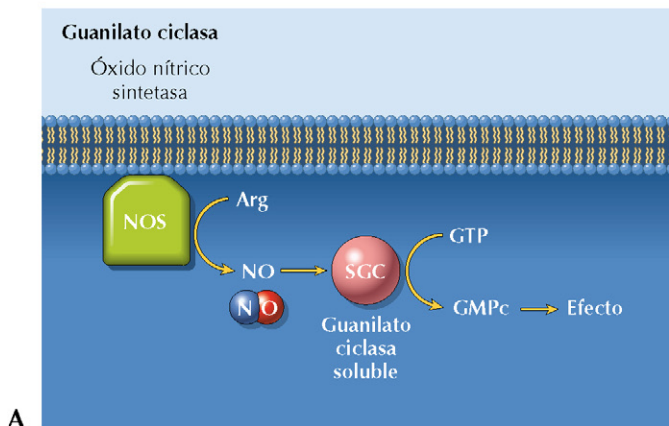


Figura 2-10 **Sistemas de traducción simples y complejos.** A, Algunas vías de traducción tienen efectos inmediatos, como los que se observan con la activación de la guanilato ciclasa del GMPc. B, Otras vías son mucho más complejas e implican varios efectores y la transcripción nuclear, lo que prolonga el tiempo hasta obtener el efecto final.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Fibrosis quística**

La importancia de los **transportadores de membrana** se comprueba en la fibrosis quística, la enfermedad genética letal más frecuente entre las personas de raza blanca (1 de cada 2.000 nacidos vivos). La fibrosis quística se debe a un defecto del gen del *regulador de transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR), que regula los canales de cloruro electrogénicos apicales (luminales) específicos (v. fig. 2-2A). El defecto tiene graves efectos en el transporte de iones y líquido, principalmente en los pulmones y el páncreas. En estos tejidos, es fundamental que el Cl^- se segregue hacia la luz de las vías respiratorias de conducción y de los ácinos y los conductos pancreáticos, arrastrando el Na^+ y el agua. En la fibrosis quística, las proteínas CFTR están significativamente reducidas, con lo que disminuye la secreción de Cl^- y, por tanto, las secreciones son espesas. En los pulmones, la capa de moco espeso y seco favorece el aumento de infecciones. En el páncreas, los conductos de los ácinos están taponados con moco y no pueden segregar las cantidades adecuadas de los tampones y enzimas necesarios para que la digestión se realice de forma correcta. La insuficiencia pancreática puede originar complicaciones GI como el íleo meconial en recién nacidos y mala digestión, malabsorción y pérdida de peso a medida que los niños crecen.

La fibrosis quística se diagnostica habitualmente a los 2 años y recientemente se ha establecido una edad media de supervivencia de 37 años (dato de la *Cystic Fibrosis Foundation*). En la actualidad no existe curación para la enfermedad, aunque se usan antibióticos para tratar las infecciones pulmonares frecuentes. El tratamiento incluye fisioterapia, en la que se golpea el pecho y la espalda del paciente para ablandar y expulsar el moco. Hay algunos métodos novedosos que simulan la acción percutiva sobre el moco, como son el ventilador percutor intrapulmonar y la coraza para ventilación bifásica. Cuando la enfermedad pulmonar empeora, es necesario usar un dispositivo de presión positiva dual en las vías respiratorias (BiPAP) para facilitar la ventilación de las vías respiratorias taponadas.

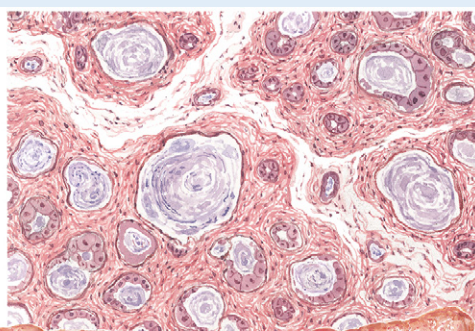
Además de la patología pulmonar, los efectos que provoca la disfunción pancreática en el tubo digestivo pueden requerir la resección quirúrgica de algunos fragmentos del intestino delgado que han perdido la movilidad, y normalmente se requiere el suplemento de enzimas pancreáticas, que están reducidas. Además, la reducción de la función endocrina del páncreas (insulina, glucagón, somatostatina) puede aumentar la incidencia de diabetes en la fibrosis quística.

En conjunto, la morbilidad es elevada y la esperanza de vida se acorta considerablemente. Si el paciente no sucumbe a la infección pulmonar, el deterioro progresivo de la función pulmonar y la intolerancia al ejercicio desembocan en el trasplante de pulmón.

Características clínicas de la fibrosis quística

<u>Lactantes</u>	Íleo meconial Peritonitis meconial Ictericia
<u>Después de la lactancia</u>	Retraso en el desarrollo
<u>Infancia</u>	Esteatorrea Infecciones broncopulmonares recurrentes Obstrucciones intestinales
<u>Edad adulta</u>	Esteatosis hepática Litiasis biliar Estenosis biliar Obstrucción del CBD Pancreatitis

Fibrosis, dilatación quística de los ácinos pancreáticos, secreción lamelar



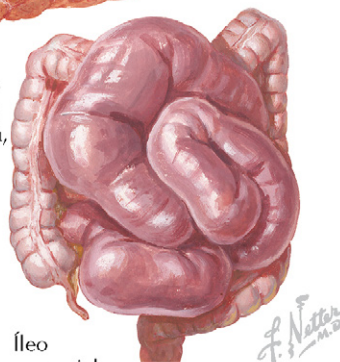
Páncreas ligeramente hiperémico, granular, lobulación exagerada, bordes redondeados



Bronquiectasias
Bronconeumonía



Íleo meconial



Preguntas de revisión

CAPÍTULO 1: LA CÉLULA Y LA HOMEOSTASIS DE LÍQUIDOS

1. Se inyectan antipirina e inulina a un hombre de 60 kg. Después de alcanzar el equilibrio, se extrae sangre y se determinan las concentraciones de esas sustancias.

	<u>Cantidad de indicador inyectado</u>	<u>Concentración en sangre</u>
Antipirina	50 mg	1,39 mg/l
Inulina	20 mg	1,67 mg/l

Utilizando estos valores, seleccione la mejor respuesta:

- El volumen del líquido intracelular es de 28 l.
- El volumen del líquido intersticial es de 8 l.
- El volumen plasmático es de 5 l.
- El agua corporal total es de 42 l.
- El volumen del líquido extracelular es de 28 l.

2. Determinar la presión y dirección del movimiento del líquido (entrando o saliendo del capilar) con las siguientes fuerzas de Starling en un lecho capilar en el que σ es aproximadamente 1:

$$HP_c = 30 \text{ mmHg} \quad HP_i = 3 \text{ mmHg}$$

$$\pi_c = 28 \text{ mmHg} \quad \pi_i = 8 \text{ mmHg}$$

- 3 mmHg, entra en el capilar.
- 3 mmHg, sale del capilar.
- 7 mmHg, entra en el capilar.
- 7 mmHg, sale del capilar.
- 19 mmHg, sale del capilar.

3. ¿Qué efecto tendrá la adición de agua pura al líquido extracelular (LEC) en el volumen y la osmolaridad de los compartimentos del líquido intracelular (LIC) y LEC después de alcanzar el estado de equilibrio? Suponer que no hay excreción de agua y que la osmolaridad original del plasma es de 300 mosm/l.

- El volumen del LIC disminuye, el volumen del LEC aumenta.
- La osmolaridad del LIC disminuye, la osmolaridad del LEC aumenta.
- La osmolaridad del LIC aumenta, la osmolaridad del LEC aumenta.
- El volumen del LIC aumenta, el volumen del LEC aumenta.
- El volumen y la osmolaridad del LIC disminuyen.

CAPÍTULO 2: TRANSPORTE DE MEMBRANAS

4. Seleccionar la afirmación VERDADERA sobre los procesos de transporte celular:

- La difusión simple (pasiva) de una molécula no depende del grosor de la membrana celular.
- Los canales iónicos son relativamente no selectivos y permiten el movimiento de varios electrolitos a través de un único canal.
- Los canales activados por voltaje son específicos de ion y se abren en respuesta a los cambios de voltaje de la membrana.
- El transporte activo secundario utiliza directamente el ATP para mover sustancias dentro y fuera de las células.
- La difusión facilitada requiere energía para desplazar sustancias dentro y fuera de las células.

5. El transportador de membrana responsable directo del mantenimiento de la concentración de sodio intracelular baja es el:

- Transporte antiporte basolateral Na^+/H^+ .
- Transporte antiporte basolateral $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.
- Transporte antiporte apical Na^+/H^+ .
- Na^+/K^+ ATPasa basolateral.
- Na^+/K^+ ATPasa apical.

6. La digoxina actúa:

- Estimulando el GMPc.
- Bloqueando la Na^+/K^+ ATPasa.
- Estimulando la Na^+/K^+ ATPasa.
- Bloqueando el GMPc.
- Estimulando la H^+/K^+ ATPasa.

Sección 2

EL SISTEMA NERVIOSO Y EL MÚSCULO

En organismos complejos como el humano, la homeostasis requiere la existencia de sistemas de comunicación entre partes distantes del cuerpo, el control continuo de los cambios internos y externos y respuestas coordinadas, a menudo complejas, ante esas condiciones. Esta necesidad se soluciona de forma integrada mediante tejidos, órganos y sistemas muy diferenciados. Gran parte de este conjunto de funciones tan exigente está dirigida por el sistema nervioso y los sistemas motores que reciben sus señales.

Capítulo 3 Fisiología del nervio y del músculo

Capítulo 4 Organización y funciones generales del sistema nervioso

Capítulo 5 Fisiología de los sentidos

Capítulo 6 Sistema motor somático

Capítulo 7 Sistema nervioso autónomo

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 3

Fisiología del nervio y del músculo

Para entender la fisiología del sistema nervioso y el músculo, es necesario observar su función a través de los procesos celulares, relativamente sencillos, y de las interacciones más complejas que tienen lugar entre los componentes del sistema nervioso central, los nervios periféricos, los receptores y los músculos. En este capítulo se comentan los principios básicos de la función neuronal y muscular. La función del sistema nervioso central como integrador de la función neural y muscular se comenta en el [capítulo 4](#).

POTENCIALES DE MEMBRANA EN REPOSO

La comunicación en el sistema nervioso requiere la generación y transmisión de impulsos eléctricos que, a su vez, dependen de la capacidad de las células de mantener los potenciales de membrana en reposo. El término **potencial de membrana en reposo** es sinónimo de **potencial en estado de equilibrio**. El potencial de membrana en reposo se crea mediante difusión pasiva de iones a través de una membrana selectivamente permeable, produciendo una separación de las cargas. En la [figura 3-1](#) se muestra un ejemplo con una célula hipotética.

En el caso teórico más sencillo, si la membrana celular es permeable a sólo un ion y ese ion está presente en una concentración mayor dentro de la célula que en el exterior, el ion se difundirá saliendo de la célula hasta que se establezca un potencial de membrana suficiente para oponerse al flujo neto del ion, que se interrumpirá. Por ejemplo, si la membrana es permeable sólo al K^+ y la concentración de K^+ intracelular es mayor que la extracelular se producirá un flujo neto de salida de K^+ , dando lugar a un potencial de membrana negativo en el que el compartimento intracelular es eléctricamente negativo en relación con el exterior de la célula. Sólo una fracción mínima de los iones se difundirá hacia el exterior de la célula, sin cambios apreciables en la concentración del ion en los compartimentos, antes de que se establezca el gradiente eléctrico suficiente para oponerse a un nuevo flujo neto de salida del ion. En esta situación, se establece el potencial de membrana en reposo. Dadas las diferencias de potencial entre los dos compartimentos (dentro y fuera), el exceso de cargas positivas en el compartimento extracelular se mantiene cerca de la membrana, mientras que las cargas negativas se alinean contra la cara interna de la membrana.

Ecuación de Nernst

La diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula (E_x) se puede predecir si la membrana es permeable a sólo un ion, aplicando la **ecuación de Nernst** (v. [fig. 3-1](#)):

$$E_x = (RT/ZF)\ln([X]_o/[X]_i)$$

Donde:

- E_x es el potencial Nernst o potencial en equilibrio.
- $\ln([X]_o/[X]_i)$ es el logaritmo neperiano del cociente entre la concentración del ion X en el compartimento exterior ($[X]_o$) y la concentración del ion en el compartimento interior ($[X]_i$).
- R es la constante de gases ideales.
- T es la temperatura absoluta.
- Z es la carga del ion.
- F es el número de Faraday.

En los sistemas biológicos a 37°C, esta ecuación se simplifica:

$$E_x = (61 \text{ mV}/Z)\log([X]_o/[X]_i)$$

Por tanto, en una situación hipotética simple en la que un solo catión monovalente es permeable y su concentración en el interior de la célula es 10 veces mayor que la exterior (v. [fig. 3-1](#)), esta ecuación se convierte en:

$$E_{K^+} = (61 \text{ mV})\log(0,1) = -61 \text{ mV}$$

$$E_{K^+} = (61 \text{ mV}/+1)\log(0,1 \text{ M}/1,0 \text{ M}), \text{ o } 61 \text{ mV}$$

El equilibrio electroquímico cambiará considerablemente cuando se altere la concentración del ion permeable en el interior o exterior de la célula. Para un sistema en el que sólo hay un ion permeable, el potencial de Nernst de este ion es igual al potencial de membrana en reposo. En las células reales, hay más de un ion permeable y, por tanto, el potencial de membrana en reposo es el resultado de las diferentes permeabilidades (conductancias) de los iones presentes y las diferencias de concentración de esos iones a través de la membrana celular. El potencial de Nernst (potencial en equilibrio) representa el potencial de membrana *teórico* que existiría si la membrana celular tuviera que ser selectivamente permeable sólo a un ion específico. Dados los valores normales de las concentraciones de varios iones en el interior celular y en el líquido

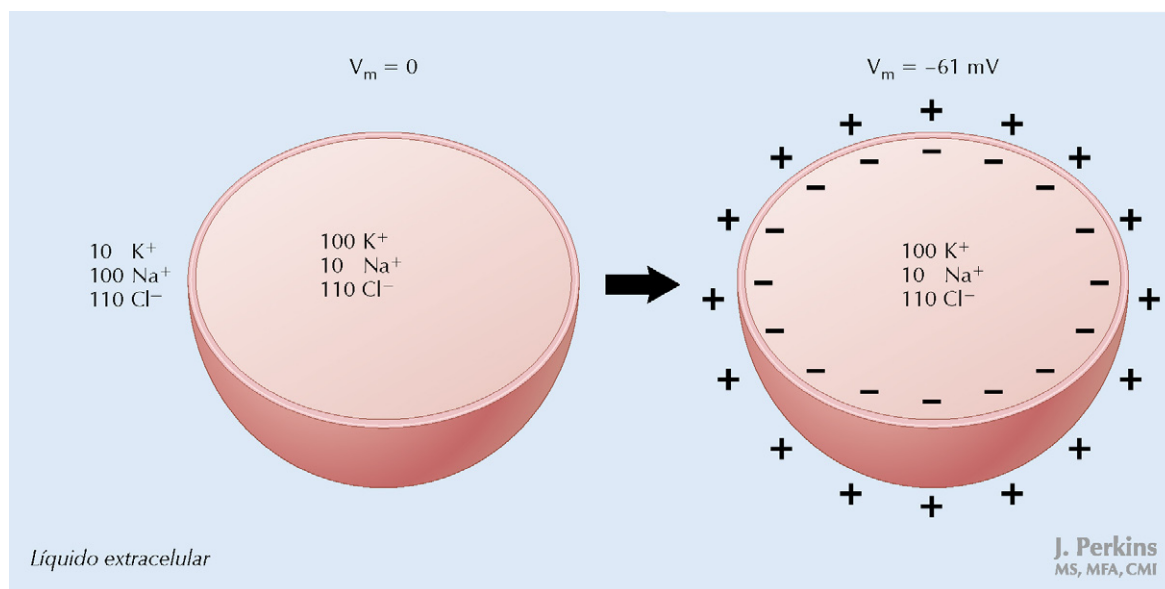


Figura 3-1 Potencial de membrana de una célula hipotética. Cuando se introduce una célula con la concentración de iones intracelular indicada (mEq/l) en una solución con diferente concentración de iones, se produce un gradiente para la difusión de esos iones. En este ejemplo, la membrana que separa los compartimentos interno y externo es permeable sólo para el K^+ . Como la célula es selectivamente permeable al K^+ , comienza inmediatamente la difusión de K^+ desde el interior al exterior de la célula, con lo que se consigue una carga negativa en el interior de la membrana y una carga positiva en el exterior de la misma. Se establece un equilibrio electroquímico en el que el gradiente de difusión del K^+ se opone al gradiente eléctrico y la membrana se carga negativamente. En un sistema simple con sólo un ion permeable se puede calcular V_m (el potencial de membrana) aplicando la ecuación de Nernst.

intersticial, el potencial aproximado de Nernst para los principales iones permeables se resume en la [tabla 3-1](#).

Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

El potencial de membrana real en reposo (V_m) de un sistema en el que participa más de un ion permeable se calcula aplicando la **ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (ecuación G-H-K)**, que tiene en cuenta las permeabilidades y concentraciones de varios iones:

$$V_m = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_{K^+} [K^+]_o + P_{Na^+} [Na^+]_o + P_{Cl^-} [Cl^-]_i}{P_{K^+} [K^+]_i + P_{Na^+} [Na^+]_i + P_{Cl^-} [Cl^-]_o}$$

Tabla 3-1 Concentraciones aproximadas y potenciales de Nernst de los principales iones en el citoplasma y en el líquido intersticial

Ion	Concentración (mM)		Potencial de Nernst (mV)
	Citoplásmico	Intersticial	
Na^+	14	140	61
K^+	140	4	-94
Cl^-	8	108	-68

mM: milimolar; mV: milivoltios.

Donde:

- P_x es la permeabilidad de la membrana al ion x.
- $[X]_i$ es la concentración de x en el interior de la célula.
- $[X]_o$ es la concentración de x en el exterior de la célula.
- R es la constante de los gases ideales.
- T es la temperatura absoluta.
- Z es la carga del ion.
- F es el número de Faraday.

Si bien las células contienen muchos iones, esta ecuación G-H-K simplificada omite los iones que son mucho menos permeables a la membrana celular que K^+ , Na^+ y Cl^- , ya que su contribución al potencial de membrana en reposo normalmente es insignificante. La concentración de Cl^- en el interior aparece en la parte superior del término de la derecha y la concentración de Cl^- en el exterior aparece en la parte inferior, mientras que la situación de $[K^+]$ y $[Na^+]$ es la opuesta a la de $[Cl^-]$, debido a la diferencia de la carga de esos iones (negativa frente a positiva).

El potencial de membrana en reposo de la mayoría de las células es aproximadamente de -70 mV. En las células nerviosas es aproximadamente de -90 mV. El K^+ es el ion que más contribuye al potencial de membrana en reposo, porque su concentración en el citoplasma es alta y la concentración extracelular de K^+ es baja, y la permeabilidad de la membrana plasmática al K^+ es alta con relación a los demás iones. Por tanto, aunque el potencial de membrana en reposo sea *similar* al potencial de Nernst para el K^+ , hay otros iones que contribuyen

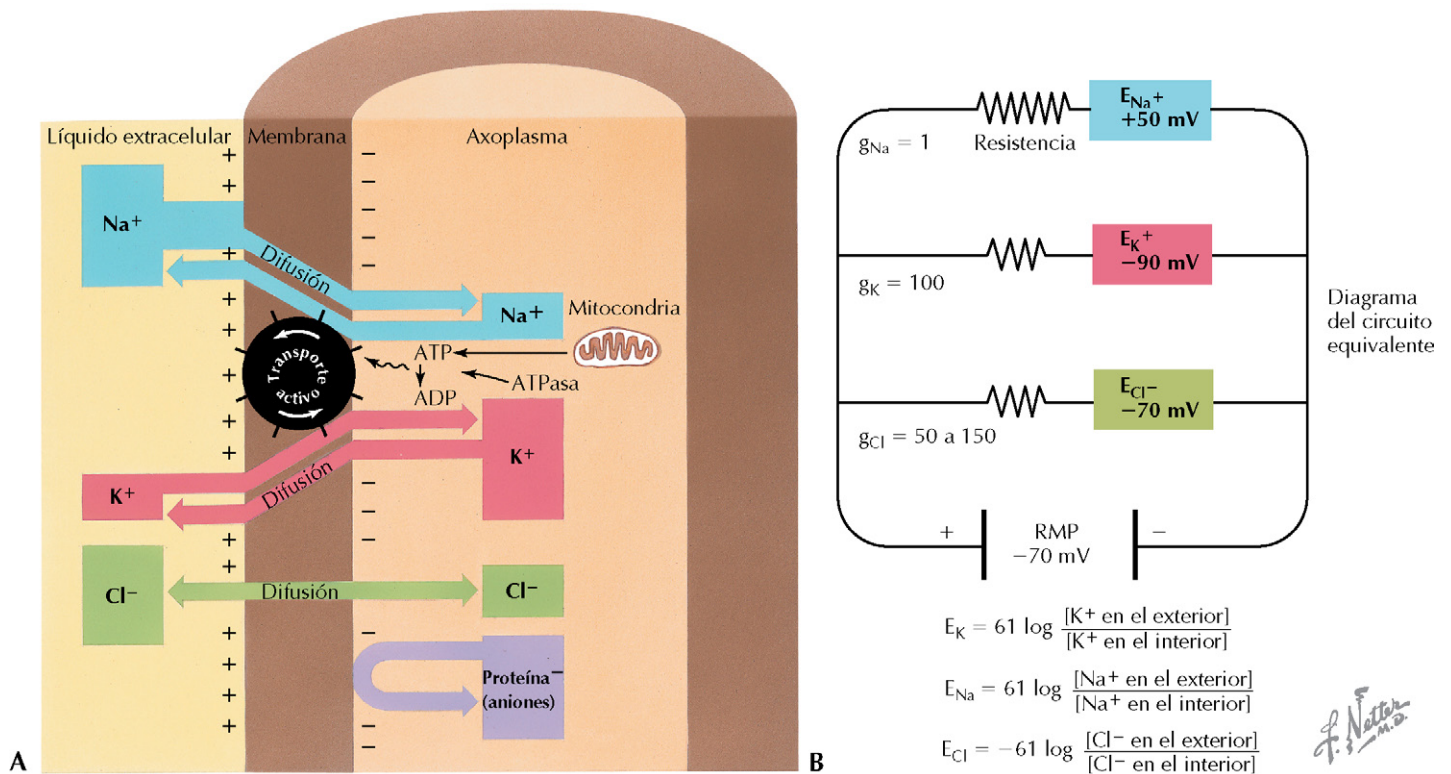


Figura 3-2 Potencial de membrana en reposo. Las diferencias de concentración de los iones entre el citoplasma (en este ejemplo, un axoplasma) y el líquido intersticial se deben a la actividad de los transportadores, principalmente la Na^+/K^+ ATPasa, que bombea el Na^+ fuera de la célula que se intercambia con K^+ , que se bombea hacia el interior de la célula (A). (El tamaño de los rectángulos indica la concentración relativa de iones.) La membrana celular posee distintas permeabilidades para los iones, lo que da lugar al movimiento a través de la membrana con velocidades diferentes. La membrana no es permeable a las proteínas, que están cargadas negativamente y son principalmente intracelulares. La salida de K^+ hacia el exterior de la célula es el principal factor para establecer el potencial de membrana en reposo, porque es el ion más permeable. Esta situación se puede representar como un circuito eléctrico (B) en el que los potenciales de esos iones se expresan en mV, a partir de los valores obtenidos en la ecuación de Nernst y la permeabilidad de los iones expresada en términos de conductancia (g).

al potencial de membrana en reposo. Específicamente, la salida de Na^+ a través de los canales de Na^+ junto a su gradiente electroquímico contribuye a que el potencial de membrana en reposo de las células sea menos negativo (más positivo) que el potencial de Nernst para el K^+ . Los gradientes de Na^+ y K^+ se mantienen en las células vivas mediante el transporte activo a través de la Na^+/K^+ ATPasa, contrarrestando la salida constante de Na^+ (y, por tanto, de K^+) (fig. 3-2).



Se dice que la célula está hiperpolarizada cuando su potencial de membrana es más negativo que el potencial de membrana en reposo normal para la célula. Se dice que una célula con un potencial de membrana menos negativo que su potencial de membrana en reposo habitual está **despolarizada**. El potencial de membrana depende de los gradientes de concentración de los iones que difunde a través de la membrana celular y la permeabilidad de la membrana a esos iones.

PRINCIPIOS ELECTROFÍSICOS

El movimiento de iones en los sistemas celulares se rige por algunos principios electrofísicos clave, al igual que la conducción de los impulsos eléctricos en el sistema nervioso. Según la **ley de Ohm**:

$$V = IR$$

Donde:

- V es el voltaje o diferencia de potencial, medido en voltios (V) o mV.
- I es la corriente, medida en amperios (A), nanoamperios (nA, 10^{-9} A) o picoamperios (pA, 10^{-12} A).
- R es la resistencia, medida en ohmios (Ω) o megaohmios (M Ω) ($10^6 \Omega$).

En cualquier sistema eléctrico, incluido el movimiento de los iones permeables a través de una membrana celular, la corriente se producirá (es decir, las partículas cargadas fluirán) guiadas por la diferencia de potencial en el sistema y en

cambio, la resistencia del sistema será una fuerza de oposición. La conductancia (G) es la inversa de la resistencia y se mide en Siemens (S), nanosiemens o picosiemens:

$$G = 1/R$$

En las células, la conductancia de varios iones se da en función de la «capacidad de fuga» de los iones a través de la membrana celular (relacionada con la permeabilidad o la presencia de canales abiertos). La ley de Ohm puede redefinirse para predecir la corriente de un ion específico basado en el potencial de membrana y la conductancia del ion:

$$I_x = G(V_m - E_x)$$

En otras palabras, una corriente de iones a través de una membrana celular será igual al producto de la conductancia para el ion por la diferencia entre el potencial de membrana y el potencial de equilibrio (Nernst) del ion. En consecuencia, el ion positivo K^+ continúa saliendo hacia el exterior de la célula (siguiendo su gradiente de concentración) con el potencial de membrana en reposo, porque el V_m (aproximadamente -70 mV en la mayoría de las células) es menos negativo que E_{K^+} (-94 mV). El Na^+ entrará continuamente hacia el interior de la célula, porque su potencial de equilibrio es de 61 mV comparado con el potencial de membrana en reposo de -70 mV. Por convención, la corriente asociada con este flujo de salida de K^+ , I_{K^+} , es una corriente positiva, mientras que la corriente de entrada de Na^+ , I_{Na^+} , es una corriente negativa. De nuevo, los gradientes de concentración de esos iones a pesar de ese flujo constante, pero lento, se mantienen en cada lado mediante el transporte activo de la Na^+/K^+ ATPasa.

POTENCIALES DE ACCIÓN

Un **potencial de acción** es una despolarización rápida que tiene lugar en una célula excitable (neuronas y células musculares), iniciado por un efecto eléctrico o por estimulación química. Esto aumenta la permeabilidad a un ion en la membrana celular (fig. 3-3). Algunas de las características más importantes de los potenciales de acción son las siguientes:

- **Potencial umbral**, que es el potencial al cual se iniciará un potencial de acción por el aumento de la conductancia de iones (Na^+ en muchos casos). Por ejemplo, una célula con un potencial de membrana en reposo de -70 mV podría tener un potencial umbral de -50 mV. El potencial de acción se producirá si la célula se despolariza hasta el umbral.
- Respuesta «**todo o nada**», con una amplitud (cambio de voltaje) fija para un tipo de célula dado y una forma estereotipada del potencial de acción.
- **Propagación sin disminución de la señal**, en la cual se conducirá el potencial de acción en la superficie celular hasta lugares adyacentes de la membrana.
- **Período refractario**, que comienza con el inicio del potencial de acción y durante el cual es imposible provocar un segundo potencial de acción.
- **Período refractario relativo** después del período refractario absoluto, en el que se puede evocar un segundo potencial, pero con un estímulo mayor de lo normal.

El potencial umbral es consecuencia del equilibrio entre la fuga saliente de K^+ y la corriente entrante de Na^+ a través de los canales de Na^+ dependientes del voltaje. Cuando un estímulo produce una despolarización que alcanza este umbral, los canales de Na^+ dependientes del voltaje se abren y el flujo entrante de Na^+ llega a superar la capacidad que tiene la fuga de K^+ de mantener un estado de equilibrio. La despolarización posterior de la membrana abre más canales de Na^+ dependientes del voltaje, y esta retroalimentación positiva continúa hasta que se hayan abierto todos los canales de Na^+ dependientes del voltaje, produciéndose una despolarización rápida todo o nada característica de un potencial de acción. Esos «canales rápidos» también se inactivan con rapidez.

Además de esos cambios en la conductancia del Na^+ , se produce un incremento diferido, más lento y de menor cuantía, de la conductancia de K^+ durante el potencial de acción (v. fig. 3-3), que se debe a la abertura de los canales de K^+ dependientes del voltaje y que, junto al descenso de la conductancia de Na^+ , es responsable de la repolarización de la membrana. Esos canales de K^+ se mantienen abiertos hasta que la membrana vuelve finalmente al potencial en equilibrio y, por tanto, son responsables de la hiperpolarización o fase de descenso del impulso del potencial de acción por debajo (más negativo) del potencial en reposo. Este descenso mayor de lo debido contribuye a la refractariedad relativa de la membrana ante la generación de otro potencial de acción, ya que el estímulo que se necesitará para desplazar este potencial de membrana hasta el potencial umbral tendrá que ser mayor. Un segundo factor que contribuye al período refractario, en la fase anterior al período refractario relativo, es que algunos canales de Na^+ aún están inactivados.

La concentración extracelular de Ca^{2+} afecta al potencial umbral alterando la sensibilidad de los canales de Na^+ dependientes del voltaje. Si las concentraciones de Ca^{2+} son altas, se necesita una despolarización de la membrana mayor para activar los canales y, por tanto, la excitabilidad de las células se reduce en esta situación.



El **potencial de acción** se inicia en una célula cuando el potencial de membrana se ha despolarizado lo suficiente para alcanzar el **potencial umbral**. Cuando esto ocurre, la abertura de determinados canales activados por el voltaje provoca el aumento de conductancia de uno o más iones, dando lugar a la despolarización rápida de la célula. En muchas células excitables la fase ascendente del potencial de acción es el resultado de la abertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje. Cuando la célula alcanza el potencial umbral se abre un número suficiente de **compuertas de activación** de los canales de Na^+ para permitir el flujo de este ion a través de la membrana, lo que provoca la fase ascendente del potencial de acción. Poco después, las **compuertas de inactivación** cierran los canales y termina la fase de ascenso. Esas puertas de inactivación se quedan abiertas hasta que la célula vuelve a su potencial de membrana en reposo. La entrada de K^+ es la responsable de la repolarización de la membrana.

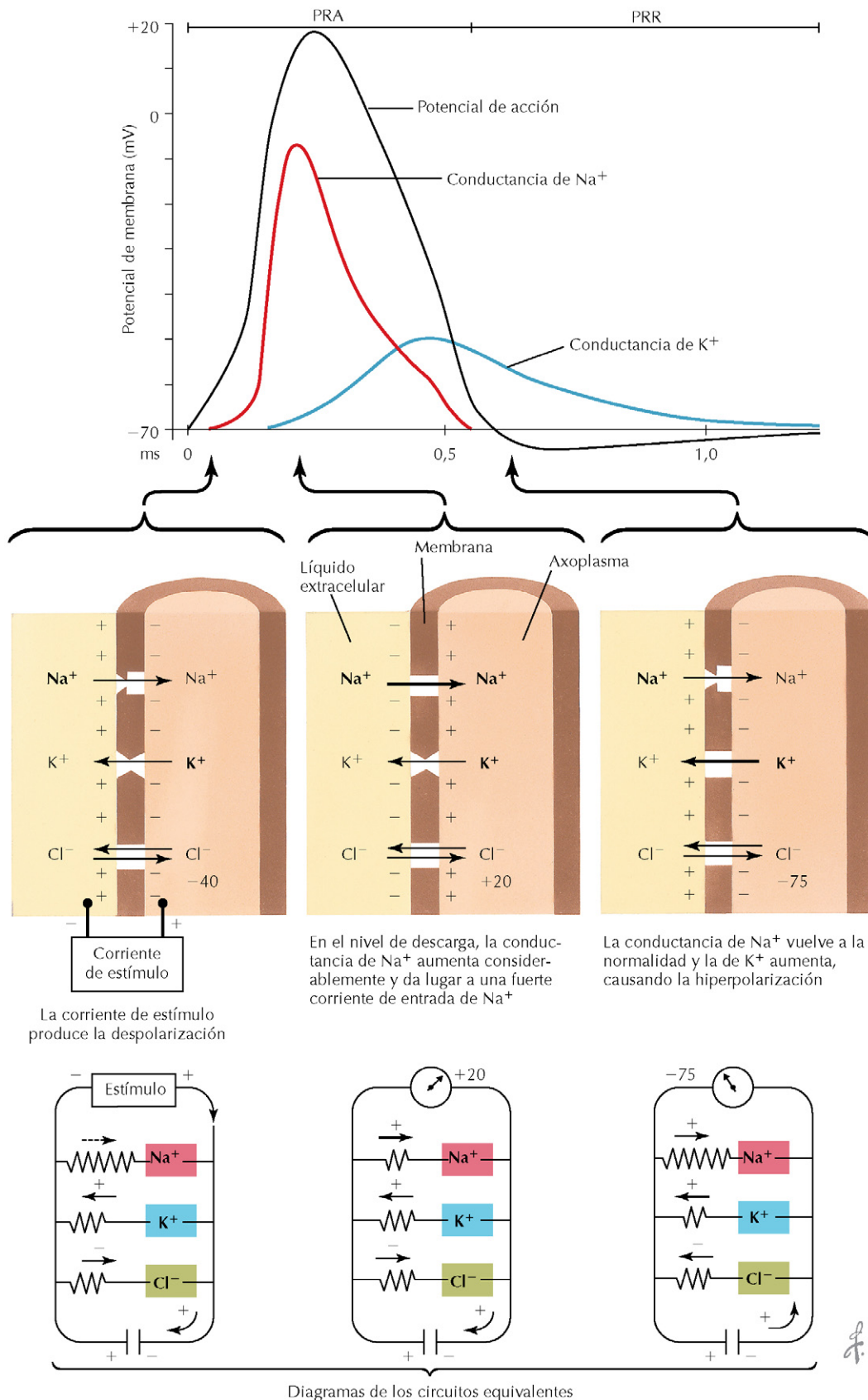


Figura 3-3 Potencial de acción. El potencial de acción en la mayoría de las células excitables se inicia cuando un potencial local en la célula alcanza un umbral en el que se abren los canales de Na^+ dependientes del voltaje, lo que aumenta considerablemente la conductancia de Na^+ . Se representan los cambios de la conductancia de Na^+ y K^+ durante el potencial de acción y los diagramas del circuito equivalente.

CONDUCCIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

En las células excitables, el potencial de acción se propaga con rapidez sobre la membrana celular. En una neurona, cuando se alcanza el **potencial umbral** se genera un potencial de acción en el cono axónico que se dispersa por el axón y se conduce hasta su terminal (fig. 3-4) (la conducción *entre* las células se comenta más adelante). A medida que tiene lugar la despolarización en un punto de la membrana, el Na fluye a través de la membrana desde el líquido extracelular. La pérdida de la carga positiva en el punto de despolarización causa **corrientes locales** en las cuales las cargas positivas fluyen desde las regiones adyacentes siguiendo la membrana hasta la zona de la despolarización (fig. 3-5A). La corriente local provoca la despolarización de las regiones adyacentes. El potencial de acción se propaga cuando se alcanza el umbral. Una característica importante de la **propagación del potencial de acción** es que llega lejos del punto de inicio y que no puede volver hacia su origen. Cuando se conduce el potencial de acción, el área de la membrana que queda directamente detrás de él aún se encuentra en un estado refractario absoluto debido a la inactivación del canal del Na^+ , evitando la conducción retrógrada.

Una propiedad esencial de las neuronas es la capacidad de propagar con rapidez un potencial de acción, de forma análoga a un cable eléctrico. La velocidad de conducción es función de:

- La **resistencia interna** (R_i): la impedancia al flujo de corriente en el interior del citoplasma (p. ej., la resistencia dentro del axón).
- La **resistencia de la membrana** (R_m): la impedancia al flujo de corriente a través de la membrana.
- La **capacitancia** (C_m): la capacidad de la membrana para almacenar cargas.

Las relaciones entre esas variables dan lugar a las **propiedades de transmisión** de las células: la **constante de espacio** (λ) y la **constante de tiempo** (τ), dos parámetros útiles para describir la actividad de conducción de la actividad eléctrica en un axón. El tiempo que tarda el potencial de membrana para cambiar al 63% de su valor final cuando se aplica una corriente es τ ($\tau = R_m \times C_m$) y es una medida de la lentitud o rapidez con que la membrana se despolariza o repolariza y, por tanto, está inversamente relacionado con la velocidad de conducción del potencial de acción. Dado que τ está inversamente relacionado con la velocidad de conducción, la baja resistencia de la membrana y la baja capacitancia de la membrana favorecen una conducción más rápida.

La constante de espacio (λ , también conocida como constante de longitud) es la distancia recorrida en la membrana en la cual un cambio de potencial descenderá al 63% de su valor y, por tanto, describe hasta dónde se dispersará la corriente de despolarización.

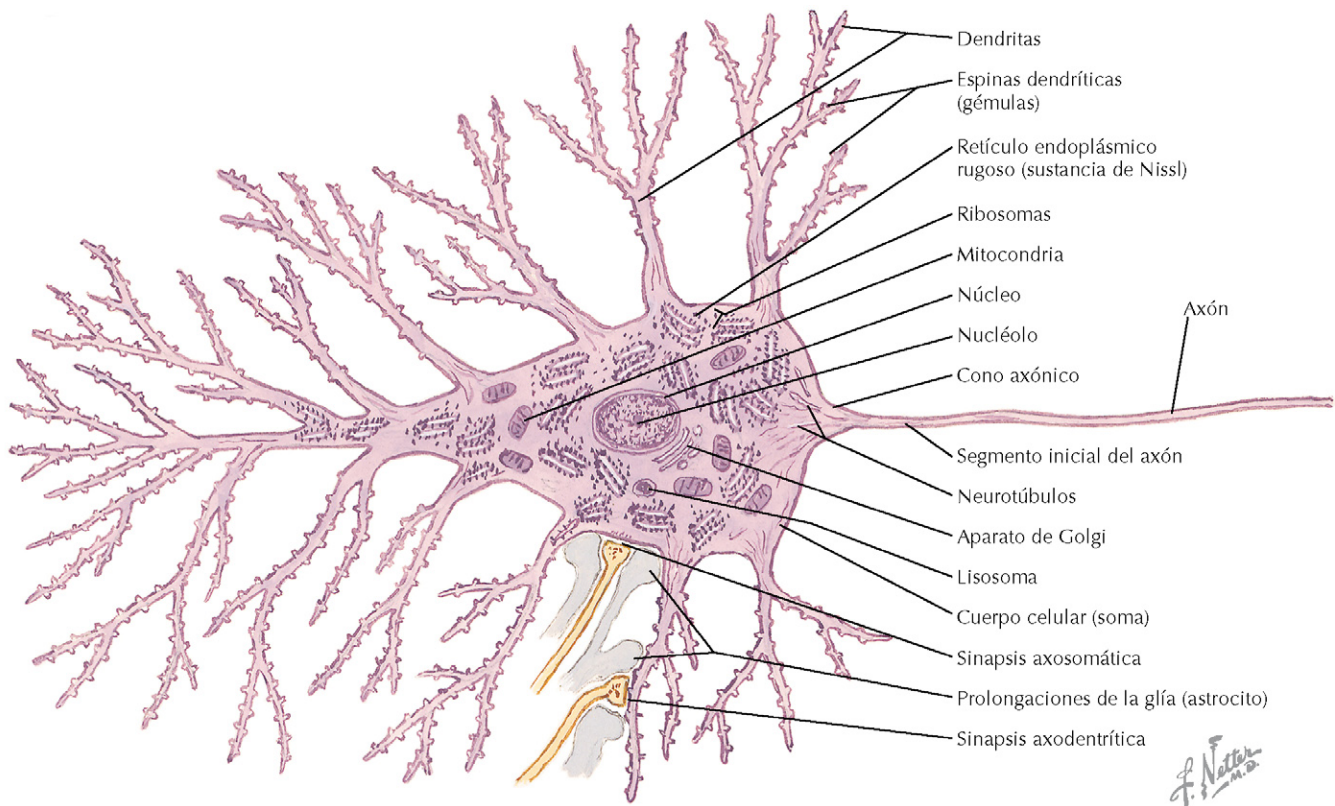


Figura 3-4 Neuronas. Las neuronas constan del soma (cuerpo celular), múltiples dendritas y un axón. Reciben las señales de otras neuronas en las sinapsis, que dan lugar a cambios en el potencial de membrana local. Cuando el potencial de membrana está suficientemente despolarizado, se inicia un potencial de acción en el cono del axón y se propaga distalmente siguiendo el axón hasta la sinapsis con otras neuronas o células musculares.

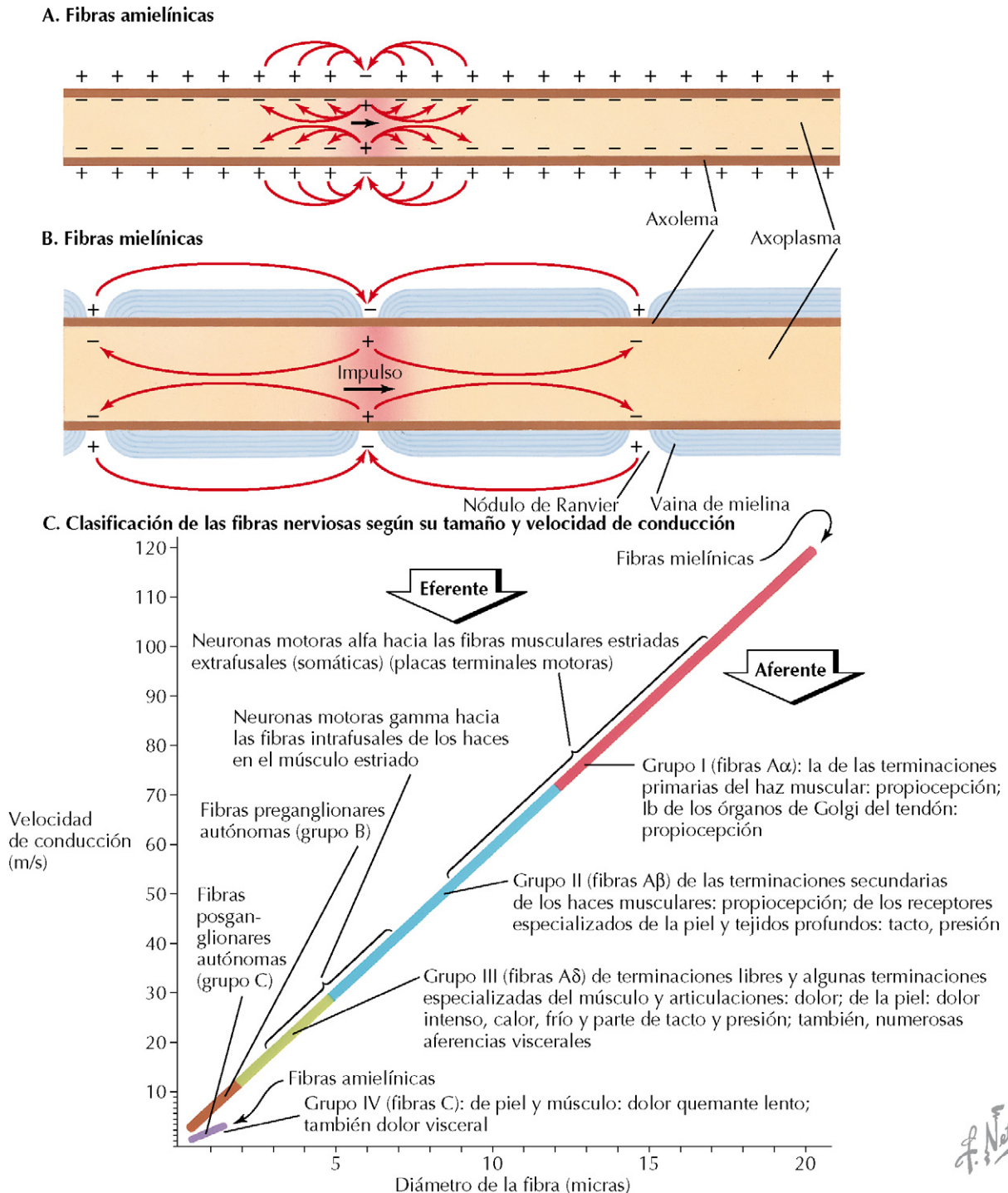


Figura 3-5 Conducción axonal. A, Un potencial de acción se propaga y conduce siguiendo el axón a medida que las porciones adyacentes de la membrana se despolarizan por las corrientes locales. B, En los axones mielínicos, el potencial de acción «salta» entre los nódulos de Ranvier. Este proceso, conocido como conducción saltatoria, aumenta mucho la velocidad de conducción. C, Una mayor velocidad de conducción es proporcional a la mielinización y al diámetro del axón.

Cuando λ es mayor, las corrientes de despolarización se dispersarán más lejos, dando lugar a una velocidad de conducción aún mayor. λ es proporcional a la relación entre R_m y R_i :

$$\lambda = \sqrt{(R_m/R_i)}$$



La importancia de la resistencia interna (R_i) en la velocidad de conducción del potencial de acción se puede deducir de la anatomía de los axones de los invertebrados superiores. El axón gigante del calamar tiene un diámetro de 500 μm . Con este gran diámetro, λ es alta porque R_i es baja, dando lugar a la rápida conducción necesaria en un gran animal.

El sistema nervioso de los vertebrados es mucho más complejo y está compuesto por un número mucho mayor de neuronas que el de los invertebrados. Muchas células nerviosas del sistema nervioso de los vertebrados son **mielínicas** (fig. 3-5B), lo que significa que están cubiertas por varias capas de una vaina aislante de membrana fosfolipídica formadas por las

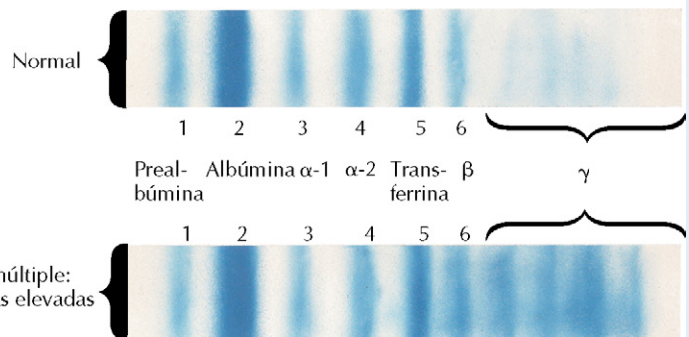
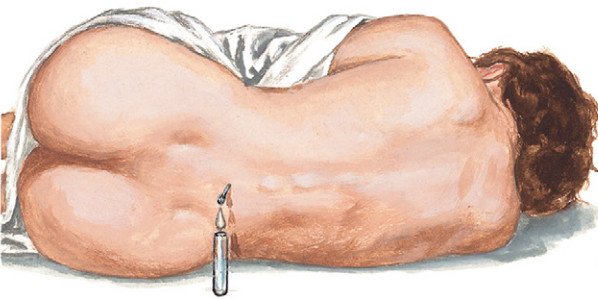
células de Schwann en el sistema nervioso periférico y los oligodendrocitos en el sistema nervioso central. Este aislamiento disminuye mucho la capacitancia y también aumenta la resistencia de la membrana, de manera que la corriente viaja por el interior del axón pero no atraviesa la membrana. Para permitir la propagación del potencial de acción hay unos huecos en la vaina de mielina, denominados **nódulos de Ranvier**, que se presentan a intervalos de 1-2 mm a lo largo del axón, de manera que el potencial de acción «salta» rápidamente de nódulo a nódulo. En esencia, esos nódulos de Ranvier representan varios capacitadores puestos en serie. Este proceso de conducción por el cual el potencial de acción «salta» entre los nódulos se conoce como **conducción saltatoria** y permite una propagación muy rápida del potencial de acción a pesar del pequeño diámetro del axón. Las corrientes locales generadas en un nódulo durante la despolarización dan lugar a la despolarización en el nódulo siguiente, y el potencial de acción va saltando siguiendo el axón y evitando los segmentos que presentan un mayor aislamiento. Las fibras de todo el sistema

CORRELACIÓN CLÍNICA Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria neurodegenerativa que parece tener una etiología autoinmunitaria. Es más frecuente en mujeres que en hombres y su inicio habitual se sitúa entre los 20 y los 40 años de edad. El proceso inflamatorio de la EM da lugar a la destrucción gradual de las vainas de mielina que rodean los axones mielinizados del cerebro y la médula espinal. Se presenta una amplia variedad de síntomas, como debilidad

muscular y parálisis, alteración de la coordinación y el equilibrio, depresión, problemas de habla y memoria, problemas visuales, alteraciones de la percepción sensorial, dolor, cansancio y disfunciones intestinales, vesicales y sexuales como consecuencia de los defectos de la conducción neuronal provocada por el daño de las vainas de mielina y de los axones subyacentes en el sistema nervioso central. El diagnóstico se basa en los datos clínicos, los indicios de lesiones desmielinizantes en la RM cerebral y de la médula espinal y las bandas oligoclonales características de las γ -globulinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

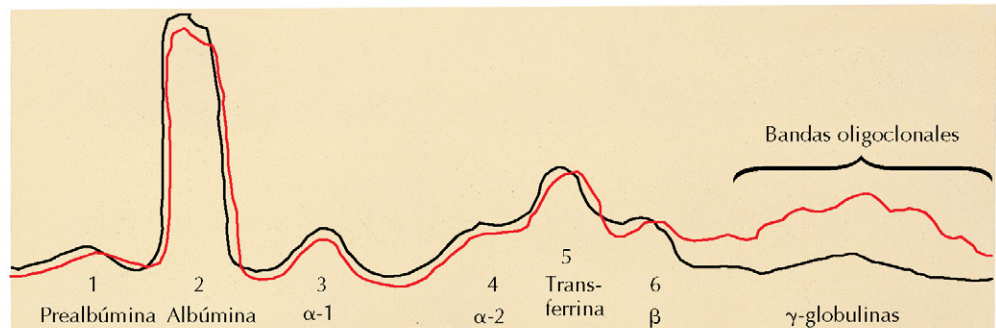
Electroforesis del líquido cefalorraquídeo



F. Netter M.D.

Registros cuantificados

— Normal
— Esclerosis múltiple



Esclerosis múltiple: pruebas diagnósticas. Líquido cefalorraquídeo. Las muestras de LCR obtenidas mediante punción lumbar muestran el aumento característico de γ -globulinas (bandas oligoclonales) en el 90% de los pacientes en la electroforesis.

nervioso tienen distintos diámetros y velocidades de conducción, dependiendo de los cuales se clasifican en varios tipos (fig. 3-5C). Al contrario de lo que sucede con la conducción saltatoria, en los axones amielínicos los potenciales de acción se conducen en forma de ondas de despolarización más lentas cuando se propagan por el axón.

TRANSMISIÓN SINÁPTICA

Una **sinapsis** es el lugar en el que se transmite la respuesta eléctrica de una célula a otra. Así ocurre entre algunos tipos de células mediante **sinapsis eléctricas**, cuando la corriente eléctrica pasa directamente de una célula a otra a través de las **uniones intercelulares**. Los miocitos cardíacos y algunos tipos de músculos lisos se comunican mediante este mecanismo (algunas neuronas se comunican utilizando una transmisión tanto eléctrica como química). En las sinapsis eléctricas entre las células, unas proteínas intramembrana denominadas **conexones** forman unos canales que permiten el flujo de iones entre las células, facilitando la transmisión de la corriente.

En la **sinapsis química**, la liberación de un neurotransmisor por una neurona da lugar a la estimulación eléctrica de la célula presináptica. Podemos encontrar una gran variedad de neurotransmisores en varias regiones del sistema nervioso central y periférico (tabla 3-2). En la figura 3-6 se muestra la morfología de una sinapsis química. La secuencia de fenómenos en la transmisión en este tipo de sinapsis es la siguiente:

1. La despolarización de la neurona alcanza el **botón sináptico** (terminal del axón), donde provoca la apertura de canales de Ca^{2+} .
2. La entrada de Ca^{2+} da lugar a la liberación del neurotransmisor, almacenado en las vesículas presinápticas, a la **hendidura sináptica** (el espacio que queda entre las células).

3. El transmisor se difunde a través de la hendidura sináptica y se une a los receptores específicos de la membrana en la membrana postsináptica.
4. La unión del neurotransmisor produce cambios en el potencial de membrana de la membrana postsináptica.

Dependiendo de la neurona presináptica implicada (y, por tanto, del neurotransmisor específico liberado), la transmisión química puede dar lugar a un **potencial postsináptico excitador (EPSP; despolarización)** o un **potencial postsináptico inhibitor (IPSP; hiperpolarización)**, como resultado de la entrada de Na^+ o Cl^- en la membrana postsináptica, respectivamente (fig. 3-7). La transmisión química es **unidireccional** entre una fibra presináptica y una célula postsináptica. Una neurona dada recibe normalmente aferencias sinápticas de muchas neuronas inhibitoras y excitadoras, por tanto, la generación de un potencial de acción depende de la suma de todas esas aferencias. El potencial de acción puede tener lugar como consecuencia de la **suma temporal** cuando se genera una serie de impulsos seguidos por una fibra excitadora presináptica, o como consecuencia de una **suma espacial** de potenciales locales generados por múltiples fibras excitadoras en la célula postsináptica (fig. 3-8). La inhibición sináptica puede ser presináptica o postsináptica; algunas fibras inhibitoras actúan directamente en la fibra excitadora (**inhibición presináptica**), mientras que otras producen **inhibición postsináptica** (fig. 3-9). La suma de los potenciales locales en la membrana postsináptica depende de la constante de espacio y de la constante de tiempo de la membrana.

UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las **neuronas motoras** (motoneuronas) son nervios eferentes que se originan en el sistema nervioso central y se comunican con las fibras del músculo esquelético en sinapsis especializada.

Tabla 3-2 Resumen de los principales neurotransmisores y su localización en los sistemas nerviosos central y periférico

Transmisor	Localización	Transmisor	Localización
Acetilcolina	Unión neuromuscular, terminaciones autónomas y ganglios, SNC	Gas Óxido nítrico	SNC, tubo digestivo
Aminas biogénicas		Péptidos	
Noradrenalina	Terminaciones simpáticas, SNC	β -endorfinas	SNC, tubo digestivo
Dopamina	SNC	Encefalinas	SNC
Serotonina	SNC, tubo digestivo	Hormona antidiurética	SNC (hipotálamo/hipófisis posterior)
Aminoácidos		Hormonas liberadoras hipofisarias	SNC (hipotálamo/hipófisis anterior)
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	SNC	Somatostatina	SNC, tubo digestivo
Glutamato	SNC	Neuropéptido Y	SNC
Purinas		Péptido intestinal vasoactivo	SNC, tubo digestivo
Adenosina	SNC		
Trifosfato de adenosina (ATP)	SNC		

SNC: sistema nervioso central.
(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

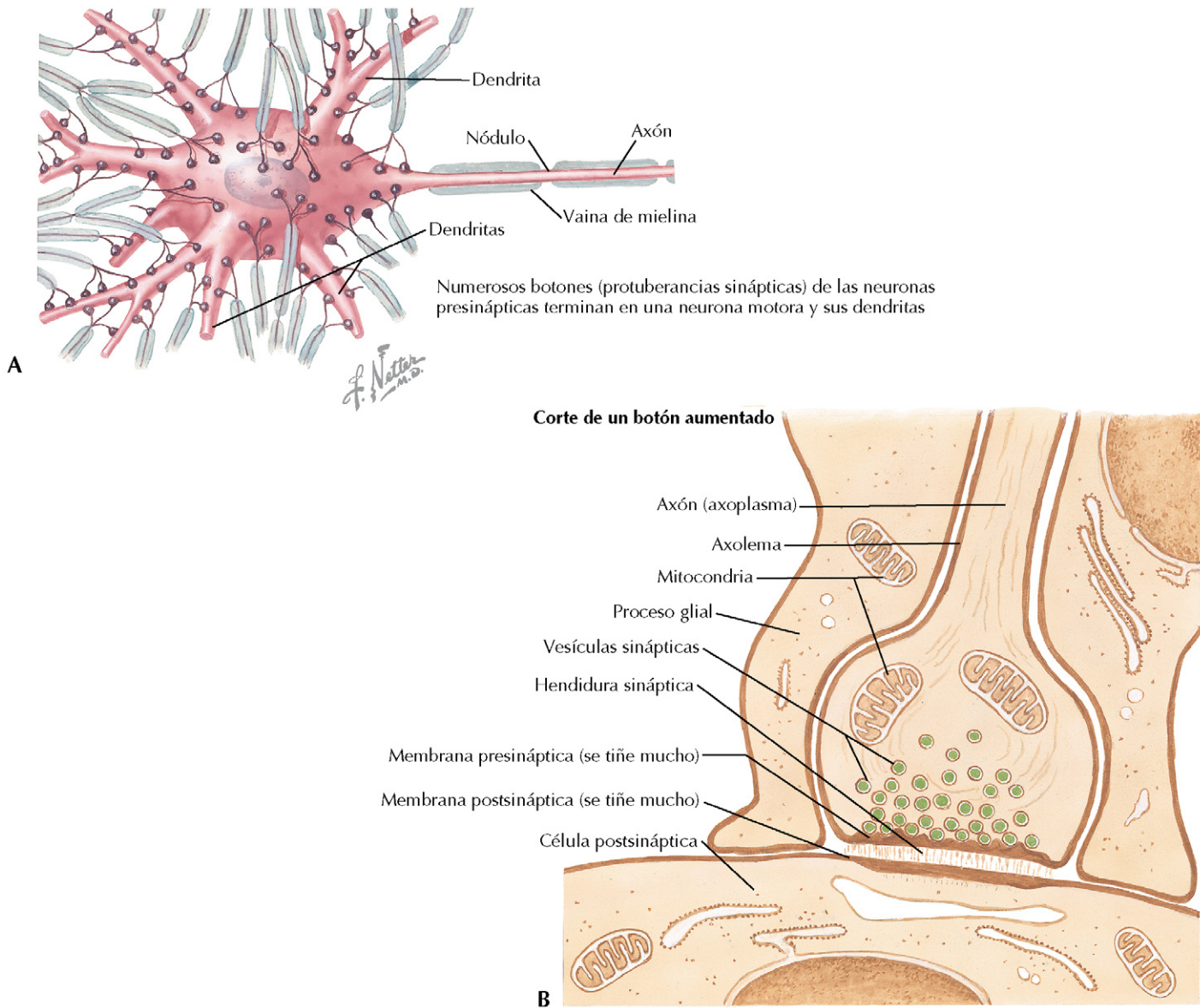
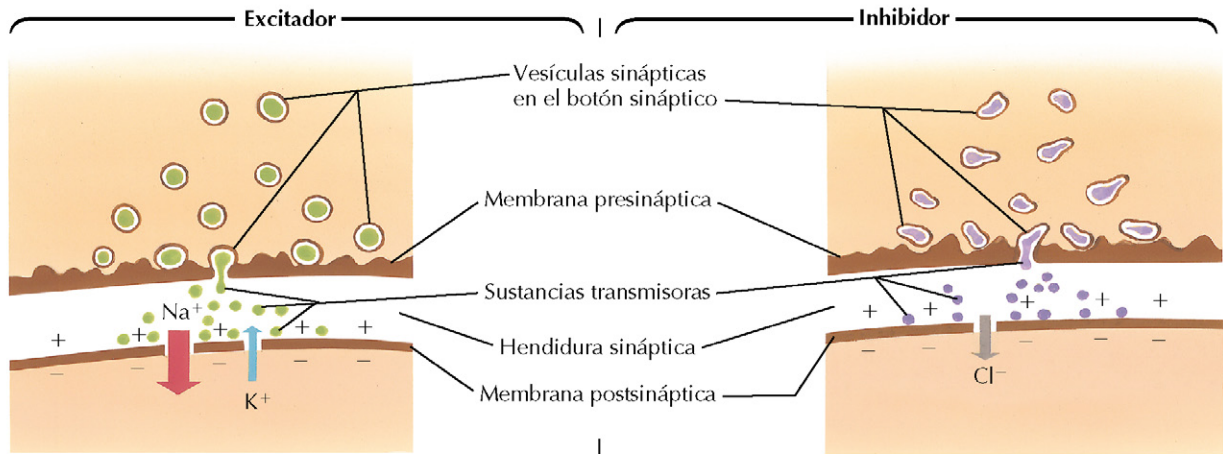


Figura 3-6 Morfología de la sinapsis. Un potencial de acción de una neurona se transmite a otra neurona o a un tejido efector en la sinapsis. Las regiones terminales de los axones se ramifican y forman botones sinápticos. La zona donde el botón está en estrecho contacto con una dendrita o cuerpo celular de otra neurona no tiene mielina. *A*, Los neurotransmisores se liberan en la hendidura sináptica cuando las vesículas del botón sináptico se fusionan con la membrana presináptica. *B*, Los neurotransmisores liberados difunden y se unen a los receptores de la membrana postsináptica, dando lugar a efectos excitadores o inhibidores en la membrana postsináptica.

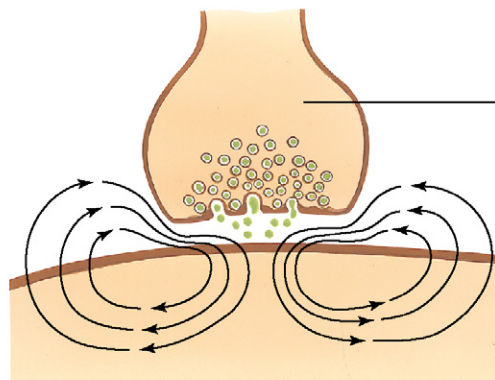
das conocidas como **placas terminales motoras** o **uniones neuromusculares** (fig. 3-10). Entre los distintos tipos de neuronas motoras, la más frecuente es la neurona motora α . Las ramas de una neurona motora α pueden formar múltiples uniones neuromusculares en depresiones del **sarcolema** (membranas de la célula muscular) de las fibras musculares; por tanto, cada neurona motora α puede inervar varias fibras musculares, si bien cada una de ellas está inervada sólo por una neurona motora α . Una neurona motora α y las fibras que inerva forman la **unidad motora**. Todas las neuronas motoras que inervan un músculo se conocen colectivamente como **grupo de neuronas motoras**.

Los botones sinápticos de las neuronas motoras α poseen abundantes vesículas que contienen el neurotransmisor acetilcolina. Al igual que sucede en las demás neuronas, un potencial de acción en una neurona motora α produce la entrada de Ca^{2+} en el botón sináptico, lo que a su vez da lugar a la liberación del neurotransmisor desde las vesículas del botón sináptico. La liberación vesicular del neurotransmisor es de tipo **cuantal** y se define como la liberación de paquetes (cuantos) del neurotransmisor, definiéndose un cuanto por la respuesta al neurotransmisor contenido en una única vesícula. En la membrana postsináptica de una unión neuromuscular, la acetilcolina se une a un tipo específico de receptor de acetilcolina conocido

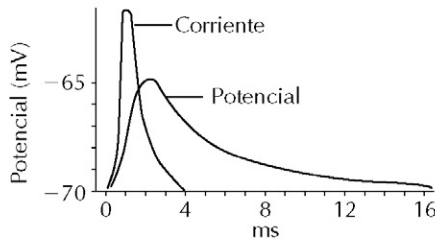


Cuando el impulso llega al botón sináptico excitador, causa la liberación de una sustancia transmisora al interior de la hendidura sináptica. Esto incrementa la permeabilidad de la membrana postsináptica al Na^+ y al K^+ . Debido al mayor gradiente electroquímico, se mueve más Na^+ en el interior de la célula postsináptica que K^+ por fuera

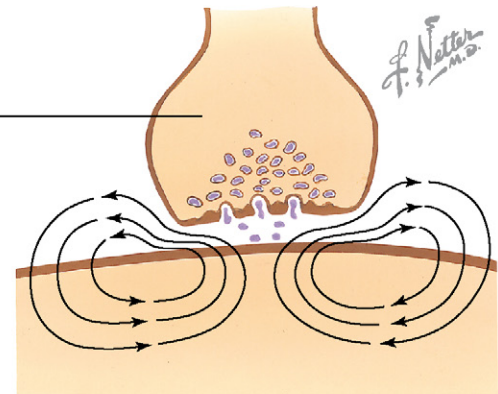
En la sinapsis inhibitoria, la sustancia transmisora liberada por un impulso aumenta la permeabilidad de la membrana postsináptica al Cl^-



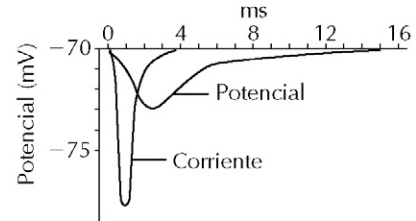
El flujo neto resultante de la corriente iónica va en la dirección que tiende a despolarizar la célula postsináptica. Si la despolarización alcanza el umbral de descarga, se genera un impulso en la célula postsináptica



Cambio del flujo y del potencial de la corriente

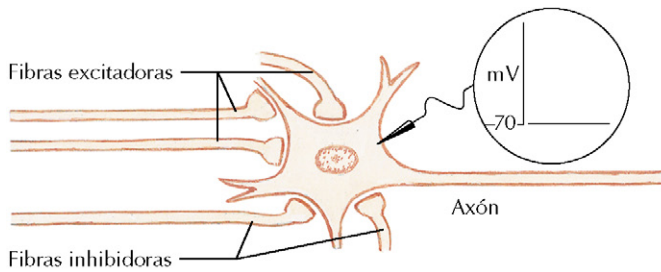


El flujo de la corriente iónica resultante va en la dirección que tiende a hiperpolarizar la célula postsináptica. De esta forma, la despolarización por sinapsis excitadoras es más difícil, ya que se necesita una despolarización mayor para alcanzar el umbral

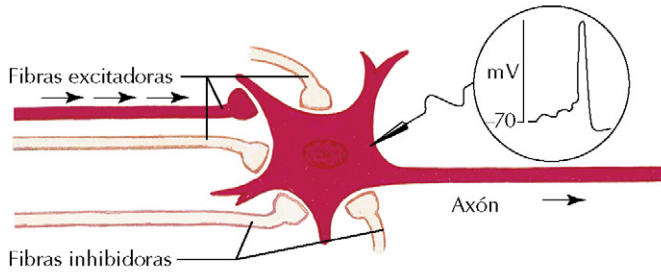


Cambio del flujo y del potencial de la corriente

Figura 3-7 Transmisión sináptica química. La transmisión sináptica puede producir efectos excitadores o inhibitorios en la membrana postsináptica. En la transmisión excitadora (*izquierda*) tiene lugar el cambio despolarizante del potencial local (potencial postsináptico excitador, EPSP). En la transmisión inhibitoria (*derecha*), el cambio es hiperpolarizante (potencial postsináptico inhibitorio, IPSP). El potencial de acción tiene lugar cuando la suma temporal y espacial de los potenciales locales alcanza el umbral para la generación del potencial de acción (v. fig. 3-8).

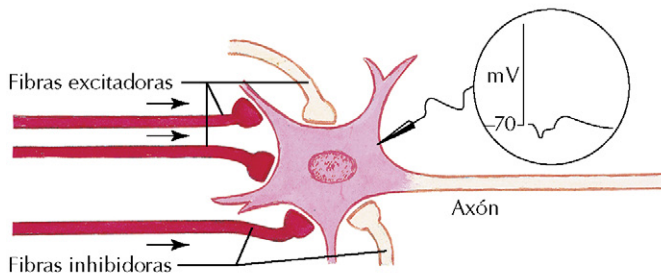


A. Estado de reposo: la célula nerviosa motora muestra los botones sinápticos de las fibras nerviosas excitadoras e inhibidoras que terminan sobre ella

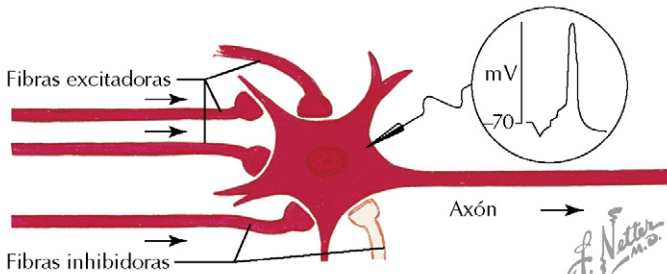


B. Despolarización parcial: el impulso de una fibra excitadora ha provocado la despolarización parcial (por debajo del umbral de descarga) de una neurona motora

C. Suma excitadora temporal: una serie de impulsos de una fibra excitadora se unen para producir una despolarización por encima del umbral, que desencadena un potencial de acción



D. Suma excitadora espacial: los impulsos de dos fibras excitadoras provocan dos despolarizaciones sinápticas que, juntas, alcanzan el umbral de descarga, lo que desencadena un potencial de acción



E. Suma excitadora espacial con inhibición: los impulsos de dos fibras excitadoras llegan a la neurona motora, pero los impulsos de la fibra inhibidora evitan que la despolarización alcance el umbral

E. (Cont.): la neurona motora recibe ahora otros impulsos excitadores y alcanza el umbral de descarga a pesar de la inhibición simultánea; la llegada de otros estímulos inhibidores aún podría impedir la descarga

Figura 3-8 Sumación temporal y espacial. En el estado de reposo (A), la célula nerviosa se encuentra en su potencial de membrana en reposo. Las neuronas reciben múltiples señales inhibitorias y excitadoras que producen cambios del potencial local, que a su vez están sujetos a la suma temporal y espacial. La suma de esas influencias determina si se produce un potencial de acción (B-E).

como receptor nicotínico. La acción de la acetilcolina es rápida, y también de corta duración porque se difunde fuera de la hendidura sináptica o se degrada con rapidez por la acetilcolinesterasa situada en la membrana basal de la fibra muscular.

La unión de la acetilcolina a los receptores nicotínicos post-sinápticos provoca la abertura de los canales activados por ligando. La entrada de Na^+ y K^+ a través de esos canales produce un potencial postsináptico excitador (potencial de la placa motora). Cuando este potencial de la placa motora alcanza un umbral se genera un potencial de acción que produce finalmente la contracción de la fibra muscular. Farmacológicamente, las acciones de la acetilcolina se pueden bloquear con **curare**, un antagonista competitivo que se une de forma reversible al receptor nicotínico y que, por tanto, bloquea la unión

a la acetilcolina, o mediante el **veneno de la cobra** (α -bungarotoxina), un antagonista no competitivo que se une al receptor de forma irreversible.

Los potenciales de la placa motora difieren de los potenciales de acción neuronales en varios aspectos importantes:

- Los potenciales de la placa motora se producen por un canal activado por ligando, mientras que los potenciales de acción neuronales se deben a canales activados por voltaje. En ambos casos, el potencial de acción se genera en la célula postsináptica cuando se alcanza un umbral.
- La despolarización rápida, hasta un potencial de 0 mV, comparado con la despolarización rápida hasta +40 mV durante un potencial de acción neuronal.

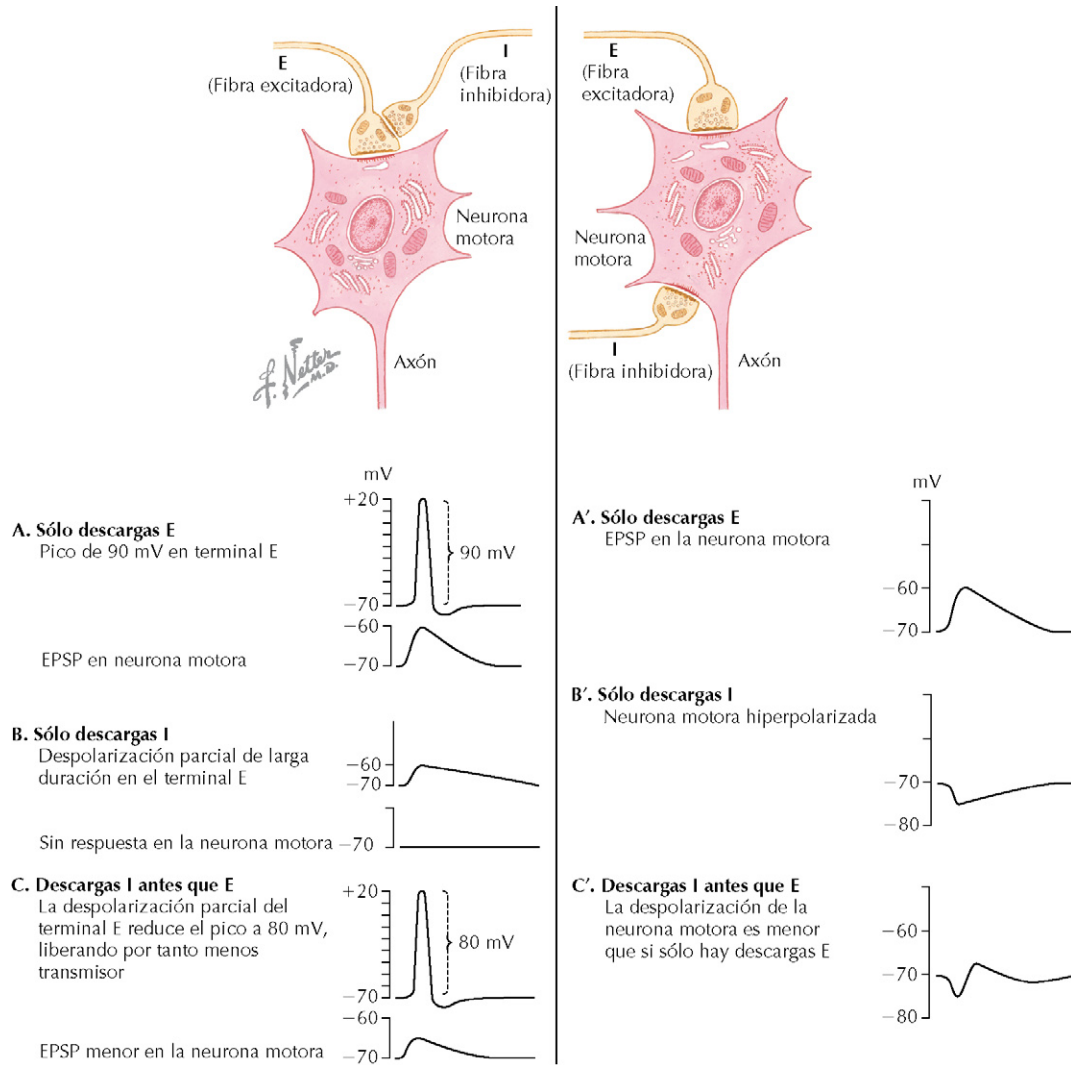


Figura 3-9 Mecanismos inhibitorios sinápticos. La inhibición puede tener lugar mediante mecanismos presinápticos o postsinápticos. En la inhibición presináptica, que se muestra (*parte superior izquierda*) en una neurona motora, la fibra inhibidora de una célula nerviosa mantiene una sinapsis con un axón excitador de otra neurona, antes de que esta última se comunique con la neurona motora; en la inhibición postsináptica (*parte superior izquierda*), las fibras inhibidoras y excitadoras establecen sinapsis directamente con la neurona deseada. A, B y C muestran los cambios del potencial en el terminal excitador y en la neurona motora cuando sólo se descargan las fibras excitadoras, sólo las inhibidoras o las fibras inhibidoras y excitadoras. A', B' y C' muestran los cambios del potencial de membrana en la neurona motora cuando sólo descargan las fibras excitadoras, sólo las inhibidoras o ambas fibras inhibidoras y excitadoras.

- Durante un potencial de la placa motora, las cargas se difunden por un único canal de gran tamaño para Na^+ y K^+ . En el potencial de acción neuronal, que se produce principalmente por la entrada de Na^+ , participan varios canales iónicos.
- La repolarización de la placa motora es pasiva, mientras que la repolarización durante un potencial de acción neuronal se debe al aumento de la conductancia de K^+ .

ORGANIZACIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La contracción del músculo esquelético es la base del movimiento muscular voluntario. Las células multinucleadas contienen **sarcómeros**, estructuras especializadas que causan la contracción tras la estimulación del músculo. Los sarcómeros

están contenidos dentro de **miofibrillas**, que después se organizan en **fibras musculares**; los grupos de fibras musculares forman los **fascículos musculares** (fig. 3-11). Microscópicamente, la organización de los sarcómeros y las miofibrillas da lugar al aspecto estriado del músculo esquelético. La contracción se basa en el deslizamiento de los filamentos finos y gruesos de los sarcómeros (v. «Acoplamiento excitación-contracción»).

Dentro de la célula muscular esquelética, el **retículo sarcoplásmico** forma una red compleja que rodea las miofibrillas (fig. 3-12). Esta forma especializada de retículo endoplásmico liso es el lugar de almacenamiento de elevadas concentraciones de Ca^{2+} intracelular y contiene Ca^{2+} -ATPasa y calsequestrina (una proteína de unión al Ca^{2+} de baja afinidad) para captar este ion, además de canales de Ca^{2+} de tipo L (activados por ligando). Los **túbulos transversos** (**túbulos T**) son

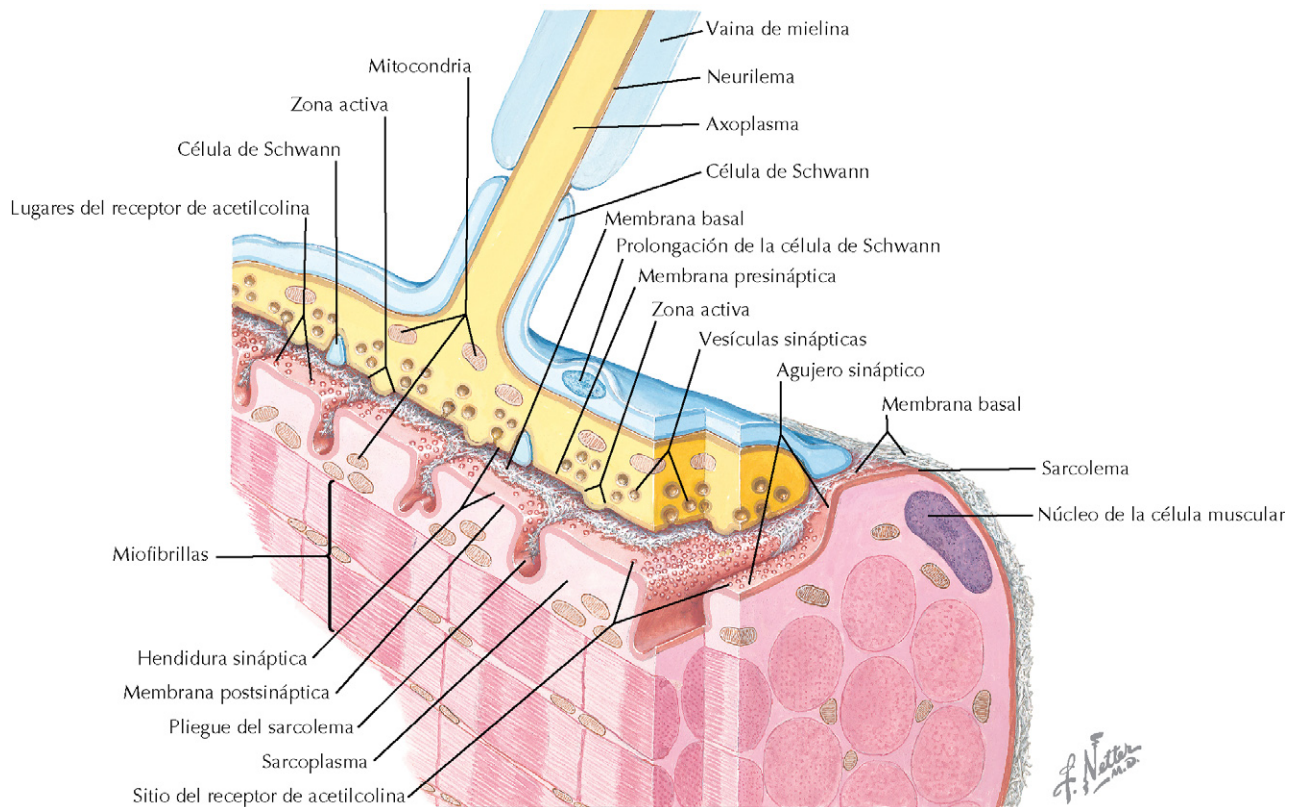


Figura 3-10 Estructura de la unión neuromuscular. En la unión neuromuscular, el axón de un nervio motor establece la sinapsis con el músculo esquelético en el lugar conocido como placa terminal motora. La estimulación de un nervio motor da lugar a la liberación de acetilcolina de las vesículas en la membrana presináptica. La acetilcolina se difunde y se une a los receptores postsinápticos, despolarizando el sarcolema y provocando un potencial de acción.

invaginaciones profundas de la membrana de la célula muscular (sarcolema) que forman **triadas** con dos cisternas terminales del retículo sarcoplásmico que se organizarán perpendicularmente a la fibra muscular. Los túbulos T se extienden en la fibra muscular desde la superficie, permitiendo una estrecha comunicación entre el interior de la célula y el líquido extracelular. Son responsables de conducir el potencial de acción hacia las cisternas del retículo sarcoplásmico.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

A medida que la despolarización avanza por el retículo sarcoplásmico, es conducida hacia los túbulos transversos (fig. 3-13). La membrana del túbulo T contiene canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, también conocidos como **receptores de dihidropiridina**. Aunque el receptor de dihidropiridina es un canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje, no es necesario el flujo de iones a través de este canal para la contracción del músculo esquelético. Por el contrario, se necesita un cambio conformacional del receptor de dihidropiridina, causado por la despolarización del túbulo T. Estos receptores están en estrecho contacto con las proteínas del canal de calcio conocidas como **receptores rianodina**, que son grandes proteínas del retículo

sarcoplásmico que se extienden en el espacio que queda entre las cisternas del retículo sarcoplásmico y los túbulos T. Se cree que el cambio conformacional de los receptores de dihidropiridinas produce el cambio de conformación siguiente de los receptores rianodina, permitiendo que el Ca^{2+} almacenado se libere desde el retículo sarcoplásmico e iniciando el proceso de contracción. El término **acoplamiento excitación-contracción** se refiere a esta relación entre la despolarización y la liberación del Ca^{2+} .

En resumen, los pasos que se producen son:

- La despolarización de la última neurona motora provoca la entrada de Ca^{2+} .
- Las vesículas del terminal del axón liberan acetilcolina.
- La unión de la acetilcolina a los receptores nicotínicos da lugar a un potencial de placa motora.
- El potencial de acción se inicia y se propaga a lo largo del sarcolema y desciende por los túbulos T.
- El cambio conformacional del receptor de dihidropiridina del túbulo T se traduce en el cambio de conformación del receptor rianodina del retículo sarcoplásmico.
- Se libera el Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, iniciando la contracción.

TEORÍA DEL FILAMENTO DESLIZANTE

La teoría del filamento deslizante describe los procesos que tienen lugar en los sarcómeros y que son responsables de la contracción del músculo esquelético. El deslizamiento de los filamentos gruesos y finos intercalados es la base de la contracción (fig. 3-14). Los filamentos gruesos de los sarcómeros están formados por la proteína **miosina** y se anclan en la **línea**

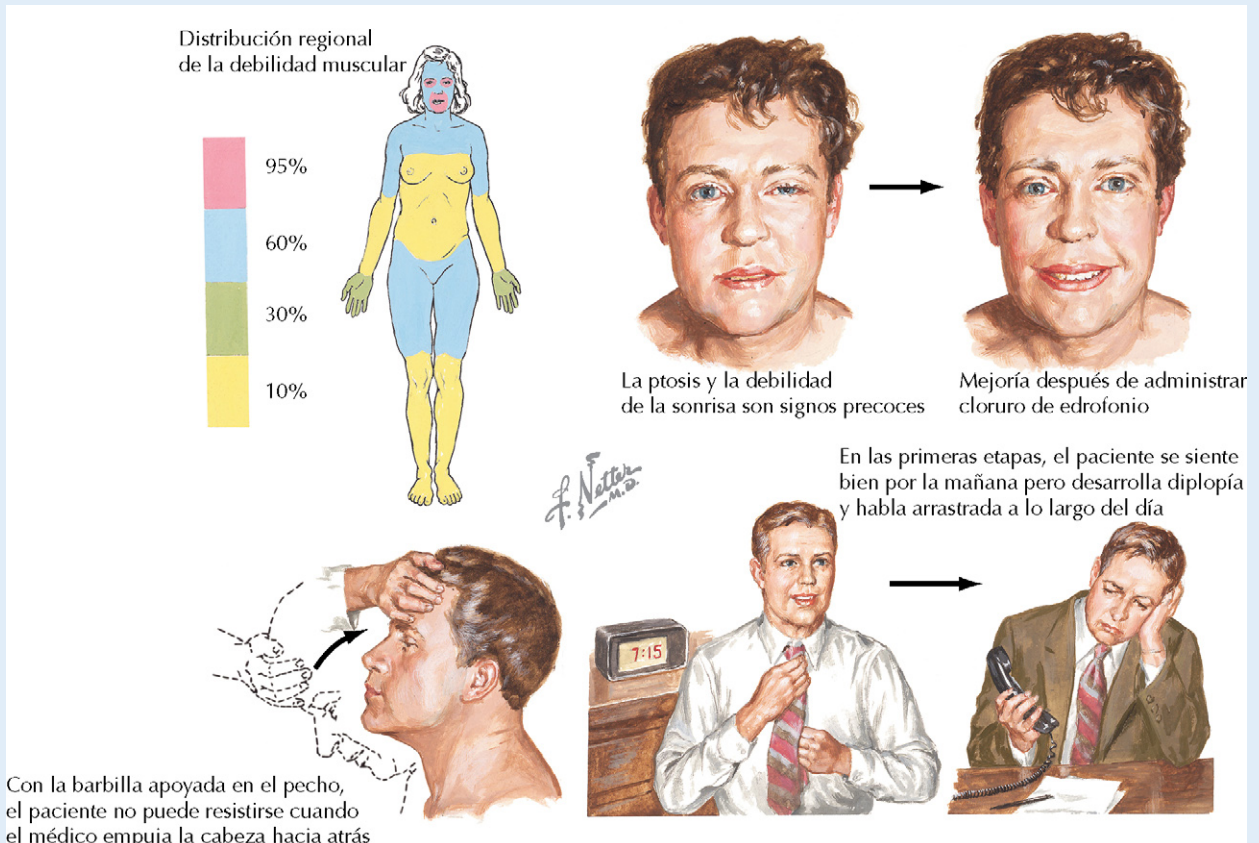
M; los filamentos finos están compuestos por **actina**, **tropomiosina** y **troponina** y están anclados en la **línea Z** (fig. 3-15). Dentro del filamento fino, la actina G globular se polimeriza para formar un filamento en α -hélice (F actina). La actina posee lugares de unión para la miosina siguiendo el surco de su hélice. Estos lugares están cubiertos por la proteína **tropomiosina**. También hay tres formas de **troponina** (troponina C, troponina I y troponina T) incorporada a intervalos regulares.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Miastenia gravis

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmunitaria que afecta a los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular. En esa enfermedad se producen autoanticuerpos que bloquean o dañan el **receptor de acetilcolina** de la placa terminal motora, inhibiendo los efectos normales de la acetilcolina en esos receptores y causando, por tanto, debilidad muscular. Los músculos del ojo, la cara y los implicados en la deglución, el habla y la masticación son los más afectados, si bien puede producirse debilidad en cualquier otro músculo. Los episodios de miastenia gravis pueden presentarse bruscamente, a menudo después de un período de gran

actividad física, y desaparecen después de un período de reposo. Los episodios de miastenia son una urgencia médica que puede deberse a una enfermedad infecciosa o a una reacción adversa de un medicamento. En las crisis, los músculos respiratorios se debilitan, dificultando la respiración. Estos casos requieren ventilación asistida, por ejemplo con presión positiva. En la miastenia gravis, la aparición de síntomas es normalmente episódica y el tratamiento a menudo implica un fármaco inmunosupresor como corticoides, así como un inhibidor de la colinesterasa (p. ej., neostigmina). Los inhibidores de la colinesterasa inhiben la acetilcolinesterasa, prolongando la vida media de la acetilcolina en la unión neuromuscular. En algunos casos, puede usarse la plasmaféresis para eliminar autoanticuerpos o se puede realizar una timectomía.



Manifestaciones clínicas de la miastenia gravis. En la miastenia gravis, una enfermedad autoinmunitaria, los anticuerpos bloquean o reducen el número de receptores nicotínicos de acetilcolina en la unión neuromuscular, originando fatigabilidad muscular. Las pruebas diagnósticas se centran en la prueba del edrofonio. El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la colinesterasa y, por tanto, aumenta la acetilcolina en la unión neuromuscular. Si se administra por vía intravenosa, aliviará temporalmente los síntomas de debilidad muscular, incluida la diplopía (visión doble) de la miastenia gravis.

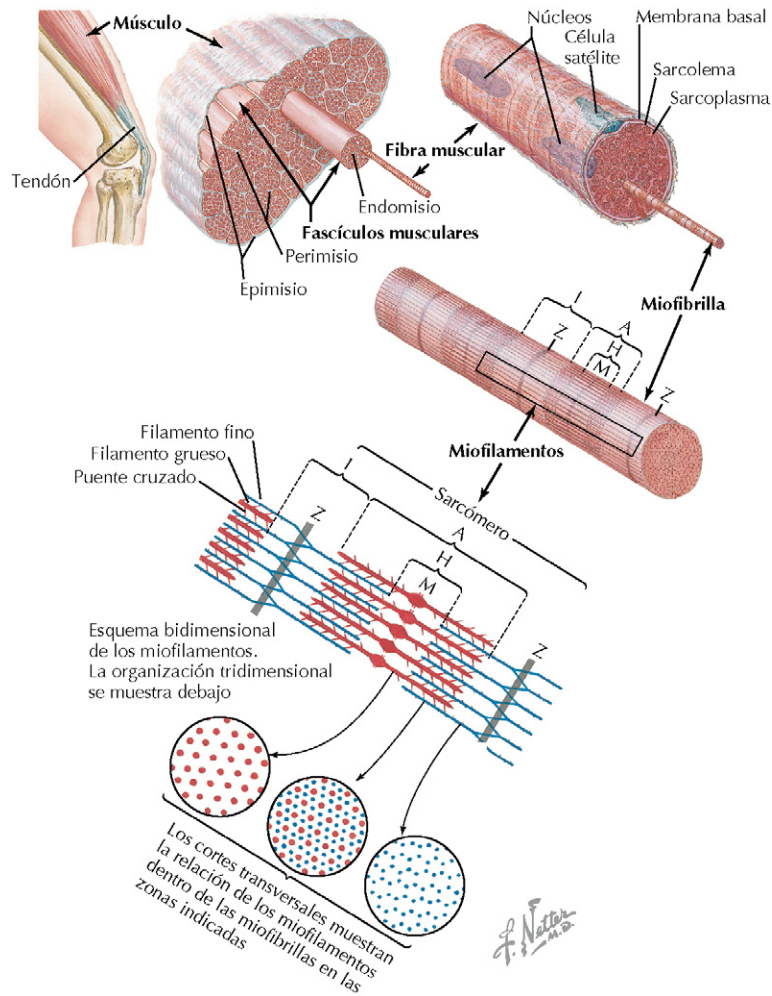


Figura 3-11 Organización del músculo esquelético. El músculo esquelético está compuesto por fascículos que a su vez contienen fibras musculares multinucleadas. Esas fibras están compuestas por miofibrillas más pequeñas que contienen sarcómeros, unidades en las que el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina origina la contracción. La organización de los sarcómeros dentro del músculo esquelético produce su aspecto estriado. La línea Z marca los límites entre dos sarcómeros. La banda I contiene sólo filamentos finos de actina, que se extienden desde la línea Z hacia el centro del sarcómero. Los filamentos gruesos de miosina se encuentran en la banda oscura A. En la zona H no existe superposición entre actina y miosina. La línea M se encuentra en el centro del sarcómero y es el lugar en el que los filamentos finos se unen unos a otros.

En el estado relajado, en el que la concentración de Ca^{2+} citoplásmica es muy baja (10^{-7}M), la unión de la miosina a la actina está bloqueada porque los lugares de unión de la miosina a la actina están cubiertos por la tropomiosina. El ATP parcialmente hidrolizado (ADP) se une a las cabezas de la miosina (v. fig. 3-15). Cuando un potencial de acción provoca la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, la unión del Ca^{2+} a la troponina hace que la troponina se desplace dentro del surco de la α -hélice de actina, lo que da lugar a la exposición de los lugares de unión de la miosina y favorece la unión de sus cabezas a la actina, formando los **puentes cruzados**. Gracias a este anclaje tiene lugar la tracción de la cabeza de la miosina, lo que acorta el sarcómero,

a medida que la actina y la miosina se deslizan la una sobre la otra. Se liberan ADP y fosfato inorgánico (P_i). Después, la unión de nuevo ATP a la cabeza de la miosina provoca la separación de la actina y la miosina, donde la región ATPasa hidroliza parcialmente el ATP, que causa el «reanclaje» de la cabeza. Si el Ca^{2+} citoplásmico aún está elevado, la miosina se une con rapidez a la actina y, de esta forma, el ciclo de los puentes cruzados hace que continúe la contracción. El ciclo de los puentes cruzados tiene lugar simultáneamente en varios lugares, con el acortamiento consiguiente del sarcómero. Cuando el Ca^{2+} vuelve al retículo sarcoplásmico, el músculo se relaja debido a la baja concentración en el citoplasma.

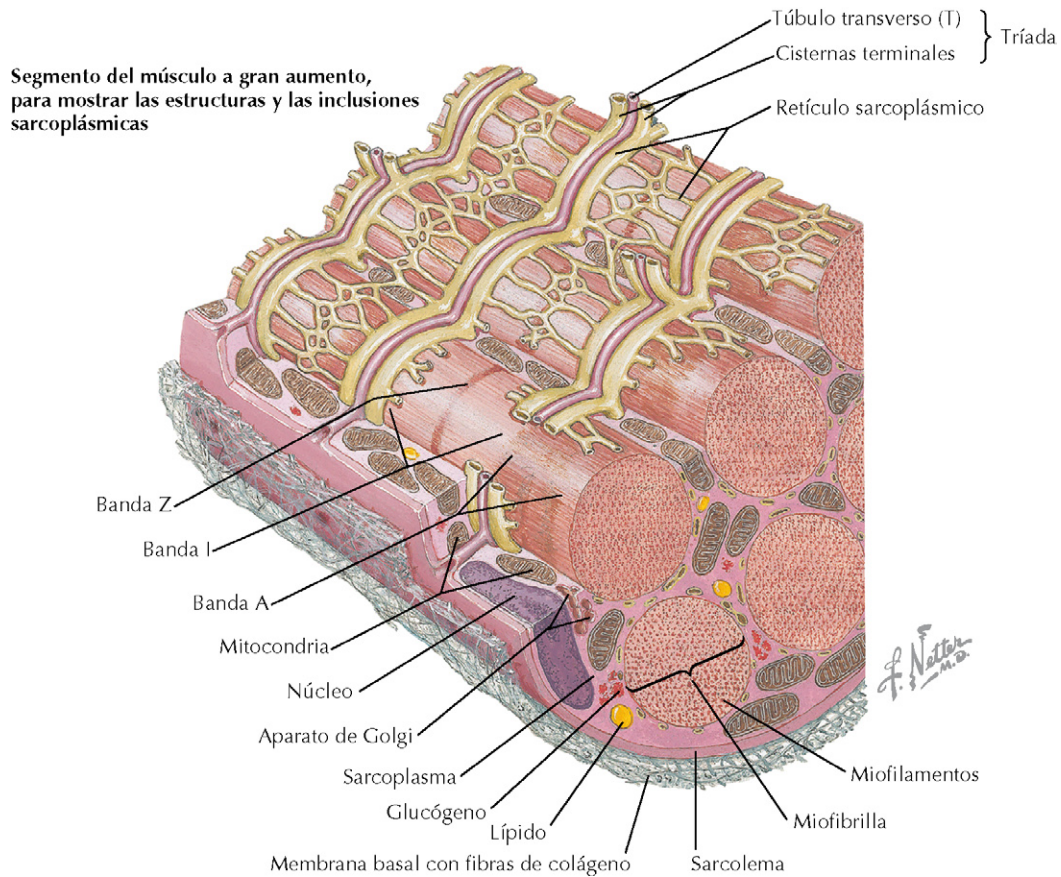


Figura 3-12 Retículo sarcoplásmico. El retículo sarcoplásmico es una red compleja que rodea las miofibrillas y almacena concentraciones elevadas de Ca^{2+} , que capta del sarcoplasma. La membrana del retículo sarcoplásmico contiene Ca^{2+} -ATPasa, que es esencial para esta captación. Los túbulos transversos son invaginaciones profundas del sarcolema y forman tríadas con las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico. Esos túbulos transversos conducen el potencial de acción desde el sarcolema hacia las cisternas, causando la liberación del Ca^{2+} .



Las fibras del músculo esquelético se pueden clasificar como **de contracción rápida** y **de contracción lenta**, que también se conocen como músculo blanco y músculo rojo, respectivamente. La mayoría de los músculos del cuerpo están formados por una mezcla de los dos tipos, pero cada unidad motora contiene solamente un tipo de fibra. La proteína de unión al oxígeno **mioglobina** se encuentra sólo en las fibras de contracción lenta y es la responsable de su color rojo. Las fibras de contracción rápida (músculo blanco) utilizan glucólisis anaerobia como fuente de energía y, por tanto, son ricas en glucógeno. Este tipo de músculo se utiliza para los movimientos rápidos y potentes. La actividad ATPasa es alta, la velocidad de contracción es alta y la resistencia a la fatiga, baja. Las fibras de contracción lenta (músculo rojo) utilizan la fosforilación oxidativa y, por tanto, el contenido de glucógeno es bajo. Las fibras de contracción lenta se usan para las actividades que requieren resistencia. La actividad ATPasa y la velocidad de contracción son bajas y la resistencia a la fatiga es alta.

Durante el ciclo de los puentes cruzados, cada ciclo requiere una molécula de ATP para disociar cada cabeza de miosina. Además, la relajación requiere ATP para la captación de Ca^{2+}

en el retículo sarcoplásmico. En el **rígor mortis** (**rigidez cadavérica**), la miosina se mantiene unida a la actina porque se ha agotado el ATP, causando la rigidez de los músculos.

EFFECTOS MECÁNICOS DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La generación de fuerza por parte del músculo esquelético está controlada por una serie de factores (fig. 3-16). Por ejemplo, la variación en el tamaño de las unidades motoras regula su función. Las unidades motoras pequeñas realizan movimientos finos, como los movimientos de los dedos y los ojos, mientras que las unidades motoras grandes realizan los movimientos más gruesos (v. fig. 3-16A). La fuerza de contracción de los músculos esqueléticos aumenta con el **reclutamiento** de unidades motoras y la **suma de contracciones**. Como ya se ha comentado, todas las fibras musculares asociadas a una única unidad motora se contraerán simultáneamente. Se puede conseguir una contracción mayor reclutando más unidades motoras (**sumación espacial**). Con la estimulación repetida de un músculo se puede producir la **sumación temporal**. En este caso, las contracciones aisladas del músculo tienen lugar sin

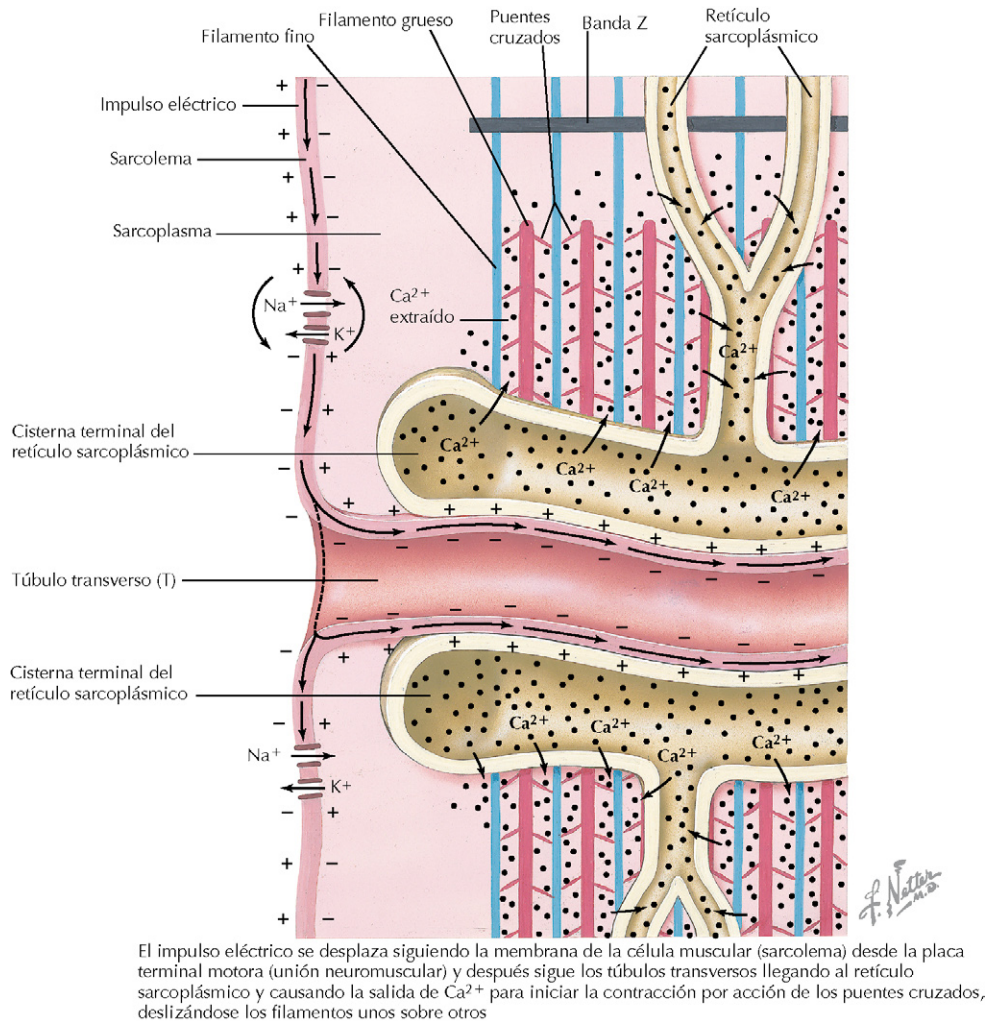


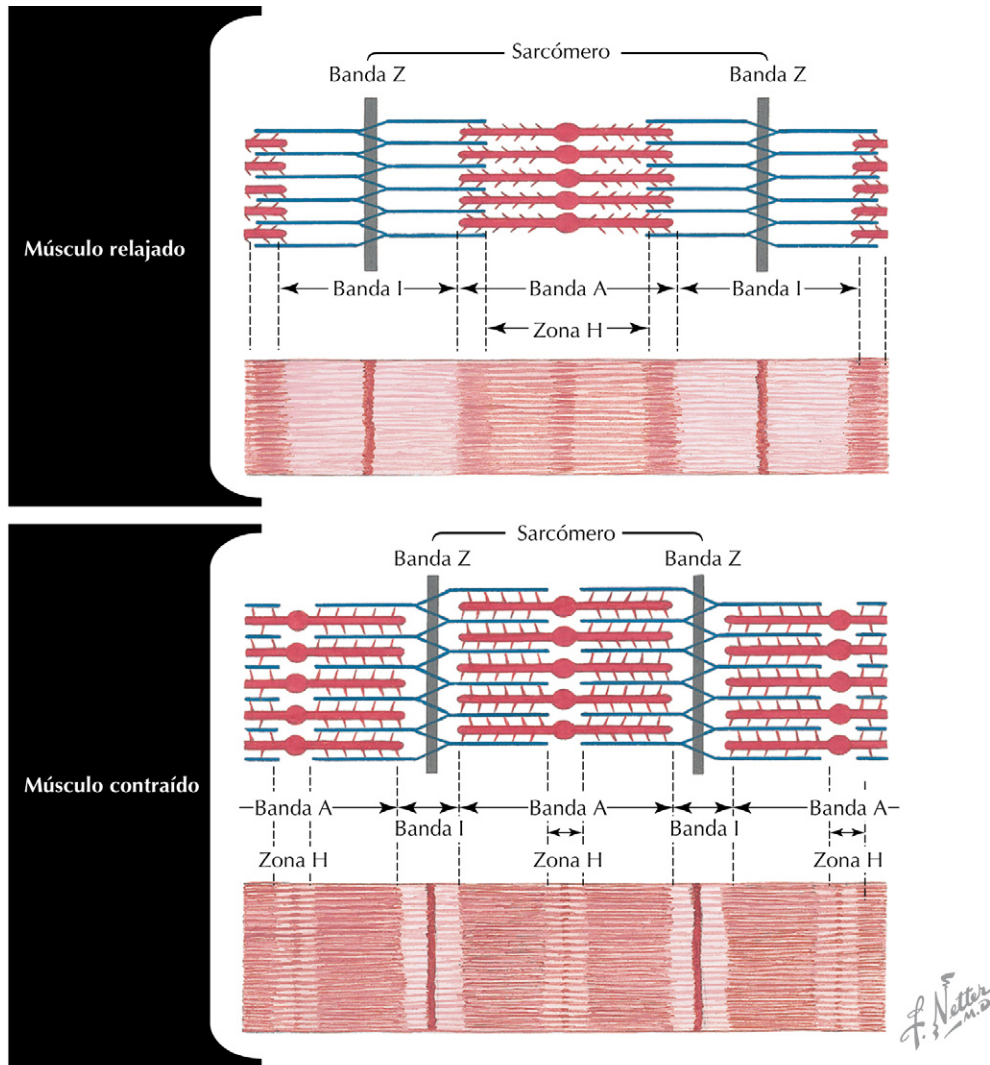
Figura 3-13 Acoplamiento excitación-contracción. Cuando un potencial de acción de una neurona motora produce la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, la unión de acetilcolina al sarcolema abre un canal de cationes y permite la entrada de Na^+ . Se produce un potencial de acción que se propaga por los túbulos transversos, provocando la liberación del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico, iniciando la formación de puentes cruzados y la contracción muscular. El Ca^{2+} es captado nuevamente en el retículo sarcoplásmico por la Ca^{2+} -ATPasa para terminar la contracción.

relajación completa entre las contracciones, aumentando la fuerza de contracción a medida que el Ca^{2+} es liberado por el retículo sarcoplásmico con una velocidad mayor de aquella con la que vuelve a captarse entre contracciones (v. fig. 3-16B). En el **tétanos** (tetania) tiene lugar una contracción mantenida y potente debido a una alta frecuencia de estimulación.

Por último, la tensión muscular que se genera durante la contracción depende de la tensión en reposo o grado de estiramiento del músculo en reposo. En otras palabras, existe una **relación longitud-tensión** en el músculo esquelético (v. fig. 3-16C). El grado de superposición de los filamentos finos y gruesos de los sarcómeros afecta al número de puentes cruzados formados durante la contracción. Con un estiramiento mayor antes de la estimulación, se genera una fuerza mayor dentro de la longitud óptima del sarcómero.

Las contracciones musculares también se definen por ser isométricas o isotónicas. En la **contracción isométrica**, la longitud del

músculo es constante pero se observa un cambio de tono, como sucede por ejemplo cuando hacemos fuerza contra un objeto inmóvil. La fuerza se genera pero la longitud no se modifica. El acortamiento del sarcómero se acompaña del estiramiento del tejido conjuntivo y de los componentes del citoesqueleto del músculo (**elementos elásticos en serie**). Durante la **contracción isotónica**, el tono muscular se mantiene constante mientras el músculo se acorta, por ejemplo, al levantar un libro. En realidad, todos los movimientos musculares son una combinación de contracciones isométricas e isotónicas. La fuerza o grandes pesos libres implican un gran componente isométrico, pero también un componente isotónico. En general, los ejercicios isométricos como el levantamiento de pesas son útiles para el culturismo. Al repetir el ejercicio isométrico se produce **hipertrofia** del músculo, con el aumento del número de sarcómeros (normalmente no se produce **hiperplasia** o aumento del número de células musculares). La **atrofia** o desgaste muscular (descenso del número de sarcómeros) es consecuencia de la falta de uso, por ejemplo durante un reposo prolongado en cama.



Durante las contracciones del músculo, los filamentos finos de cada miofibrilla se deslizan profundamente entre los filamentos gruesos, juntando más las bandas Z y acortando los sarcómeros. La banda A mantiene la misma anchura, pero la banda I se estrecha. Las zonas H también se estrechan o desaparecen como los filamentos delgados que los cubren. Las miofibrillas y, por tanto, las fibras musculares (células musculares), los fascículos y el músculo en general se vuelven más gruesos. Durante la relajación, tiene lugar el proceso inverso.

Figura 3-14 Contracción y relajación muscular. Durante las contracciones del músculo esquelético la formación cíclica de los puentes cruzados entre los filamentos entrelazados de actina y miosina produce el acortamiento del sarcómero.

MÚSCULO LISO

El músculo liso es un tipo de músculo no estriado que se encuentra en los órganos. En el músculo liso las proteínas contráctiles no se organizan en sarcómeros, por el contrario, la actina está anclada en la membrana celular y en los cuerpos densos dentro de la célula. Al igual que en otros tipos de músculo, las interacciones actina-miosina son la base de la contracción (fig. 3-17). En la tabla 3-3 se comparan los músculos esquelético, liso y cardíaco.

Tipos de músculo liso

A su vez, el músculo liso se clasifica en unitario y multiunitario. De ellos, el **músculo liso unitario** es mucho más abundante y se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos,

la vejiga y el intestino, entre otros órganos. Este tipo de músculo liso es capaz de realizar contracciones sostenidas y a menudo potentes. Las células tienen uniones estrechas entre ellas, que permiten la propagación rápida y directa de los potenciales de acción, ya que los potenciales eléctricos se conducen entre las células directamente como flujos de iones. Debido a ello, muchas células musculares lisas actúan como una sola unidad, produciendo una contracción sincrónica. Por el contrario, el **músculo liso multiunitario** está organizado en unidades motoras similares a las que hay en el músculo esquelético. Las células están aisladas eléctricamente entre sí (no poseen uniones intercelulares), lo que permite un control motor fino. Este tipo de músculo se encuentra en unas pocas regiones concretas del cuerpo, como el músculo ciliar ocular, el conducto deferente y los músculos erectores del pelo.

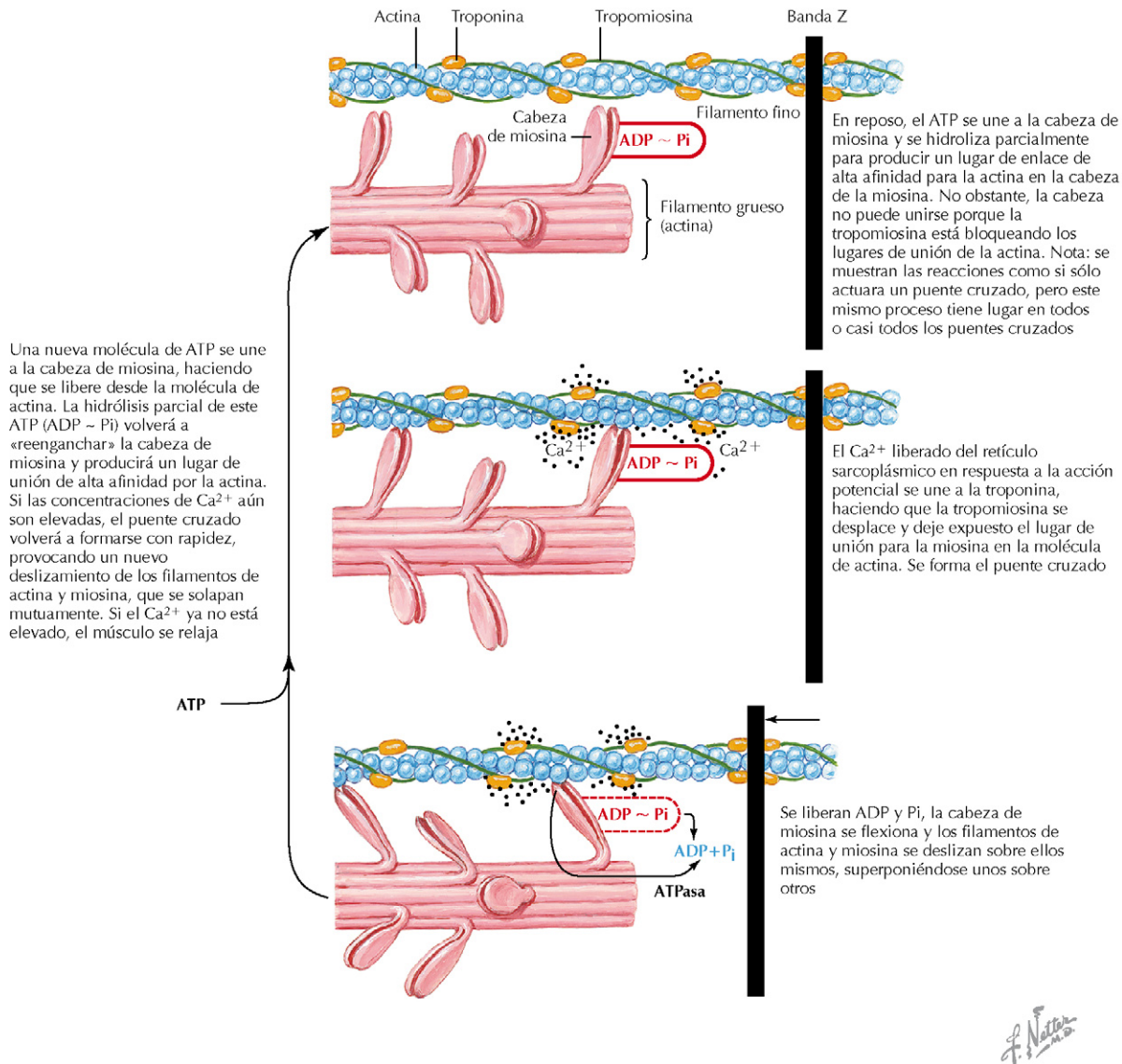


Figura 3-15 Mecanismo bioquímico de la contracción muscular. La contracción muscular tiene lugar cuando se forman una y otra vez los puentes cruzados entre la actina y la miosina. El proceso depende de la presencia de Ca^{2+} intracelular libre y de la disponibilidad de ATP.

Contracción del músculo liso

La contracción del músculo liso se controla mediante varios neurotransmisores y otros ligandos químicos que afectan a la concentración citoplasmática de Ca^{2+} . Algunas de esas sustancias producen la despolarización de la membrana celular, provocando la abertura de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en la membrana y la liberación del Ca^{2+} de las reservas intracelulares, en un proceso similar al que tiene lugar en el músculo esquelético. En el **acoplamiento farmacomecánico**, la unión de un ligando al receptor de membrana aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} y, por tanto, el músculo liso se contrae sin alterar el potencial de membrana, como sucede por ejemplo en la contracción del músculo liso vascular mediante la unión de noradrenalina o adrenalina a los receptores α -adrenérgicos.



En el **músculo liso fásico**, las contracciones son de corta duración, al igual que en el músculo esquelético. En el **músculo liso tónico**, la tensión se puede mantener durante largos períodos con escasa utilización de ATP. En este caso, la miosina se desfosforila mientras está unida a la actina, quedando en «estado de cierre» (v. fig. 3-18). En este estado, el reciclado de los puentes cruzados es muy lento y se reduce el consumo de ATP. Este estado de cierre es importante para mantener la tensión en los vasos sanguíneos y los esfínteres.

La despolarización o el acoplamiento farmacomecánico conducen al aumento del Ca^{2+} intracelular, que es la señal común de la contracción del músculo liso (fig. 3-18). En el acoplamiento farmacomecánico, la unión del ligando activa

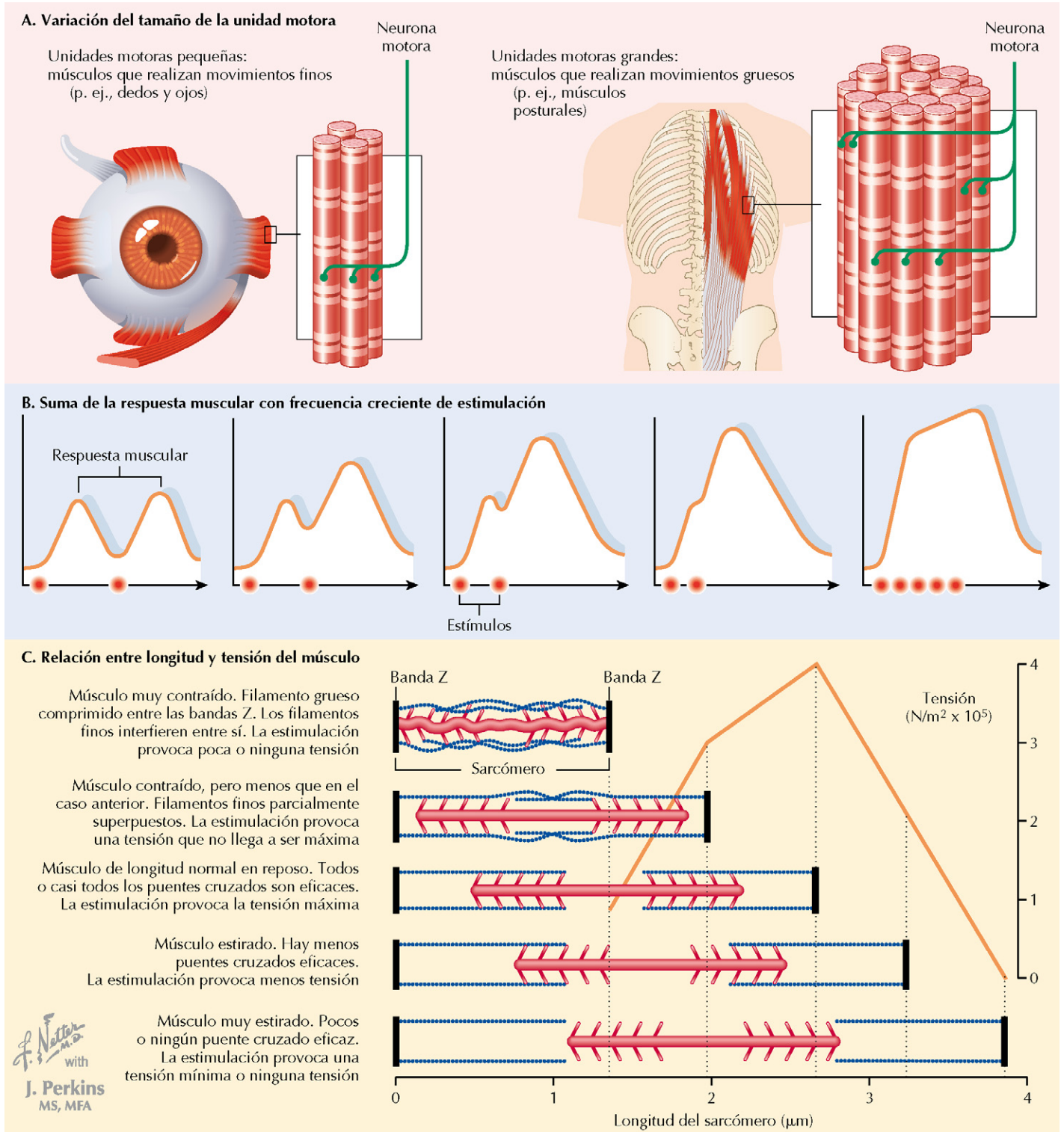


Figura 3-16 Relación del grado de tensión y la longitud del músculo. La fuerza generada cuando se estimula el músculo esquelético está relacionada con el tamaño de las unidades motoras estimuladas (A), el número de unidades motoras activadas y la frecuencia de la estimulación de las fibras musculares (B), y con la longitud de las fibras musculares en reposo (C). Las unidades motoras pequeñas participan en el control motor fino, por ejemplo en dedos y ojos, mientras que las unidades motoras más grandes participan en los movimientos gruesos (A). Los músculos esqueléticos también producen una fuerza mayor cuando se reclutan más unidades motoras. Al repetir la estimulación de una fibra muscular tiene lugar un proceso de suma, en el que cada contracción ocurre sin la relajación completa entre contracciones (B). También hay una relación longitud-tensión, según la cual la mayor longitud del sarcómero en reposo (estiramiento del músculo antes de la contracción) se asocia a una fuerza de contracción mayor, hasta la longitud óptima en reposo (C).

Tabla 3-3 Comparación de la estructura y función de los tres tipos de músculos

	Músculo esquelético	Músculo cardíaco	Músculo liso
ESTRUCTURA			
Morfología	Largo; cilíndrico	Ramificado	En huso, fusiforme
Núcleos	Múltiple; localizado en la periferia	Uno (a veces, dos); localizado centralmente	Uno; localizado centralmente
Sarcómero	Sí; patrón estriado	Sí; patrón estriado	No
Túbulos T	Sí; forma tríadas con el retículo sarcoplásmico	Sí; forma parejas con el retículo sarcoplásmico	No; caveolas
Acoplamiento eléctrico de las células	No	Sí; los discos intercalares contienen uniones estrechas	Sí; uniones intercelulares
Regeneración	Sí; vía células satélite	No	Sí
Mitosis	No	No	Sí
FISIOLOGÍA			
Ca ²⁺ extracelular necesario para la contracción	No	Sí	Sí
Regulación de la formación de unidades de deslizamiento	Unión de Ca ²⁺ a troponina	Unión de Ca ²⁺ a troponina	Activación Ca ²⁺ -calmodulina de miosina cinasa y fosforilación de miosina
Control de la contracción	Neuronas motoras	Nervios autónomos; agonistas β -adrenérgicos	Nervios autónomos; hormonas
Sumación de contracciones por aumento de la frecuencia del estímulo	Sí	No*	Sí
La tensión varía con la superposición de filamentos	Sí	Sí	Sí

Se indican las principales diferencias en la estructura y función del músculo esquelético, cardíaco y liso.

*El músculo cardíaco no puede tetanizarse, pero la fuerza de contracción aumentará con frecuencias altas de estímulos por el aumento de [Ca²⁺] intracelular, un fenómeno denominado fenómeno de la escalera (*treppe*).

(Reimpreso con autorización de Hansen, J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

la fosfolipasa C de la membrana, que escinde el inositol bifosfato y produce IP₃, que libera el Ca²⁺ de las reservas intracelulares. Tanto si está elevado por la despolarización de la membrana o por la activación de la vía del inositol, el Ca²⁺ se une a la proteína **calmodulina** y el complejo Ca²⁺-calmodulina activa la enzima **miosina cinasa**, permitiendo la interacción entre la miosina y la actina y produciendo contracciones a medida que esas proteínas se deslizan una sobre otra. Mientras el Ca²⁺ intracelular esté elevado, el ciclo de contracción continúa.

Relajación del músculo liso

La *relajación* del músculo liso también puede inducirse mediante el acoplamiento farmacomecánico, en cuyo caso varias sustancias estimulan el aumento del AMPc o GMPc intracelular. Finalmente, el Ca²⁺ intracelular se reduce, provocando la relajación. Un ejemplo es la relajación producida por

la unión de la adrenalina o la noradrenalina a los receptores β -adrenérgicos en el músculo liso vascular.

MÚSCULO CARDÍACO

El músculo cardíaco es similar al músculo esquelético o al músculo liso en algunos aspectos y distinto en otros (fig. 3-19 y tabla 3-3). La contracción del músculo esquelético se encuentra bajo el control voluntario del sistema nervioso central, mientras que la contracción del músculo cardíaco y liso es involuntaria. El músculo liso unitario y el músculo cardíaco tienen la capacidad de provocar actividad eléctrica espontánea. La contracción cardíaca se encuentra normalmente bajo el control de las células del marcapasos cardíaco en el nódulo sinoauricular (SA). Las uniones estrechas en el músculo cardíaco, como en el músculo liso unitario, permiten la contracción sincrónica. Esas uniones estrechas del músculo cardíaco tienen lugar en los **discos intercalares** entre las células. Los

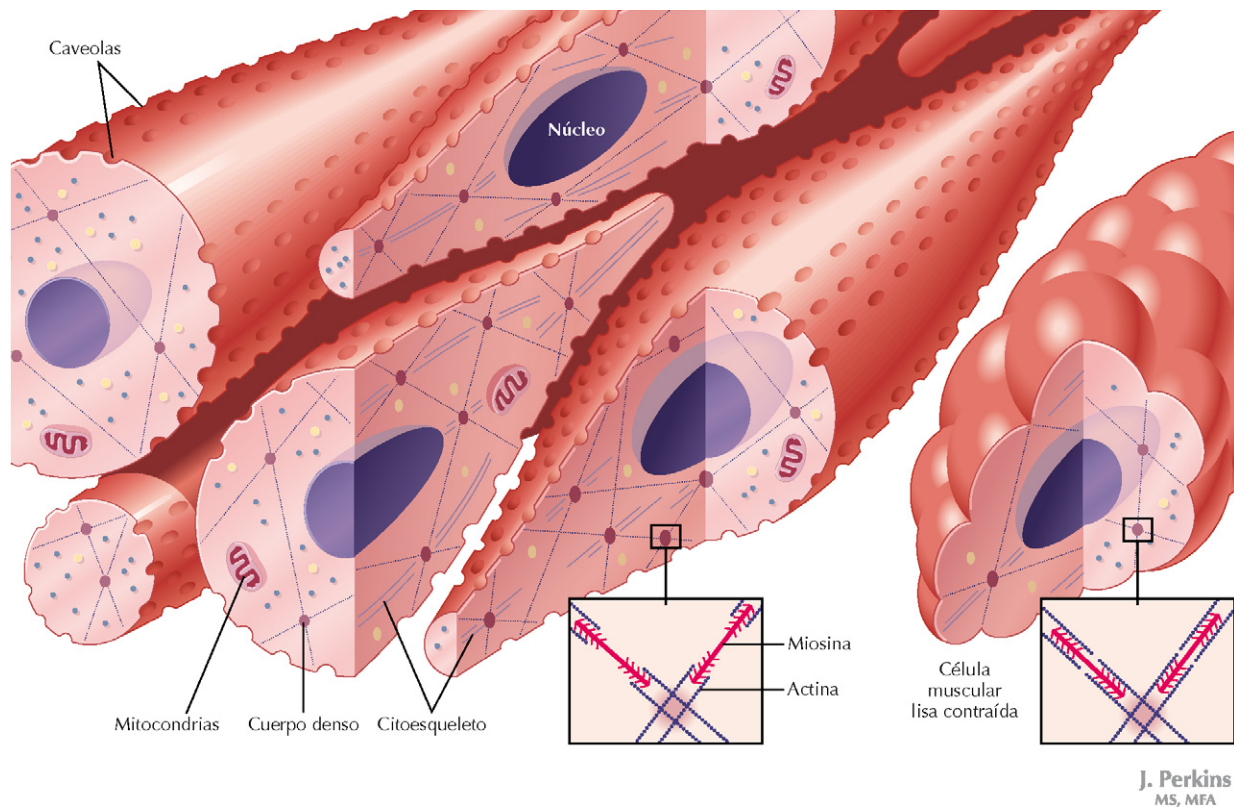


Figura 3-17 Estructura del músculo liso. Los filamentos de actina y miosina de las células musculares lisas fusiformes se organizan de forma muy diferente a las proteínas contráctiles del músculo esquelético. La actina está anclada en los cuerpos densos dentro de la célula muscular y en la membrana plasmática y los filamentos deslizantes de miosina y actina dan lugar a la contracción cuando aumenta el Ca^{2+} intracelular, ya sea por la liberación de las reservas intracelulares o por el flujo a través de los canales de Ca^{2+} . Las caveolas son invaginaciones en la membrana celular y el lugar donde se produce el flujo de Ca^{2+} .

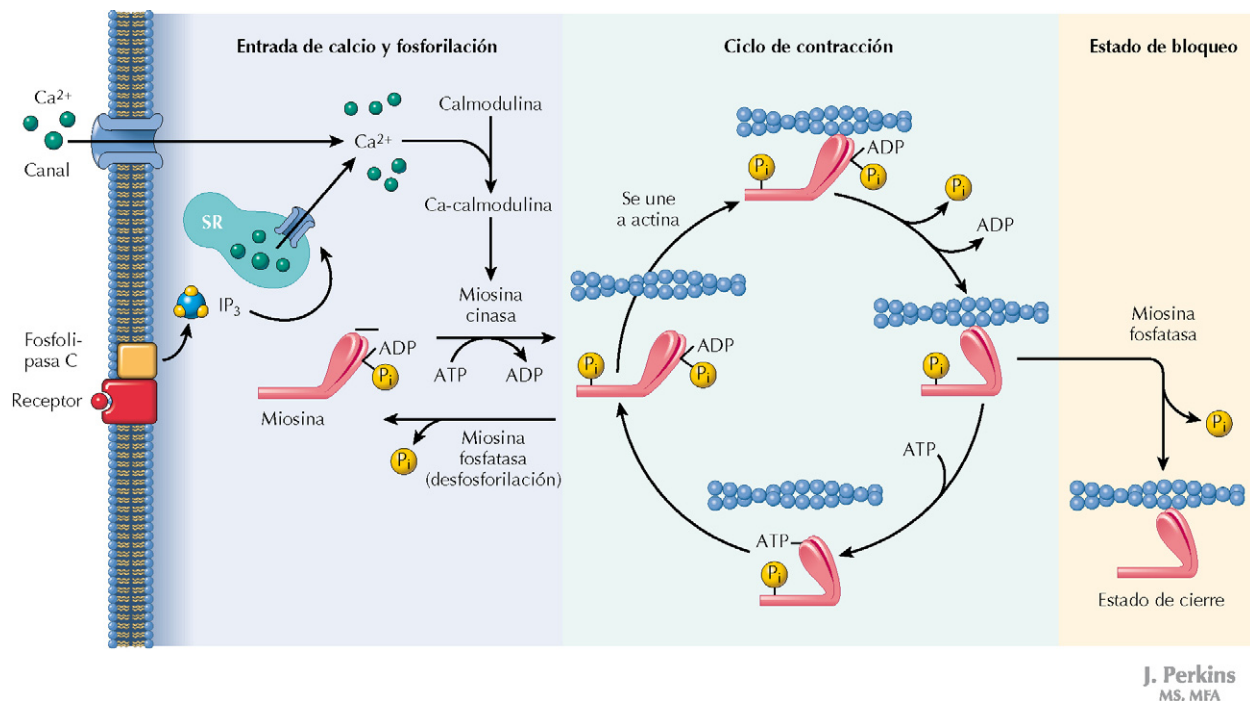


Figura 3-18 Acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso. La unión de un ligando al sarcolema da lugar al aumento del Ca^{2+} libre intracelular mediante la despolarización de la membrana celular y la apertura de los canales de Ca^{2+} o la activación de la enzima fosfolipasa C. En este último caso, la hidrólisis del inositol trifosfato por la fosfolipasa C produce IP_3 , que se une al retículo sarcoplásmico causando la liberación del Ca^{2+} almacenado. En cualquier caso, el Ca^{2+} se une a la proteína calmodulina, que activa la miosina cinasa iniciando la interacción actina-miosina. El ciclo de contracción continúa mientras el Ca^{2+} esté elevado. El estado de cierre se produce cuando la miosina se desfosforila por la miosina fosfatasa. En este estado, la contracción se puede mantener sin más hidrólisis del ATP.

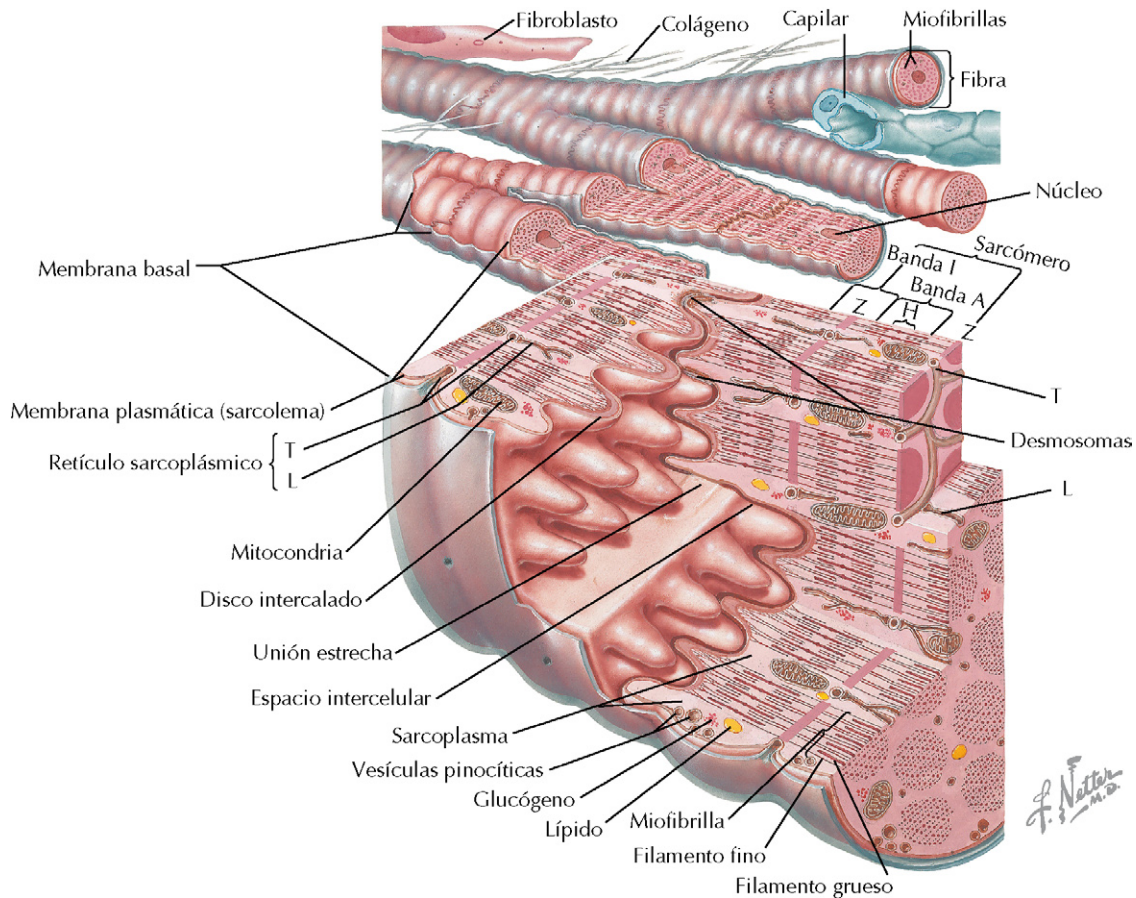


Figura 3-19 Estructura del músculo cardíaco. El aspecto estriado del músculo cardíaco se asocia a la organización de las proteínas contráctiles actina y miosina en los sarcómeros, como en el músculo esquelético, pero con una notable diferencia entre ambos tipos de músculos, ya que el músculo cardíaco utiliza el Ca^{2+} extracelular y también las reservas intracelulares para iniciar la contracción. Otra diferencia es que los túbulos transversos del músculo cardíaco forman parejas con las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, frente a las tríadas que se encuentran en el músculo esquelético. Además, y a diferencia también del músculo esquelético, las fibras musculares cardíacas están conectadas por uniones intercelulares en los discos intercalares entre las células, lo que permite la difusión de la despolarización de célula a célula con la consecuente contracción sincrónica de músculo.

músculos cardíaco y esquelético disponen de sarcómeros altamente organizados que les confieren un aspecto estriado.

La velocidad de contracción del músculo esquelético depende del tipo de fibra muscular (fibras de contracción rápida frente a fibras de contracción lenta); la contracción del músculo cardíaco es más lenta que la del músculo esquelético, pero es más rápida que la del músculo liso. El músculo cardíaco y el músculo liso utilizan fuentes de Ca^{2+} intracelulares y extracelulares, mientras que la fuente de Ca^{2+} para la contracción del músculo esquelético es solamente intracelular (del retículo sarcoplásmico). Al igual que el músculo esquelético, el Ca^{2+} del músculo cardíaco se une a la troponina para indicar la formación de los puentes cruzados.

En la sección 3 se comentan otros aspectos de la función del músculo cardíaco, incluidas su función mecánica y la regulación de la actividad del marcapasos.



Los antagonistas del calcio son fármacos que bloquean los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (canales de Ca^{2+} tipo L). Esos fármacos se utilizan para el tratamiento antihipertensivo por sus efectos en el músculo liso vascular, pero también reducen la velocidad de conducción cardíaca y la contractilidad del miocardio, ya que bloquean los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en ese órgano. Los antagonistas del calcio pertenecen a distintas clases de sustancias químicas, incluidas las dihidropiridinas a cuya clase pertenecen el nifedipino y el amlodipino. Los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de los túbulos T del músculo cardíaco y esquelético selectivamente también se conocen como receptores de dihidropiridina por su capacidad de unirse a estos fármacos. Obsérvese, sin embargo, que mientras la contractilidad del músculo cardíaco se reduce con los antagonistas del calcio, la contractilidad del músculo esquelético no se ve afectada. El músculo esquelético no depende del Ca^{2+} extracelular para contraerse.

Capítulo 4

Organización y funciones generales del sistema nervioso

El sistema nervioso está formado por el **sistema nervioso central (SNC)** y el **sistema nervioso periférico (SNP)**. El SNC incluye el cerebro y la médula espinal. El sistema nervioso periférico comprende los nervios, los ganglios y los receptores sensoriales fuera del SNC. El sistema nervioso periférico también se puede subdividir en **sensorial** y **motor**. Los nervios sensoriales transmiten la información desde varios receptores sensoriales hacia el SNC; los nervios motores transmiten la información desde el SNC hacia músculos y glándulas, controlando así su actividad.

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La estructura general del sistema nervioso central y el cerebro se puede ver en la [figura 4-1](#).

Cerebro

El cerebro se puede dividir en **telencéfalo** (también conocido propiamente como cerebro o hemisferios cerebrales), **diencefalo** (tálamo, hipotálamo), **cerebelo y tronco del encéfalo** (mesencéfalo, protuberancia y tronco del encéfalo).

Barrera hematoencefálica

El medio en el que viven las neuronas dentro del SNC se mantiene en parte por la acción de la **barrera hematoencefálica**. Las células endoteliales de los capilares dentro del SNC están unidas mediante uniones estrechas, lo que impide el movimiento de sustancias hidrosolubles, moléculas de cargas elevadas y células entre la sangre y el cerebro. Los astrocitos (células no neuronales del SNC) también mantienen la integridad de la barrera hematoencefálica.

Líquido cefalorraquídeo

La formación, circulación y regulación de la composición del **líquido cefalorraquídeo (LCR)** es un segundo factor importante en la homeostasis del medio dentro del SNC. La composición del LCR, que segregan las células del epéndimo (epiteliales) del plexo coroideo, es algo diferente de la del plasma sanguíneo y circula a través de los ventrículos cerebrales y el espacio subaracnoideo que rodea el cerebro y la médula

espinal ([tabla 4-1](#); [figs. 4-2 y 4-3](#)). En concreto, el LCR tiene una concentración menor de anión bicarbonato que el plasma, con lo que su pH es menor. Esta diferencia hace que el LCR sea sensible a los cambios de PCO_2 en la sangre, un importante factor que utiliza el cerebro para la regulación de la respiración. Las sustancias contenidas en el LCR se intercambian libremente con el líquido intersticial del cerebro, al contrario de lo que sucede con las sustancias contenidas en el plasma sanguíneo. Como el LCR se segrega a una velocidad aproximada de 500 ml/día y su volumen es cercano a los 150 ml, se renueva a un ritmo de tres o cuatro veces al día.

Telencéfalo

En el telencéfalo, los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo están formados por la corteza cerebral exterior (sustancia gris) y la sustancia blanca interior. (La sustancia gris contiene axones amielínicos y la blanca, los axones mielinizados.) Los hemisferios están unidos anatómicamente y funcionalmente por haces de nervios que forman las comisuras: el cuerpo calloso, más grande, y las **comisuras anterior, posterior y del hipocampo**, más pequeñas ([fig. 4-4](#)).

La corteza cerebral está formada por cinco áreas principales, según las características anatómicas generales: frontal, parietal, temporal y occipital, y la ínsula ([fig. 4-5](#)). Posee conexiones aferentes y eferentes con el tálamo y los ganglios basales (dos grupos de núcleos situados en la zona profunda de los hemisferios cerebrales, que conectan el encéfalo, el tálamo y el tronco del encéfalo) y muchas otras regiones del cerebro. Las regiones de la corteza cerebral reciben e integran la información sensorial, integran la función motora y realizan otras funciones de nivel superior, como el aprendizaje y el razonamiento



El término **neocórtex** se refiere a la capa más externa de los hemisferios cerebrales. Esta área es la que ha evolucionado más recientemente en la corteza cerebral y sólo mide unos milímetros de espesor. El neocórtex se considera el centro superior del cerebro, donde se realizan las funciones más complejas adscritas a la corteza cerebral, como la percepción sensorial, el inicio de la función motora, las habilidades del lenguaje y el pensamiento consciente.

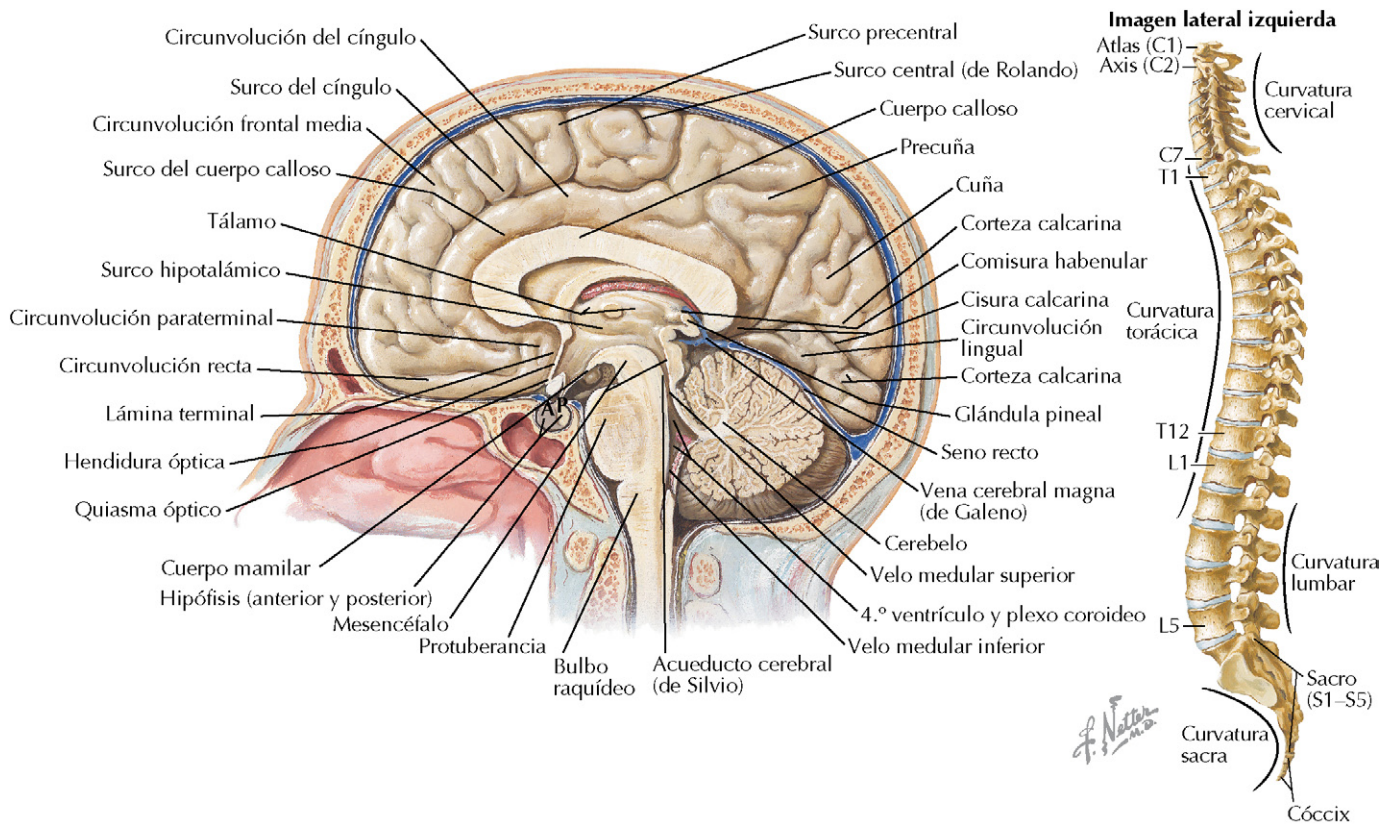


Figura 4-1 Partes principales del sistema nervioso central y la columna vertebral. El cerebro se representa con un corte medio sagital, con rótulos en los lóbulos frontal, parietal y occipital de la corteza cerebral (la capa exterior de los hemisferios cerebrales) (los lóbulos temporales no se ven en este corte), así como en las principales divisiones del cerebro. La columna vertebral está formada por las vértebras cervicales, torácicas, lumbares y sacras. Contiene la médula espinal, que se extiende desde el tronco del encéfalo a las vértebras L1-L2.

Vista lateral izquierda por transparencia

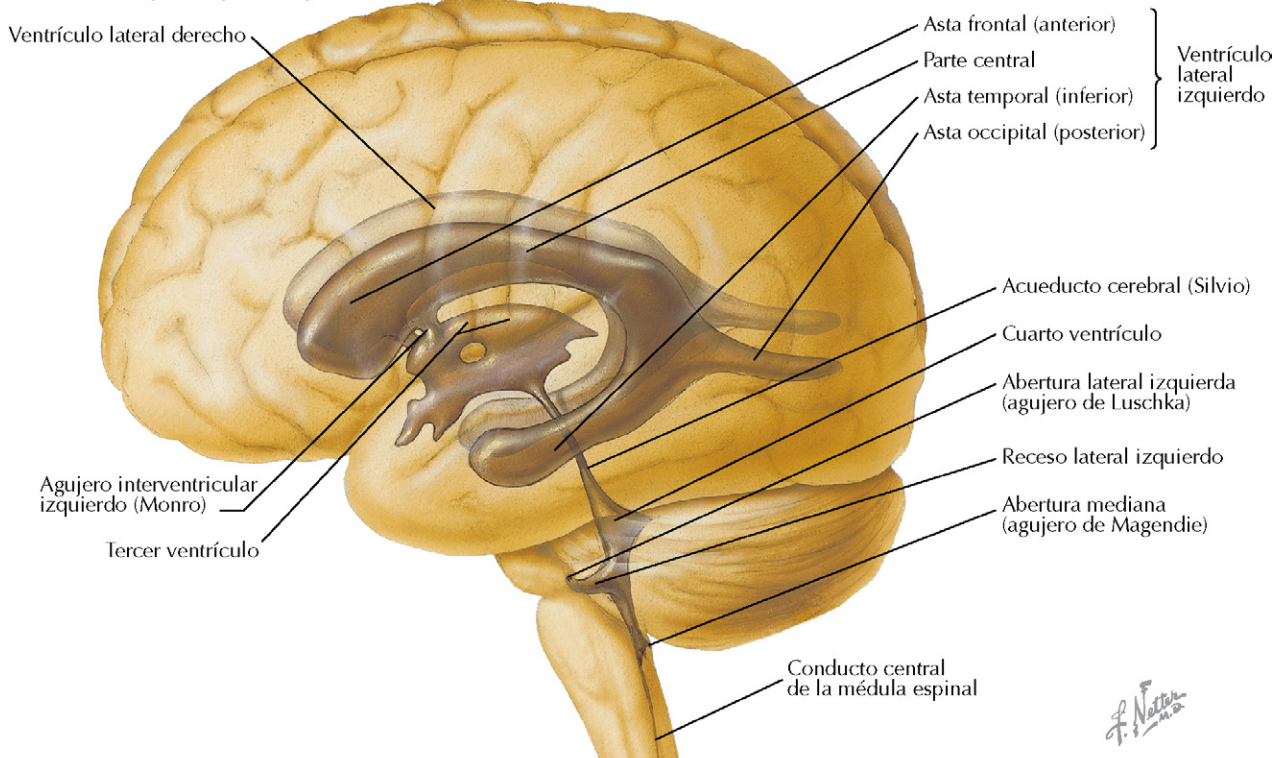


Figura 4-2 Ventriculos cerebrales y composición del LCR. La circulación del LCR a través de los cuatro ventrículos del cerebro y en el espacio subaracnoideo es esencial para mantener las condiciones del cerebro y la médula espinal. La composición del LCR, que se segrega desde el plexo coroideo, difiere de la del plasma (v. tabla 4-1).

(v. fig. 4-4). Gran parte de la información sensorial se recibe indirectamente, pasando a través del tálamo, excepto en el caso de las señales olfatorias. En general, los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo reciben la información del lado contralateral del cuerpo.

Los ganglios basales consisten en dos grupos de núcleos (en los hemisferios derecho e izquierdo) situados en la zona profunda de los hemisferios cerebrales. Mantienen conexiones con los distintos lóbulos de la corteza cerebral, el tálamo y el tronco del encéfalo y, por tanto, participan por ejemplo en la regulación del movimiento, entre otras funciones. Otras dos formaciones, el **hipocampo** y la **amígdala**, se encuentran en el interior de los lóbulos temporales mediales. Ambos forman parte del sistema límbico, que participa en la emoción y la memoria a largo plazo, y afectan a los sistemas endocrinos y al sistema nervioso autónomo (fig. 4-6). El hipocampo tiene un importante papel en la memoria y en la orientación espacial. La amígdala participa en la emoción. El hipocampo

Tabla 4-1 Comparación entre la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre

Parámetro	LCR	Plasma
Na ⁺ (mEq/l)	140-145	135-147
K ⁺ (mEq/l)	3	3,5-5,0
Cl ⁻ (mEq/l)	115-120	95-105
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	20	22-28
Glucosa (mg/dl)	50-75	70-110
Proteína (g/dl)	0,05-0,07	6,0-7,8
pH	7,3	7,35-7,45

(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

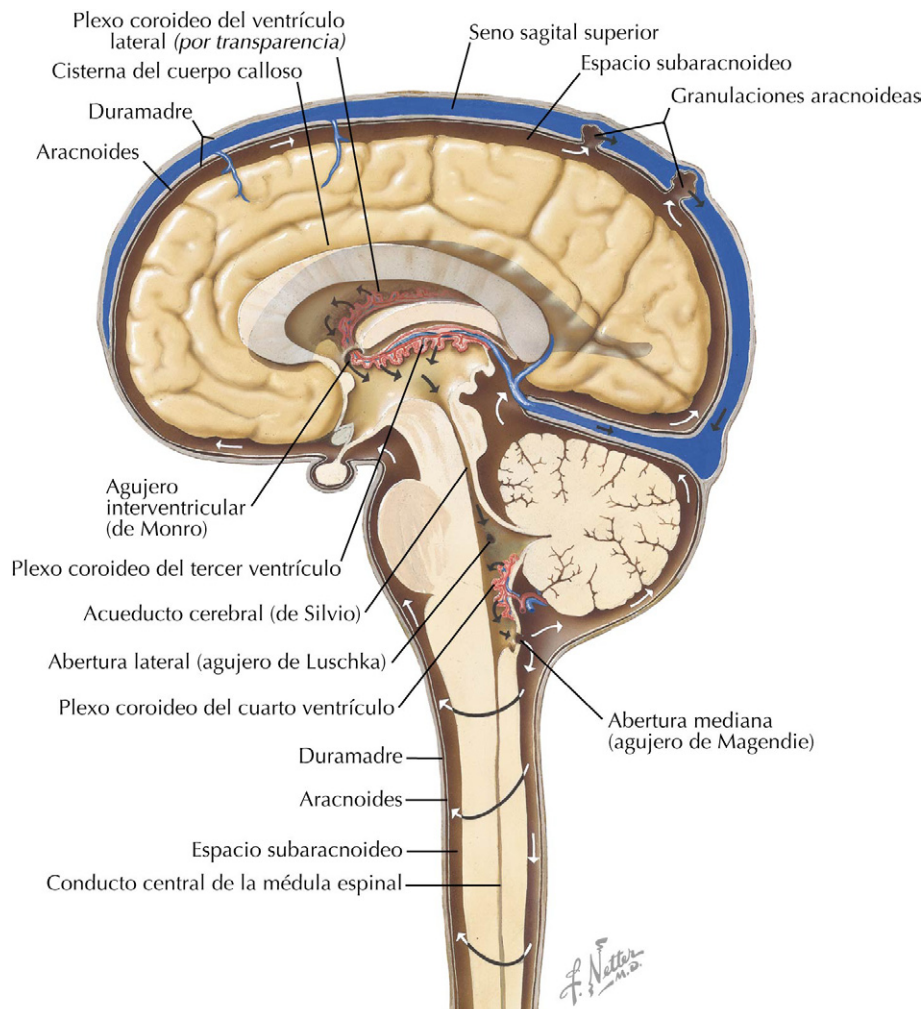


Figura 4-3 Circulación de LCR. El LCR, producido por el plexo coroideo, circula a través de los dos ventrículos laterales y el tercer y cuarto ventrículos, sale de este último a través de las aberturas lateral y medial, y entra en el espacio subaracnoideo. Gran parte del líquido se reabsorbe a través de las granulaciones subaracnoideas, el sistema venoso y los capilares del SNC y la piamadre.

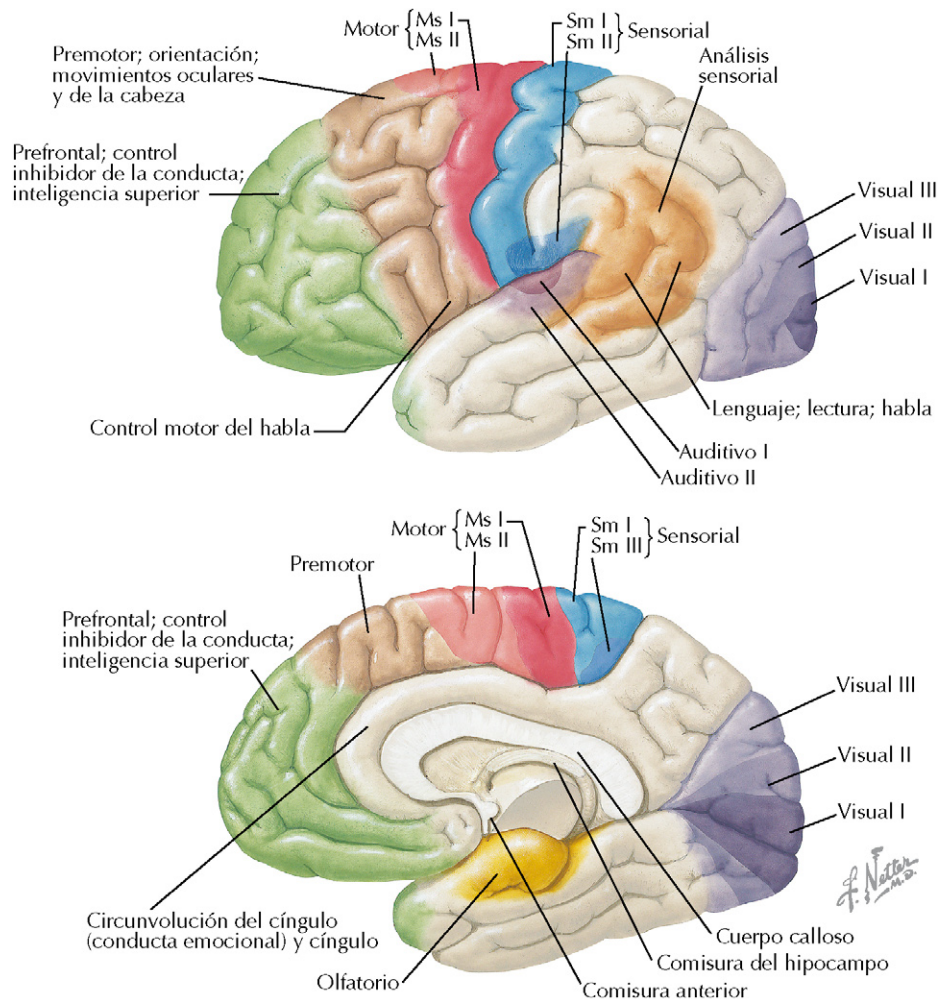


Figura 4-4 Corteza cerebral: Vías de asociación y localización de la función. Los dos hemisferios cerebrales están unidos funcional y anatómicamente por el cuerpo calloso y por las comisuras anterior, posterior y del hipocampo. En la corteza cerebral, las regiones funcionales están implicadas en la actividad sensorial y motora y también en la integración de la información de varias fuentes. La corteza es esencial para las funciones intelectuales superiores, como el aprendizaje, el razonamiento, la memoria, las habilidades del lenguaje y el pensamiento consciente, y está implicada en la planificación y ejecución de la actividad motora fina.

Tabla 4-2 Funciones principales del hipotálamo

Área hipotalámica	Funciones principales*
Preóptica y anterior	Centro de pérdida de calor: vasodilatación cutánea y sudoración
Posterior	Centro de conservación del calor: vasoconstricción cutánea y escalofríos
Lateral	Centro del hambre: conducta de alimentación
Ventromedial	Centro de la saciedad: inhibe la conducta alimentaria
Supraóptica (órgano subfornical y <i>organum vasculosum</i>)	Secreción de ADH y oxitocina (sensación de sed)
Paraventricular	Secreción de ADH y oxitocina
Periventricular	Liberación de hormonas para la hipófisis anterior

*La estimulación del centro provoca las respuestas mencionadas.
(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

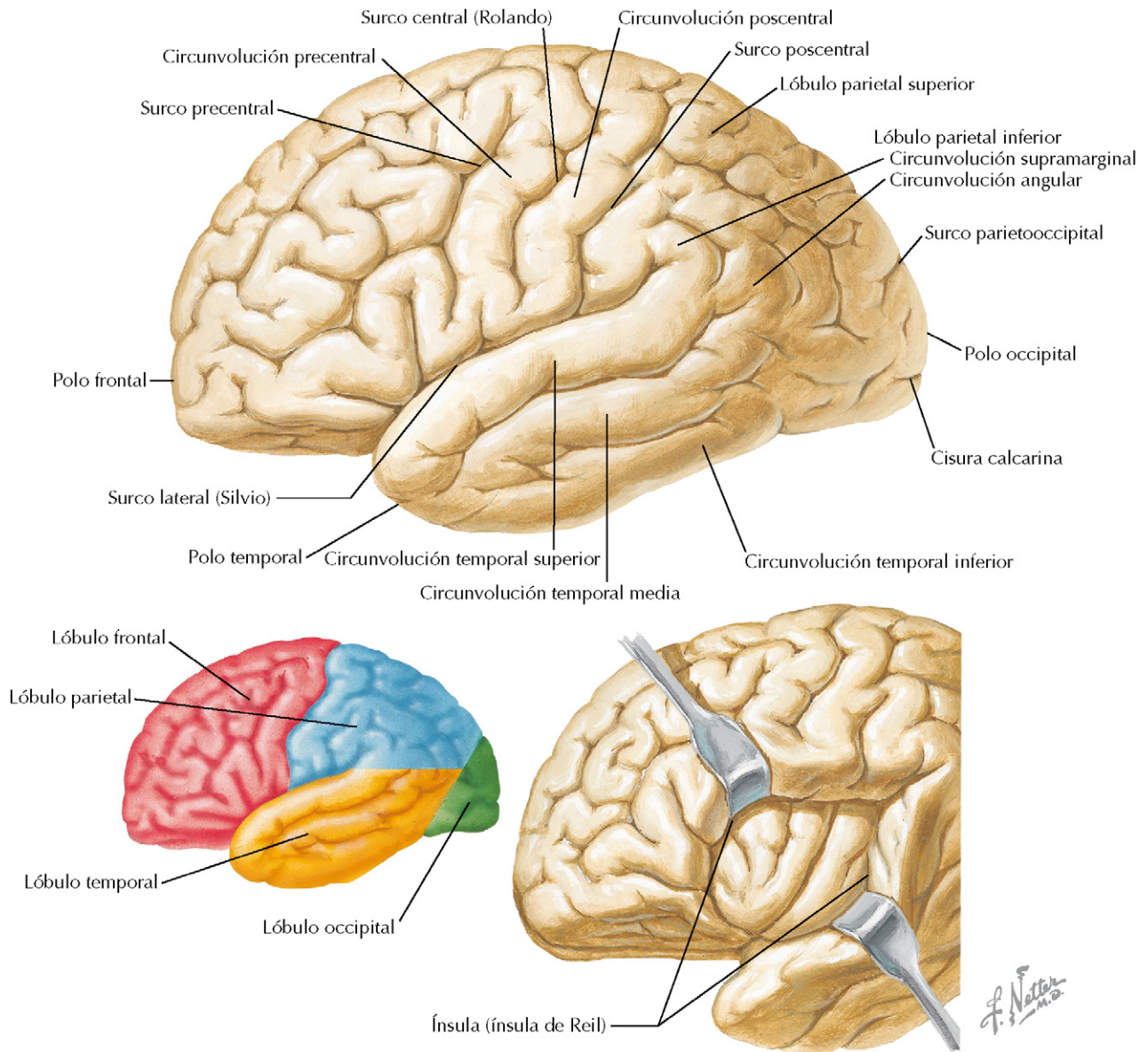


Figura 4-5 Organización del cerebro: anatomía externa de la corteza cerebral. Las capas exteriores del encéfalo (telencéfalo) están formadas por materia gris, que contiene neuronas con fibras amielínicas. La corteza cerebral sólo mide entre 2 y 4 mm de grosor, pero en los primates presenta numerosas circunvoluciones, de forma que la mayoría de la corteza está en realidad enterrada en los surcos. Desde la superficie se distinguen cuatro lóbulos. El quinto lóbulo, la ínsula, se puede ver retrayendo la corteza externa en la cisura lateral. La corteza cerebral es el centro superior del cerebro y participa en el aprendizaje, la memoria y el razonamiento, así como en el control motor y sensorial, y en la integración.

también afecta al funcionamiento del sistema nervioso simpático mediante sus conexiones con el hipotálamo.

Diencefalo

El **diencefalo**, formado por el tálamo y el hipotálamo, se encuentra entre los hemisferios cerebrales y el tronco del encéfalo y a su vez forma parte del sistema límbico (v. fig. 4-6). El tálamo procesa la información sensorial y realiza el intercambio de la misma hacia la corteza cerebral, y procesa las señales motoras que abandonan la corteza cerebral. El hipotálamo ocupa un

lugar central en la regulación de la temperatura corporal, del sistema reproductor, del hambre y la sed, del equilibrio hidroelectrolítico, de los ritmos circadianos, del sistema nervioso autónomo y de la función endocrina (tabla 4-2).

Cerebelo

El **cerebelo** se encuentra entre el cerebro y la médula espinal y muy próximo al tronco del encéfalo (v. fig. 4-1). Integra la información sensorial y motora, así como la información del oído interno, y su función es muy importante en la **propiocepción**

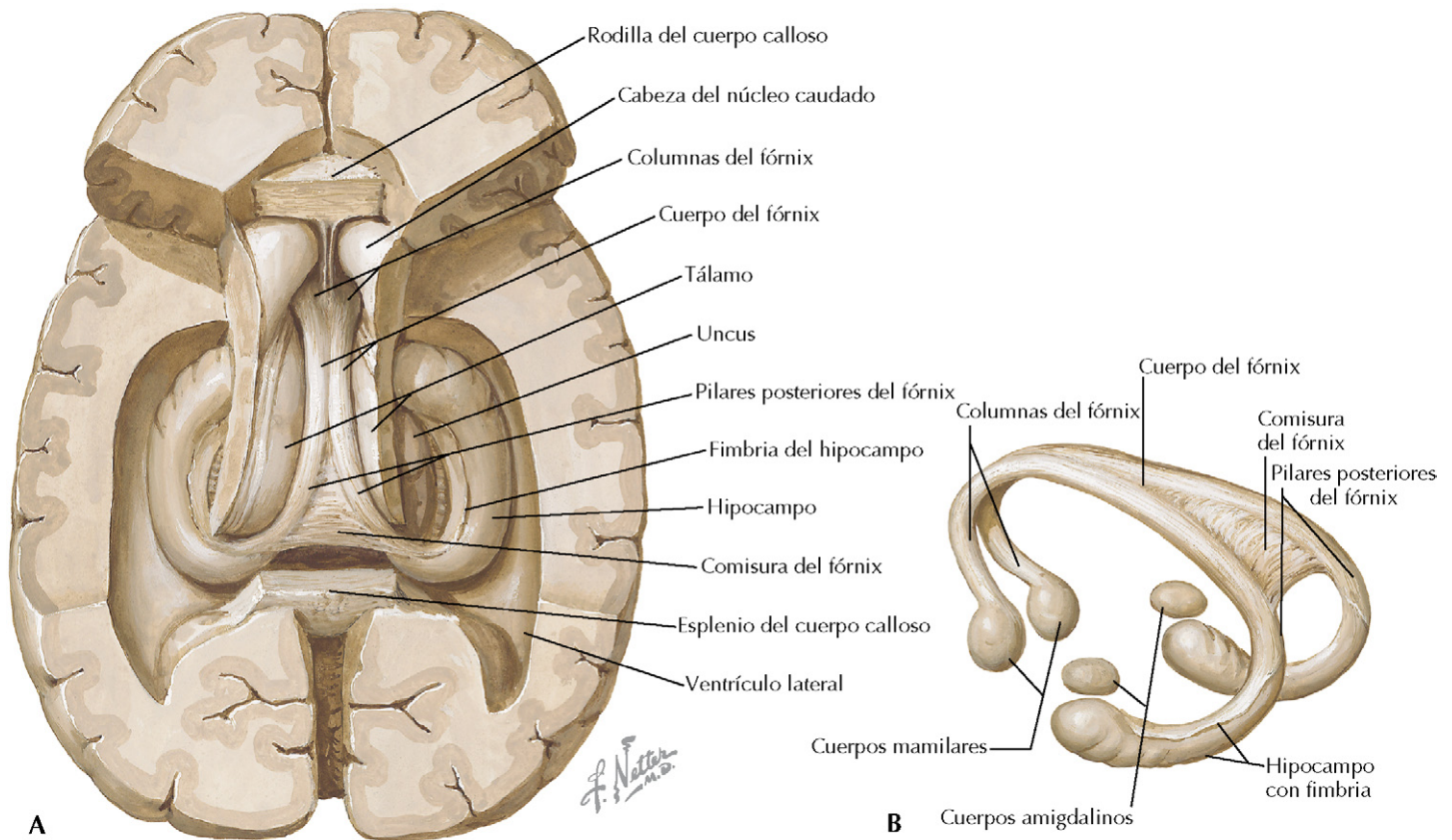


Figura 4-6 Sistema límbico. El sistema límbico está formado por el hipotálamo y varias estructuras que forman un borde o anillo (limbo) que rodea el diencefalo. Comprende el cíngulo, el parahipocampo y la circunvolución subcallosa, y la amígdala, el hipotálamo, los hipocampos y los cuerpos mamilares. A, Se ha retirado la corteza cerebral y la sustancia blanca, así como el cuerpo calloso, parte del tálamo y el núcleo caudado. B, El fórnix está formado por haces curvados de fibras que conectan los cuerpos mamilares y los hipocampos. El sistema límbico tiene un importante papel en la emoción y en la vinculación de la emoción con la memoria, así como en la función endocrina y autónoma.

(percepción inconsciente de la postura, la orientación espacial y el movimiento). La propiocepción se basa en la información procedente de los propioceptores de los músculos, las articulaciones, los tendones y el oído interno.

Tronco del encéfalo

El **tronco del encéfalo** es la porción más baja del cerebro y consta del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (bulbo). El bulbo raquídeo, que anatómicamente es una continuación de la médula espinal, contiene los centros que regulan las funciones autónomas, es decir, los centros implicados en la regulación y la integración de las funciones cardiovasculares y respiratorias, y de los reflejos de deglución, vómito y tos. La protuberancia, situada por encima (superior) del bulbo raquídeo, también participa en la regulación de la respiración y transmite la información sensorial desde el encéfalo al cerebelo. El mesencéfalo es la porción más superior del tronco del encéfalo. Participa en el movimiento ocular y la transmisión de la información visual y auditiva. También es la ubicación de la **sustancia negra** que, junto a los ganglios

basales, participa en la regulación de la actividad motora. Los **pares craneales III-XII (PC III-XII)** se originan en el tronco del encéfalo.

Médula espinal

La médula espinal se origina en el tronco del encéfalo, en la base del cráneo, y se extiende en el interior de la columna vertebral desde el bulbo raquídeo hasta la región lumbar (fig. 4-7). Está formada por tejido neuronal cubierto por tres meninges (membranas) que son continuación de las que recubren el cerebro:

- La piamadre, interior.
- La aracnoides, intermedia.
- La duramadre, exterior.

El líquido cefalorraquídeo se encuentra entre la aracnoides y la piamadre. De la médula espinal nacen 31 pares de nervios espinales que se organizan en tres plexos:

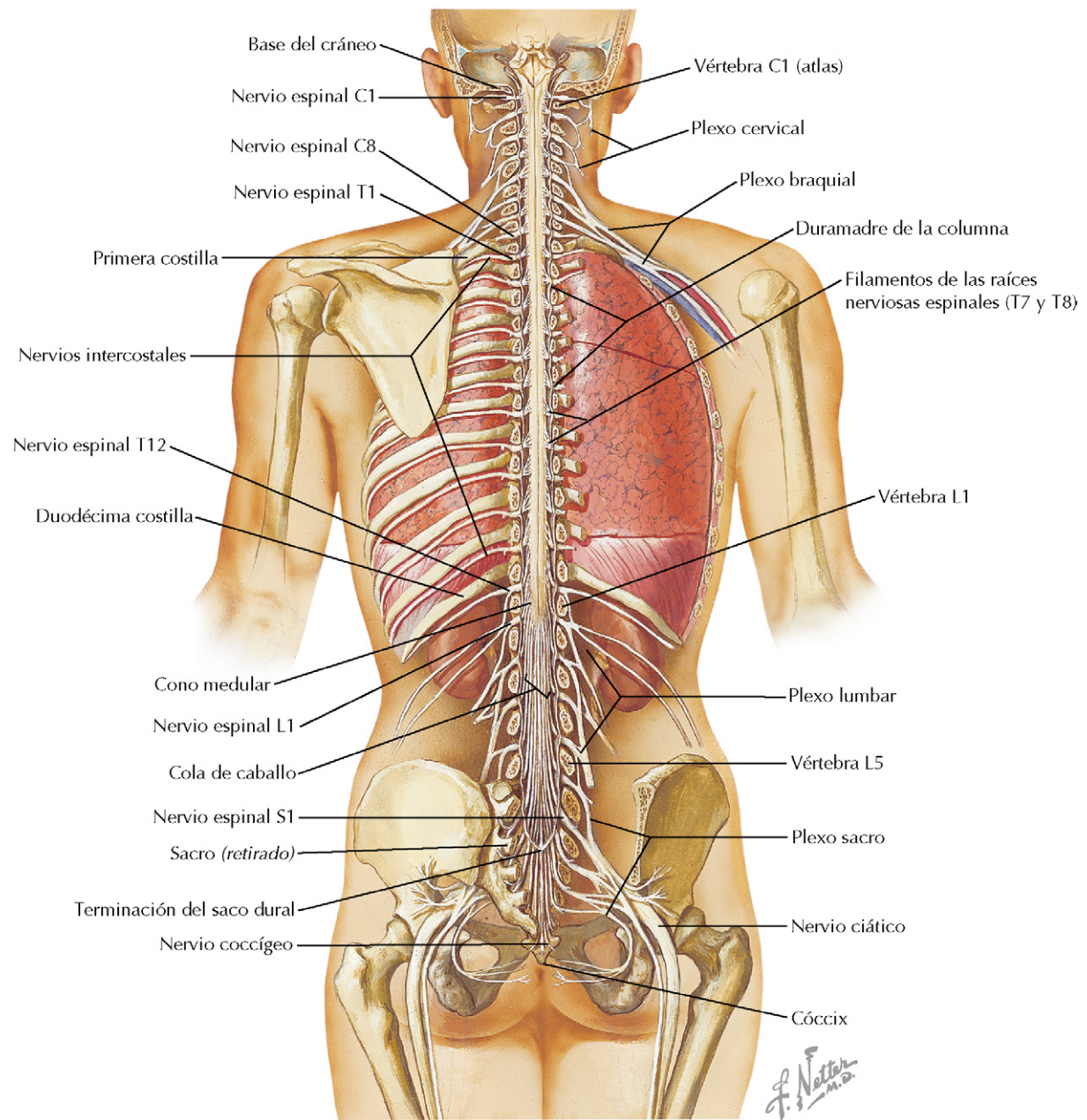


Figura 4-7 Médula espinal y ramas ventrales in situ. Los 31 pares de nervios espinales que se originan en la médula espinal se organizan en los plexos cervical, braquial y lumbosacro. Las fibras de los plexos se distribuyen, respectivamente, hacia el cuello, las extremidades superiores, la pelvis y las extremidades inferiores. Las fibras eferentes inervan el músculo esquelético, mientras que las fibras aferentes transportan la información sensorial desde la piel, el músculo y las articulaciones al SNC.

- El **plexo cervical**, que da lugar a nervios que se distribuyen por la parte posterior de la cabeza y el cuello.
- El **plexo braquial**, que da lugar a los nervios que se distribuyen por las extremidades superiores.
- El **plexo lumbosacro**, que da lugar a los nervios que se distribuyen hacia la pelvis y las extremidades inferiores.

La anatomía de las membranas espinales y las raíces nerviosas se muestra en la figura 4-8.

EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso periférico es la parte del sistema nervioso que se encuentra fuera del cerebro y la médula espinal. Consta de:

- Neuronas motoras, que transportan los impulsos desde el SNC hacia los tejidos u órganos efectores.
- Neuronas sensoriales, que transportan los impulsos desde los receptores sensoriales periféricos hacia el SNC.

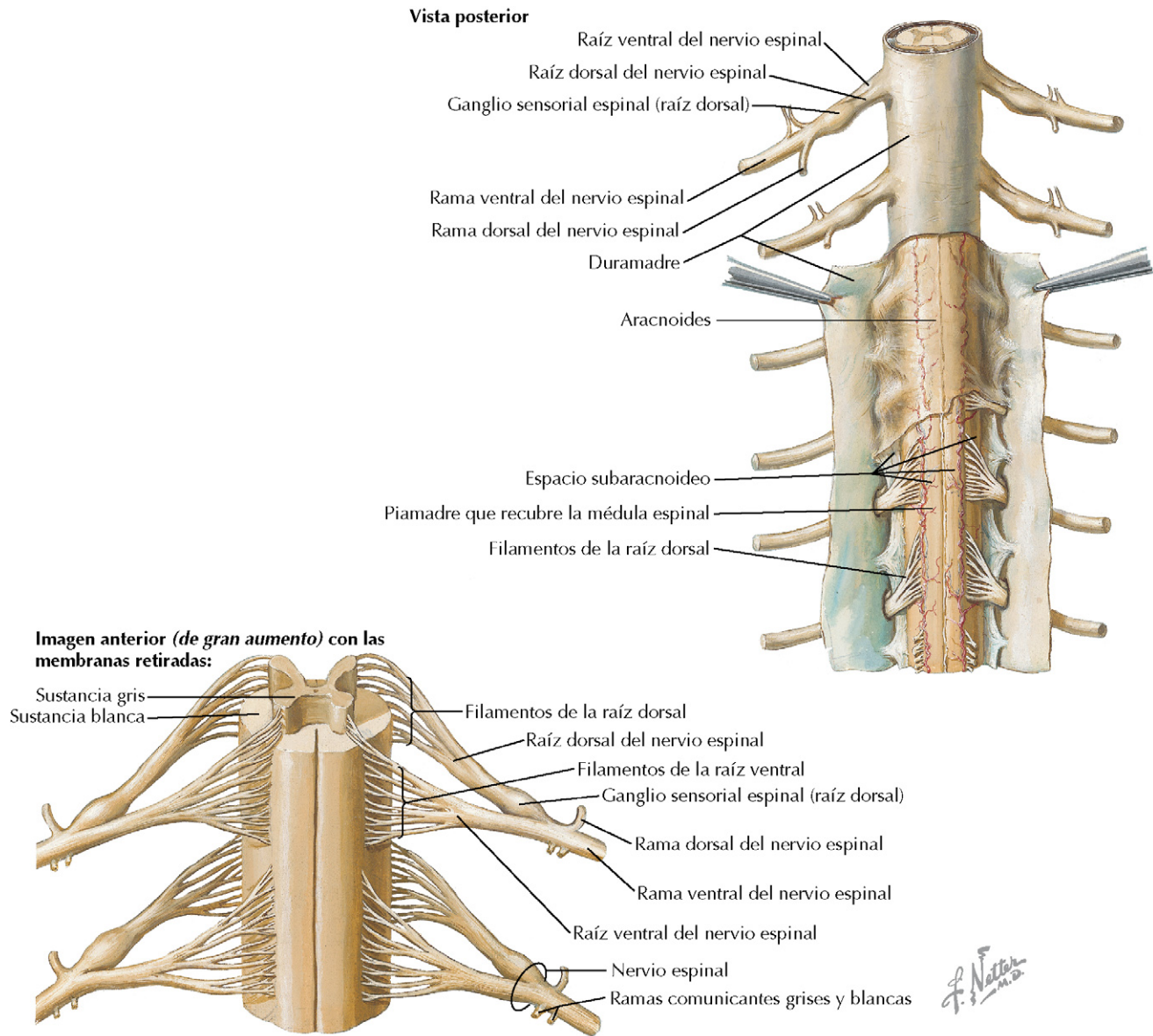


Figura 4-8 Membranas y raíces nerviosas espinales. Las fibras motoras y las fibras sensoriales salen de la médula espinal en los 31 pares de nervios espinales. La duramadre exterior, la aracnoides y la piamadre interna son las tres coberturas de la médula espinal, con el LCR circulando por el espacio subaracnoideo.

El sistema nervioso periférico se subdivide en sus componentes somáticos y autónomos. En la parte somática del sistema nervioso periférico, las fibras motoras de los nervios espinales inervan los músculos esqueléticos; la información sensorial de los receptores en los músculos esqueléticos, las articulaciones y la piel se transmiten a través de las fibras sensoriales hasta el

SNC (fig. 4-9). El componente autónomo del sistema nervioso periférico está formado por fibras motoras y sensoriales implicadas en el control involuntario de los mecanismos homeostáticos a través de sus acciones en órganos viscerales. El sistema nervioso autónomo y sus divisiones simpática y parasimpática se tratan con mayor detalle en el capítulo 7.

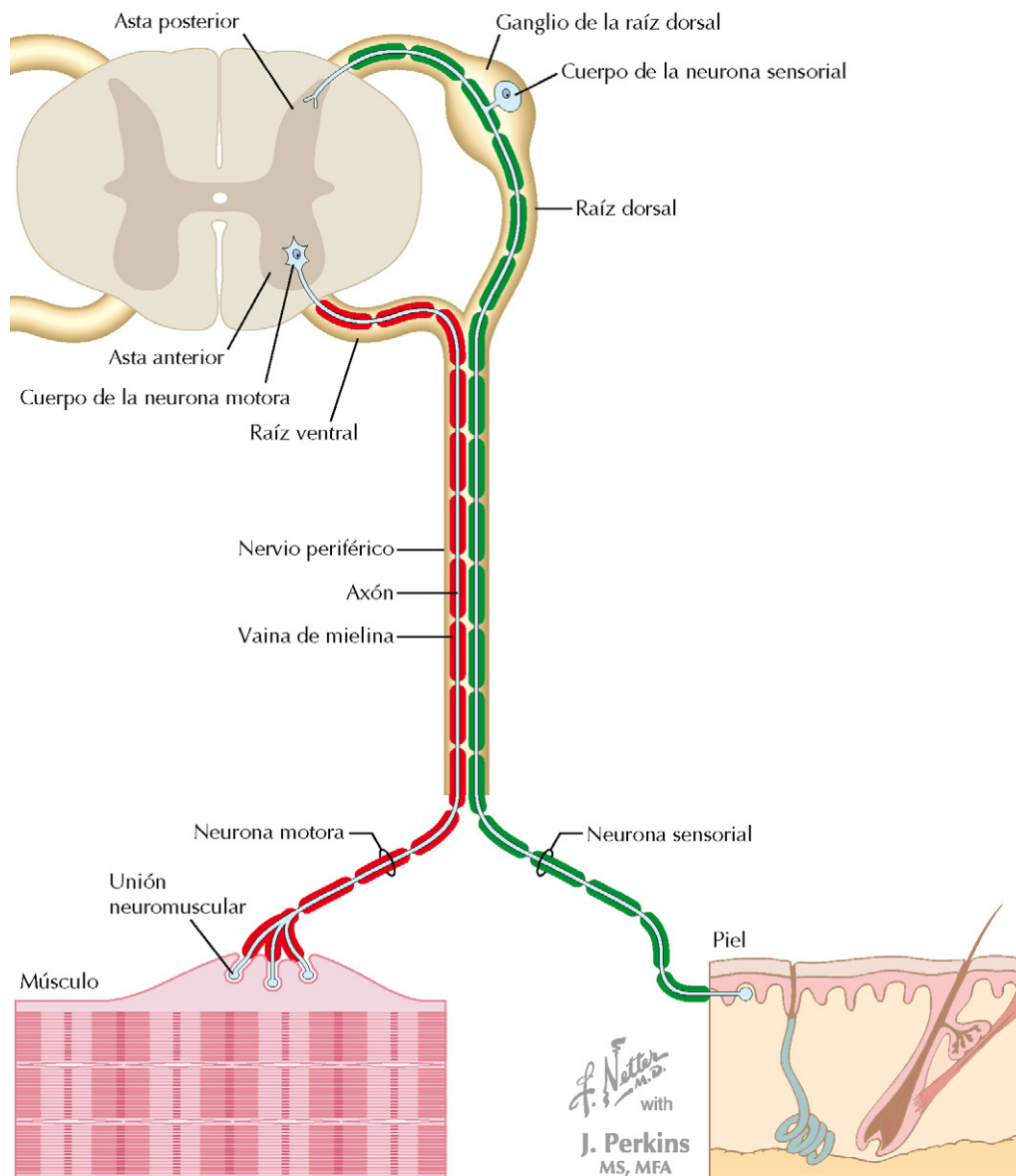
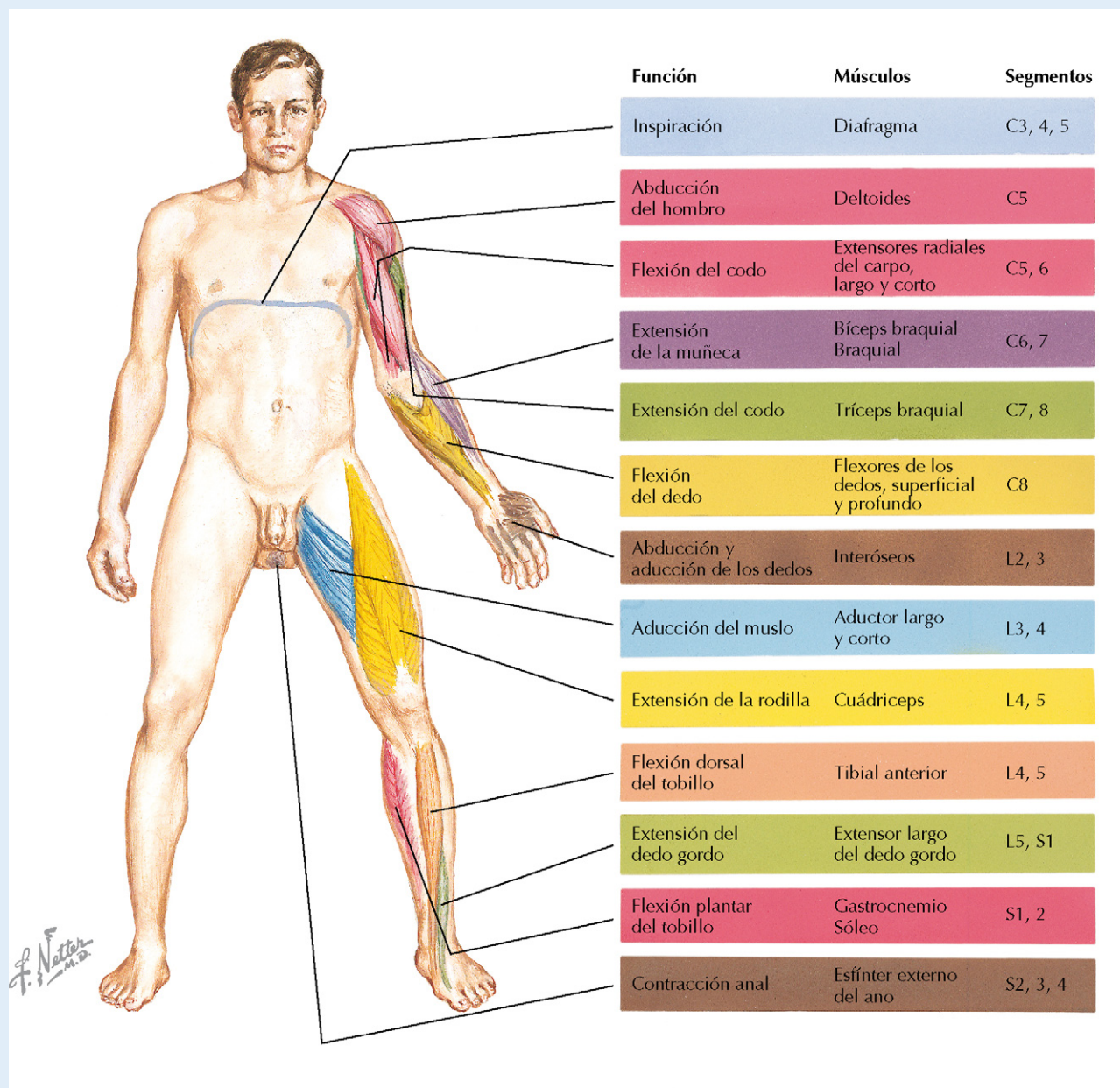


Figura 4-9 Componente somático del sistema nervioso periférico. El sistema nervioso periférico puede dividirse en sus componentes somático y autónomo. El sistema nervioso somático contiene nervios motores y nervios sensoriales que inervan la piel y el músculo. El soma (los cuerpos celulares) de los nervios motores y sensoriales está localizado en la sustancia gris del asta anterior de la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal, respectivamente.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Lesión de la médula espinal**

La lesión de la médula espinal da lugar a defectos funcionales motores y sensoriales por debajo del nivel de la lesión. La causa más frecuente de la lesión de la médula espinal son los traumatismos. Otras causas son las enfermedades neurodegenerativas y los tumores y las enfermedades vasculares que afectan a la columna. La lesión de la médula espinal se denomina completa cuando no se conserva ninguna función neurológica por debajo del nivel del daño o incompleta cuando se conserva alguna función sensorial o motora. Los efectos del daño de la médula espinal dependerán del nivel de la lesión, con una mayor gravedad en los niveles más altos:

- Las lesiones sacras y lumbares se asocian a problemas de la función sexual, vesical e intestinal, así como a defectos motores y sensoriales en las extremidades inferiores.
- Las lesiones torácicas se asocian a paraplejía (parálisis de la parte inferior del cuerpo).
- Las lesiones cervicales dan lugar a un cierto grado de tetraplejía (parálisis por debajo del cuello), según el nivel de la lesión. Los pacientes con lesiones en la médula espinal a la altura de C3 o superior necesitan ventilación mecánica.



Deterioro motor en relación con el grado de la lesión espinal

CAPÍTULO 5

Fisiología de los sentidos

Los sistemas sensoriales nos permiten mantener la homeostasis y generar respuestas adaptadas al entorno exterior. Durante la etapa de vigilia, gran parte del cerebro está dedicado a traducir, codificar, detectar, percibir y, finalmente, reaccionar para intentar interpretar nuestro ambiente exterior e interior. Una tarea importante del cerebro es filtrar las grandes cantidades de la información que recibimos para evitar la sobrecarga de información. Durante el sueño, la información sensorial que nos llega se reduce drásticamente a medida que el cerebro intenta dar sentido a la información almacenada y se «reinicia» a sí mismo para la entrada de información sensorial al día siguiente.

RECEPTORES SENSORIALES

Los receptores especializados detectan estímulos de varios tipos: visuales, olfativos, gustativos, auditivos y somatosensoriales (mecánicos, térmicos y dolorosos). La estimulación de los receptores sensoriales da lugar a la abertura o el cierre de los canales iónicos y a la generación de un **potencial del receptor o del generador** (cambio del potencial de membrana en el receptor). Cuando se alcanza el umbral, el estímulo se convierte en una señal eléctrica y la información se transmite mediante vías aferentes al sistema nervioso central (SNC), donde se integra esta información y se transmiten las señales de vuelta hacia los sistemas efectores. El **sistema somatosensorial** está formado por **mecanorreceptores**, **receptores térmicos** y **nociceptores** (receptores para el dolor), que responden ante los estímulos procedentes de la piel o de la superficie corporal. Además se utiliza el término **sistema sensorial somatovisceral**, ya que estos receptores también se localizan en los órganos viscerales, músculos y articulaciones.

En la piel y en otros tejidos se encuentran varios tipos de receptores sensoriales que se distinguen por los estímulos a los que responden y por el grado de adaptación que presentan ante la intensidad, duración y modificaciones del estímulo (fig. 5-1):

- Los **corpúsculos de Meissner** son mecanorreceptores situados en la dermis papilar, especialmente en las yemas de los dedos, las palmas, las plantas, los labios, la cara, la lengua y la piel de los genitales (piel sin pelo). Se trata

de receptores que se adaptan con rapidez ante pequeños campos receptivos, lo que permite la diferenciación y detección puntual de estímulos de baja frecuencia como un aleteo.

- Los **corpúsculos de Pacini** son mecanorreceptores que se adaptan con rapidez para detectar la presión y la vibración. La cápsula laminar de estos receptores les permite responder específicamente ante cambios rápidos y vibraciones, y frente a los cambios continuos o lentos de la presión (fig. 5-2).
- Los **discos de Merkel** son mecanorreceptores de adaptación lenta que responden mediante pequeños campos receptivos ante la presión y el tacto, en particular a la presión de la piel.
- Los **receptores de folículos pilosos** consisten en terminaciones nerviosas que envuelven la base de los folículos pilosos. Estos mecanorreceptores de adaptación rápida detectan movimiento a través de la superficie de la piel.
- Los **corpúsculos de Ruffini** son mecanorreceptores que se encuentran en la dermis y en las articulaciones. Responden al estiramiento y son de adaptación lenta.
- Los **receptores térmicos** son nervios sensoriales con terminaciones en la piel que responden a la temperatura. Se subdividen en receptores de calor y frío. Ambos son de adaptación lenta.
- Los **nociceptores** son nervios sensoriales con terminaciones en la piel, la córnea, el músculo, las articulaciones y las terminaciones viscerales. Varios tipos de nociceptores responden a la temperatura y a los estímulos mecánicos y químicos.
- Los **receptores de músculos y articulaciones** incluyen los haces musculares y los órganos tendinosos de Golgi. Estos receptores son importantes para la propiocepción y la coordinación de la actividad motora, y se comentan más adelante (v. «Sistema motor»).



El campo receptivo de una neurona sensorial es el área en la cual el estímulo activará una descarga de la neurona. Un receptor de adaptación rápida es el que responde con rapidez ante un estímulo, pero que se adapta con rapidez a un estímulo constante volviendo a su frecuencia de descarga normal.

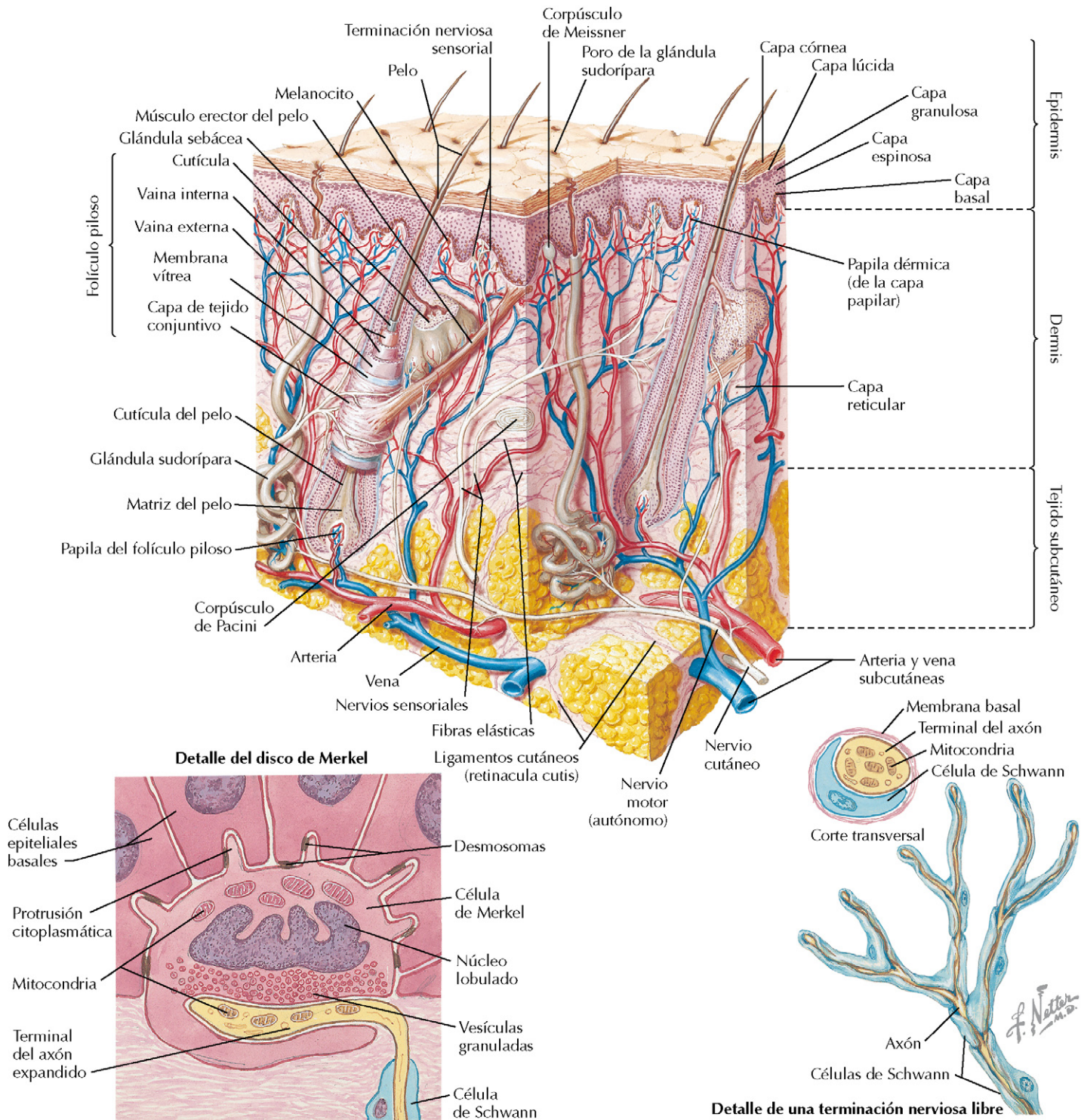


Figura 5-1 Piel y receptores cutáneos. Los mecanorreceptores, los termorreceptores y los nociceptores traducen los efectos del tacto, la temperatura y los estímulos dolorosos en señales nerviosas. En la piel, los mecanorreceptores conocidos como corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini y discos de Merkel responden a varios tipos de estímulos mecánicos. La temperatura y los estímulos dolorosos se detectan en las terminaciones nerviosas libres.

Traducción de las señales somatosensoriales

Las señales somatosensoriales (dolor, tacto, presión, temperatura) que se originan por debajo de la cabeza y en la cabeza se conducen finalmente hasta el área somatosensorial primaria situada en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal de la corteza cerebral. Las señales somatosensoriales aferentes que se originan por debajo de la cabeza se conducen hacia los ganglios de la raíz dorsal y desde allí se dirigen a través de los tractos espinotalámico y espinoreticular del sistema anterolateral, alcanzando, finalmente, la corteza somatosensorial primaria (fig. 5-3). Las señales implicadas en la propiocepción, así como las señales generadas

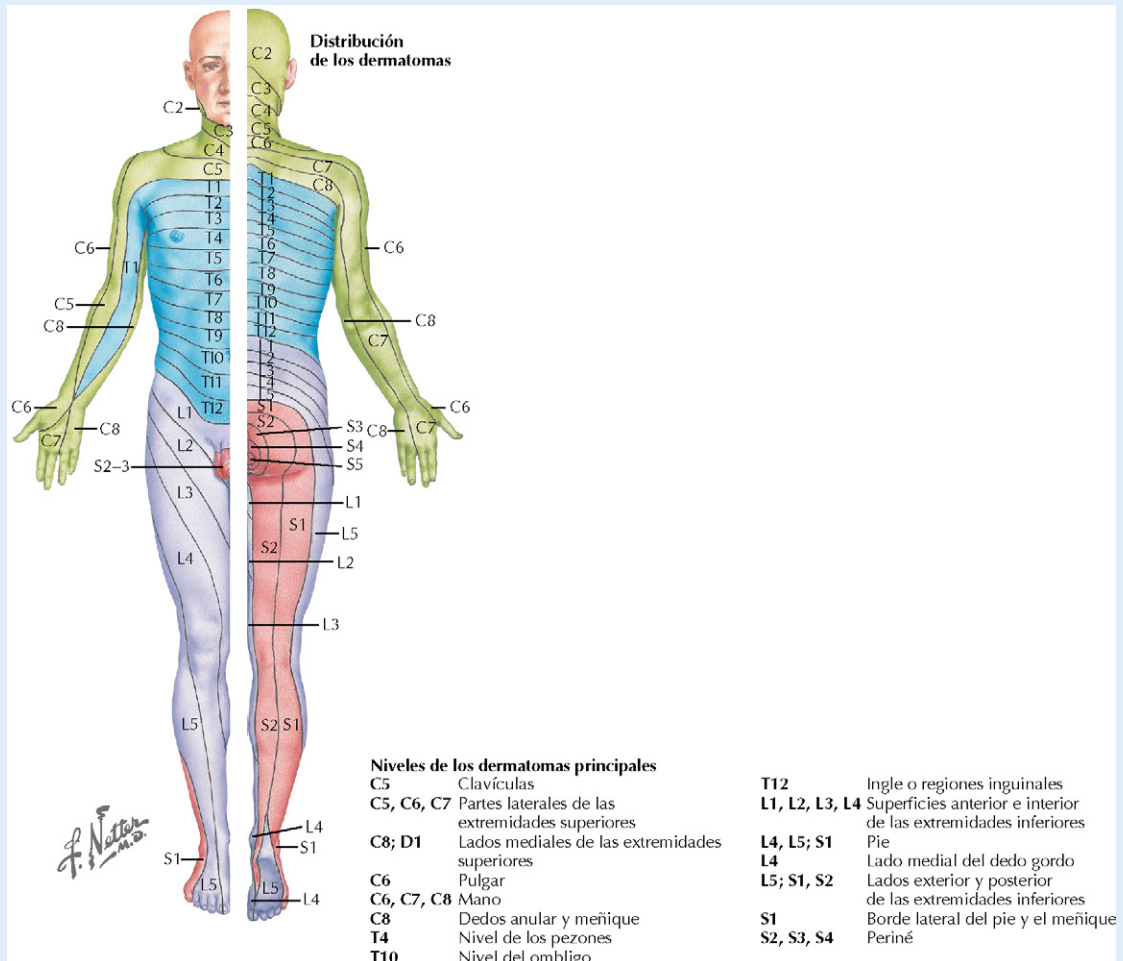
por estímulos vibratorios y táctiles, se transportan a través del fascículo gracilis y el fascículo cuneiforme hacia los núcleos ventrales posterolaterales (NVP) del tálamo. El sistema cervical lateral transporta también algunas señales propioceptivas, vibratorias y táctiles. Esas vías alcanzan las sinapsis del tálamo antes de extenderse por la corteza cerebral.

En la cabeza, el tacto, la presión, el dolor y la temperatura dan lugar a un tráfico nervioso aferente hacia los cuerpos de las neuronas en los ganglios trigeminales (semilunares) del nervio trigémino. Las señales implicadas en la propiocepción se transportan hacia los cuerpos celulares

CORRELACIÓN CLÍNICA Dermatomas

Los dermatomas son zonas de la piel asociadas a un par específico de raíces nerviosas dorsales. En otras palabras, las señales sensoriales que se originan en la piel dentro de un dermatoma se transmiten principalmente hacia la médula espinal siguiendo un par específico de raíces nerviosas sensoriales aferentes, si bien con una importante superposición entre los dermatomas adyacentes. En la clínica, los dermatomas son útiles para identificar la parte en que

ha tenido lugar el daño de los nervios espinales, dependiendo de la región de la piel en la que la sensación ha quedado afectada. Por ejemplo, las sensaciones de los pies se transmiten hacia la médula espinal siguiendo las raíces nerviosas L4, L5 o S1, dependiendo de la zona del pie, con una cierta superposición entre las regiones. En el herpes zóster, el virus reside inactivo en los cuerpos de las células nerviosas de los ganglios de la raíz dorsal, pero cuando se activa afectará específicamente a la piel en el dermatoma correspondiente a uno o ambos lados (según los ganglios que estén infectados).



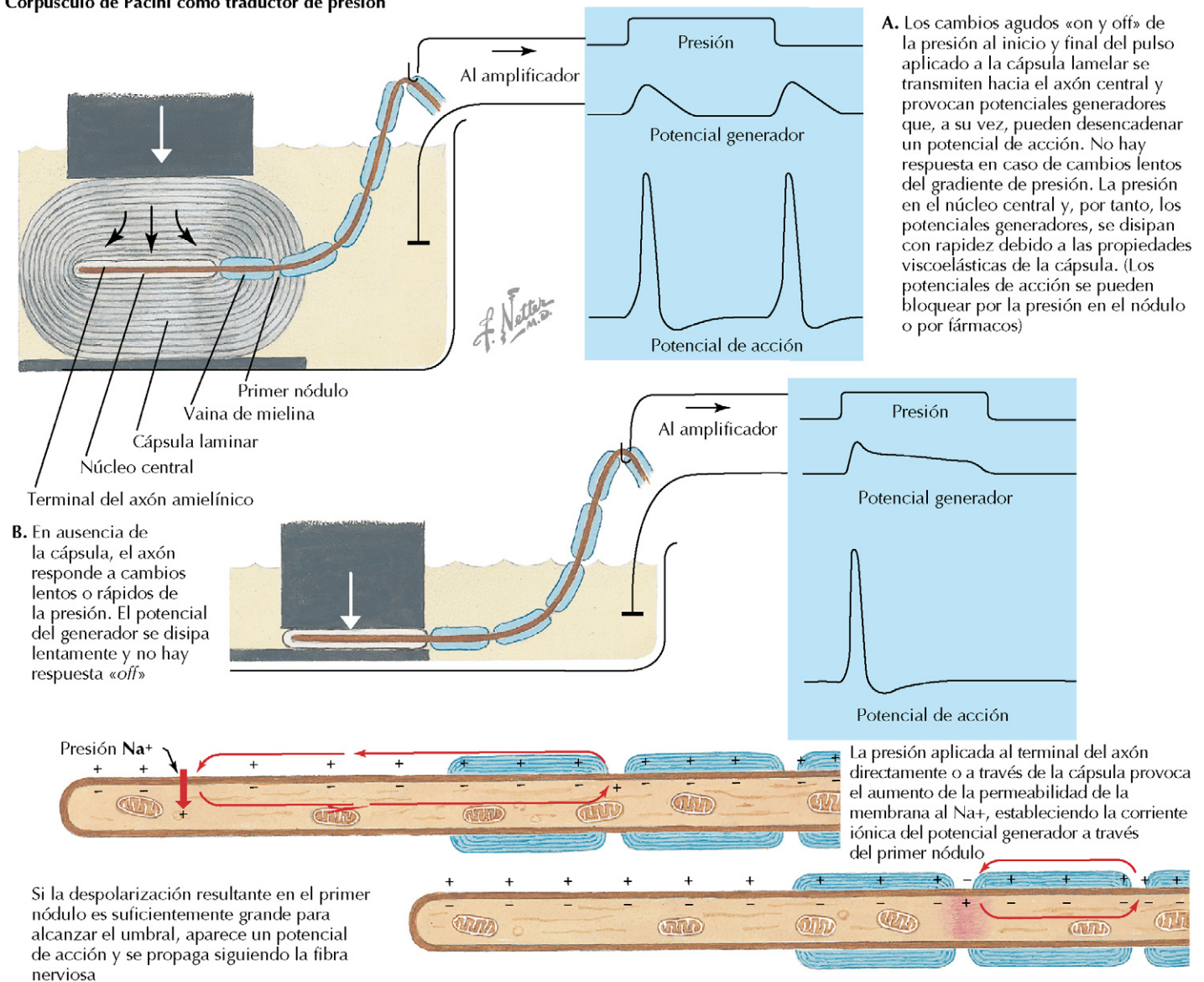
Corpúsculo de Pacini como traductor de presión

Figura 5-2 Corpúsculo de Pacini. La presión y la vibración se traducen en cambios de potencial eléctrico a través de los corpúsculos de Pacini, que son mecanorreceptores de adaptación rápida. La cápsula laminar que rodea el terminal del axón disipa los cambios de baja presión y, por tanto, el axón responde sólo a los cambios rápidos de presión (A), al contrario que un axón que carezca de cápsula (B). Los potenciales de acción producidos se transportan mediante las fibras aferentes hacia los ganglios de la raíz dorsal (v. fig. 4-9).

neuronales de los núcleos mesencefálicos del nervio trigémino (PC V). Las proyecciones de este sistema se dirigen principalmente a los núcleos ventrales posterolaterales (NVP) del tálamo contralateral desde donde alcanzan la corteza somatosensorial principal (circunvolución poscentral) (fig. 5-4).

EL SISTEMA VISUAL

El **sistema visual** lleva a cabo la importante tarea de detectar los estímulos lumínicos que tienen una longitud de onda entre 400 y 700 nanómetros, convirtiéndolos en señales eléctricas y transmitiéndolas al SNC, donde se usan para construir una

representación tridimensional de los objetos en el campo visual que incluye su color, brillo y movimiento.

La luz pasa por la córnea del ojo a través de la pupila (la abertura circular del iris) y se enfoca sobre la retina tras atravesar el cristalino (fig. 5-5). Dentro de la retina, los fotorreceptores conocidos como bastones y conos contienen el pigmento **rodopsina**, que absorbe los fotones. La percepción del color depende principalmente de los conos, mientras que los bastones son fotorreceptores sensibles que se han adaptado para percibir la luz de baja intensidad. Los campos visuales de los dos ojos se superponen, proyectándose el centro de arriba abajo en la zona de la mácula de la

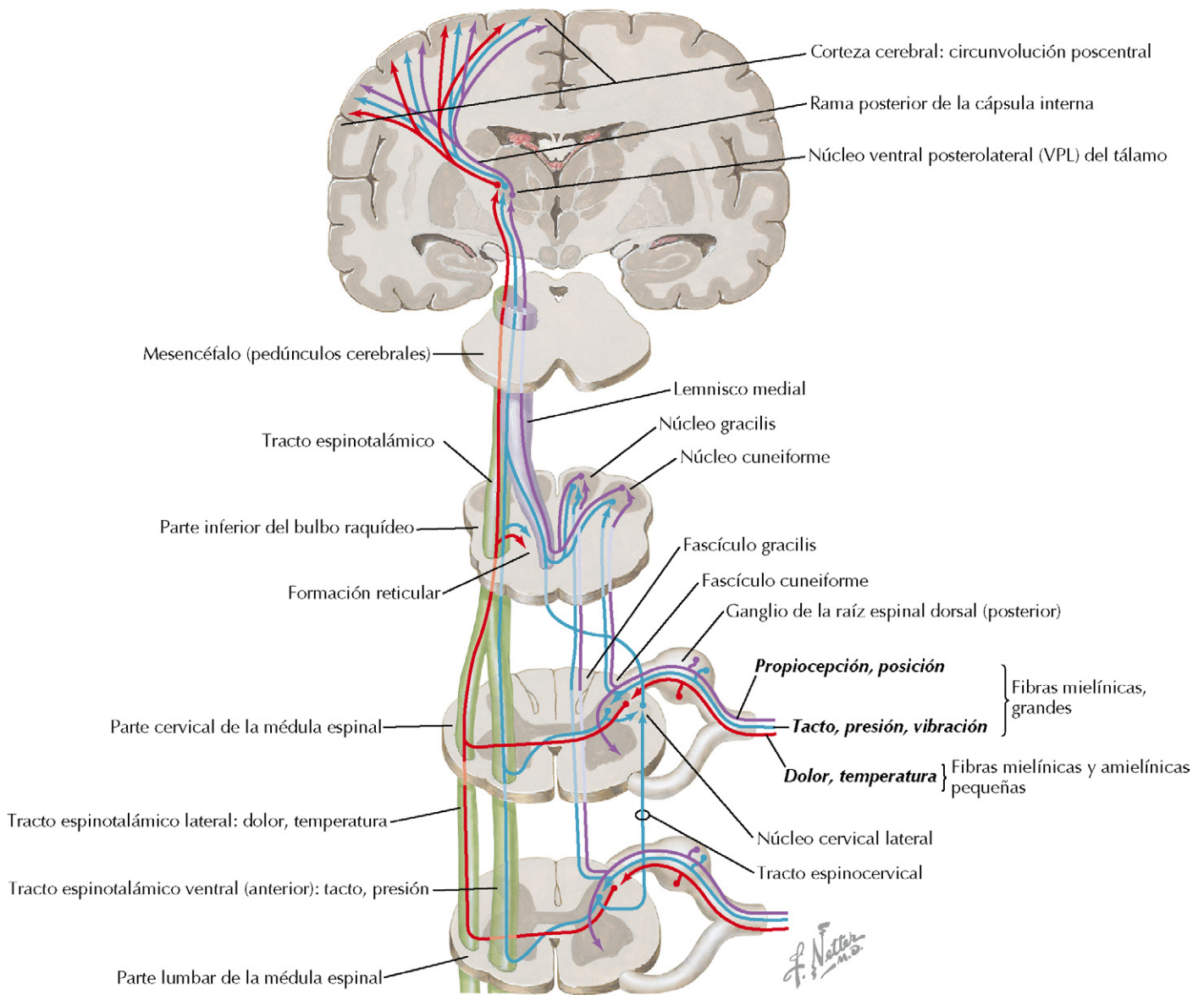


Figura 5-3 Sistema somestésico del cuerpo. La corteza somatosensorial primaria (circunvolución poscentral) recibe la información sobre la propiocepción, el tacto, la presión, la vibración, el dolor y la temperatura que se originan en los receptores por debajo de la cabeza, mediante los tractos que se representan dirigiéndose al tálamo. Las señales de dolor, temperatura y presión se conducen a través de los tractos espinotalámico y espinorreticular del sistema anterolateral (líneas roja y azul). Las señales de propiocepción, tacto y vibración (líneas azul y morada) se conducen al mesencéfalo (pedúnculos cerebrales) por el fascículo gracilis y el fascículo cuneiforme, y además por el sistema cervical lateral.

retina (fig. 5-6). Dentro de esa mácula, la **fóvea** es la región de mayor agudeza visual. Contiene solamente conos.

La recepción de la luz por los fotorreceptores inicia una secuencia de fenómenos que termina en la reducción de la permeabilidad al Na^+ y la hiperpolarización de la membrana celular del fotorreceptor. Estos efectos inhiben la liberación de los neurotransmisores inhibidores o excitadores en las sinapsis entre los fotorreceptores y las **células bipolares** y **horizontales**. Finalmente, las **células ganglionares** transmiten las señales generadas a través de sus axones, que forman el **nervio óptico**. Las fibras nerviosas que se originan en la mitad nasal de la retina (hemirretina nasal) de cada ojo se cruzan en el **quiasma**

óptico (el lugar donde se produce el cruce parcial de los dos nervios ópticos), mientras que las fibras de la hemirretina temporal continúan en el tracto ipsilateral (en el mismo lado). Los tractos ópticos transportan las señales hacia las sinapsis de los **núcleos geniculados laterales**, desde donde se transmiten a la corteza visual en el lóbulo occipital de la corteza cerebral.

EL SISTEMA AUDITIVO

El **sistema auditivo** detecta el sonido, lo convierte en señales eléctricas y lo transmite al cerebro, donde tiene lugar la compleja tarea de interpretar un sonido, por ejemplo, el habla. El

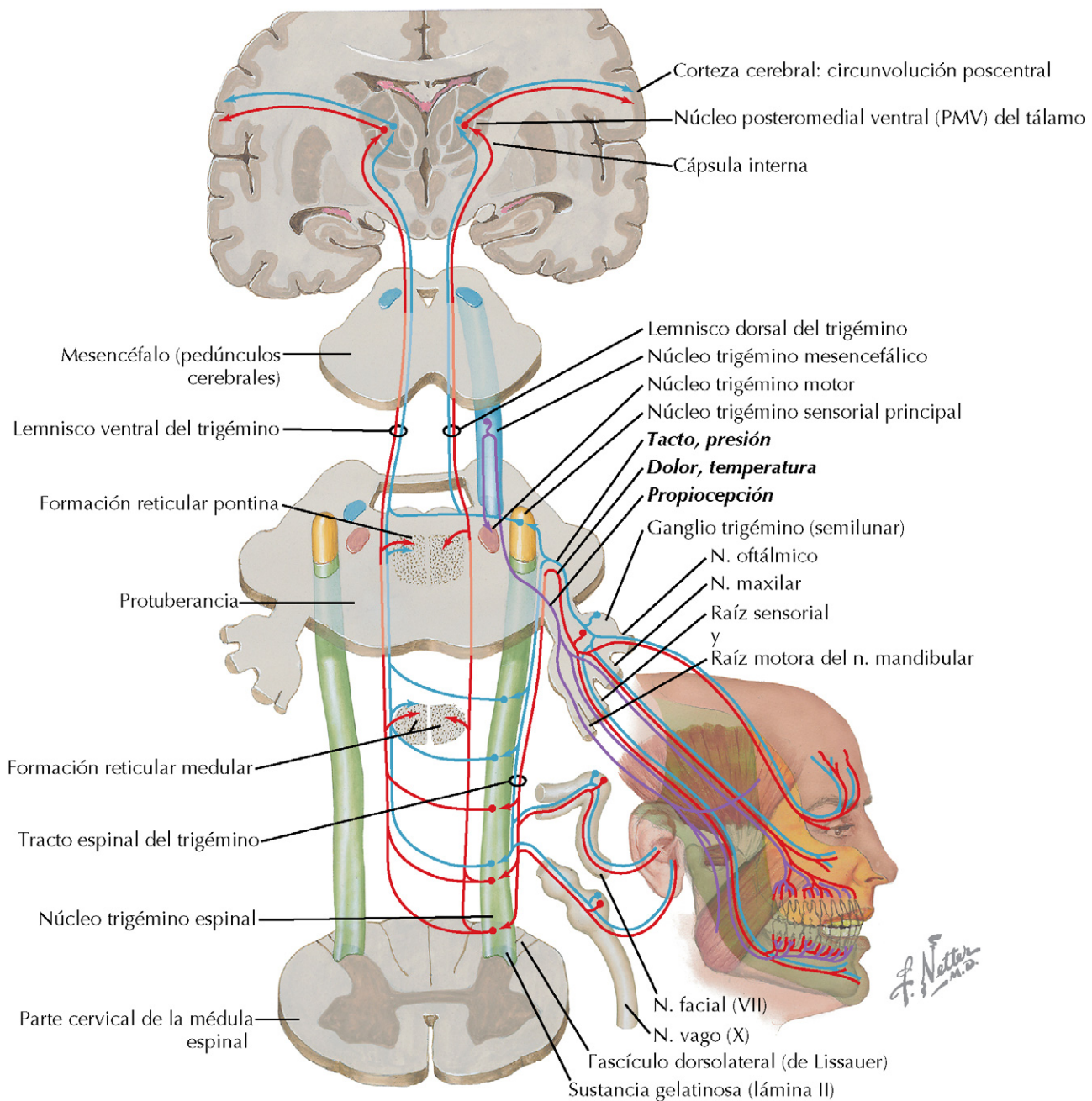


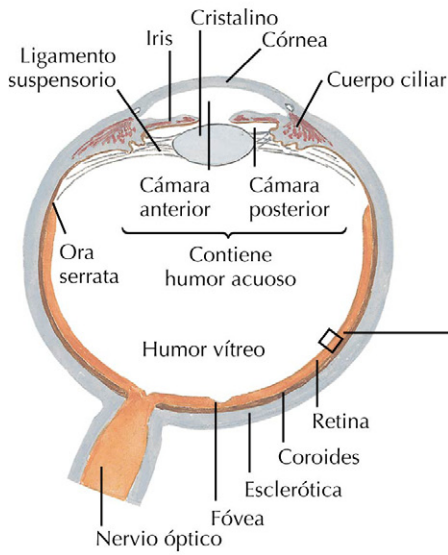
Figura 5-4 Sistema somestésico de la cabeza. La corteza somatosensorial primaria (circunvolución poscentral) recibe la información sobre la propiocepción, el tacto, la presión, el dolor y la temperatura que se origina en los receptores de la cabeza, utilizando los tractos representados en su camino hacia el tálamo. Las señales propioceptivas se transportan por fibras nerviosas (*líneas moradas*) que se originan en los cuerpos celulares del núcleo mesencefálico del nervio trigémino (PC V), mientras que el tacto, la presión, el dolor y la temperatura producen señales transportadas por las fibras nerviosas (*líneas azul y roja*) hasta los cuerpos celulares del ganglio trigémino del PC V.

proceso comienza en el oído externo, que dirige el sonido hacia la membrana timpánica (tímpano) (fig. 5-7). Esta membrana separa el oído externo del oído medio lleno de aire, donde se amplifica el sonido. La vibración de la membrana timpánica se conduce hacia el martillo, el yunque y el estribo, los huesecillos contenidos en el oído medio que, en conjunto, se conocen como **osículos**. Los estribos están conectados a la **ventana oval**,

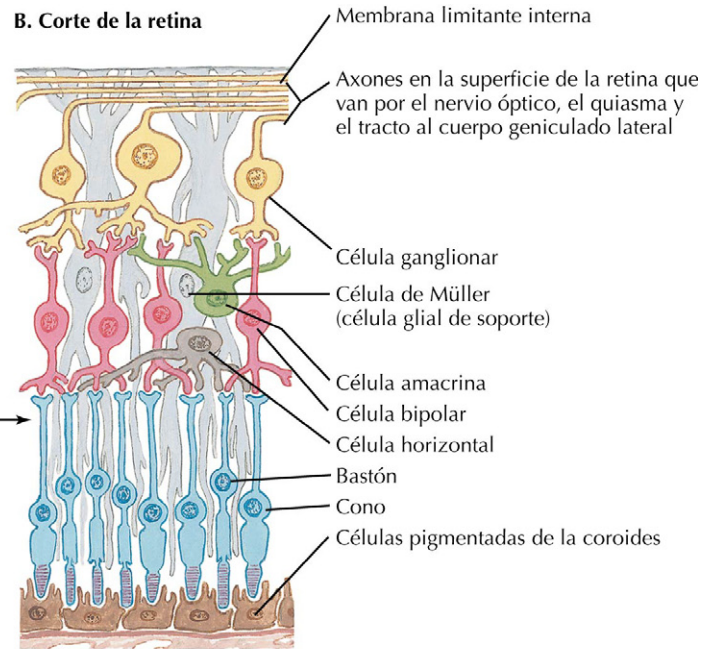
una de las dos «ventanas» membranosas que hay entre el oído medio y el oído interno. Por tanto, la vibración de los osículos se transmite hacia el oído interno mediante los estribos.

El oído interno, lleno de líquido, es una estructura compleja que comprende el vestíbulo, la cóclea o caracol y los conductos semicirculares. El vestíbulo y el caracol contienen un

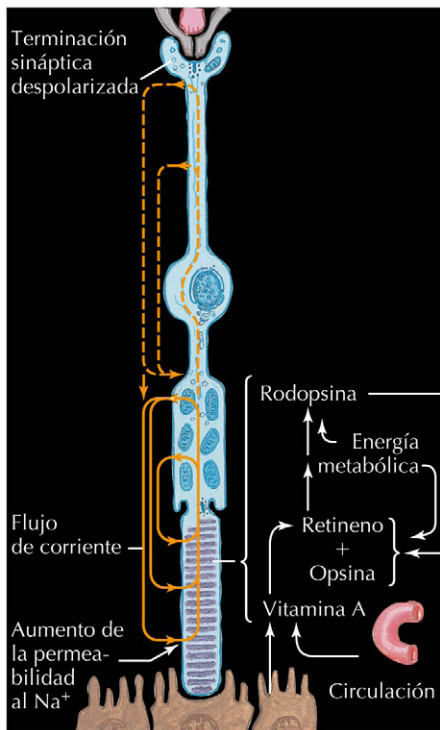
A. Globo ocular



B. Corte de la retina



C. Bastón en la oscuridad



D. Bastón con luz

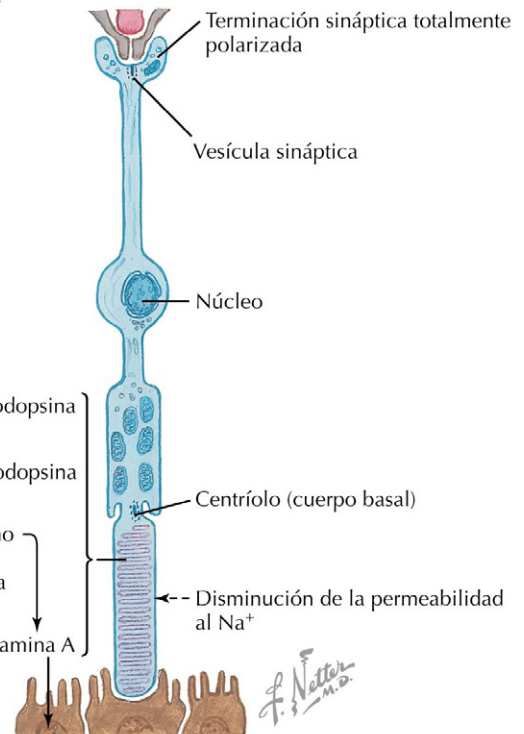


Figura 5-5 Receptores visuales. La luz entra en el ojo a través de la córnea y el cristalino (A). La luz que se enfoca en la retina tras pasar por el cristalino, es absorbida por la rodopsina de los fotorreceptores (bastones y conos, B). Con luz, se activa el sistema del segundo mensajero GMPc, cerrando los canales de membrana de Na^+ e hiperpolarizando la célula (como se muestra para los bastones en D). La inhibición que sigue a la liberación del neurotransmisor en las sinapsis con las células bipolares y horizontales, es el paso siguiente para la transmisión de las señales generadas por la luz, en dirección al nervio óptico. En la oscuridad, los bastones y los conos están despolarizados (C).

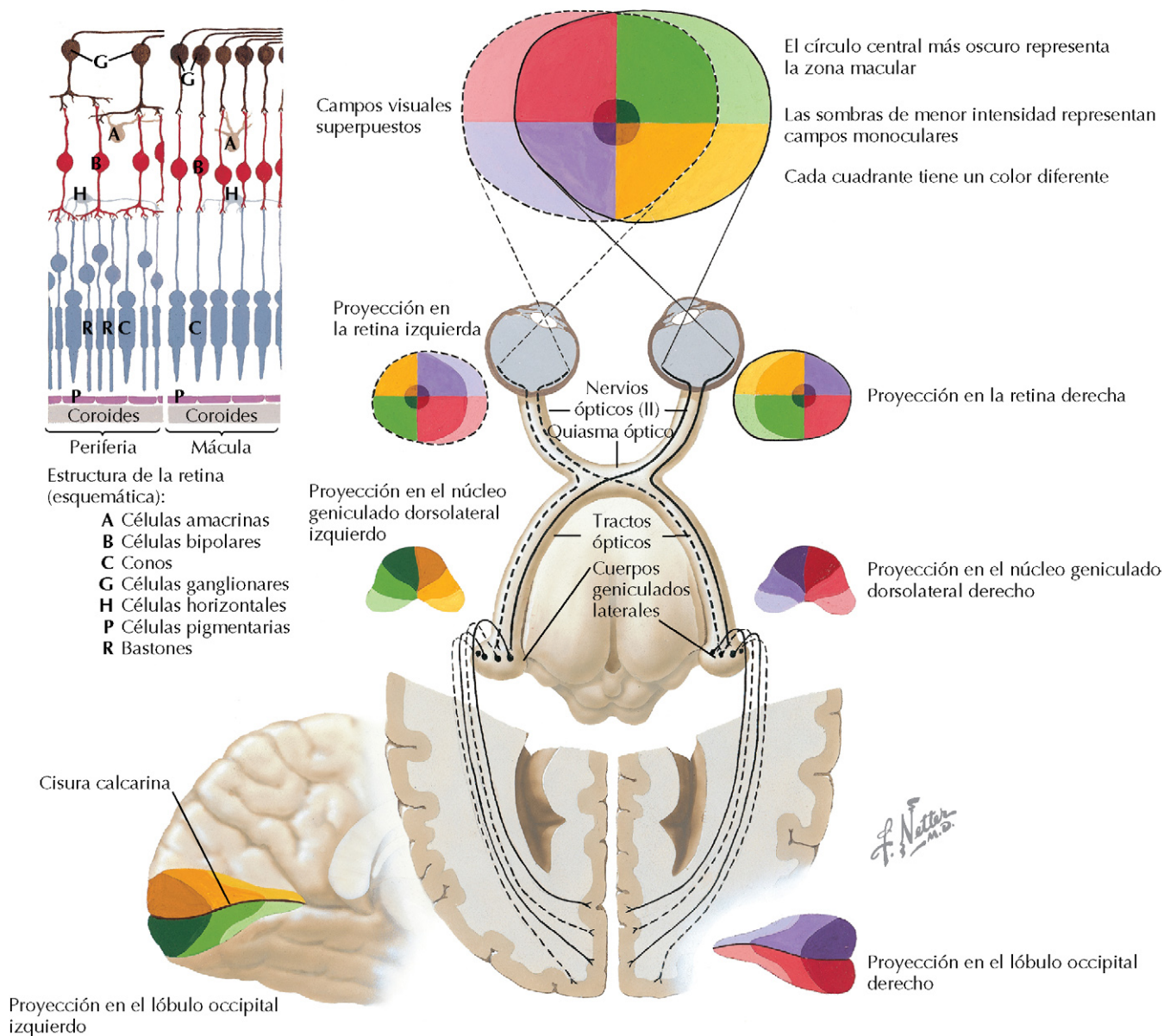


Figura 5-6 Vía visual retinogeniculoes triada. Los bastones y los conos detectan la luz en la retina, específicamente, los conos se encargan de la percepción del color y los bastones detectan la luz. En la zona de la mácula central de la retina sólo se encuentran conos. Esta es la región de la mayor agudeza (*parte superior izquierda*). Los axones de las células ganglionares transportan las señales aferentes a través del nervio óptico. En el quiasma óptico, las fibras que se originan en la mitad nasal de la retina cruzan al lado contralateral, mientras que las de la mitad temporal se mantienen en el tracto ipsilateral. Las fibras se proyectan para hacer sinapsis en el núcleo geniculado lateral (los campos visuales están invertidos en este punto). Las señales se dirigen desde el núcleo geniculado lateral a la corteza visual primaria.

laberinto membranoso dentro de un **laberinto óseo** (fig. 5-8). El laberinto membranoso del caracol está formado por tres conductos que se conocen como la rampa vestibular, la rampa timpánica y la rampa media (o conducto coclear). El líquido de la rampa media, la **endolinfa**, se parece al líquido intracelular en su composición, mientras que la **perilinf**a de los otros dos conductos es similar a otros líquidos extracelulares.

Traducción de los sonidos en señales eléctricas

El **órgano espiral de Corti** es el lugar donde el sonido se traduce en señales eléctricas. Los mecanorreceptores conocidos como **células ciliadas** tienen **estereocilios** cuyos extremos distales se prolongan hasta la **membrana tectoria**, en la que penetran (v. fig. 5-8). Cuando el sonido se conduce hasta el líquido del oído interno, la vibración de la membrana basilar

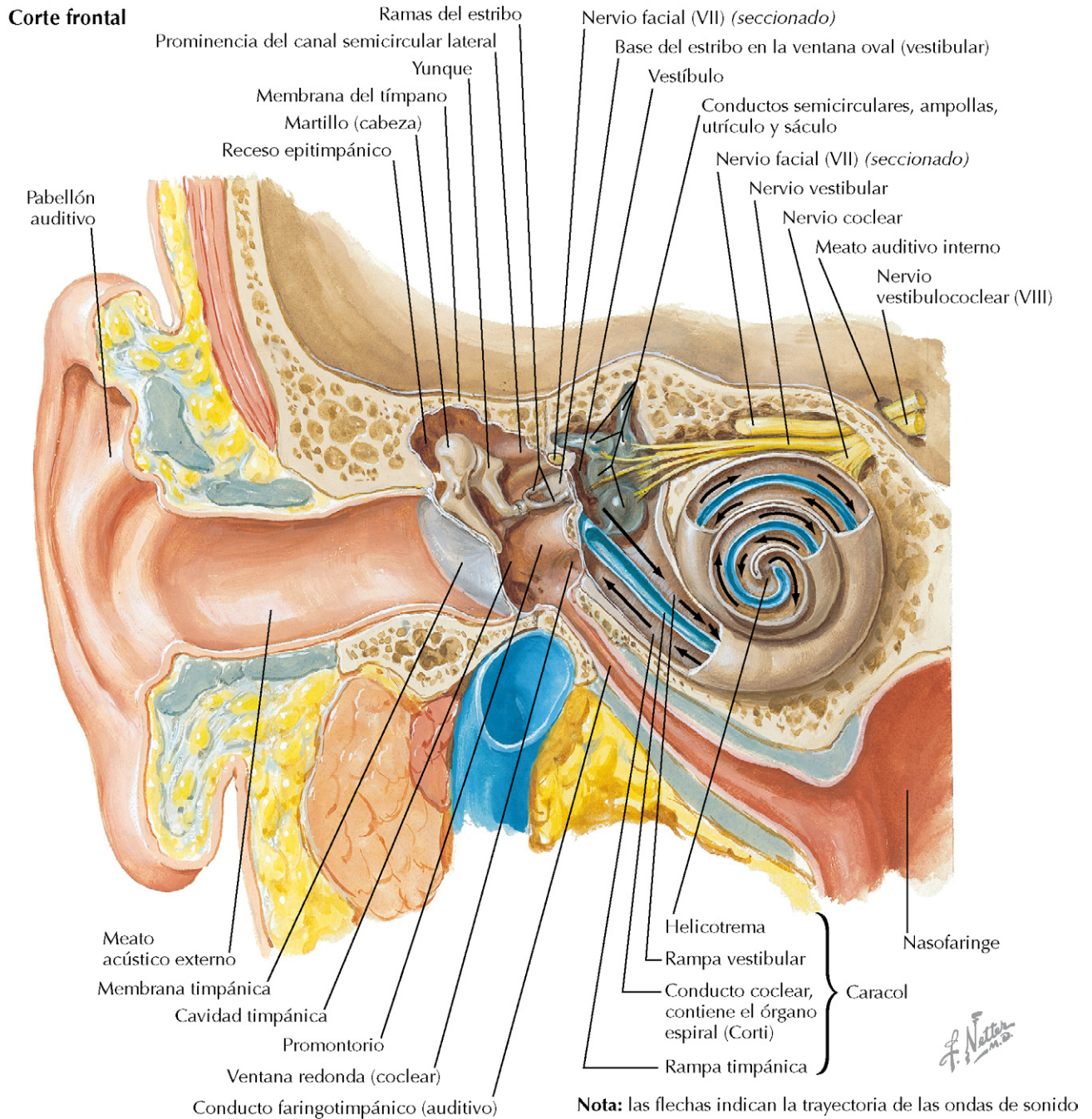
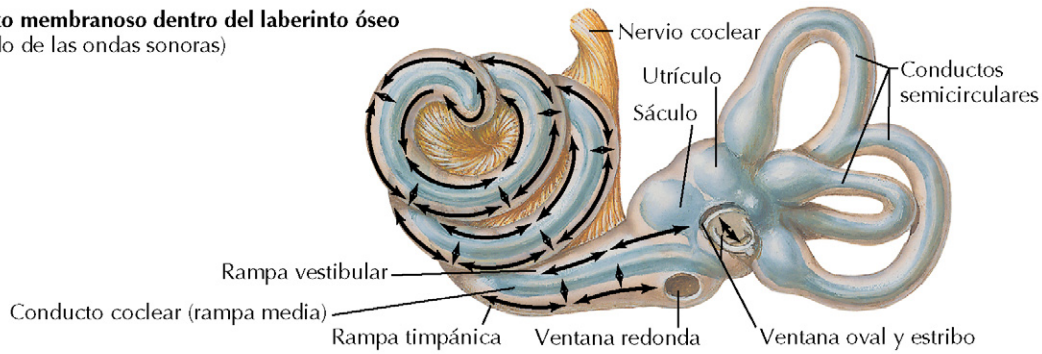


Figura 5-7 Vías periféricas para la recepción del sonido. El proceso de la percepción auditiva comienza cuando el sonido llega al pabellón auditivo (oído externo) y se dirige a través del orificio auditivo externo hacia la membrana timpánica, haciéndola vibrar. La vibración se transmite por los huesecillos del oído medio llenos de aire (martillo, yunque y estribo) hasta llegar al oído interno lleno de líquido a través de la ventana oval. Dentro del oído interno, el órgano de Corti del caracol es el que contiene los receptores de la audición (v. fig. 5-8).

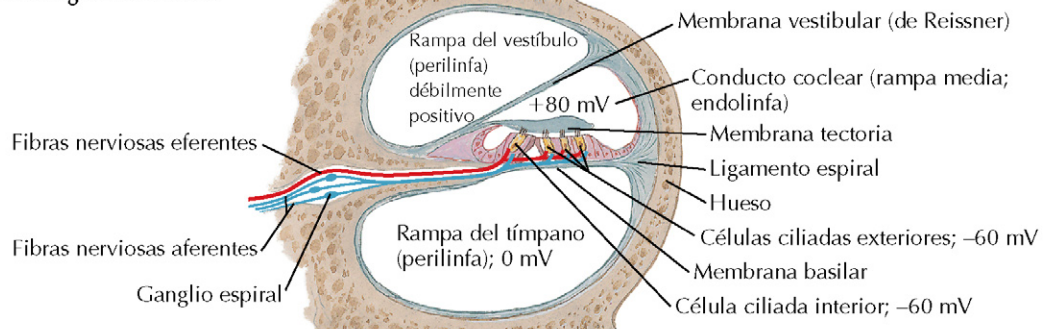
hace que se doblen esos estereocilios. La endolinfa es un material especial por su potencial eléctrico (aproximadamente +80 mV en relación con la perilinfa), provocando una diferencia de carga en la membrana apical de aproximadamente 170 mV. Al doblarse los estereocilios, tienen lugar cambios en la conductancia de los cationes de la membrana apical celular de las células ciliadas. Cuando se doblan en una dirección se

produce la hiperpolarización y en la otra, la despolarización. Por tanto, tiene lugar la liberación oscilante del neurotransmisor en las sinapsis entre las células ciliadas y las fibras nerviosas aferentes, aumentando con la despolarización de las células ciliadas la liberación del neurotransmisor y, al contrario, con su disminución en caso de hiperpolarización. Cuando se alcanza el umbral en las fibras nerviosas aferentes (durante

A. Laberinto membranoso dentro del laberinto óseo
(recorrido de las ondas sonoras)



B. Corte a través de un giro del caracol



C. Órgano espiral de Corti

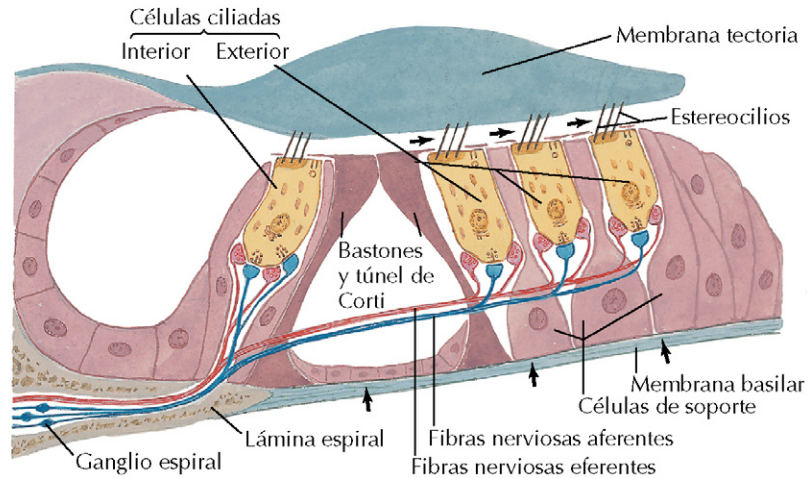


Figura 5-8 Receptores cocleares. Las ondas de sonido que llegan al oído interno viajan a través del laberinto membranoso del caracol (A), que consta de tres conductos (B). Cuando la vibración que provoca el sonido llega al caracol u oído interno el desplazamiento alternante de la membrana basilar en relación con la membrana tectoria hace que los estereocilios se doblen y se despolaricen las células ciliadas dentro del órgano espiral de Corti, provocando la traducción del sonido en señales neurales (C).

la despolarización de las células ciliadas) se producen los potenciales de acción. Dentro de las regiones del órgano de Corti, la amplitud con que se desplaza repetidamente la membrana basilar cuando vibra depende de la frecuencia del sonido. Por tanto, el órgano de Corti está organizado por zonas dependientes del tono, causando los sonidos de alta frecuencia el mayor desplazamiento de la región basal del caracol y los de baja frecuencia, el mayor desplazamiento de la región apical (fig. 5-9). En consecuencia, las fibras del nervio coclear res-

ponden a las diferentes frecuencias del sonido según la **frecuencia característica** de la fibra (la frecuencia del sonido de más baja intensidad que origina una respuesta en la fibra).

Los impulsos atraviesan el **nervio auditivo** hasta el tronco del encéfalo, donde las neuronas calculan varios parámetros del sonido (v. fig. 5-9). Por ejemplo, el **complejo olivar superior** detecta las diferencias en el tiempo y la intensidad de las señales sonoras que se originan en ambos oídos, lo que nos permite

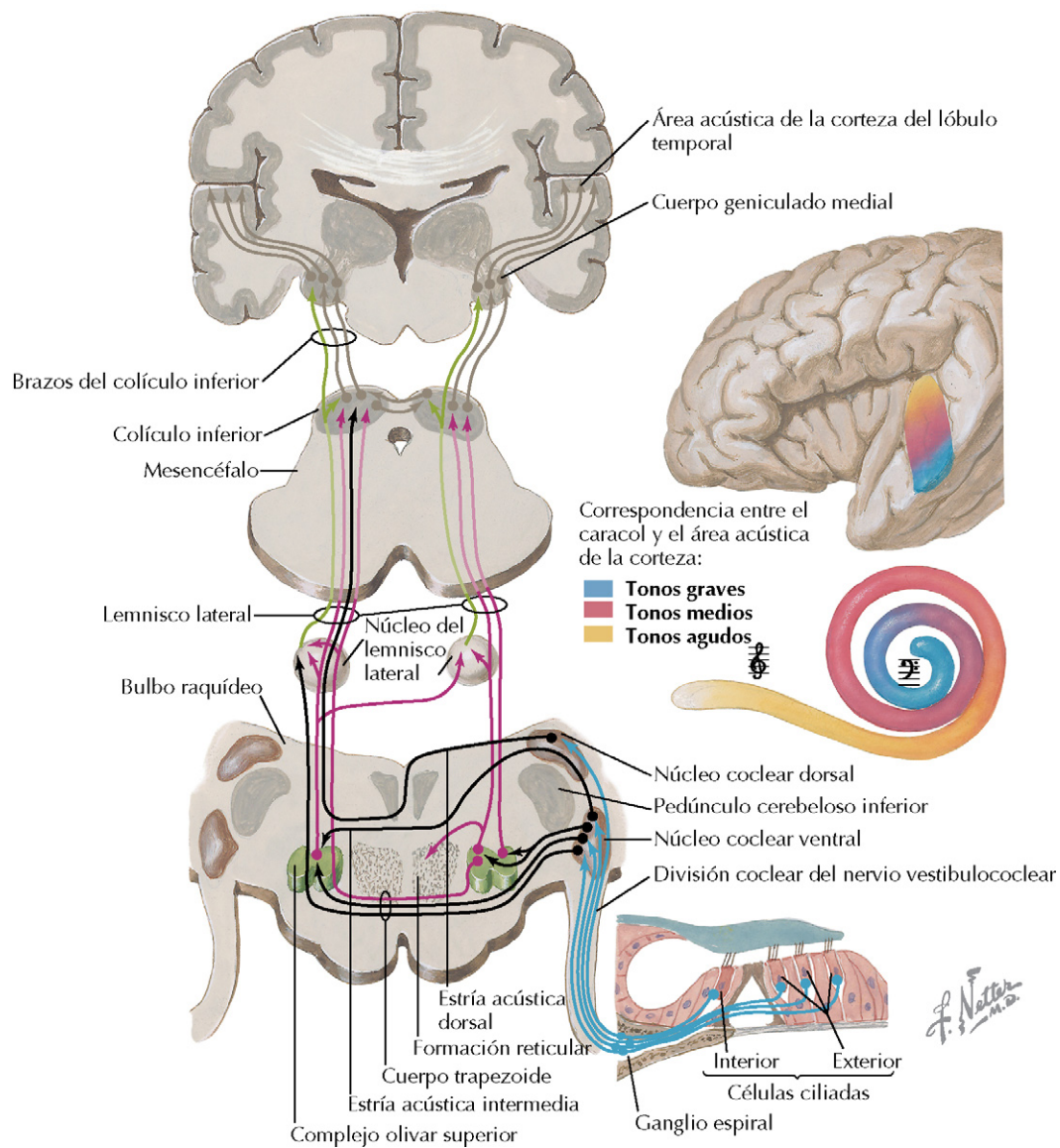


Figura 5-9 Vías auditivas. Las señales eléctricas generadas por las células ciliadas del órgano de Corti se dirigen hacia los núcleos cocleares dorsal y ventral del tronco del encéfalo, que se proyectan hacia el lemnisco lateral. Después de nuevos relevos, la vía llega a los cuerpos geniculados mediales del tálamo, que envía sus proyecciones hacia la corteza auditiva primaria.

detectar la localización de su origen. Una vez que la información llega al tálamo (**cuerpo geniculado medial**), se procesa de nuevo y se retransmite hacia la amígdala y las **áreas auditivas** del lóbulo temporal, en las cuales existe una organización tonotópica correspondiente a la que encontramos en el caracol. Aquí también se analizan otros parámetros del sonido, como su amplitud y su tono.

EL SISTEMA VESTIBULAR

Además de su papel en la audición, el oído interno cumple una importante función en el equilibrio y la estabilidad mediante su **aparato vestibular**, que está formado por los **conductos**

semicirculares y los **órganos otolíticos** (el **utrículo** y el **sáculo**) (fig. 5-10). Estas estructuras detectan la aceleración angular y lineal de la cabeza y, por tanto, tienen una importante función en la propiocepción. En concreto, los tres conductos semicirculares están orientados perpendicularmente entre sí y, por tanto, son capaces de detectar la aceleración angular en cualquier plano. Los órganos otolíticos detectan la aceleración lineal.

Los tejidos sensoriales de los conductos semicirculares se encuentran en la **cresta ampular**. Las células ciliadas de esta estructura, como las del órgano de Corti, tienen estereocilios apicales pero en este caso cada célula ciliada también cuenta con un único cilio conocido como **cinetocilio**. Una masa gelatinosa, la **cúpula**, cubre y ocluye la ampolla en la cresta

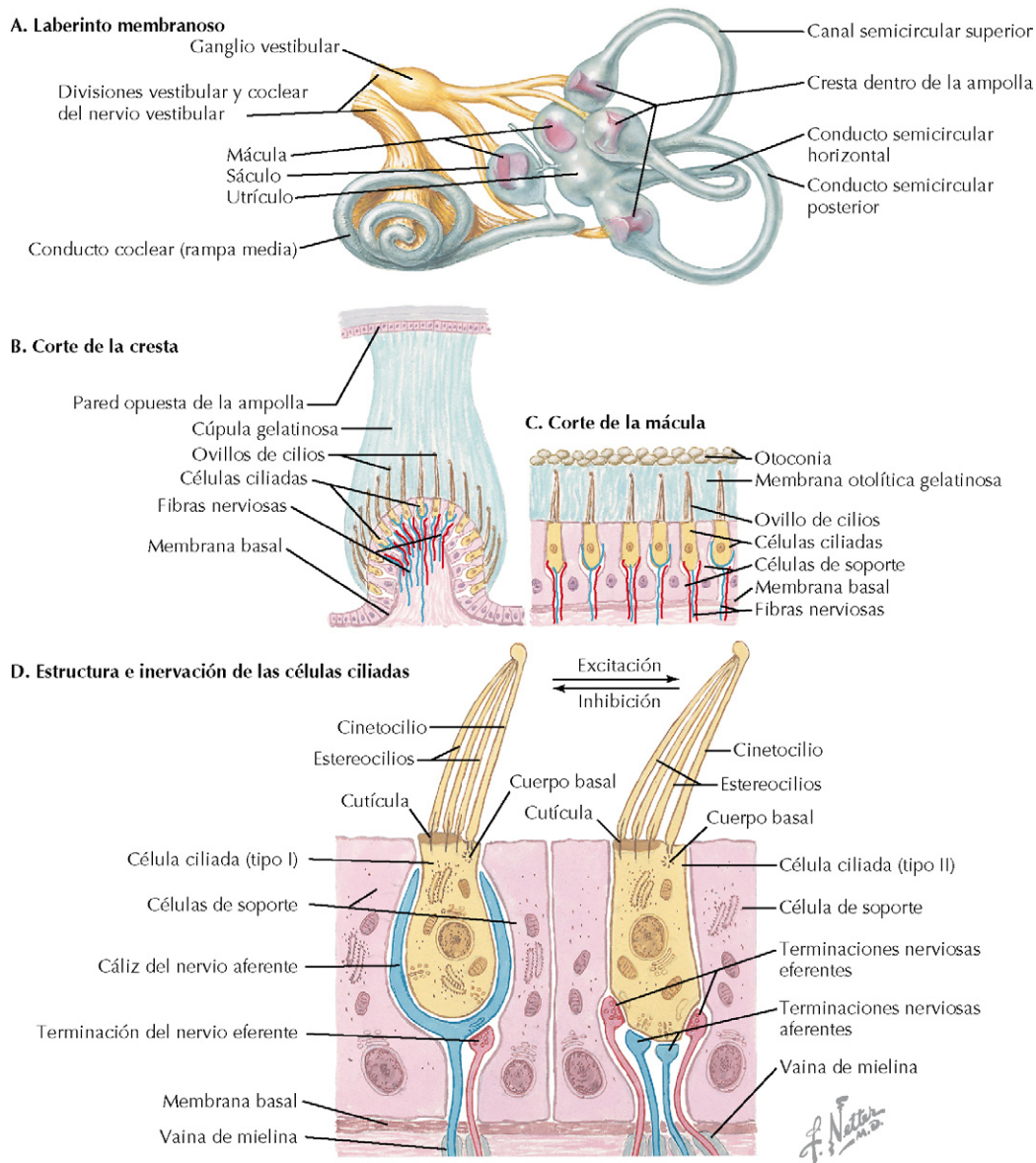


Figura 5-10 Receptores vestibulares. Los conductos semicirculares y los órganos otolíticos (el utrículo y el sáculo) constituyen el aparato vestibular del oído interno, que tiene una función esencial en la estabilidad y el equilibrio (A). Los órganos otolíticos detectan la aceleración lineal de la cabeza, mientras que los tres conductos semicirculares perpendiculares responden a la aceleración angular. Las células ciliadas sensoriales de la cresta de los conductos semicirculares (B) y la mácula de los órganos otolíticos (C) responden al movimiento del líquido (endolinfa) durante la aceleración lineal y angular (D).

ampular. Los conductos semicirculares están llenos de endolinfa y durante la aceleración angular de la cabeza se ejerce una presión contra la cúpula que dobla los cilios. Debido a la orientación perpendicular de sus tres conductos semicirculares, el patrón de los cambios de presión en los conductos depende de la dirección del movimiento de la cabeza. Cuando los cilios se doblan hacia el cinetocilio, el potencial de membrana se despolariza (debido al aumento de la conductancia de cationes); si se dobla en dirección contraria se provoca la hiperpolarización. La despolarización provoca la liberación del neurotransmisor, mientras que la hiperpolarización la

reduce en las células ciliadas. Los cambios en la liberación del neurotransmisor alteran la velocidad de descarga de las fibras nerviosas aferentes que terminan en las células ciliadas. Los impulsos se transportan por axones de estos nervios aferentes primarios mediante el VIII par craneal hacia los núcleos vestibulares de la protuberancia (fig. 5-11). El procesamiento posterior implica vías tanto ascendentes como descendentes que transportan la información a través de los axones secundarios, hacia la médula espinal, el cerebelo, la formación reticular, los músculos extraoculares y la corteza (a través del tálamo).

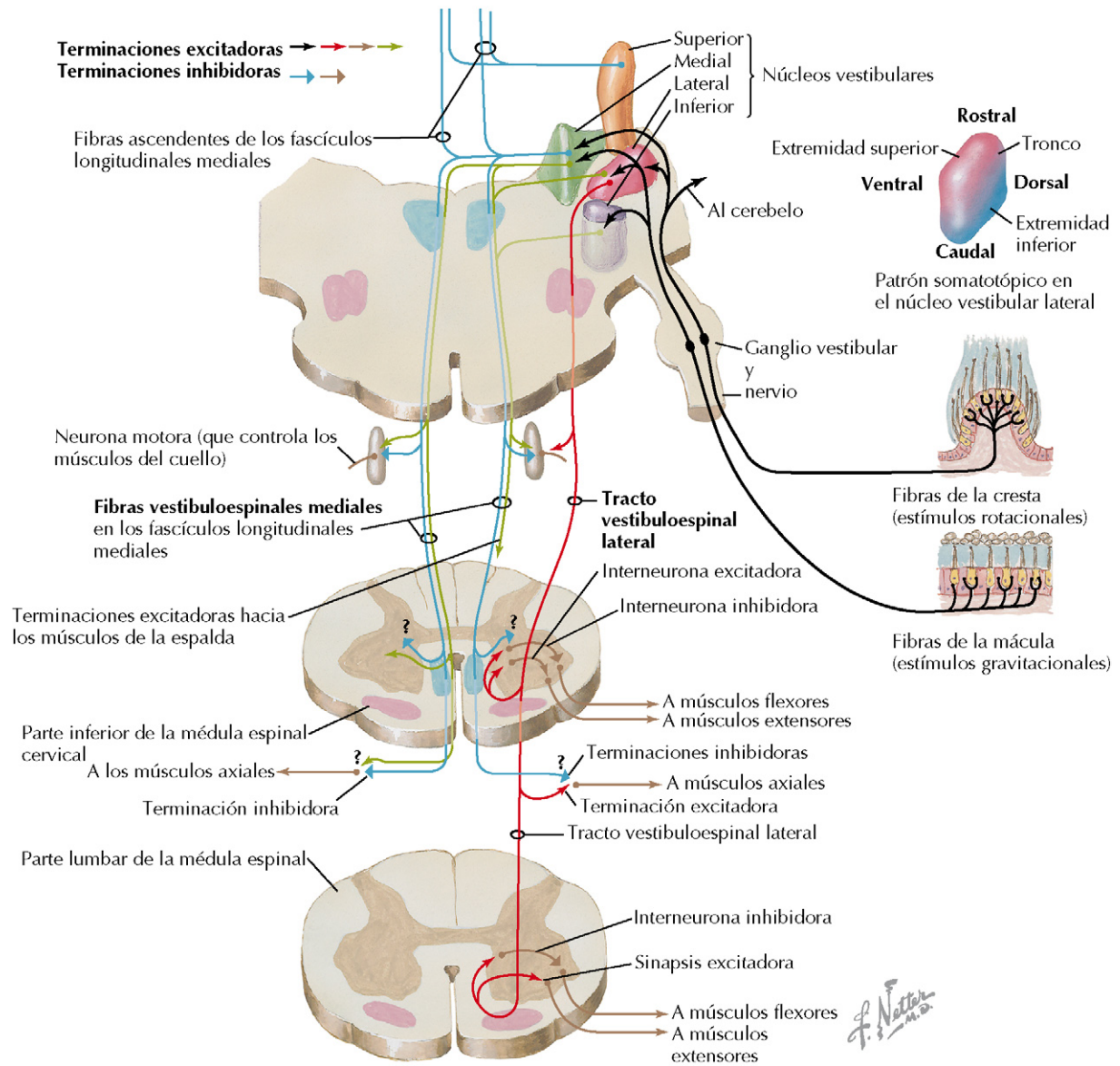


Figura 5-11 Tractos vestibuloespinales. Las señales sensoriales procedentes del aparato vestibular se dirigen hacia el núcleo vestibular pontino y después, a través de los axones secundarios, hacia la médula espinal, la vermis del cerebelo, la formación reticular del tronco del encéfalo, los músculos extraoculares y la corteza cerebral (a través del tálamo). La información vestibular sensorial se utiliza para mantener el equilibrio y la postura y para la posición de la cabeza.

De pie, el utrículo detecta la aceleración horizontal mientras que el sáculo es sensible a la aceleración vertical como consecuencia de la orientación de los tejidos sensoriales de los órganos otolíticos, las **máculas** (v. fig. 5-10). La mácula se orienta horizontalmente en el utrículo y verticalmente en el sáculo y contiene células ciliadas como las de la cresta de los conductos semicirculares. Por encima de la mácula se encuentra una **membrana otolítica** gelatinosa. La aceleración lineal produce cambios de presión en los órganos otolíticos llenos de endolinfa, desplazando la mácula y doblando las células ciliadas. De nuevo, se consigue la despolarización o hiperpolarización, que afecta a la liberación del transmisor, a la descarga del nervio aferente y a la transmisión de las señales hacia



El **umami** (que en japonés significa *sabroso*) se identifica desde hace tiempo como una clasificación básica del gusto en Japón. Se utiliza para describir el gusto sabroso de los platos ricos en proteínas, como los que contienen carne. El descubrimiento reciente de un receptor específico para el gusto que se une al glutamato, que es un material abundante en los alimentos ricos en proteínas, ha llevado a reconocer el «receptor de sabor umami» junto a los receptores tradicionales dulce, amargo, salado y ácido en las yemas gustativas. La capacidad del glutamato monosódico de potenciar los sabores se puede atribuir a su capacidad de estimular el receptor umami.

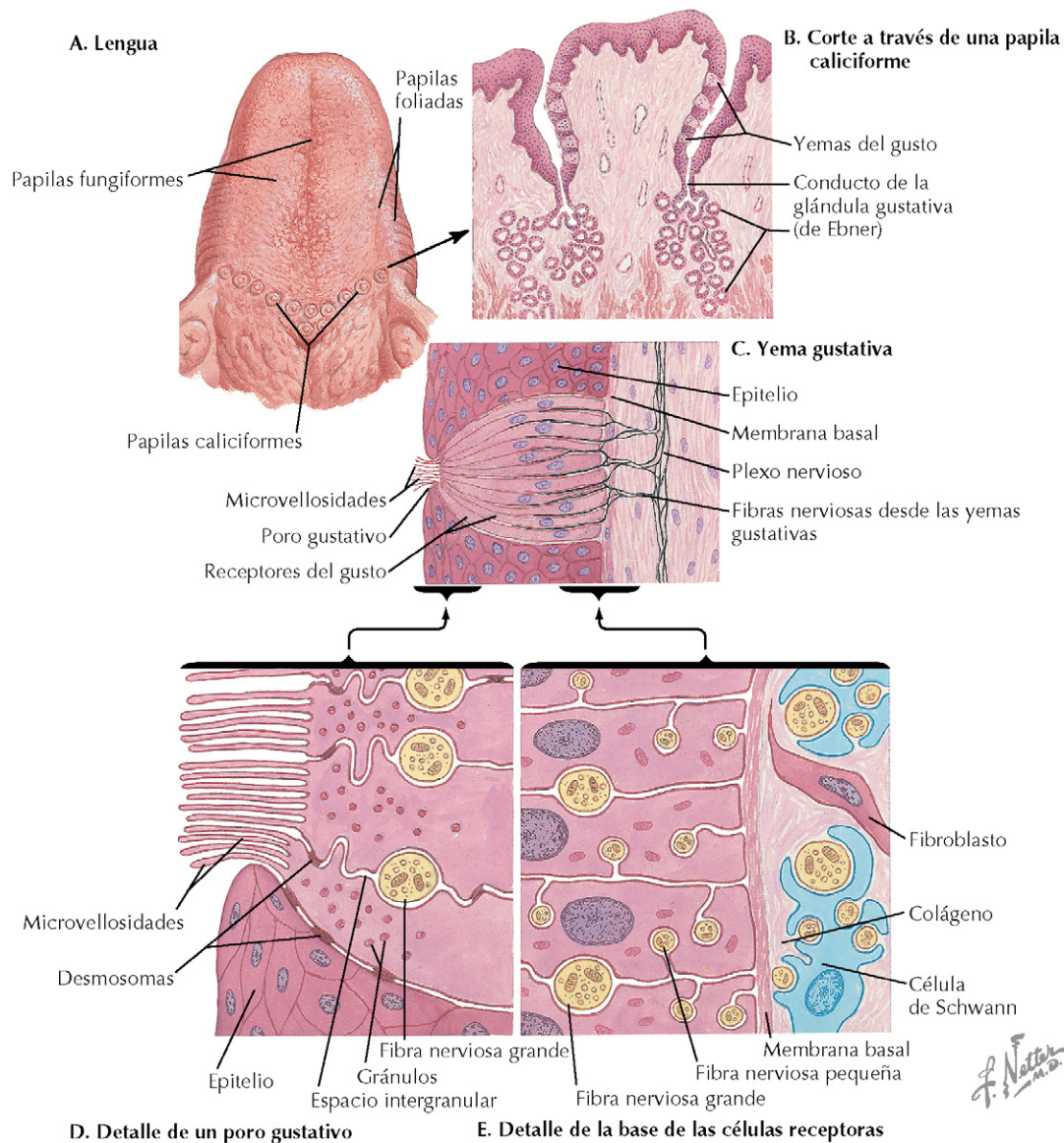


Figura 5-12 Receptores del gusto. Los receptores del gusto se encuentran principalmente en las yemas gustativas de los tres tipos de papilas de la lengua (A y B), pero también en las yemas gustativas del paladar, la laringe y la faringe. Las yemas gustativas caliciformes (C) comprenden las células del gusto con microvellosidades que salen a través del poro gustativo (D). Las fibras nerviosas están estrechamente asociadas a las células ciliadas (D y E). Las células gustativas, a través de los receptores, responden a las señales químicas (gusto), que finalmente producen la despolarización y los potenciales de acción de las fibras nerviosas aferentes. Existen al menos cinco tipos de receptores del gusto: dulce, salado, ácido, amargo y umami (sabroso).

el tronco encefálico (v. fig. 5-11). Gracias a la orientación de las máculas en los dos órganos otolíticos se puede detectar la aceleración lineal en cualquier dirección.

SENTIDOS QUÍMICOS

Células gustativas

El **gusto** y el **olfato** son dos **sentidos químicos** implicados en la detección de estímulos químicos en el ambiente y en las sustancias que ingerimos. Tradicionalmente, los sabores se han clasificado en dulce, amargo, salado y ácido. Hace poco se ha

añadido una quinta clasificación, **umami** (sabroso), que ha sido ampliamente aceptada (v. recuadro anterior). Las **células gustativas** (también denominadas células del receptor del gusto o células del receptor gustativo) se encuentran principalmente en las **yemas gustativas** de las papilas de la lengua, pero también en las yemas gustativas del paladar, de la laringe y de la faringe. Según su estructura anatómica, se reconocen tres tipos de papilas: fungiformes, foliadas y circunvaladas (fig. 5-12). Las yemas gustativas contenidas en las papilas están formadas por grupos de células gustativas, células de soporte y células basales (estas últimas se diferencian para reemplazar continuamente las células gustativas). Cada célula gustativa responde mediante

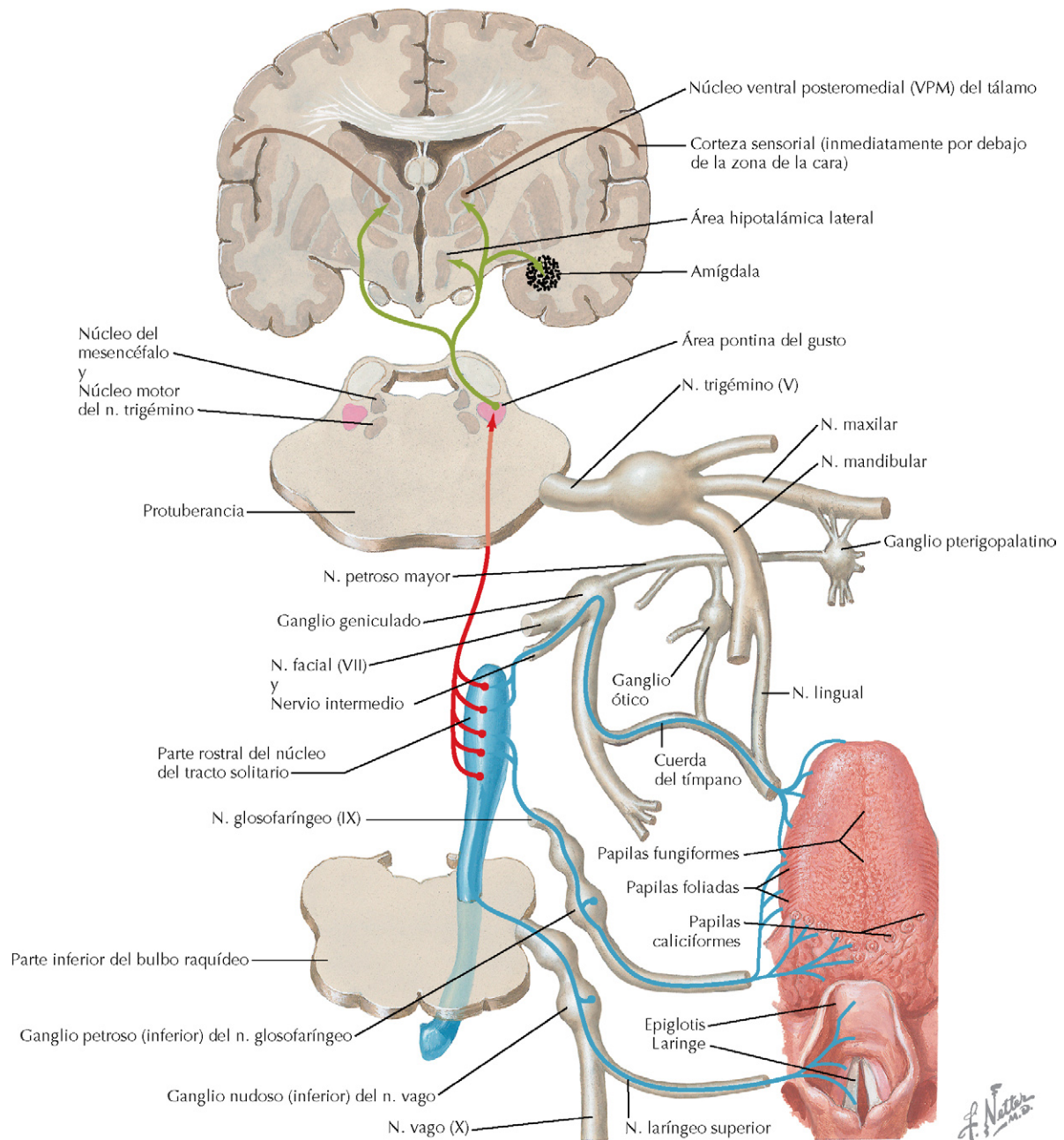


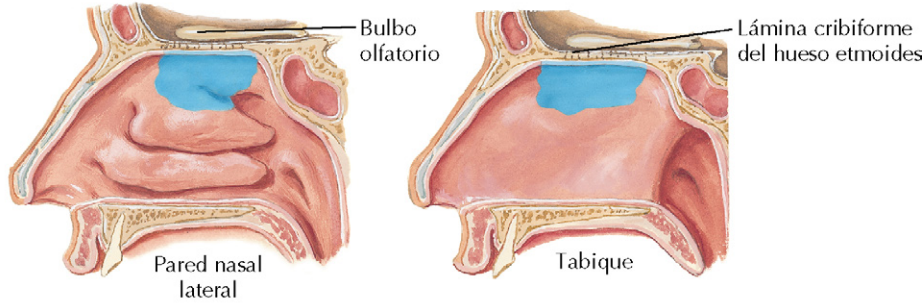
Figura 5-13 Vías del gusto. Las distintas regiones de la lengua están inervadas por los pares craneales VII, IX y X. Esas vías transmiten las señales aferentes hacia el tronco del encéfalo (específicamente, al núcleo del tracto solitario), desde donde se dirigen hacia otras regiones cerebrales, alcanzando finalmente la corteza sensorial.

receptores a los tipos fundamentales del gusto, si bien muchas responden mejor a un solo tipo. Las microvellosidades de las células del gusto reconocen las señales químicas de la saliva, activando mecanismos de traducción de la señal acoplados a proteínas G o cambios en la conductancia iónica que, finalmente, darán lugar a la despolarización y a potenciales de acción en las fibras nerviosas aferentes primarias. Hay varias regiones de la lengua que están inervadas por los pares craneales VII, IX y X, que transportan la señal hacia el tronco del encéfalo, desde donde se transmite a otras regiones del cerebro, finalmente hasta la corteza sensorial (fig. 5-13).



Muchos recordarán haber visto un diagrama de la lengua en el que se representaba la localización de la percepción de los sabores dulce, salado, amargo y ácido en varias regiones de su superficie. Si bien durante muchos años se pensó que cada área de la lengua es responsable de detectar determinados sabores, ahora se cree que la percepción del gusto no se diferencia exclusivamente de esta manera. En otras palabras, el «mapa del sabor» que se ve en muchos libros de texto no está aún bien definido.

A. Distribución del epitelio olfatorio (área azul)



B. Esquema del corte a través de la mucosa olfatoria

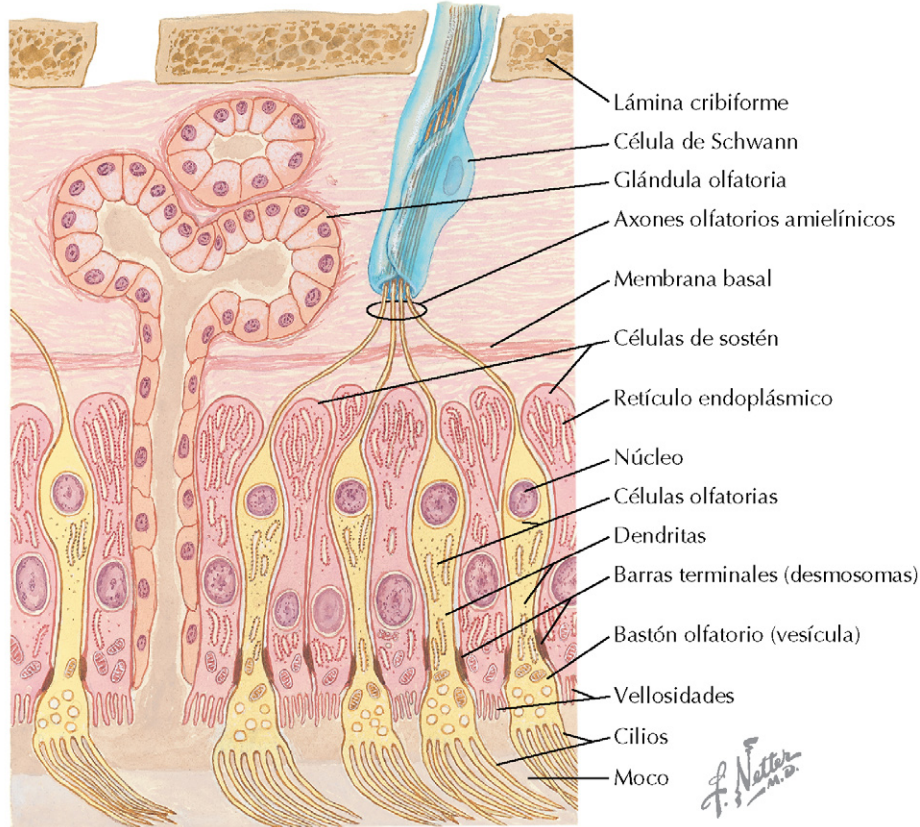


Figura 5-14 Receptores olfatorios. Los estímulos químicos en forma de partículas olorosas provocan la despolarización de las células olfatorias sensoriales del epitelio olfatorio, localizadas en la parte superior de la cavidad nasal (A). Una célula olfatoria, a través de los receptores unidos a proteína G, puede responder a más de un tipo de olor. Las partículas olorosas están atrapadas y también se eliminan por las secreciones de las glándulas olfatorias (B).

Células olfatorias

El sentido del olfato tiene un importante cometido en el apetito del ser humano, aunque está muy poco desarrollado comparado con el de otros mamíferos, en los que el olfato desempeña una función esencial en la conducta reproductiva y territorial. Los seis tipos básicos de olores que percibimos son: alcanforado, floral, etéreo, almizcleño, pútrido y acre. Las **células sensoriales olfatorias** se encuentran en el **epitelio olfatorio** de la cavidad nasal, junto a células de soporte (sustentaculares) y basales. Igual que sucede con las células basales de las yemas gustativas, esas células basales se diferencian para reemplazar continuamente las células sensoriales. Los cilios de

las células olfatorias se extienden en la mucosa nasal, donde se unen a las moléculas olorosas en receptores acoplados a proteínas G (fig. 5-14). La unión de una molécula odorante activa los mecanismos de traducción de señales de las células olfatorias, provocando la abertura de los canales iónicos y la despolarización. Las células olfatorias son neuronas aferentes primarias y los potenciales de acción son transportados por sus axones hasta el **bulbo olfatorio**, donde hacen sinapsis con las **células mitrales** (fig. 5-15). Las proyecciones desde las células mitrales forman el tracto olfatorio, que transporta la señal hacia centros superiores como las cortezas piriforme y orbitofrontal, así como la amígdala.

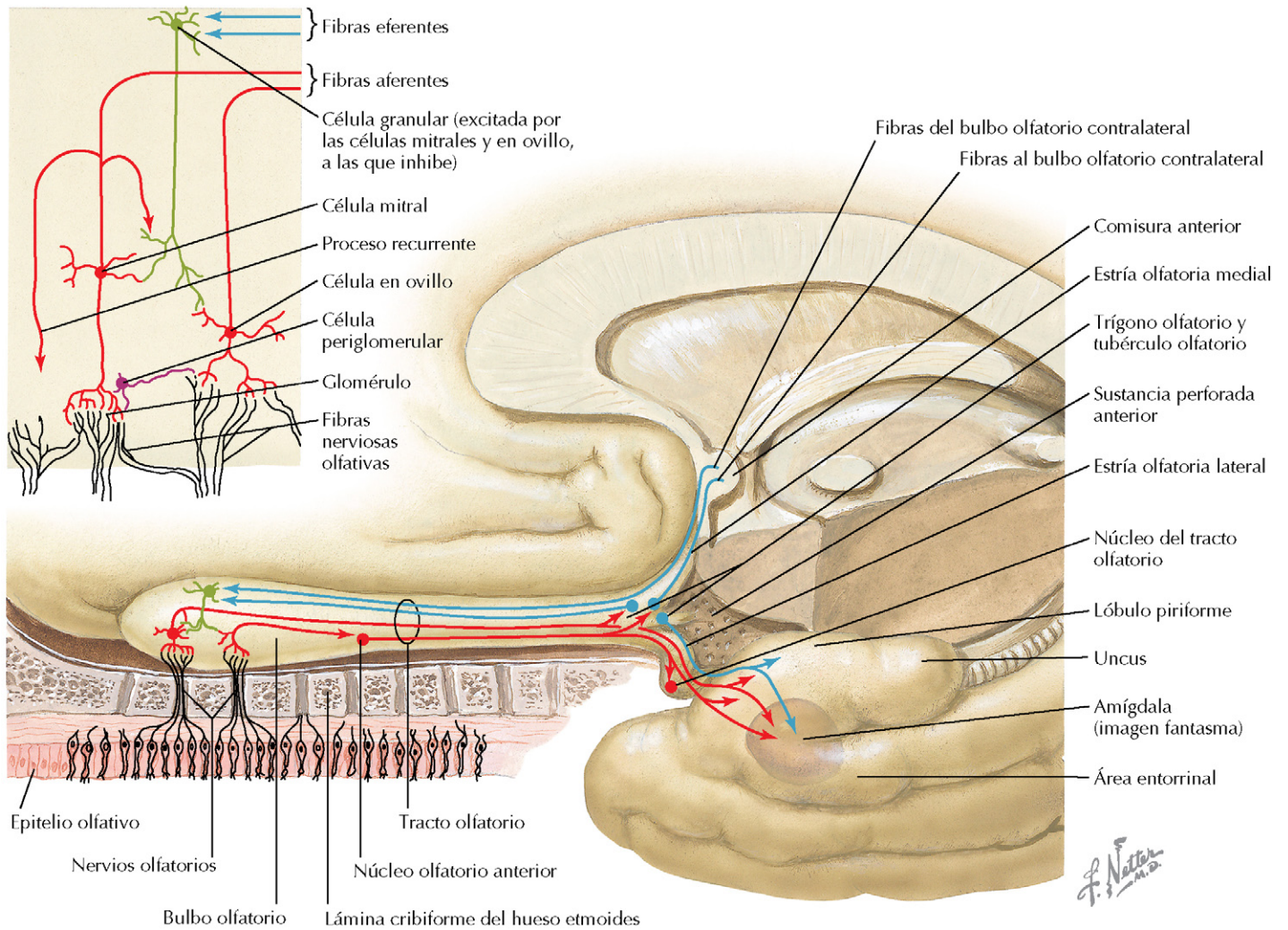


Figura 5-15 Vía olfatoria. Los axones de los nervios olfatorios bipolares hacen sinapsis con las dendritas de las células en ovillo y las células mitrales en los glomérulos del bulbo olfatorio (detalle, incluidas las interneuronas moduladoras, en el *diagrama del recuadro*). Los axones de las células mitrales forman el tracto olfatorio, que se extiende hasta la comisura anterior (donde las fibras se proyectan de nuevo hacia el bulbo olfatorio contralateral) y el trigono olfatorio, proyectándose finalmente hacia la corteza olfatoria primaria, la corteza entorrinal lateral y la amígdala.

CAPÍTULO 6

Sistema motor somático

El sistema motor consta de dos subdivisiones, el **sistema motor somático** y el **sistema motor autónomo**. El sistema nervioso somático controla la **actividad muscular voluntaria** a través de las neuronas motoras y del músculo esquelético. El sistema nervioso autónomo es responsable de la **actividad muscular involuntaria** implicada en la función orgánica visceral y el mantenimiento del medio interno.

HACES MUSCULARES

El sistema motor somático es responsable de las tareas complejas que controlan el movimiento y la postura mediante las acciones del músculo esquelético, las neuronas motoras, la médula espinal y el cerebro. Esta función se consigue mediante reflejos medulares involuntarios y la actividad muscular voluntaria y depende de la contracción y relajación coordinadas de los músculos. La mayoría de las fibras del músculo esquelético son **fibras extrafusales** que están inervadas por neuronas motoras α y se contraen para generar la fuerza necesaria para el movimiento y el ajuste postural.

Las **fibras intrafusales** son fibras musculares de segunda categoría que se encuentran específicamente dentro de los **haces musculares**; esos haces se distribuyen paralelamente a las fibras extrafusales y funcionan como órganos sensoriales que detectan los cambios de longitud del músculo (fig. 6-1). La sensibilidad de las fibras intrafusales está regulada por las neuronas motoras γ que las inervan. Los haces musculares son abundantes en los músculos que controlan los movimientos finos, por ejemplo en el ojo. Tienen un cometido importante en la coordinación de los movimientos finos, la recuperación a su longitud normal en reposo de los músculos y en la propiocepción. Las fibras intrafusales se clasifican a su vez en **fibras de bolsa nuclear** y **fibras de cadena nuclear**. Hay dos tipos de nervios sensoriales (aférentes) que inervan las fibras intrafusales:

- Los nervios aférentes del **grupo Ia** inervan las fibras de bolsa nuclear y de cadena y transmiten la información sobre la velocidad del cambio de longitud del músculo (contracción). Las fibras del grupo Ia forman las terminaciones espirales que rodean las fibras intrafusales.
- Los nervios aférentes del **grupo II** inervan principalmente las fibras con cadena nuclear y detectan la longitud de las fibras musculares; forman terminaciones nerviosas de tipo secundario entre las fibras.

Los **órganos tendinosos de Golgi**, al igual que los haces musculares, son receptores de estiramiento y se encuentran en la inserción de los músculos esqueléticos con los tendones. Están inervados por los nervios aférentes del grupo Ib. El estiramiento o contracción excesivos del músculo provocará la activación de los órganos tendinosos de Golgi y de sus nervios aférentes, produciendo una relajación refleja del músculo. Los órganos tendinosos de Golgi también son importantes en la propiocepción. Su función en este proceso se muestra en las figuras 6-2 y 6-3, junto a la función de los haces musculares y otros receptores.

REFLEJOS MEDULARES

Las respuestas motoras estereotipadas ante las señales sensoriales que están integradas por completo dentro de la médula espinal se denominan **reflejos medulares**. Se trata de las respuestas motoras más simples, pero se pueden modificar en el sistema nervioso central (SNC) durante la actividad motora más compleja. El **arco reflejo** de un reflejo medular comienza con la estimulación de los receptores sensoriales. La señal se transporta hasta la médula espinal a través de los nervios sensoriales aférentes, integrados dentro de la médula espinal, desde donde llega a los músculos a través de las neuronas motoras γ , finalmente, tiene lugar la contracción o la relajación. Hay tres tipos básicos de reflejos en la médula espinal (fig. 6-4):

- El **reflejo de estiramiento** es el más básico, en el que los nervios aférentes establecen las sinapsis directamente con las neuronas motoras α en la médula espinal. Por este motivo, el reflejo de estiramiento se denomina **reflejo monosináptico**. En el **reflejo rotuliano**, un ejemplo de reflejo de estiramiento, con un golpe seco sobre el tendón rotuliano se provoca el estiramiento de los haces musculares dentro del músculo cuádriceps, iniciando el arco reflejo en el que los nervios aférentes de tipo Ia se despolarizan y conducen la señal hacia la médula espinal, donde hacen sinapsis directamente con las neuronas motoras α . Las neuronas motoras α conducen la señal de vuelta hacia el cuádriceps, produciendo la contracción (la respuesta del «reflejo rotuliano»). Simultáneamente, la activación de las interneuronas provoca la relajación de los músculos antagonistas (v. fig. 6-4A).
- El **reflejo del tendón de Golgi** (también conocido como **reflejo miotático inverso**) es un **reflejo bisináptico**. Este

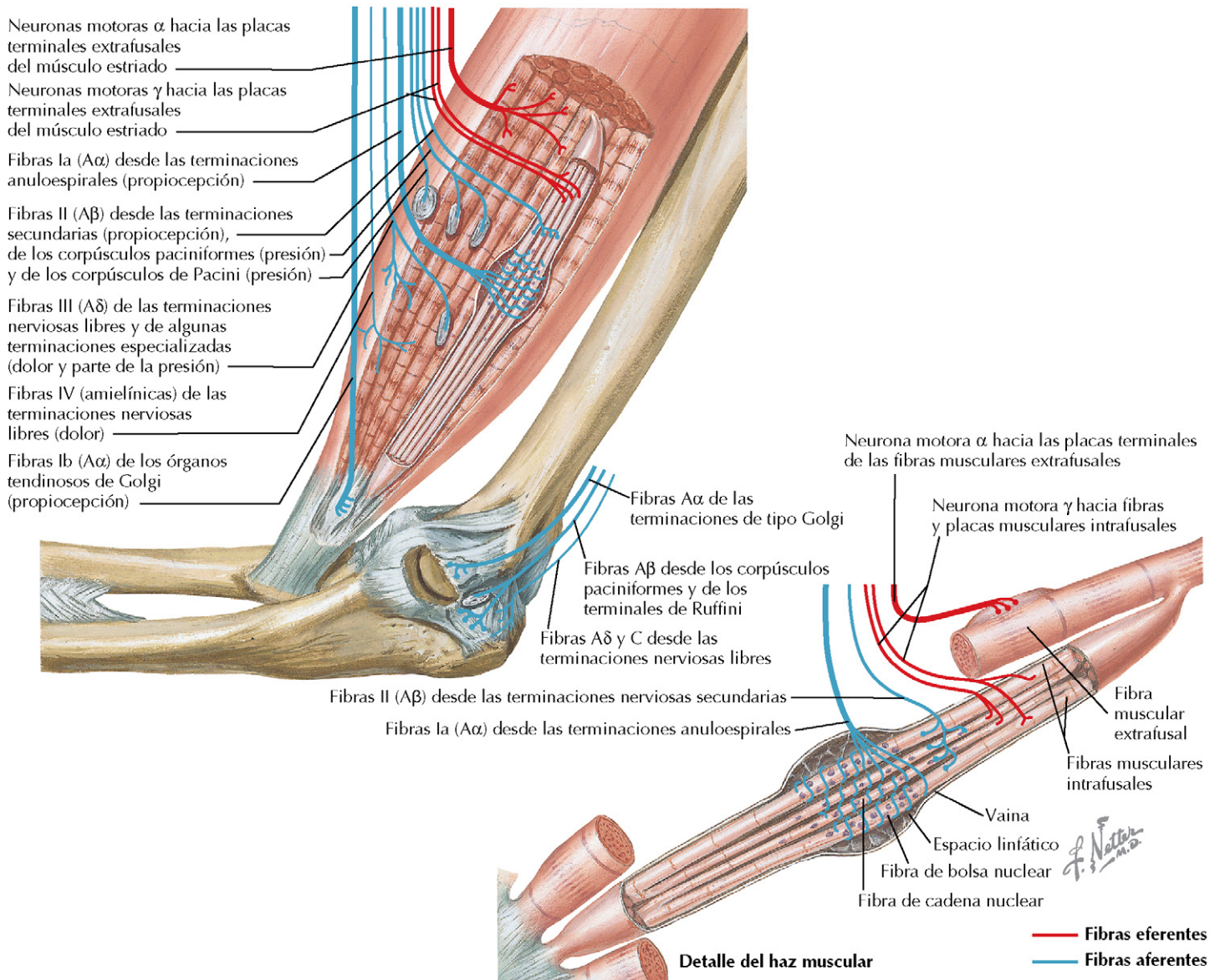


Figura 6-1 Receptores musculares y articulares. Los haces musculares son receptores sensoriales especializados compuestos por fibras intrafusas de dos tipos, fibras de cadena nuclear y fibras de bolsa nuclear. Actúan coordinando los movimientos finos, en la propiocepción y haciendo que el músculo recupere su longitud normal en reposo. Las fibras intrafusas están inervadas por las neuronas motoras γ , que regulan su sensibilidad. La información sobre la velocidad de cambio de la longitud muscular viaja por los nervios aferentes sensoriales del grupo Ia que inervan tanto las fibras de cadena nuclear como las fibras de bolsa nuclear. Estos nervios del grupo Ia forman las terminaciones espirales que rodean las fibras intrafusas. Los nervios aferentes sensoriales del grupo II transportan la información sobre la longitud del músculo. Los órganos tendinosos de Golgi están situados en la inserción de los músculos esqueléticos en los tendones; cuando se estiran, producen una relajación refleja del músculo esquelético. También se representan otros receptores articulares.

mecanismo sirve para prevenir el daño muscular cuando la tensión del músculo es excesiva. El estiramiento de los órganos tendinosos de Golgi activa los nervios aferentes sensoriales tipo Ib que establecen sus sinapsis en la médula espinal con las interneuronas que, posteriormente, inhiben las neuronas motoras α hacia el músculo, causando la relajación. El reflejo también provoca la contracción de los músculos antagonistas, coordinando la respuesta (v. fig. 6-4B).

- El **reflejo flexor de retirada** tiene lugar como respuesta a estímulos dolorosos o nocivos de algún tipo. Cuando se estimulan los receptores cutáneos del dolor, por ejemplo al tocar un objeto caliente, las señales aferentes se conducen a través de las fibras nerviosas sensoriales hacia la médula espinal, donde la activación de múltiples interneuronas produce la flexión y relajación simultánea de los músculos apropiados para retirar la extremidad. Se trata de un **reflejo polisináptico** (v. fig. 6-4C).

A. Mecanismo efector espinal

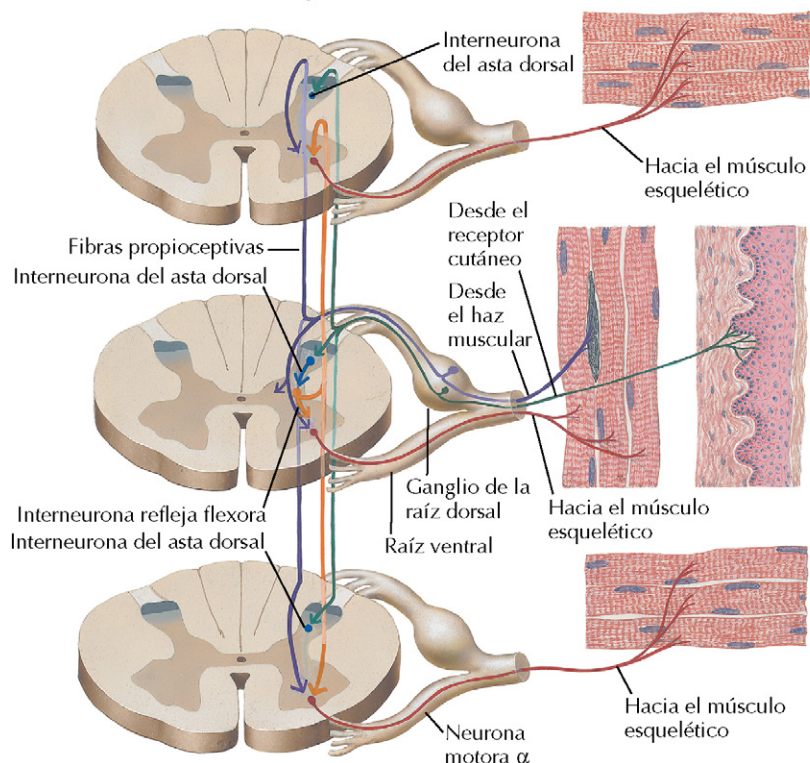


Figura 6-2 Propiocepción: mecanismos espinales efectores. A. Los mecanismos espinales efectores de la propiocepción conllevan la recepción de la información aferente desde los receptores cutáneos y los haces musculares. Las vías reflejas monosinápticas de un segmento de la médula espinal y las vías reflejas polisinápticas de varios segmentos de la médula espinal activan las neuronas motoras α , originando la contracción muscular. B. Los cuerpos celulares de la neurona motora que originan la flexión y extensión de los músculos de la extremidad se distribuyen somatotópicamente en el asta ventral.

B. Esquema de las neuronas motoras



PAPEL DE LOS CENTROS SUPERIORES EN EL CONTROL MOTOR

Las zonas del SNC que intervienen en el control del sistema motor del equilibrio, la postura y el movimiento son la médula espinal, el tronco del encéfalo, el cerebelo, los ganglios basales y la corteza motora cerebral. En muchos tipos de movimiento voluntario, los centros inferiores regulan los patrones de actividad del músculo esquelético cuando se activan por la corteza motora. En caso de movimientos motores finos, en particular en los músculos distales de las extremidades (p. ej., en dedos y manos), la corteza cerebral regula la actividad muscular más directamente.

Tracto corticoespinal

El **tracto corticoespinal**, también conocido como **tracto piramidal** (porque atraviesa las pirámides bulbares), es la vía descendente más importante para el control de la actividad motora

finia que se origina en la corteza (fig. 6-5). Las fibras nerviosas de este tracto tienen su origen en la **corteza motora primaria**, así como en las **áreas premotoras** y **motoras suplementarias** adyacentes y en las áreas somatosensoriales posteriores de la corteza motora. La mayoría de las fibras se cruzan en la parte inferior del bulbo para formar el **tracto corticoespinal lateral**; otras descienden a través del **tracto corticoespinal anterior**. Algunas fibras de esos tractos establecen sinapsis en varios niveles de la médula espinal, directamente con las neuronas motoras de segundo orden (células del asta anterior). Las neuronas motoras secundarias inervadas por los axones del tracto corticoespinal lateral son las que controlan principalmente los músculos distales de la extremidad, mientras que las inervadas por el tracto corticoespinal anterior son las que controlan mayoritariamente los músculos axiales. El **homúnculo motor** es una representación gráfica de la localización y tamaño relativo aproximado de la corteza motora que controla la actividad motora de varias regiones del cuerpo (v. fig. 6-5).

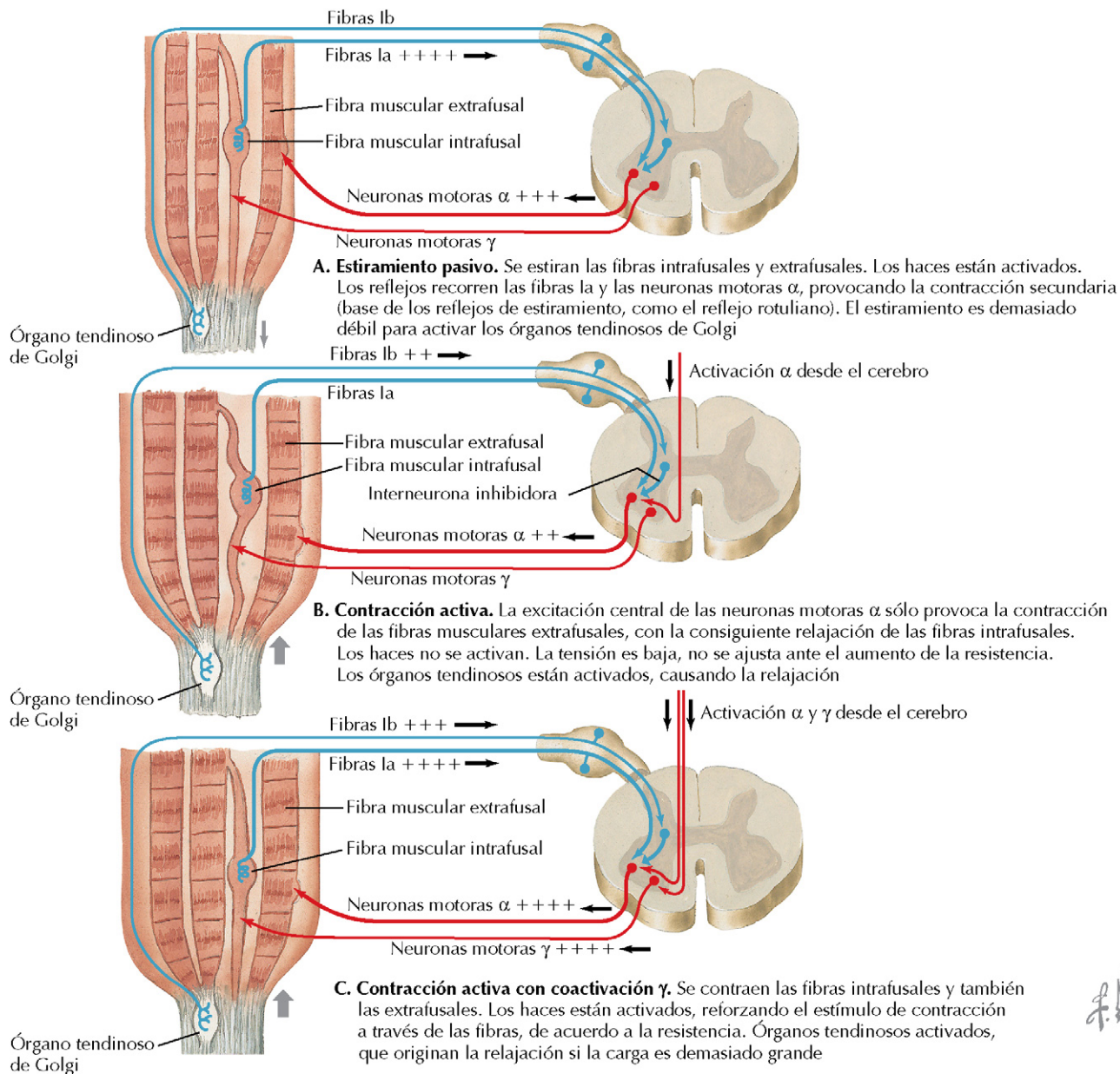


Figura 6-3 Control reflejo propioceptivo de la tensión muscular. A. Durante el estiramiento pasivo del músculo esquelético, se estiran las fibras intrafusas y las extrafusas, produciendo la contracción refleja mediante las fibras Ia y las neuronas motoras α , por ejemplo, durante un reflejo rotuliano. B y C. El control reflejo de la tensión del músculo esquelético en respuesta a la contracción activa varía dependiendo del estado de activación de las neuronas motoras γ (de sus efectos en los haces musculares) y del grado de estiramiento de los órganos tendinosos de Golgi.

Tronco del encéfalo

El tronco del encéfalo (bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo) cumple una importante función en el sistema motor, en especial en el control del equilibrio y la postura:

- Los **núcleos reticulares pontinos** envían sus proyecciones a través del **tracto reticuloespinal pontino** de la columna anterior de la médula espinal, con sinapsis excitadoras en las neuronas motoras que inervan los músculos axiales implicados en la postura y el soporte del cuerpo en contra de la gravedad.

- Los **núcleos reticulares medulares** inhiben las neuronas motoras que inervan los músculos axiales a través de proyecciones que descienden por el **tracto reticuloespinal medular** de la columna lateral de la médula espinal.
- Los **núcleos vestibulares** del suelo del cuarto ventrículo poseen proyecciones que descienden siguiendo las columnas anteriores de la médula espinal en los **tractos vestibuloespinales lateral y medial**. Esos núcleos reciben las aferencias del aparato vestibular y cumplen una importante función en el control de los músculos para mantener el equilibrio, trabajando con

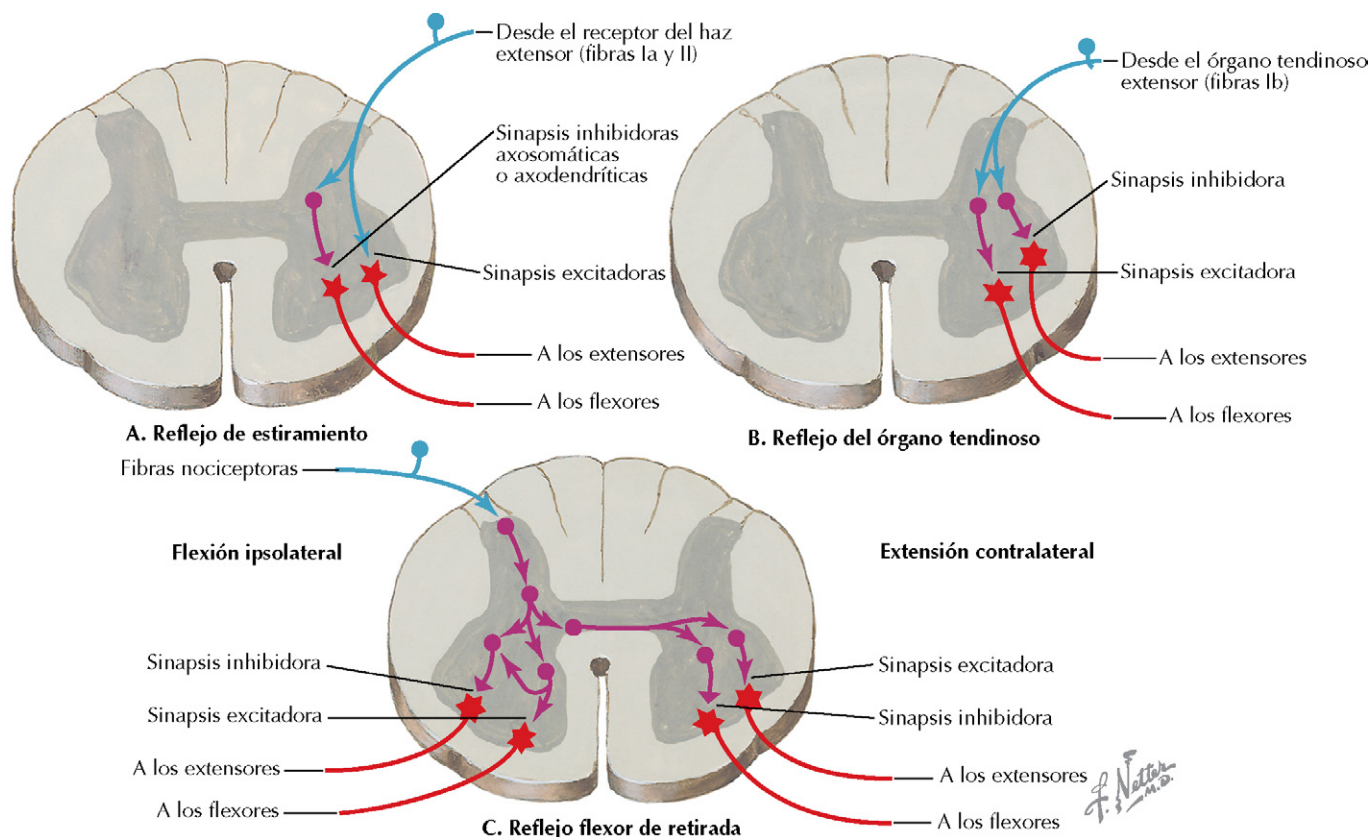


Figura 6-4 Vías reflejas medulares para los reflejos de estiramiento, órgano tendinoso y reflejo de retirada. Se representan los reflejos provocados por el estiramiento del receptor del haz muscular (A) o de los órganos tendinosos de Golgi (B) junto al músculo extensor. Los efectos opuestos en los flexores y extensores se producen por los reflejos iniciados por el estiramiento de un músculo flexor u órgano tendinoso. En el reflejo flexor de retirada, los estímulos nociceptivos producen la flexión ipsilateral y la extensión contralateral a través de las vías que se muestran en la ilustración (C).

los núcleos reticulares pontinos para regular los músculos axiales.

- El **colículo superior** del mesencéfalo recibe aferencias de los núcleos visuales; interviene en el control de los músculos de la cabeza, el cuello y los ojos a través del **tracto tectoespinal**.
- El **núcleo rojo** del mesencéfalo recibe las aferencias de la corteza motora, envía sus proyecciones en el **tracto rubroespinal** a través de las columnas laterales de la médula espinal y participa en el control voluntario de músculos grandes, en particular de las extremidades. En algunos aspectos, se puede considerar como una vía alternativa al tracto corticoespinal para el control del movimiento muscular voluntario. Normalmente, se trata de una vía relativamente menor en el hombre, comparado con otros mamíferos, pero puede adoptar una mayor función de forma gradual cuando se lesiona el tracto corticoespinal.

Cerebelo

El **cerebelo** («cerebro pequeño» en latín) ejerce la importante función de auxiliar de la corteza motora al coordinar y con-

trolar la postura, el equilibrio y el movimiento, ya que planifica e inicia el movimiento. Estos efectos se consiguen mediante la actividad de sus tres lóbulos (fig. 6-6):

- El **arquicerebelo** (también conocido como vestibulocerebelo) interviene en la regulación de la postura, el equilibrio y en el control del movimiento de los ojos y la cabeza. Recibe las señales aferentes del aparato vestibular y envía sus señales eferentes a través de las vías eferentes descendentes relevantes (fig. 6-7).
- El **paleocerebelo** (también conocido como **espinocerebelo**) cumple una importante función en la regulación del movimiento de las zonas proximales de las extremidades. Las señales sensoriales aferentes sobre la posición y el movimiento de las articulaciones las utiliza para realizar el «ajuste fino» del movimiento con ellas mediante las vías descendentes relevantes (v. fig. 6-7).
- El **neocerebelo** (también conocido como **pontocerebelo**) coordina la regulación del movimiento de las zonas distales de las extremidades a partir de las aferencias que recibe de la corteza cerebral (a través de los núcleos pontinos). Colabora además en la planificación y el inicio de la actividad motora a través de sus fibras eferentes (v. fig. 6-7).

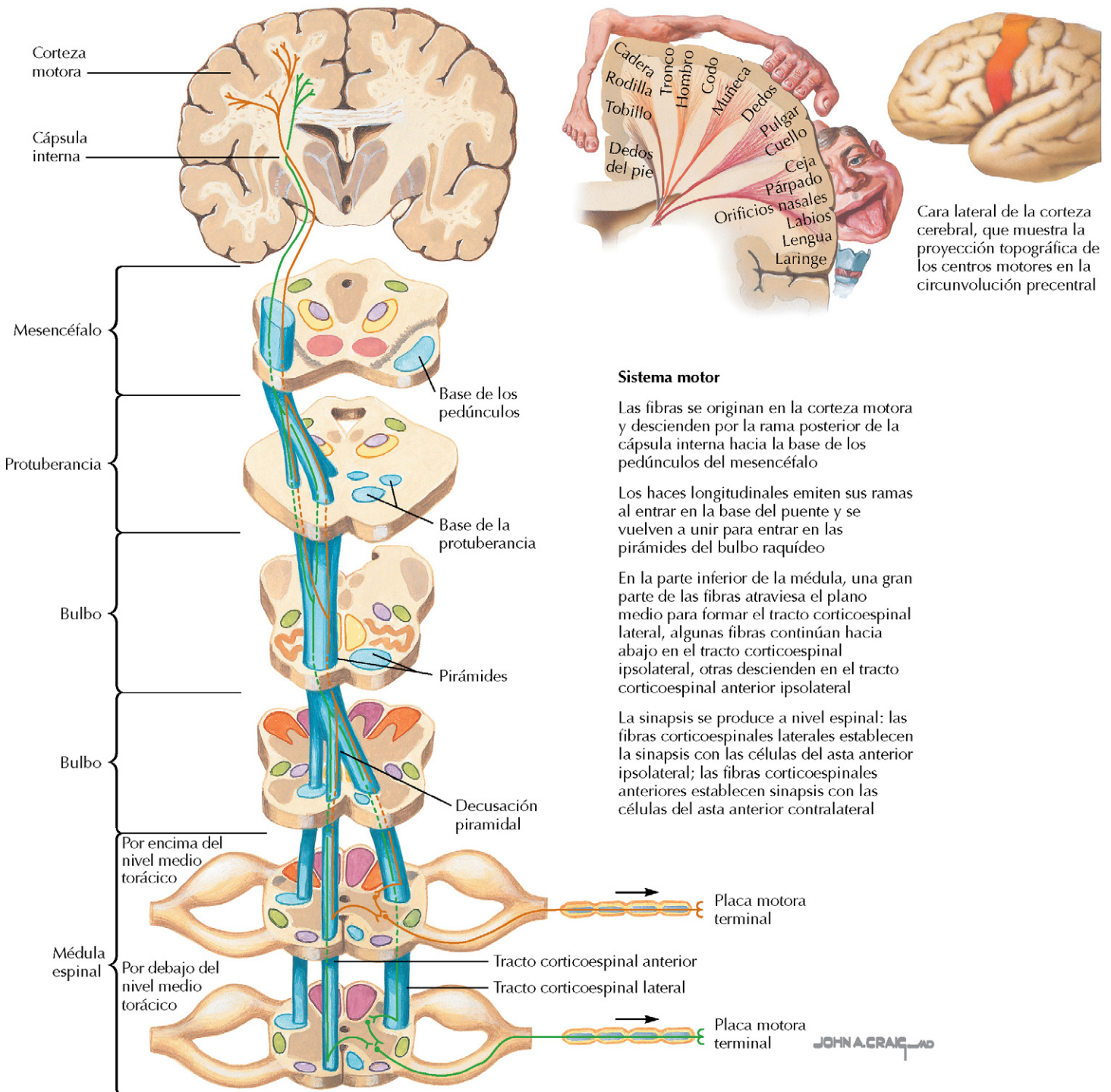


Figura 6-5 Tracto corticoespinal. El tracto corticoespinal, también denominado tracto piramidal, es la principal vía descendente de la actividad motora voluntaria y es particularmente importante en la actividad motora fina. En el homúnculo motor (*imagen central en la parte superior*) muestra la localización y el tamaño relativo aproximado de las zonas de la corteza motora que controlan la actividad muscular en varias regiones del cuerpo.

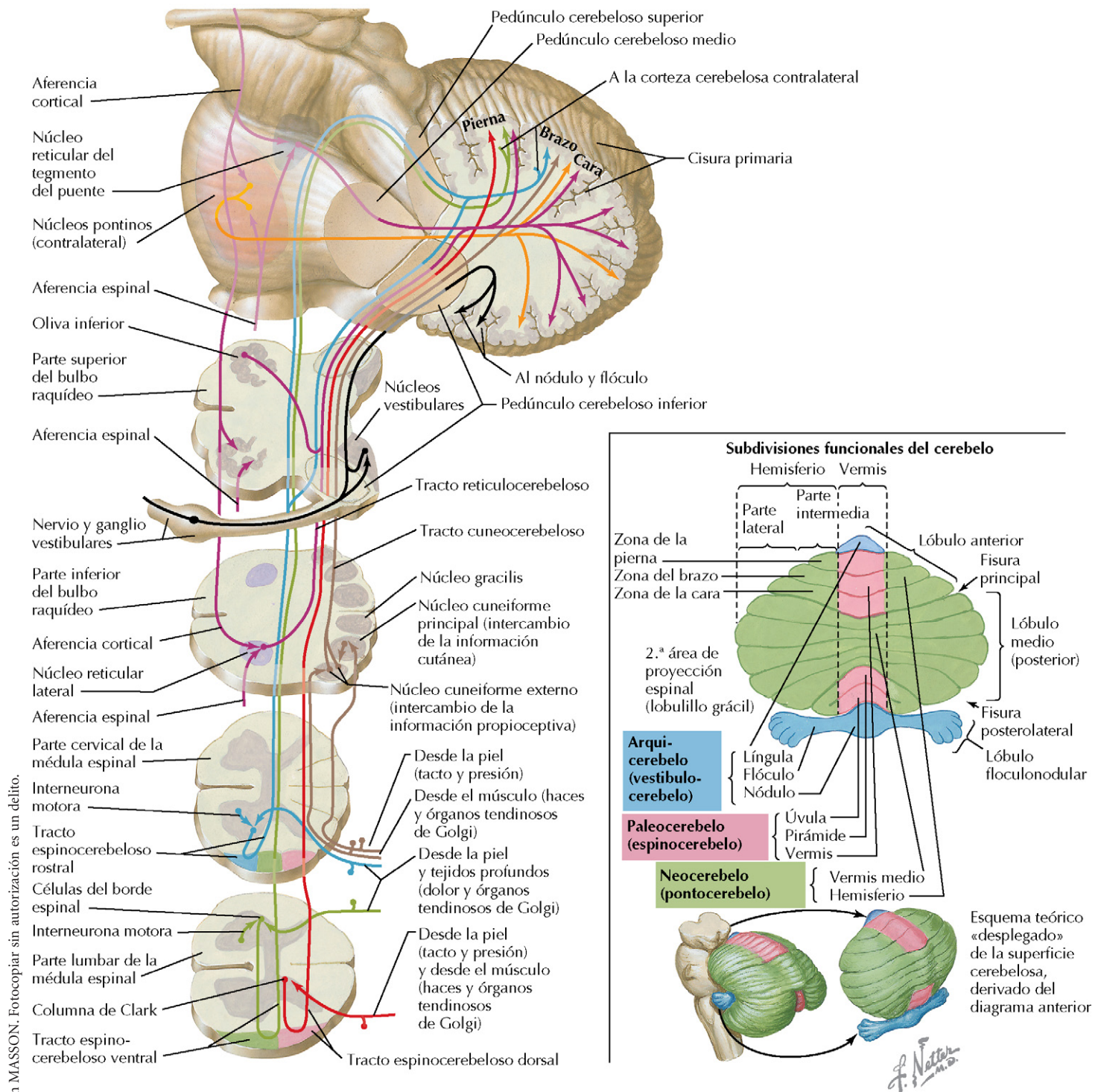


Figura 6-6 Vías aferentes cerebelosas y subdivisiones funcionales del cerebelo. El cerebelo actúa como un órgano de apoyo para la corteza motora en la regulación de la postura, el equilibrio, el movimiento, la planificación y el inicio del movimiento, basándose en las señales sensoriales aferentes y las aferencias corticales. Las funciones específicas adscritas a las subdivisiones del cerebelo se muestran en el lado derecho de la ilustración y se comentan en el texto.

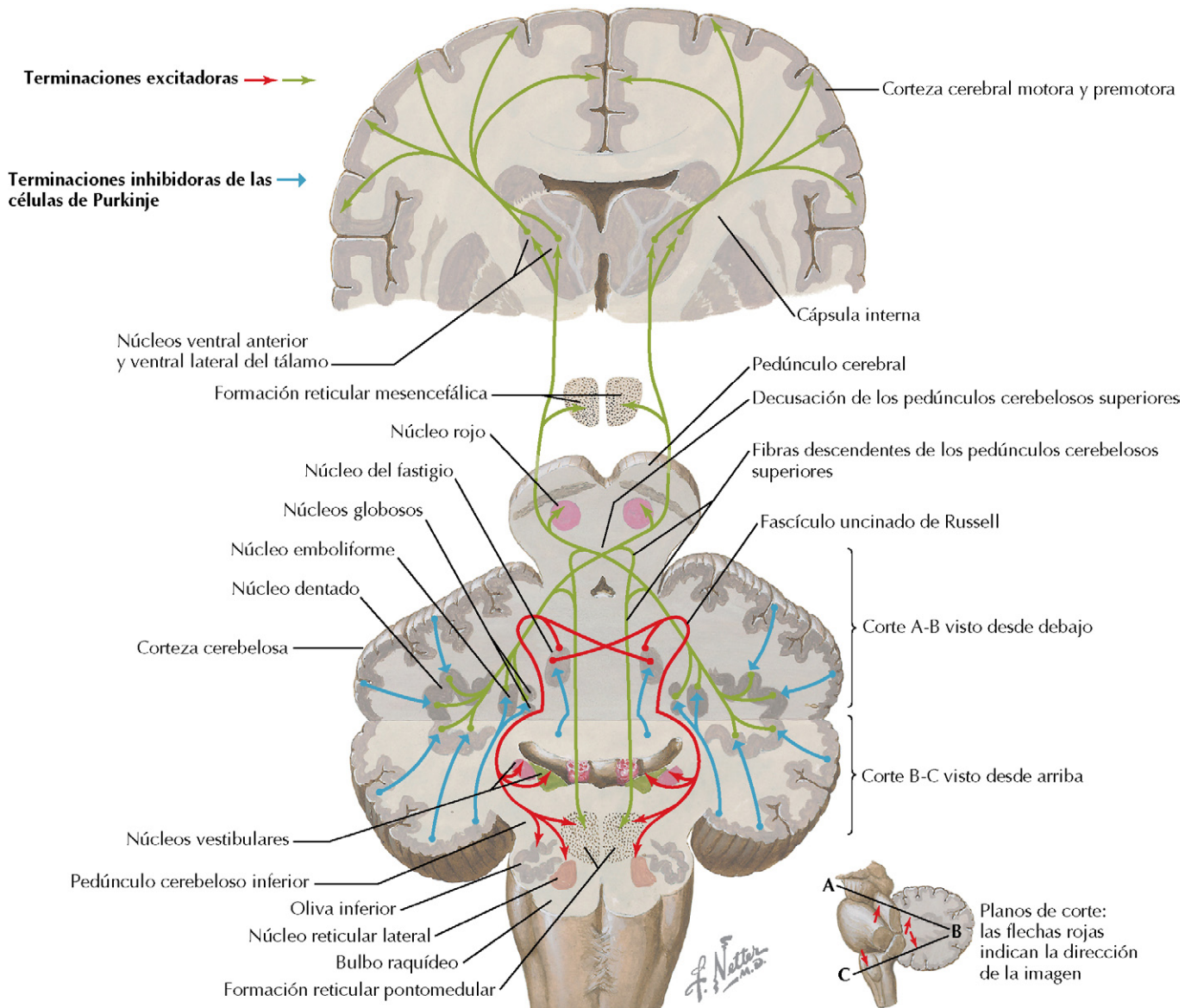


Figura 6-7 Vías cerebelosas eferentes. Las vías cerebelosas eferentes se originan en sus núcleos profundos, que reciben la aferencia inhibitoria de las células de Purkinje de la corteza cerebelosa. Los axones emiten sus proyecciones desde los núcleos fastigio, globoso, emboliforme y dentado de la zona profunda a los núcleos situados en varios puntos del tronco del encéfalo, el mesencéfalo y el tálamo, y modulan la actividad de las vías motoras descendentes, dando lugar a la coordinación y ajuste fino del movimiento.

Por otra parte, los lóbulos del cerebelo se pueden definir como anterior, medio y floculonodular (v. fig. 6-6).

Corteza cerebelosa

Todas las señales eferentes de la corteza cerebelosa son inhibitorias y proceden de las **células de Purkinje** que se encuentran en la capa media, de las tres capas que conforman la corteza. Las señales procedentes de las células de Purkinje se conducen hacia los núcleos cerebelosos profundos (v. fig. 6-7). Las tres capas de la corteza contienen varios tipos de células que regulan las eferencias inhibitorias procedentes de las células de Purkinje (fig. 6-8) a través de interacciones complejas entre sí y con otras fibras que se proyectan desde otras regiones:



La función del cerebelo en el control muscular conlleva la coordinación y el ajuste fino del movimiento. Los defectos de la función cerebelosa producen deficiencia de la actividad motora fina, de la coordinación y del equilibrio.

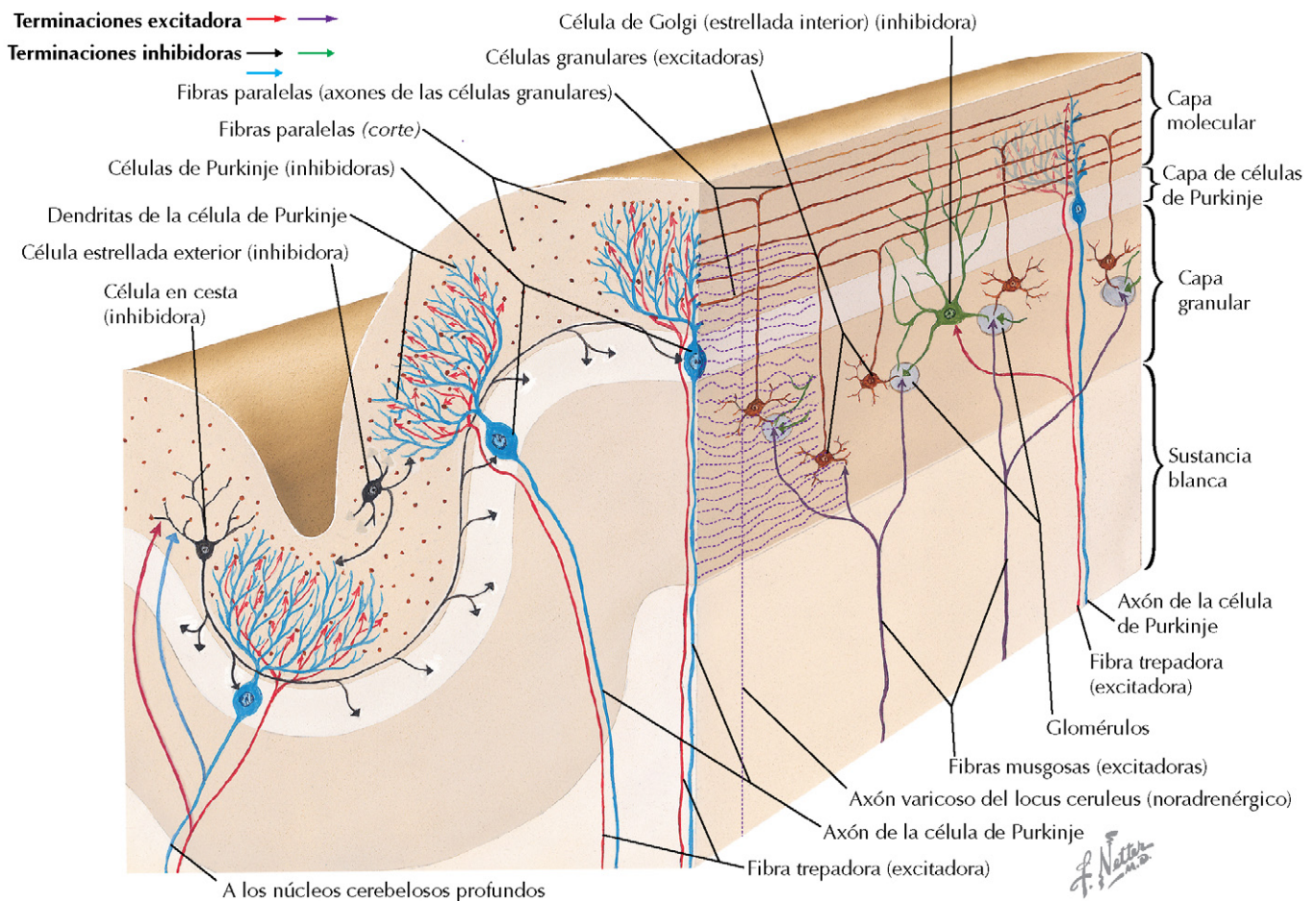


Figura 6-8 Circuitos neuronales cerebelosos. La corteza cerebelosa está formada por tres capas. Todas las aferencias de la corteza se transportan en axones inhibitorios de las células de Purkinje. Sus cuerpos celulares se encuentran en la capa de células de Purkinje, y sus ramificaciones dendríticas se encuentran en la capa molecular exterior. La corteza recibe las aferencias a través de las fibras trepadoras, que se proyectan desde la oliva inferior del tronco del encéfalo, y las fibras musgosas, que se proyectan desde los tractos espinocerebelosos, vestibulocerebelosos y pontocerebelosos. Las fibras musgosas forman sinapsis excitadoras con las dendritas de las células granulares de la capa granular. Los axones excitadores de las células granulares alcanzan la capa molecular, donde forman fibras paralelas que recorren todo el trayecto y establecen sus sinapsis con las ramificaciones dendríticas de muchas células de Purkinje. Las fibras trepadoras forman las sinapsis excitadoras directamente con las dendritas de las células de Purkinje en la capa molecular. En la imagen superior se representan otras interneuronas y sus acciones, además de comentarse en el texto.

- **Capa granular interior**, que contiene las **células granulares**, las **células de Golgi** y los **glomérulos**. Las células granulares de esta capa son el tipo de neurona más abundante en el SNC. Los glomérulos son los lugares donde tienen lugar las sinapsis entre los axones de las **fibras musgosas** de los tractos espinocerebeloso, vestibulocerebeloso y pontocerebeloso con las dendritas de las células granulares y de Golgi. Las células granulares, que reciben la aferencia excitadora desde las fibras musgosas, envían sus axones a través de la capa de células de Purkinje hacia la capa molecular exterior (que se comenta más adelante). Proporcionan las señales excitadoras a las dendritas de la célula de Purkinje y a las dendritas de las células de la capa molecular. Las células de Golgi son interneuronas que inhiben los efectos de las células granulares en las células de Purkinje.
- **Capa media de células de Purkinje**. Las células de Purkinje son GABAérgicas (utilizan el neurotransmisor ácido γ -aminobutírico) y son las únicas salidas eferentes de la corteza cerebelosa. Reciben aferencias de varios axones en la capa molecular y envían señales inhibitorias hacia los núcleos cerebelosos profundos y núcleos vestibulares laterales.
- La **capa molecular** contiene las **células en cesta** y las **células estrelladas** y las ramificaciones dendríticas de las células de Purkinje (que se extienden desde la capa de células de Purkinje). Las **fibras paralelas**, que contienen los axones de las células granulares de la capa de células granulares, establecen las sinapsis excitadoras con las dendritas de Purkinje, las células en cesta y las células estrelladas. Las células en cesta y las células estrelladas son interneuronas

que inhiben las células de Purkinje mediante las fibras paralelas. Las **fibras trepadoras**, que se proyectan desde la oliva inferior del tronco del encéfalo, forman sus sinapsis excitadoras con las dendritas de las células de Purkinje.

Por tanto, las vías eferentes inhibitorias de la corteza cerebelosa procedentes de las células de Purkinje están reguladas por las aferencias excitadoras de las fibras trepadoras y las fibras musgosas (a través de las células granulares) y las aferencias inhibitorias proceden de varias interneuronas de la corteza.



Las células de Purkinje de la corteza cerebelosa son estimuladas por las células granulares y las fibras trepadoras. Su actividad está modulada por varias interneuronas cerebelosas. Cuando se estimulan, las células de Purkinje liberan el neurotransmisor inhibitorio GABA en la sinapsis dentro de los núcleos profundos del cerebelo, regulando el movimiento y la postura.

Ganglios basales

Los **ganglios basales** son núcleos profundos en los hemisferios cerebrales que, al igual que el cerebelo, tienen una función accesoria en la corteza motora, regulando la actividad motora

para producir movimientos suaves y mantener la postura. Están formados por los núcleos:

- **Caudado.**
- **Putamen.**
- **Globo pálido.**

El núcleo caudado y el putamen forman lo que se conoce como el **estriado**, por su aspecto. La **sustancia negra** del mesencéfalo y el **núcleo subtalámico** del diencefalo se pueden asociar funcionalmente a los componentes de los ganglios basales, y en ocasiones se clasifican como tales.

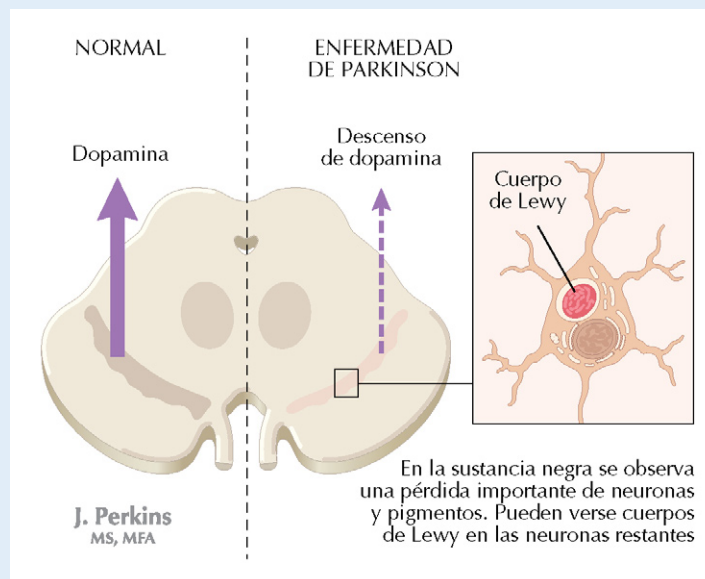
La aferencia hacia los ganglios basales procede de la corteza motora y las eferencias hacia la corteza atraviesan el tálamo. Estas aferencias se producen gracias a una serie de interacciones complejas entre los componentes de los ganglios basales y las estructuras relacionadas conducen estos impulsos que regulan el nivel de excitación de la corteza motora. Esas interacciones forman una **vía indirecta** que inhibe la excitación cortical y una **vía directa** que es excitadora. El equilibrio de esas vías opuestas es el responsable de la coordinación de los movimientos fluidos y del mantenimiento de la postura.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Enfermedad de Parkinson

Las alteraciones de los ganglios basales originan varios defectos de la actividad motora y del control de la postura. La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por temblor de manos y brazos, rigidez, marcha arrastrada y

bradicinesia (movimiento lento). Este trastorno se debe a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, que normalmente emiten sus proyecciones hacia el estriado (núcleo caudado y putamen), afectando tanto a las vías directas como indirectas de los ganglios basales. La L-dopa, un precursor de la dopamina, es eficaz en el tratamiento de algunos pacientes con esta enfermedad, pero no en todos.



La sustancia negra en la enfermedad de Parkinson. La producción de dopamina por la sustancia negra se reduce en la enfermedad de Parkinson como consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Se observan cuerpos de Lewy en las neuronas que quedan de la sustancia negra de algunos pacientes afectados. Esas inclusiones se deben a la acumulación de la proteína α -sinucleína en las células.

CAPÍTULO 7

Sistema nervioso autónomo

Conocer la función del sistema nervioso autónomo es fundamental para entender la función de cualquiera de los principales órganos y sistemas. El sistema nervioso autónomo es el mecanismo principal responsable del control involuntario y de la actividad coordinada del músculo liso de los órganos viscerales, el músculo cardíaco y las glándulas. Además es esencial para la mayoría de los procesos homeostáticos. La información sensorial se integra dentro del cerebro y el sistema nervioso autónomo está organizado para dirigir el control involuntario de los procesos fisiológicos.

ORGANIZACIÓN Y FUNCIONES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo se divide en el **sistema nervioso simpático (SNS)** y el **sistema nervioso parasimpático (SNPS)** (a menudo se considera el sistema nervioso entérico del tubo digestivo parte del sistema nervioso autónomo; v. cap. 21). En muchos casos, el SNS y el SNPS presentan acciones opuestas en varios órganos y procesos. La regulación de las funciones corporales a menudo conlleva acciones recíprocas de los dos sistemas. Por ejemplo, la frecuencia cardíaca aumenta por la acción del SNS y disminuye por acción del SNPS.

Como norma general, se dice que el SNS interviene en las **respuestas al estrés**, como la respuesta clásica de *lucha o huida*, y el SNPS media en las respuestas «vegetativas», como la digestión. La respuesta de lucha o huida (o respuesta al estrés agudo) es una reacción generalizada ante un miedo, estrés o una actividad física extremas y da lugar a una respuesta definida en muchos órganos y sistemas, que incluye el aumento de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco y de la presión arterial, así como dilatación bronquial, midriasis (dilatación de las pupilas) y sudoración. Si bien el sistema nervioso simpático responde a menudo con este patrón, el sistema parasimpático puede producir efectos más selectivos, por ejemplo, durante la respuesta sexual.

Los componentes centrales del sistema nervioso autónomo son el hipotálamo, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Periféricamente, el sistema nervioso autónomo está formado por los nervios simpáticos y parasimpáticos. Algunas zonas del hipotálamo y del tronco del encéfalo regulan y coordinan varias funciones mediante el sistema nervioso autónomo, como por ejemplo la regulación de la temperatura, las res-



La respuesta de lucha o huida fue descrita en 1915 por Walter Canon, quien también acuñó el término «homeostasis». Se puede definir como la respuesta fisiológica al estrés agudo en la que tiene lugar una activación simpática generalizada que causa efectos como taquicardia, dilatación bronquial, midriasis (dilatación de las pupilas), vasoconstricción en gran parte del cuerpo, piloerección e inhibición de la motilidad gastrointestinal. Desde hace tiempo se sabe que las respuestas al estrés agudo también conllevan la activación del eje hipotálamico-hipofisario-adrenocortical (sección 7).

puestas al hambre y a la sed, la micción, la respiración y la función cardiovascular. Esta regulación es una respuesta a los estímulos sensoriales y tiene lugar a través de la regulación recíproca entre el SNS y el SNPS.

En la periferia, los axones de las **neuronas preganglionares** del SNS y del SNPS salen de la médula espinal y establecen sus sinapsis con las **neuronas posganglionares** de los ganglios simpáticos y parasimpáticos, respectivamente, donde el neurotransmisor que actúa sobre **receptores nicotínicos** de las neuronas posganglionares (fig. 7-1) es la **acetilcolina**. Las neuronas posganglionares envían entonces sus axones motores a los órganos efectores y a los tejidos. Los axones simpáticos posganglionares liberan la catecolamina **noradrenalina**, que actúa en los **receptores adrenérgicos** de los órganos efectores. Una excepción la constituyen los axones posganglionares que inervan las glándulas sudoríparas, que liberan acetilcolina. Además, la médula suprarrenal actúa como parte del SNS. Precisamente, los axones preganglionares del SNS llegan hasta la glándula suprarrenal, donde estimulan a las células cromafines de la médula suprarrenal para liberar la **adrenalina** (y, en menor grado, la noradrenalina) al torrente sanguíneo. Además de las catecolaminas (noradrenalina y adrenalina), es importante mencionar otros **cotransmisores** adrenérgicos que son liberados por algunas neuronas posganglionares simpáticas, como el **neuropéptido Y**, el **ATP** (trifosfato de adenosina) y la **sustancia P**, entre otros. En el SNPS, la acetilcolina, que actúa en los **receptores muscarínicos**, es el neurotransmisor posganglionar. Estos y otros aspectos de las dos divisiones del sistema nervioso autónomo se comparan en la **tabla 7-1** y se representan en las **figuras 7-2 y 7-3**. Las acciones del sistema nervioso autónomo en varios órganos, sistemas y tejidos se mencionan en la **tabla 7-2**, junto a los tipos de receptores implicados.

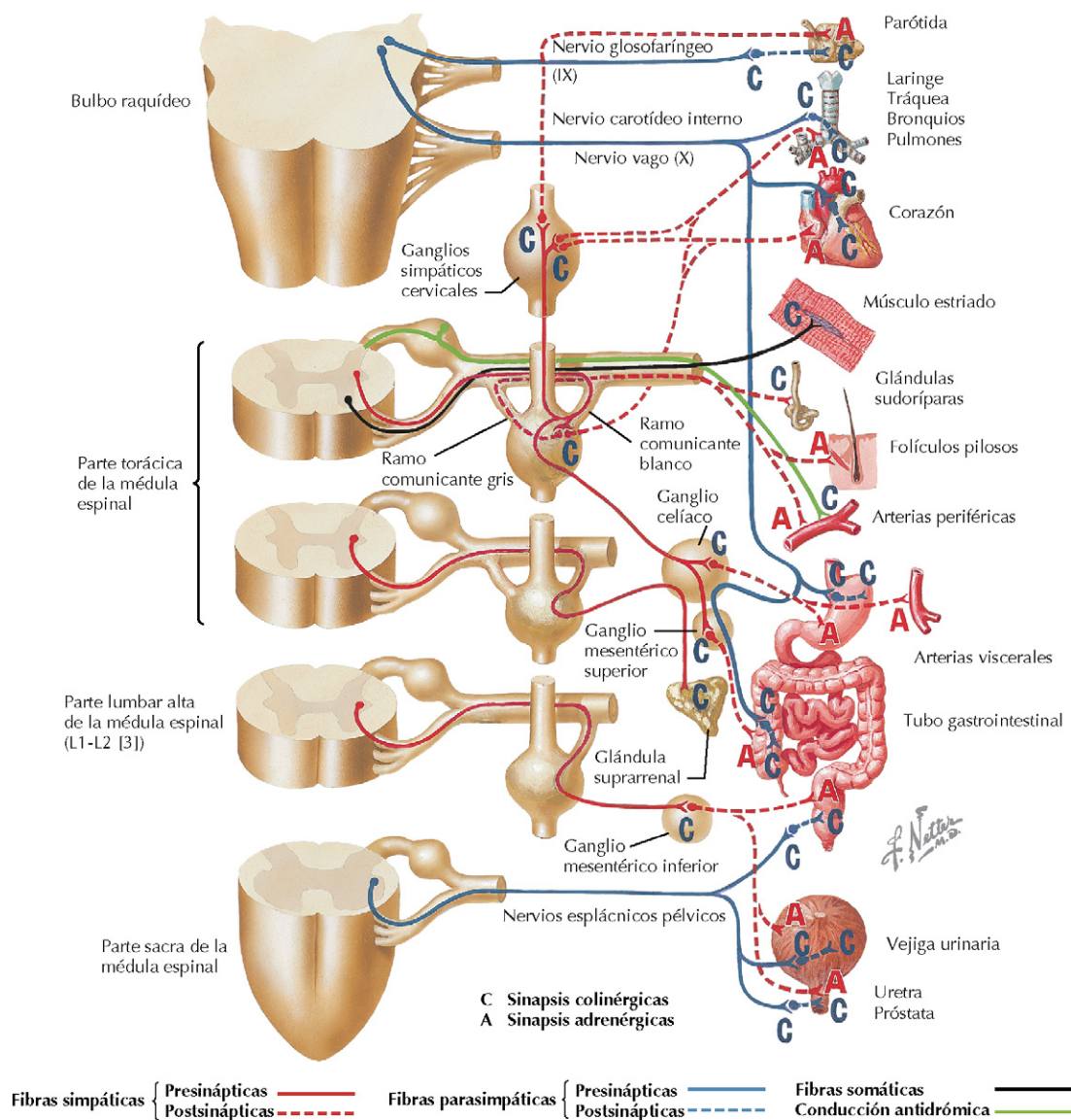
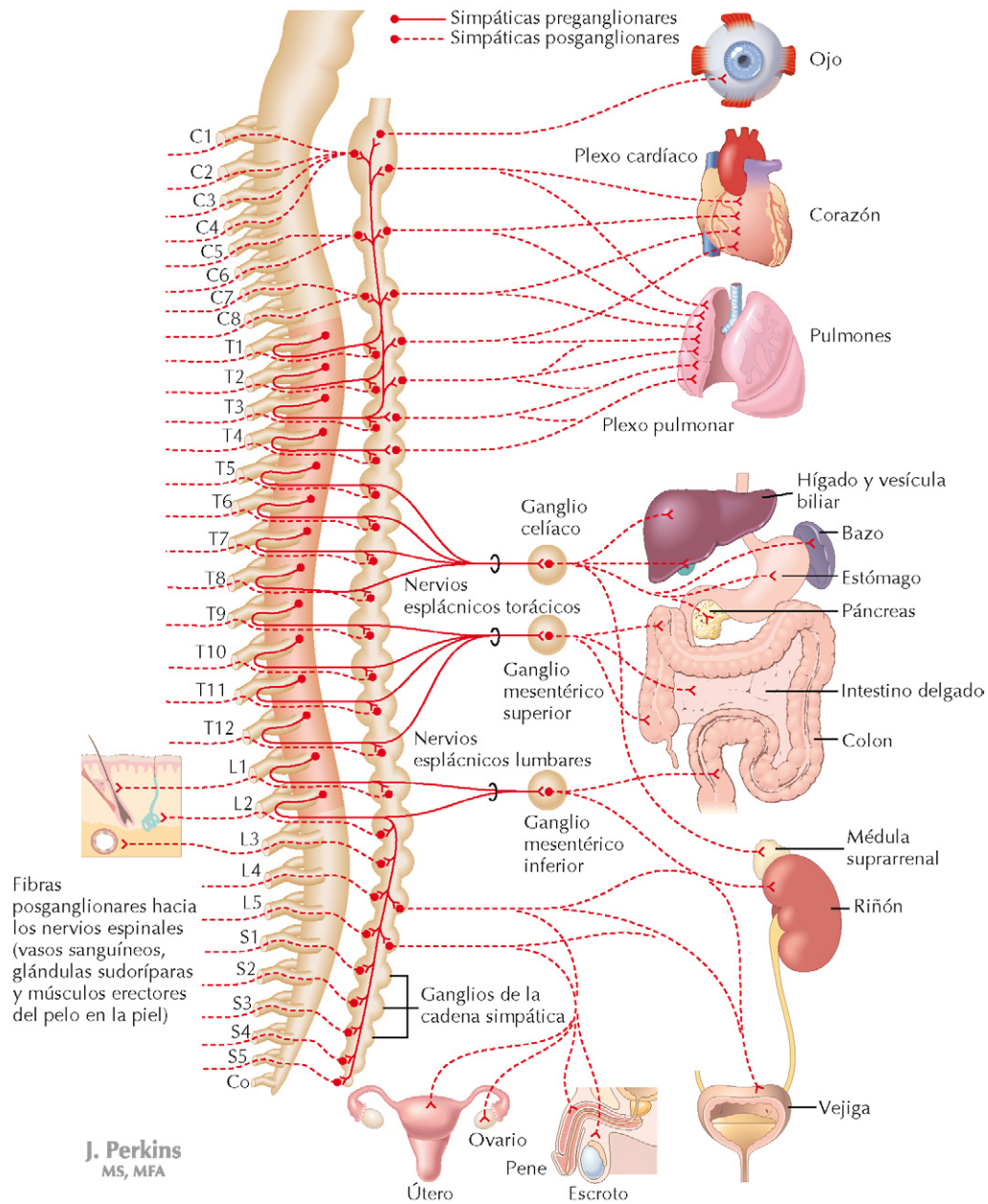


Figura 7-1 Esquema de las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo salen de la médula espinal y hacen sinapsis en los ganglios autónomos. En ambas divisiones parasimpáticas y simpáticas, la acetilcolina es el neurotransmisor preganglionar. Las fibras posganglionares procedentes de los ganglios parasimpáticos liberan acetilcolina, que se une a los receptores muscarínicos de los órganos efectores. Los axones simpáticos posganglionares liberan principalmente noradrenalina, si bien la acetilcolina se libera en las glándulas sudoríparas. La glándula suprarrenal (no se muestra en la imagen) forma parte del SNS. Las células cromafines de la médula suprarrenal actúan como células posganglionares del SNS, liberando adrenalina (y, hasta cierto punto, noradrenalina) directamente al torrente sanguíneo. Además de liberar catecolaminas (noradrenalina y adrenalina), los nervios posganglionares simpáticos liberan varios cotransmisores, incluidos el neuropéptido Y, el ATP y la sustancia P.

Tabla 7-1 Características generales de los sistemas nerviosos parasimpático y simpático

Característica	Sistema nervioso parasimpático	Sistema nervioso simpático
Localización de los cuerpos de las células nerviosas preganglionares	Tronco del encéfalo (núcleos de pares craneales II, VII, IX y X) o médula espinal sacra (S2-S4; núcleo parasimpático sacro)	Columnas celulares intermedia lateral e intermedia medial de la médula espinal toracolumbar (T1-L3)
Localización de los ganglios	En los órganos diana o adyacentes	Paravertebrales y prevertebrales
Neurotransmisor de las neuronas preganglionares	Acetilcolina (actúa en los receptores nicotínicos)	Acetilcolina (actúa en los receptores nicotínicos)
Principal neurotransmisor liberado por la neurona posganglionar	Acetilcolina (actúa en los receptores muscarínicos)	Noradrenalina (actúa en los receptores adrenérgicos α y β)



J. Perkins
MS, MFA

Figura 7-2 Sistema nervioso autónomo: División simpática. Las dos divisiones del sistema nervioso autónomo son el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Las fibras preganglionares del SNS salen de la médula espinal en los niveles T1-T2. El SNS participa en las respuestas de «lucha o huida», así como en las respuestas al ejercicio, la hemorragia y otros problemas de la homeostasis. Tanto el SNS como el SNPS inervan el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas. En general, actúan de forma conjunta, aunque opuesta, para regular las funciones corporales.



La secreción de las glándulas sudoríparas se estimula mediante la activación del sistema nervioso simpático. La mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares que inervan esas glándulas son atípicas, liberando el neurotransmisor acetilcolina en lugar de la noradrenalina. La acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos, activando la secreción del sudor. No obstante, en algunas áreas específicas, como las palmas de las manos, los nervios adrenérgicos estimulan las glándulas sudoríparas mediante la liberación de noradrenalina que actúa sobre receptores α_1 para estimular la secreción.

RECEPTORES AUTÓNOMOS

Los receptores autónomos se acoplan a proteínas G específicas dentro de la membrana celular y producen sus efectos a través de varios sistemas de traducción de señales en las células efectoras. Los receptores de acetilcolina se clasifican como nicotínicos o muscarínicos, según su farmacología. Los receptores nicotínicos se activan por acción de la **nicotina** y se bloquean por el **curare**, el principio activo que usan algunas tribus de Sudamérica para envenenar sus dardos. Por otro lado, los receptores muscarínicos se activan con la toxina **muscarina**

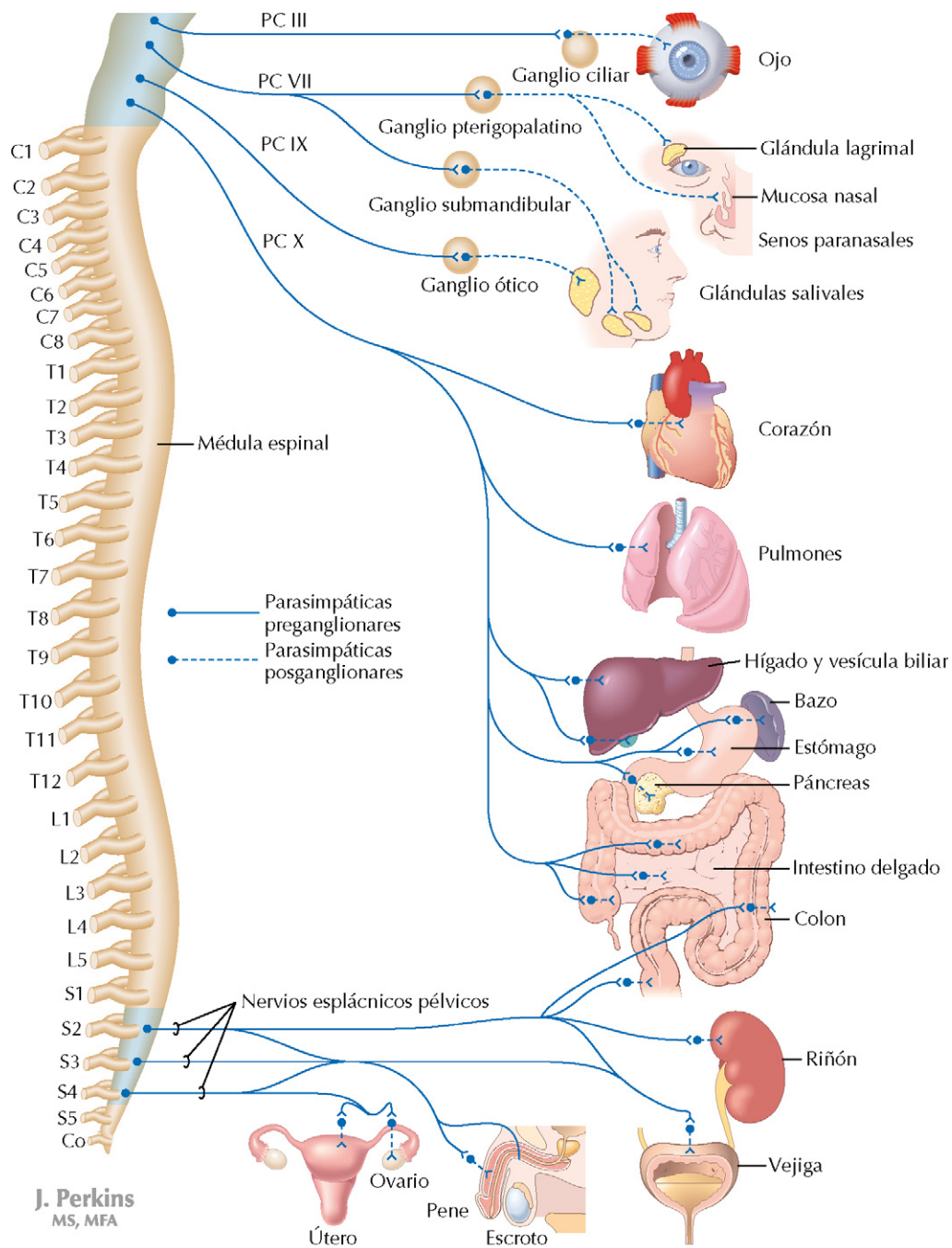


Figura 7-3 Sistema nervioso autónomo: División parasimpática. Las fibras preganglionares del SNPS se asocian a los pares craneales III, VII, IX y X y también salen de la médula espinal en los niveles S2-S4. El SNPS participa en los procesos «vegetativos», como la digestión, y en las funciones homeostáticas. En general, el SNS y el SNPS actúan de forma conjunta, aunque recíproca, para regular las funciones corporales.

Tabla 7-2 Acciones del sistema nervioso autónomo

Lugar de acción	SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO		SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO	
	Acción	Tipo de receptor	Acción	Tipo de receptor
Marcapasos cardíaco	Disminuye la frecuencia cardíaca	Muscarínico	Aumenta la frecuencia cardíaca	β_1
Músculo cardíaco	Disminuye la contractilidad auricular; escasos efectos en los ventrículos	Muscarínico	Aumenta la contractilidad	β_1
Nódulo AV cardíaco	Disminuye la velocidad de conducción	Muscarínico	Aumenta la velocidad de conducción	β_1
Músculo liso vascular	Vasodilatación indirecta (órganos genitales y tubo digestivo inferior, sólo) por el óxido nítrico liberado por el endotelio	Muscarínico	Constricción (efecto predominante en la mayoría de los lechos vasculares) Vasodilatación	α_1 β_2
Músculo liso gastrointestinal	Aumenta la motilidad	Muscarínico	Reduce la motilidad	α_2, β_2
	Esfínteres relajados	Muscarínico	Esfínteres contraídos	α_1
Células parietales gástricas	Secreción de ácido	Muscarínico		
Páncreas	Secreción exocrina	Muscarínico		
Músculo liso pulmonar y bronquial	Contracción	Muscarínico	Dilatación	β_2
Glándulas sudoríparas			Secreción (generalizada) Secreción (áreas específicas, como palmas)	Muscarínico* α_1
Sistema reproductor masculino	Erección	Muscarínico	Emisión durante el orgasmo	α
Sistema reproductor femenino	Congestión vascular, lubricación vaginal	Muscarínico	Constricción del músculo liso en el orgasmo	α
Pupila	Miosis (constricción)	Muscarínico	Midriasis (dilatación)	α_1

AV: auriculoventricular.

*Las fibras nerviosas simpáticas atípicas colinérgicas que secretan acetilcolina.

de las setas y se bloquean con el fármaco **atropina**, la toxina de la belladona. Cuando los receptores nicotínicos se unen a la acetilcolina son canales de membrana para el Na^+ y el K^+ . Hay varios subtipos de receptores muscarínicos; los más frecuentes están unidos a proteínas G que activan la fosfolipasa C y elevan el IP_3 y el Ca^{2+} libre intracelular.

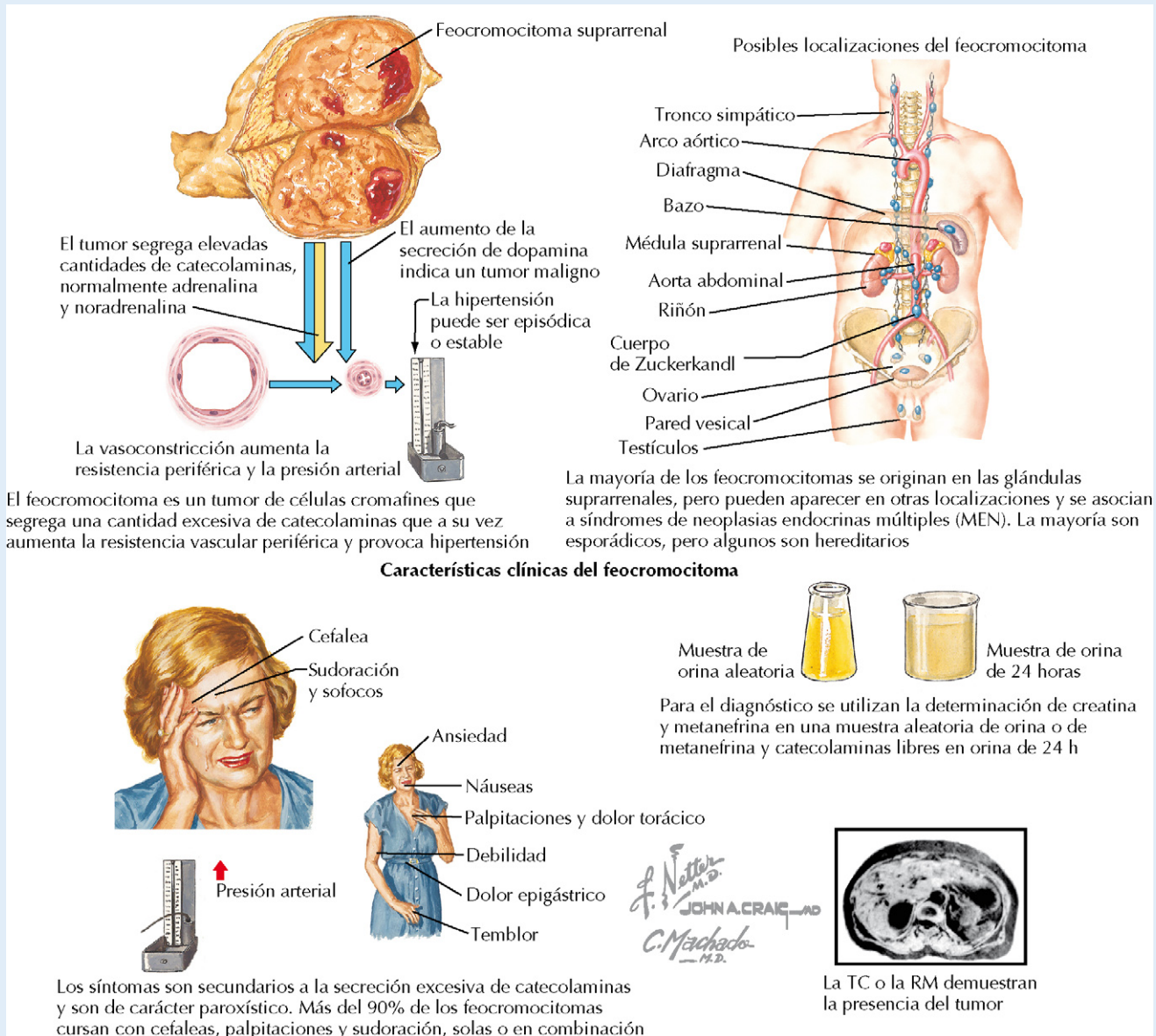
Los receptores de las catecolaminas pueden ser α -adrenérgicos o β -adrenérgicos, según su respuesta a determinados fármacos. Los receptores β son bloqueados por el **propranolol** y los α , por la **fentolamina**. Los receptores adrenérgicos se pueden

clasificar además en los subtipos α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3 según los efectos de otras sustancias más específicos. La unión en los receptores α_1 de un agonista produce la elevación del Ca^{2+} libre intracelular. La unión de un agonista en los receptores α_2 produce la inhibición de la adenilciclase y la reducción de los niveles del segundo mensajero AMPc. La activación de los receptores β da lugar a la activación de la adenilciclase y a la elevación del AMPc. La cuantía de la respuesta de un órgano o tejido ante una estimulación simpática depende principalmente del tipo de receptores adrenérgicos presentes en el tejido (v. tabla 7-2).

CORRELACIÓN CLÍNICA**Feocromocitoma**

Los tumores de la médula suprarrenal que secretan adrenalina y noradrenalina se conocen como feocromocitomas. También puede haber tumores que secretan catecolaminas en tejidos extraadrenales. En cualquier caso, los signos y síntomas concuerdan con el aumento de la actividad simpática. Las catecolaminas están eleva-

das en el plasma y en la orina de 24 h y, a diferencia de las catecolaminas liberadas por la médula suprarrenal normal, no bajan con la administración de clonidina (la clonidina actúa centralmente para suprimir la actividad simpática). El tratamiento consiste en la eliminación quirúrgica del tumor. El feocromocitoma es una patología poco frecuente.



Las catecolaminas secretadas por los tumores de la médula suprarrenal o en otros lugares causan un exceso de actividad de tipo simpático

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 3: FISIOLÓGÍA DEL NERVIIO Y DEL MÚSCULO

1. El potencial de membrana en reposo que se ha medido de una célula es -70 mV en una solución con concentraciones iónicas similares a las del líquido extracelular. ¿Cuál de las siguientes manipulaciones daría lugar a la hiperpolarización de la célula?

- A. Reducción de la permeabilidad de la membrana al ion sodio.
- B. Reducción de la permeabilidad de la membrana al ion potasio.
- C. Entrada del ion calcio a través de la membrana celular.
- D. Incremento de la concentración del ion sodio extracelular.
- E. Incremento en la concentración del ion potasio extracelular.

2. La despolarización rápida durante la fase 0 ascendente del potencial de acción en las neuronas se debe a la abertura de:

- A. Canales Ca^{2+} activados por el ligando.
- B. Canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje.
- C. Canales de Na^+ dependientes del voltaje.
- D. Canales de K^+ dependientes del voltaje.
- E. Canales de Cl^- dependientes del voltaje.

3. En las regiones mielínicas del axón:

- A. Se reduce la resistencia interna.
- B. Se reduce la resistencia de la membrana.
- C. Se reduce la constante de espacio.
- D. Se reduce la capacitancia de la membrana.
- E. Se reduce la velocidad de conducción.

4. Cuando la despolarización de un axón alcanza el botón sináptico, la liberación del neurotransmisor almacenado en las vesículas presinápticas se asocia principalmente a:

- A. La entrada de Ca^{2+} .
- B. La entrada de Na^+ .
- C. La salida de Na^+ .
- D. La entrada de K^+ .
- E. La salida de K^+ .

5. ¿Cuál de las siguientes es la principal característica de los potenciales de placa motora en la unión neuromuscular, pero no de los potenciales de acción neuronales?

- A. La despolarización es rápida.
- B. La despolarización hasta un potencial de $+40$ mV.

- C. Fase ascendente causada por la apertura de canales activados por el voltaje.
- D. La carga iónica es transportada por un único canal grande para Na^+ y K^+ .
- E. La repolarización se asocia al aumento de la conductancia de K^+ .

CAPÍTULO 4: ORGANIZACIÓN Y FUNCIONES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO

6. El tejido más externo de la médula espinal es la:

- A. Sustancia blanca.
- B. Sustancia gris.
- C. Piamadre.
- D. Aracnoides.
- E. Duramadre.

7. El líquido cefalorraquídeo que circula a través de los ventrículos laterales, del tercer y el cuarto ventrículos, y del espacio subaracnoideo es producido por:

- A. La aracnoides.
- B. El plexo coroideo.
- C. El sistema linfático.
- D. Las granulaciones de la aracnoides.
- E. La piamadre.

8. Las vías asociativas que unen los dos hemisferios cerebrales se encuentran en:

- A. El cuerpo calloso.
- B. La comisura anterior.
- C. La comisura posterior.
- D. La comisura del hipocampo.
- E. Todas las anteriores.

9. Los centros implicados en la integración de las funciones cardiovasculares y respiratorias se encuentran principalmente ¿en qué región del tronco del encéfalo?

- A. Mesencéfalo.
- B. Protuberancia.
- C. Tronco del encéfalo.
- D. Tálamo.
- E. Hipotálamo.

CAPÍTULO 5: FISIOLÓGÍA DE LOS SENTIDOS

10. ¿Qué tipo de mecanorreceptor responde mejor a estímulos de baja frecuencia como el aleteo?

- A. Corpúsculos de Meissner.
- B. Corpúsculos de Pacini.
- C. Discos de Merkel.
- D. Receptores del folículo piloso.
- E. Corpúsculos de Ruffini.

11. La recepción de la luz por los fotorreceptores da lugar a la reducción de la permeabilidad ¿de qué ion?

- A. K^+ .
- B. Na^+ .
- C. Cl^- .
- D. HCO_3^- .
- E. Ca^{2+} .

12. ¿A qué líquido corporal se parece la endolinfa de la rampa media por su composición?

- A. Líquido intersticial.
- B. Plasma.
- C. LCR.
- D. Secreción de las glándulas lagrimales.
- E. Líquido intracelular.

13. Durante la aceleración angular de la cabeza, la liberación del neurotransmisor por las células ciliadas dentro de la cresta ampular del conducto semicircular altera la velocidad de descarga de las fibras nerviosas eferentes a través del par craneal:

- A. IV.
- B. V.
- C. VI.
- D. VII.
- E. VIII.

CAPÍTULO 6: SISTEMA MOTOR SOMÁTICO

14. El reflejo rotuliano es un ejemplo de:

- A. Un reflejo de estiramiento.
- B. Un reflejo del tendinoso de Golgi.
- C. Un reflejo flexor de retirada.
- D. Un reflejo bisináptico.
- E. Un reflejo polisináptico.

15. Las vías descendentes más importantes para el control de los movimientos motores finos que se originan en la corteza son:

- A. El tracto reticuloespinal pontino.
- B. El tracto reticuloespinal medular.

- C. Los tractos vestibuloespinales lateral y medial.
- D. Los tractos tectoespinal y rubroespinal.
- E. El tracto corticoespinal (piramidal).

16. ¿De qué tipo de célula proceden las fibras eferentes inhibitorias de la corteza cerebelosa?

- A. Células granulares.
- B. Células de Golgi.
- C. Células de Purkinje.
- D. Células en cesta.
- E. Células estrelladas.

17. ¿Cuál de las siguientes estructuras ejerce una función importante en la regulación del nivel de excitación en la corteza motora, dando lugar al movimiento suave y al mantenimiento de la postura?

- A. Sistema límbico.
- B. Ganglios basales.
- C. Tronco del encéfalo.
- D. Hipotálamo.
- E. Protuberancia.

CAPÍTULO 7: SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

18. Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se localizan en:

- A. La médula espinal cervical.
- B. La médula espinal dorsolumbar.
- C. La médula espinal sacra.
- D. Los ganglios de la cadena simpática.
- E. El tronco del encéfalo.

19. La liberación de acetilcolina y la consiguiente unión con los receptores muscarínicos es la principal forma de neurotransmisión en:

- A. Los ganglios parasimpáticos.
- B. Las uniones neuroefectoras del SNS.
- C. Los ganglios simpáticos.
- D. Las uniones neuroefectoras del SNPS.
- E. Todas las anteriores.

20. ¿En cuál de las siguientes funciones del sistema nervioso simpático intervienen los receptores adrenérgicos β_2 ?

- A. Constricción del músculo liso vascular.
- B. Aumento de la contractilidad cardíaca.
- C. Dilatación del músculo liso bronquial.
- D. Dilatación de la pupila (midriasis).
- E. Secreción de la glándula sudorípara.

Sección 3

FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR

La principal función del sistema cardiovascular es el transporte de gases, nutrientes y desechos. Este sistema transporta el oxígeno desde los pulmones hacia el resto del cuerpo, el dióxido de carbono hacia los pulmones desde los tejidos de todo el cuerpo, los nutrientes entre los lugares de absorción, utilización y almacenamiento, y los productos de desecho del metabolismo desde cualquier lugar del cuerpo hasta los lugares en los que se eliminan o se reciclan. El sistema cardiovascular también tiene importantes funciones en la termorregulación, los mecanismos de defensa, la función del sistema endocrino y el desarrollo embrionario. Todas esas funciones dependen del flujo continuo de sangre, bombeada desde el corazón hasta los lechos capilares, donde tiene lugar el intercambio entre los tejidos y la sangre. Prácticamente todas las células vivas de nuestro cuerpo están localizadas a la distancia del grosor de unas pocas células respecto de los capilares. En los capítulos siguientes se presentan los conceptos clave de la fisiología cardiovascular, desde los principios electrofisiológicos y biofísicos básicos a los mecanismos integrados de control de la función del sistema cardiovascular.

Capítulo 8 **Revisión del corazón y la circulación**

Capítulo 9 **Electrofisiología cardíaca**

Capítulo 10 **Flujo, presión y resistencia**

Capítulo 11 **La bomba cardíaca**

Capítulo 12 **Circulación periférica**

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 8

Revisión del corazón y la circulación

Las principales funciones del sistema cardiovascular son el transporte de gases, el aporte de nutrientes y la eliminación de los desechos. Esas funciones se realizan a través de la circulación de la sangre, que requiere la integridad estructural del corazón y los vasos. En este capítulo se presentan las principales características estructurales del corazón humano y la circulación.

ESQUEMA GENERAL DE LA CIRCULACIÓN

El sistema cardiovascular está formado por el corazón, los vasos sanguíneos y la sangre. La circulación se puede definir en general como una serie de circuitos (fig. 8-1), en los cuales:

- La sangre oxigenada es bombeada por el ventrículo izquierdo hacia la circulación sistémica arterial.
- La sangre desoxigenada vuelve hacia la aurícula derecha a través de las venas sistémicas.
- El ventrículo derecho bombea esta sangre hacia la circulación pulmonar.
- Y la sangre reoxigenada vuelve de nuevo hacia la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares.

Por tanto, toda la sangre oxigenada que regresa al lado izquierdo del corazón desde los pulmones fluye a través de la circulación sistémica y toda la sangre desoxigenada que regresa al lado derecho del corazón es bombeada hacia la circulación pulmonar para su reoxigenación. Dentro de esas circulaciones, las circulaciones regionales discurren paralelas unas a otras. Por ejemplo, los lechos vasculares en el músculo esquelético se sitúan paralelamente a los vasos renales. En las circulaciones sistémica y pulmonar las arterias son los vasos *de distribución*, que aportan la sangre hacia los lechos capilares del cuerpo y los pulmones, respectivamente. Las venas se pueden considerar los vasos *colectores* para el retorno de la sangre capilar hacia el corazón. También sirven como reservorio, ya que la constricción venosa generalizada produce un aumento de la presión arterial, por ejemplo, durante la compensación de una deshidratación o la pérdida de sangre. Del volumen total de sangre de 5 litros (l), más del 60% se encuentra en las venas sistémicas (v. fig. 8-1).

ESTRUCTURA DEL CORAZÓN

El corazón humano consta de cuatro cámaras: los dos ventrículos musculares y las dos aurículas. La eyección de la sangre con una presión elevada hacia la circulación sistémica se consigue por la acción del músculo del ventrículo izquierdo (fig. 8-2). El tabique interventricular funciona como parte del ventrículo izquierdo en su acción de bombeo. El ventrículo derecho expulsa la sangre a una presión más baja hacia la circulación pulmonar. La contracción del ventrículo izquierdo consiste en la constricción de la cámara y el acortamiento del corazón desde la base al vértice; la contracción del ventrículo derecho, menos potente, consiste en un movimiento de lateral a medial a modo de fuelle, con un pequeño acortamiento desde la base al vértice. En el corazón izquierdo, el flujo retrógrado de sangre en las aurículas se ve impedido por la **válvula mitral** entre el ventrículo y la aurícula izquierdos. El ventrículo y la aurícula derechos están separados por la **válvula tricúspide**. Las **cuerdas tendinosas** son tendones que conectan los **músculos papilares** de las válvulas mitral y tricúspide. Las cuerdas tendinosas y los músculos papilares actúan impidiendo la eversión de dichas válvulas hacia las aurículas durante la eyección ventricular, con lo que se impide la «regurgitación» de la sangre de vuelta hacia esas cámaras. Durante la eyección, las válvulas aórtica y pulmonar están abiertas. Cuando se cierran impiden el flujo retrógrado hacia los ventrículos durante el llenado cardíaco. La abertura y el cierre de las válvulas son



El corazón de cuatro cámaras de los mamíferos y las aves es una adaptación evolutiva que impide la mezcla de la sangre oxigenada que vuelve hacia el corazón desde los pulmones con la sangre desoxigenada que vuelve desde la circulación sistémica. La eficacia de la circulación en serie creada por esta adaptación concuerda con el elevado metabolismo basal y la sangre caliente de estas especies. Algunos reptiles también poseen un corazón de cuatro cámaras. Los anfibios tienen una circulación doble, con un corazón de tres cámaras en el que el ventrículo muscular no está separado en dos bombas. A diferencia de la circulación doble, que es posible gracias a las cuatro cámaras, los peces tienen una circulación simple y un corazón de dos cámaras.

consecuencia de mecanismos pasivos por los gradientes de presión.

SISTEMA DE CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN

La eyección eficaz de la sangre desde el corazón requiere la contracción y relajación coordinadas de las cámaras. En reposo, este ciclo se produce aproximadamente 70 veces por minuto y para conseguirlo, el nódulo sinoauricular (SA) actúa como marcapasos, iniciando la despolarización del corazón. La despolarización se extiende desde el nódulo SA

atravesando las aurículas, despolarizando el músculo auricular e iniciando la contracción de estas cámaras (fig. 8-3). El nódulo auriculoventricular (AV) es la única vía de conducción de la despolarización hacia el ventrículo. La conducción eléctrica a través del nódulo AV es lenta, permitiendo que la contracción auricular termine la fase final de llenado de los ventrículos. A continuación, la despolarización alcanza el haz de His y llega con rapidez a través de las ramas izquierda y derecha del haz hasta las fibras de Purkinje y el músculo ventricular, produciendo la contracción ventricular.

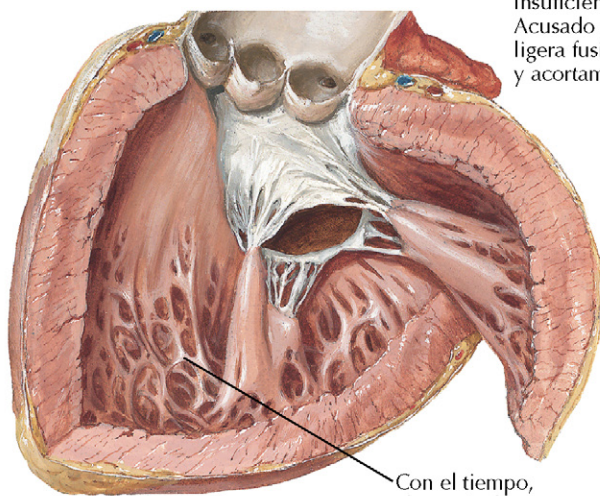
CORRELACIÓN CLÍNICA

Cambios estructurales cardíacos por enfermedad

La estructura normal del corazón puede estar alterada en caso de valvulopatía, de hipertensión sistémica o pulmonar, de insuficiencia cardíaca o de otras enfermedades. Las patologías más frecuentes que afectan a la estructura cardíaca son las siguientes:

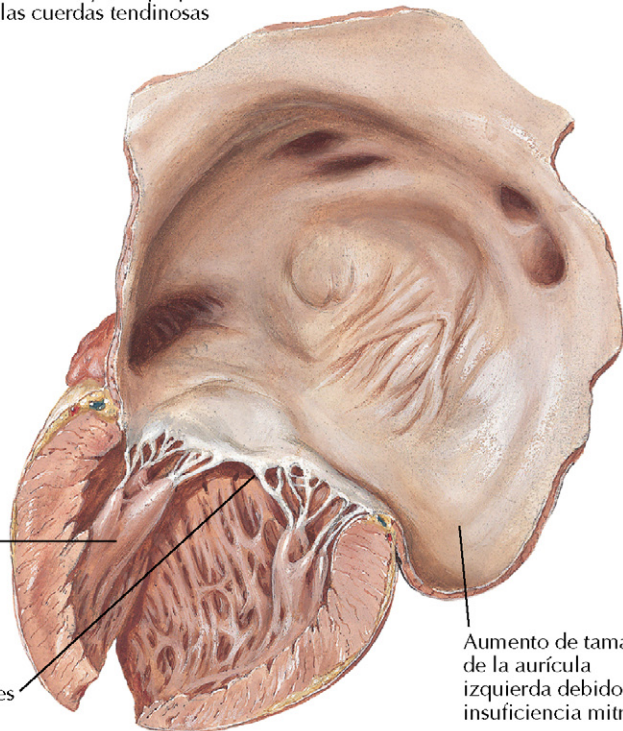
- Hipertensión pulmonar: la hipertrofia del ventrículo derecho puede ser una respuesta al aumento crónico de trabajo del ventrículo derecho.

- Estenosis aórtica (estrechamiento de la válvula aórtica): la hipertrofia ventricular izquierda es una respuesta al mayor trabajo realizado por ese ventrículo.
- Insuficiencia mitral: la dilatación de la aurícula izquierda es consecuencia de la elevación de la presión y el volumen en esa cámara por insuficiencia mitral (fuga de sangre de vuelta hacia la aurícula desde el ventrículo izquierdo).



Insuficiencia mitral: válvula mitral vista desde abajo. Acusado acortamiento del velo posterior, con sólo una ligera fusión de la comisura y una pequeña fusión y acortamiento de las cuerdas tendinosas

Con el tiempo, el ventrículo izquierdo se dilata para acomodarse al aumento de volumen



Velos mitrales engrosados y acortados

Aumento de tamaño de la aurícula izquierda debido a la insuficiencia mitral

F. Netter M.D.

Cambios estructurales en el corazón por la insuficiencia mitral. La insuficiencia de la válvula mitral da lugar a la regurgitación de la sangre en la aurícula izquierda durante la sístole. La insuficiencia mitral crónica causa el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y la dilatación del ventrículo izquierdo.

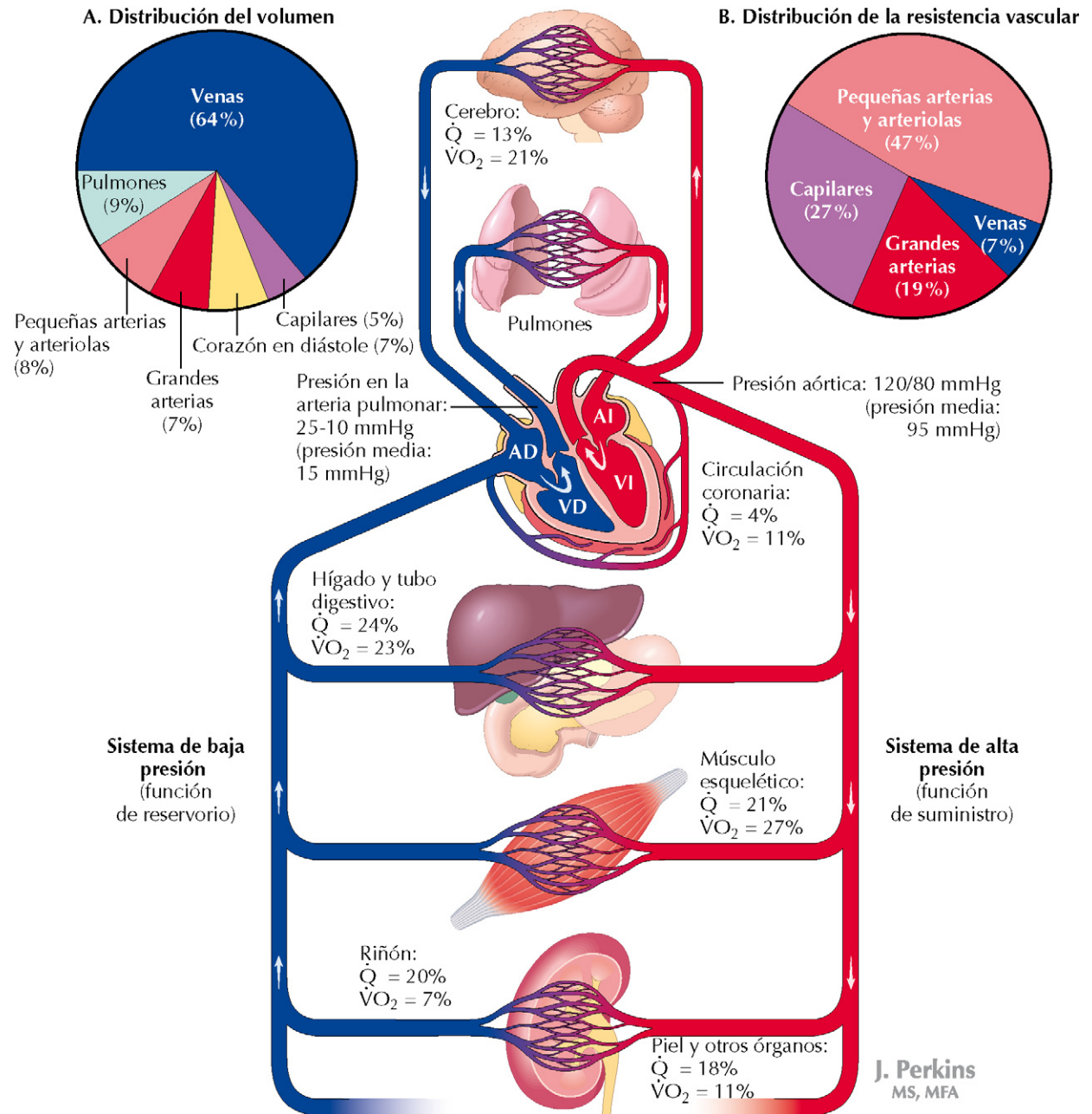


Figura 8-1 Esquema general de la circulación. Se representa la distribución del flujo \dot{Q} hacia varios órganos como porcentaje del gasto cardíaco y la utilización del oxígeno $\dot{V}O_2$ en relación con el consumo total de O_2 . Los gráficos con sectores muestran la distribución del volumen de sangre por todo el sistema (A) y la distribución de la resistencia vascular como porcentaje de la resistencia total (B). El mayor volumen de sangre en el sistema cardiovascular ocupa las venas sistémicas. La mayor resistencia al flujo se produce en las pequeñas arterias y arteriolas. Todos los valores de la figura son los observados en reposo. Éstos se adaptarán para cubrir las necesidades ante los cambios fisiológicos, por ejemplo, durante el ejercicio.

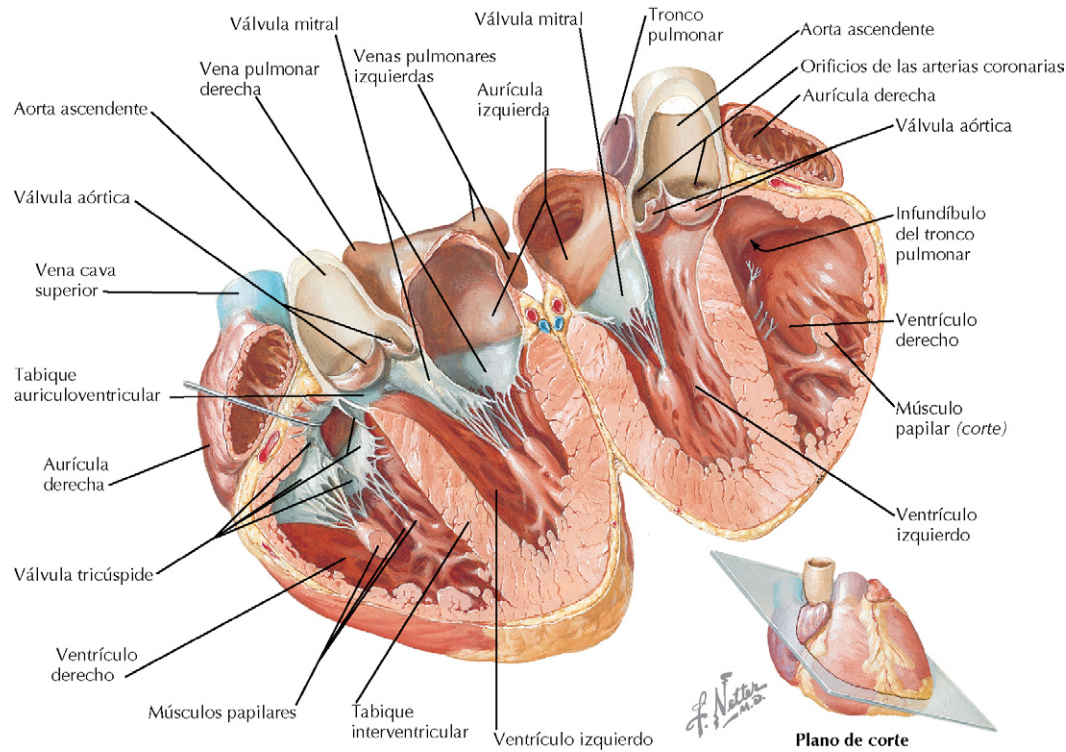
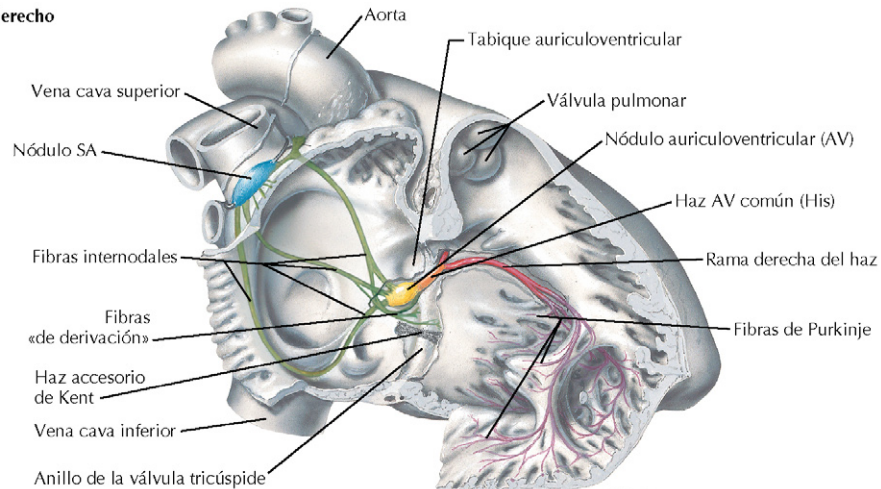


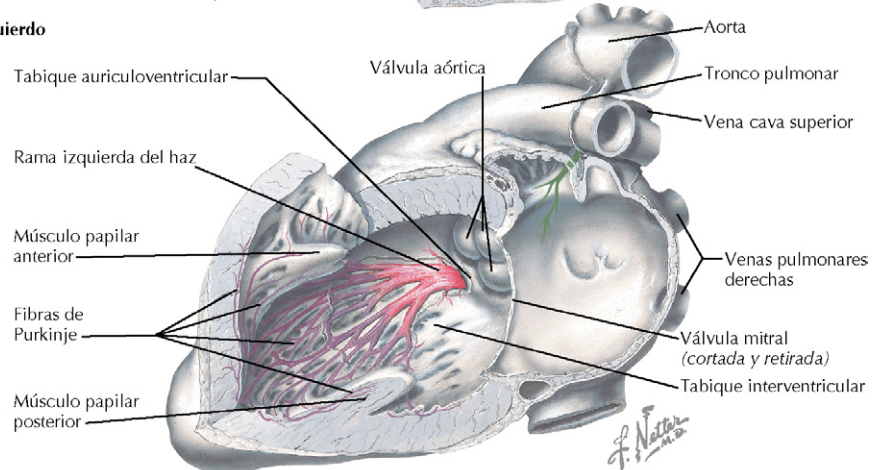
Figura 8-2 Estructura del corazón. El ventrículo izquierdo bombea la sangre hacia la circulación sistémica de alta presión y el ventrículo derecho la bombea hacia la circulación pulmonar, de menor presión. Las válvulas mitral y tricúspide impiden el flujo retrógrado de la sangre hacia las aurículas, mientras que las válvulas aórtica y pulmonar impiden el retroceso de la sangre desde la aorta y la arteria pulmonar hacia los ventrículos.

Figura 8-3 Sistema de conducción del corazón. La contracción del músculo cardíaco se inicia con una despolarización eléctrica. El marcapasos de esta actividad eléctrica está situado en el nódulo sinoauricular (SA). Los impulsos se desplazan desde el nódulo SA a través de las vías de conducción internodales hacia el nódulo auriculoventricular (AV) y después se conducen por el sistema de His-Purkinje de los ventrículos. Las fibras de derivación y el haz de Kent normalmente no forman parte del sistema de conducción, pero pueden hacerlo en estados patológicos.

A. Lado derecho



B. Lado izquierdo



CAPÍTULO 9

Electrofisiología cardíaca

Las células del corazón, como cualquier otra célula excitable, poseen la capacidad de generar potenciales de acción. Los potenciales de acción y su conducción a través del corazón son la base de la contracción y relajación rítmicas de este órgano. La conducción de los potenciales de acción en el corazón se registra en la superficie del cuerpo mediante el electrocardiograma.

POTENCIALES DE ACCIÓN CARDÍACOS

En un corazón normal, la actividad marcapasos del **nodo sinoauricular (SA)** produce una frecuencia cardíaca en reposo de unos 70 lpm. El nodo SA está formado por un grupo de miocardiocitos especializados no contráctiles situados en la pared de la aurícula derecha, adyacentes a la abertura de la vena cava superior. El potencial de membrana en reposo de la células del nodo SA se sitúa inicialmente en torno a los -60 mV, pero las células sufren una despolarización espontánea y gradual debida a la corriente de entrada, i_b , de Na^+ , principalmente y una corriente entrante de Ca^{2+} , i_{Ca} , y un descenso de la actividad de la corriente de salida de K^+ . La *despolarización diastólica* que tiene lugar por esas corrientes de entrada es la responsable de la actividad de marcapasos de las células del nodo SA. Una vez alcanzan el umbral, se produce la pendiente ascendente del potencial de acción, debido a la abertura de los canales de tipo T y de tipo L de Ca^{2+} (fig. 9-1). La repolarización se debe al aumento de conductancia de K^+ y al cierre de los canales de Ca^{2+} , completándose así el ciclo del marcapasos. Los potenciales de acción de las **células del nodo auriculoventricular (AV)**, que se encuentran en el tabique interauricular de la unión entre las aurículas y los ventrículos, son similares a los del nodo SA si la actividad de marcapasos de estas células es menor, por lo que en corazones normales domina la actividad de marcapasos del nodo SA.

A diferencia de lo que sucede en las células de los nodos SA y AV, la despolarización de las demás células cardíacas depende principalmente de la entrada de Na^+ más que de la entrada de Ca^{2+} . Los potenciales de acción de los miocitos ventriculares y auriculares y las células del sistema His-Purkinje se caracterizan por cinco fases diferenciadas (v. fig. 9-1):

- **Fase 4 (potencial de membrana en reposo):** el potencial de membrana en reposo de esas células depende principalmente de la salida de K^+ y se acerca al potencial de Nernst para ese ion. Durante la fase 4, las concentraciones de iones que se habían alterado en el potencial de acción

previo se restauran hasta los niveles de reposo por efecto de la Na^+/K^+ -ATPasa y de un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, así como de una bomba de Ca^{2+} dependiente de ATP.

- **Fase 0 (pendiente ascendente del potencial de acción):** la despolarización rápida tiene lugar cuando las células alcanzan el umbral y se abren los canales rápidos de Na^+ . Esta abertura se acompaña del descenso de la conductancia de la corriente de entrada de K^+ rectificadas (i_{K1}). La pendiente ascendente rápida da lugar a la rápida dispersión de la despolarización hacia la mayor parte del sistema de conducción del corazón.
- **Fase 1 (repolarización rápida hasta la meseta):** esta fase se debe a la inactivación de los canales de Na^+ y a la abertura de los canales de K^+ sensibles al voltaje, produciéndose una corriente de entrada transitoria de K^+ (i_{TO}).
- **Fase 2 (meseta):** la membrana se mantiene despolarizada durante la fase de meseta debido a la abertura de los canales lentos de Ca^{2+} de tipo L sensibles al voltaje y a la corriente de entrada de Ca^{2+} . Simultáneamente, tiene lugar una corriente de salida de K^+ a través de un canal de K^+ dependiente del voltaje (canal rectificador diferido de K^+).
- **Fase 3 (repolarización):** la inactivación gradual de los canales de Ca^{2+} de tipo L causa finalmente la activación de los canales de K^+ , que provocan la repolarización rápida debido principalmente a una corriente de entrada rectificadas de K^+ (i_{K1}).

La meseta del potencial de acción es importante funcionalmente porque en condiciones normales impide la despolarización prematura de las células cardíacas y las arritmias asociadas. Tiene lugar un **período refractario efectivo** que comienza con la fase 1 y que se extiende durante la fase de meseta y gran parte de la fase 3, durante el cual no se puede generar otro potencial de acción. Después de este período se sucede un **período refractario relativo**, que dura hasta que se restaura por completo el potencial de membrana en reposo. Durante este período es más difícil provocar otro potencial de acción que en la célula en reposo.



Los efectos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos son los que alteran la frecuencia cardíaca, la velocidad de conducción y la contractilidad del miocardio, respectivamente. Un fármaco cronotrópico positivo es el que aumenta la frecuencia cardíaca. La estimulación del sistema nervioso simpático aumenta el estado cronotrópico, dromotrópico e inotrópico del corazón, mientras que el sistema nervioso parasimpático reduce principalmente el estado cronotrópico y dromotrópico.

Durante la conducción de la onda de despolarización del corazón se produce la propagación anterógrada como consecuencia de las corrientes locales creadas durante los potenciales de acción y la despolarización unidireccional se mantiene debido a los períodos refractarios de las células que ya se han despolarizado.

ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma (ECG) es un registro de los cambios del potencial de la superficie del cuerpo producidos por la despolarización y repolarización del corazón. La electrocardiografía puede poner de manifiesto los siguientes aspectos:

- Las alteraciones del ritmo y de la conducción del corazón.
- La presencia, localización y extensión de una lesión isquémica o un infarto.
- La orientación del corazón en la cavidad torácica y el tamaño de las cámaras.
- Los efectos de los valores anormales de electrolitos y de algunos fármacos.

El ECG de varias derivaciones facilita la obtención de los potenciales. Un ECG de 12 derivaciones incluye las derivacio-

nes estándar I, II y III, seis derivaciones unipolares (V_1 - V_6) y tres derivaciones aumentadas en las extremidades (aVL, aVR y aVF). Un ECG normal consta de:

- Una onda P, causada por la despolarización auricular.
- Un complejo QRS, que representa la despolarización ventricular.
- Una onda T, que representa la repolarización ventricular.

En el ECG normal, cada onda P provoca la aparición de un complejo QRS y una onda T. Se considera que el corazón está en «ritmo sinusal» porque el ritmo está siendo regulado por el nodo SA. La **bradicardia** se refiere a una frecuencia cardíaca en reposo por debajo de 60 lpm y la **taquicardia** es una frecuencia cardíaca en reposo mayor de 100 lpm. Algunas causas de bradiarritmia en presencia de un ritmo sinusal normal son el tono vagal (parasimpático) elevado, ciertos fármacos y algunos trastornos metabólicos, endocrinos y neurológicos. Algunas causas de taquiarritmias con ritmo sinusal son el tono simpático elevado, algunos fármacos, un volumen sanguíneo bajo (deshidratación) y trastornos metabólicos, endocrinos y neurológicos. Los episodios eléctricos dan lugar a cada uno de los componentes del ECG que se describen en las figuras 9-2 a 9-4.

CORRELACIÓN CLÍNICA Bloqueo auriculoventricular

La vía de conducción normal en el corazón es:

SA → AV → Haz de His → Ramas del haz → Fibras de Purkinje → Músculo ventricular

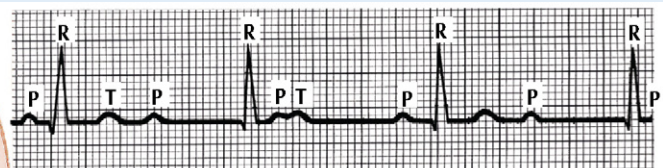
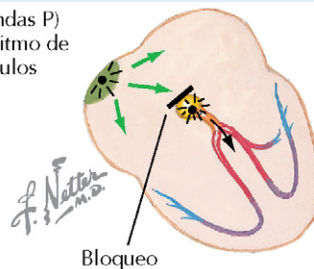
Cuando se altera la conducción por esta vía, tiene lugar la arritmia. El término *bloqueo auriculoventricular* (bloqueo cardíaco) se refiere a un grupo de arritmias cardíacas que se asocian a alteraciones de la conducción a través del nodo AV:

- El bloqueo AV de primer grado consiste en una conducción que sufre un retraso anormal en el nodo AV (intervalo PR en el ECG mayor de 200 ms). Cada onda P da paso a un complejo QRS y, por tanto, a la contracción ventricular, como en el ritmo sinusal normal, pero la conducción AV se retrasa. En sí mismo, el bloqueo de primer grado no produce bradicardia y normalmente es benigno si no se debe a alguna enfermedad cardíaca subyacente.
- El bloqueo AV de segundo grado se caracteriza por la conducción intermitente a través del nodo AV. En consecuencia,

algunas ondas P en el ECG dan paso a un complejo QRS, pero otras no. Por tanto, los ventrículos se contraen con menor frecuencia que las aurículas. El bloqueo de segundo grado puede deberse a isquemia miocárdica o a un infarto.

- El bloqueo AV de tercer grado (bloqueo completo) se produce cuando la onda de despolarización no es conducida a través del nodo AV (desde las aurículas a los ventrículos). En el ECG, los intervalos P-P y R-R son regulares, pero las ondas P están disociadas de los complejos QRS. Cuando la actividad de marcapasos auricular no se conduce hasta el ventrículo, puede surgir un marcapasos de escape en el nodo AV por debajo del lugar del bloqueo o en el haz de His, produciendo una frecuencia ventricular de 40 o 55 lpm (determinada por el intervalo R-R) que solamente responde parcialmente a la estimulación simpática. Cuando hay un bloqueo de conducción en el haz de His, se producirá un ritmo de escape ventricular con una frecuencia cardíaca inadecuada, de 20-40 lpm. El gasto cardíaco (el flujo que sale de un ventrículo) puede ser insuficiente incluso en reposo, y la actividad física se verá intensamente restringida por la incapacidad de ajustar el gasto. El tratamiento habitual consiste en la implantación de un marcapasos cardíaco.

Los impulsos se originan en el nodo SA (ondas P) y por debajo del bloqueo en el nodo AV (ritmo de la unión), conduciéndose hacia los ventrículos



Las aurículas y ventrículos se despolarizan de forma independiente, los complejos QRS son menos frecuentes. Se observa un ritmo regular con 40-55 lpm pero de morfología normal

Bloqueo cardíaco de tercer grado

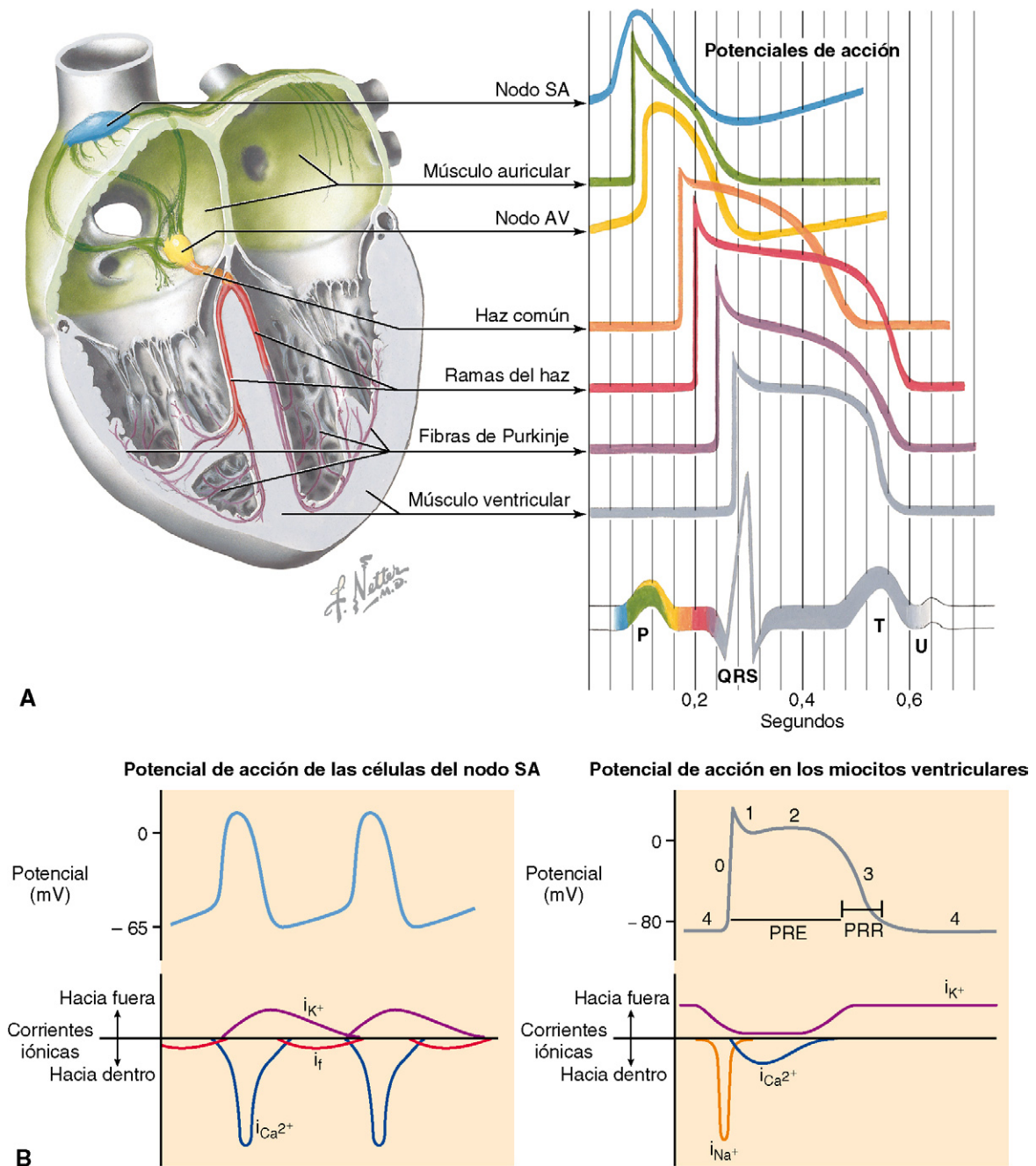
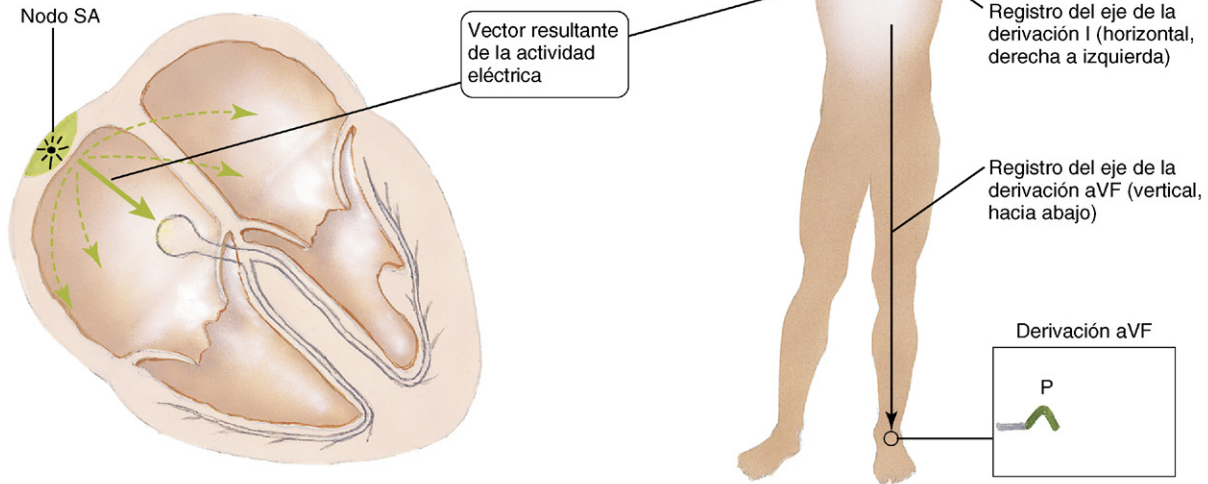


Figura 9-1 Actividad eléctrica del corazón. Los potenciales de acción varían a medida que la onda de despolarización avanza a través de las vías de conducción del corazón, comenzando en el nodo SA y terminando en el músculo ventricular. El ECG registra los cambios que se producen en el potencial de la superficie corporal en relación con la despolarización y repolarización del corazón. El ECG normal consta de la onda P, los complejos QRS y la onda T. En un 50-70% de los individuos se registra también una onda U, cuyo origen no está perfectamente definido (A). Las diferencias en la morfología de los potenciales de acción se basan en las diferencias en las corrientes iónicas específicas (B). En las células del nodo AV se comprueba la despolarización espontánea ya que el potencial de membrana en reposo da lugar a un potencial de acción. En los miocitos ventriculares (y también en el sistema His-Purkinje) se observa la pendiente ascendente brusca de la fase 0 que produce la conducción rápida de la onda de despolarización. La meseta de la fase 2 es importante para prevenir la despolarización prematura. El período refractario efectivo (PRE) es el período durante el cual no se puede provocar otro potencial de acción. Durante el período refractario relativo (PRR) es más difícil provocar un potencial de acción que durante la fase 4.

Secuencia normal de la despolarización y repolarización cardíacas y derivaciones del ECG

A. Origen del impulso y despolarización auricular

El impulso se origina en el nodo SA y la onda de despolarización avanza por las aurículas, dando lugar a un vector eléctrico que se dirige hacia abajo y hacia la izquierda. Esto causa la deflexión hacia arriba (positiva) del trazado del ECG en las derivaciones I y aVF (onda P)



B. Despolarización septal

Después de un breve retraso en el nodo AV, el impulso atraviesa el fascículo auriculoventricular o haz de His y las ramas derecha e izquierda del haz, y después entra en el tabique interventricular, y causa la despolarización miocárdica con el vector eléctrico dirigido hacia la derecha y hacia abajo. Esto causa una deflexión negativa (hacia abajo) pequeña en la derivación I (onda Q) y una deflexión positiva (hacia arriba) en la derivación aVR (onda R)

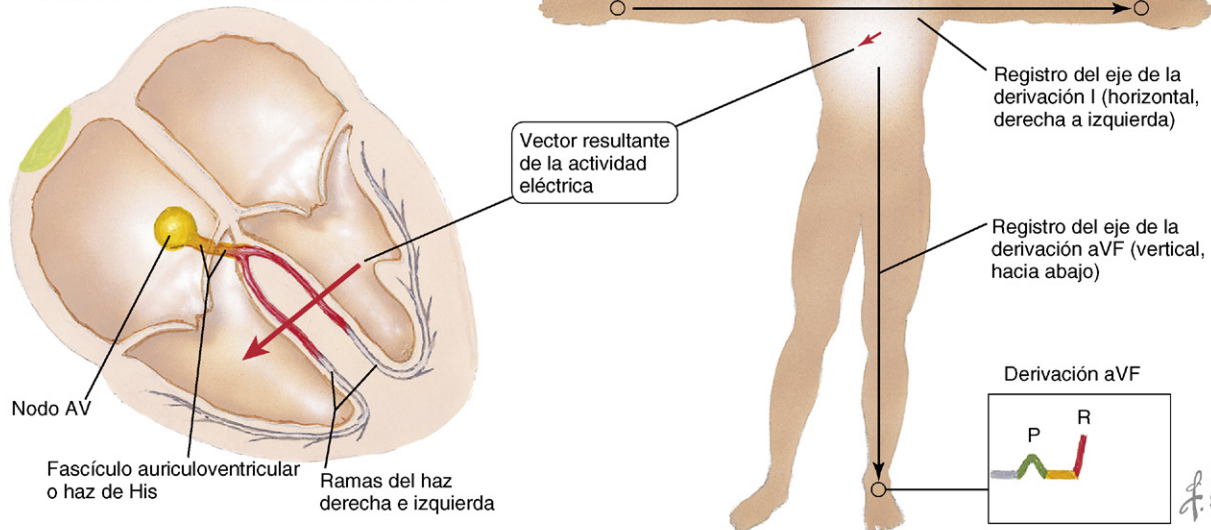
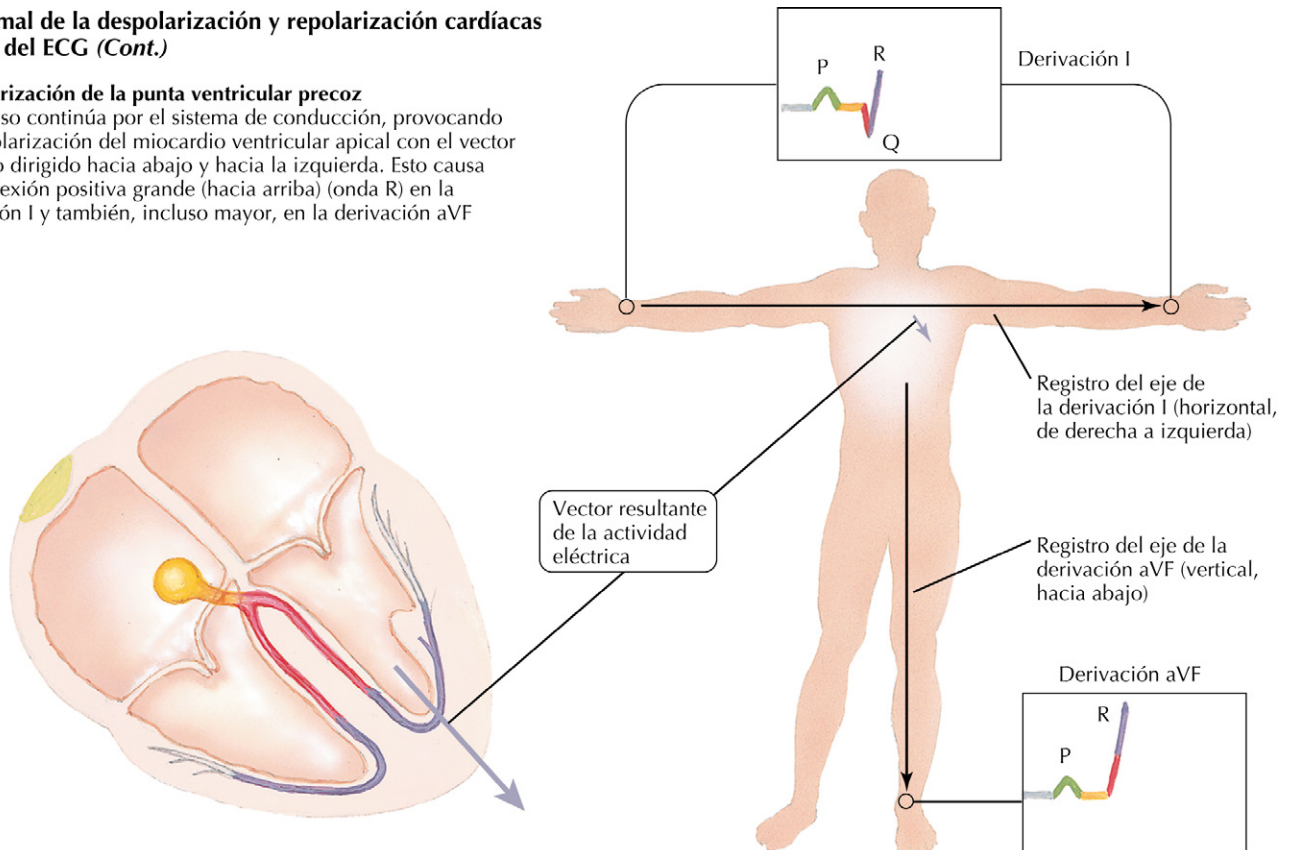


Figura 9-2 Despolarización y repolarización cardíacas. Parte I. En esta serie de figuras (figs. 9-2 a 9-4) se representa la secuencia de fenómenos eléctricos cardíacos que se suceden durante el ciclo cardíaco y los registros de superficie que son consecuencia de dichos fenómenos y que generan el ECG. Los fenómenos iniciales se representan en la parte superior, en la cual se observa cómo la descarga del nodo SA da lugar a la despolarización de las aurículas, que da lugar a la onda P del ECG. Esta despolarización se extiende al nodo AV, al haz de His y las ramas del haz, con los vectores de la actividad eléctrica resultantes que dan lugar a QRS en el registro del ECG de superficie. Obsérvese que la morfología del registro del ECG varía con la posición de la derivación.

Secuencia normal de la despolarización y repolarización cardíacas y derivaciones del ECG (Cont.)

C. Despolarización de la punta ventricular precoz

El impulso continúa por el sistema de conducción, provocando la despolarización del miocardio ventricular apical con el vector eléctrico dirigido hacia abajo y hacia la izquierda. Esto causa una deflexión positiva grande (hacia arriba) (onda R) en la derivación I y también, incluso mayor, en la derivación aVF



D. Despolarización ventricular tardía

A medida que la despolarización avanza por los ventrículos, el vector cambia para dirigirse en dirección superior y también hacia la izquierda, extendiéndose por tanto hacia arriba (onda R) en la derivación I y causando una deflexión negativa (hacia abajo) (onda S) en la derivación aVF

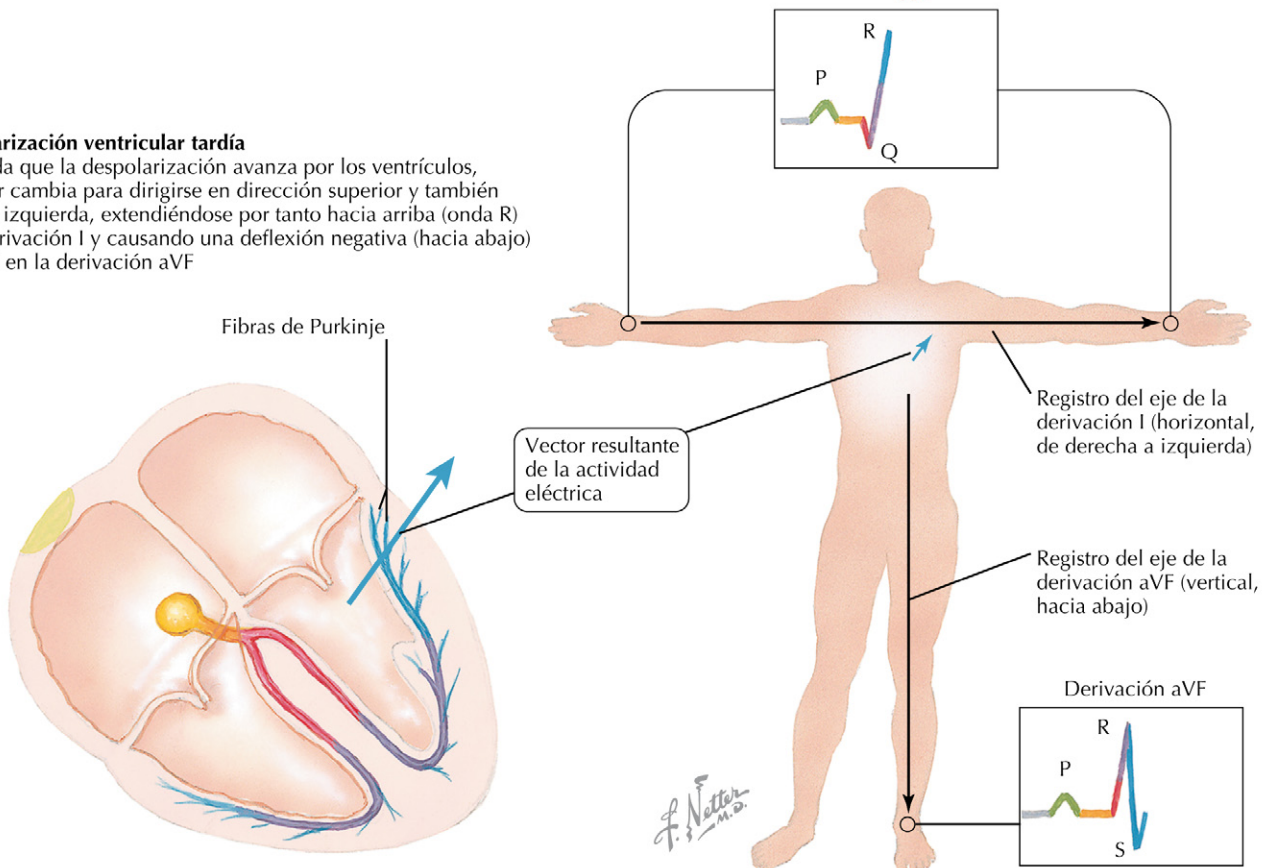
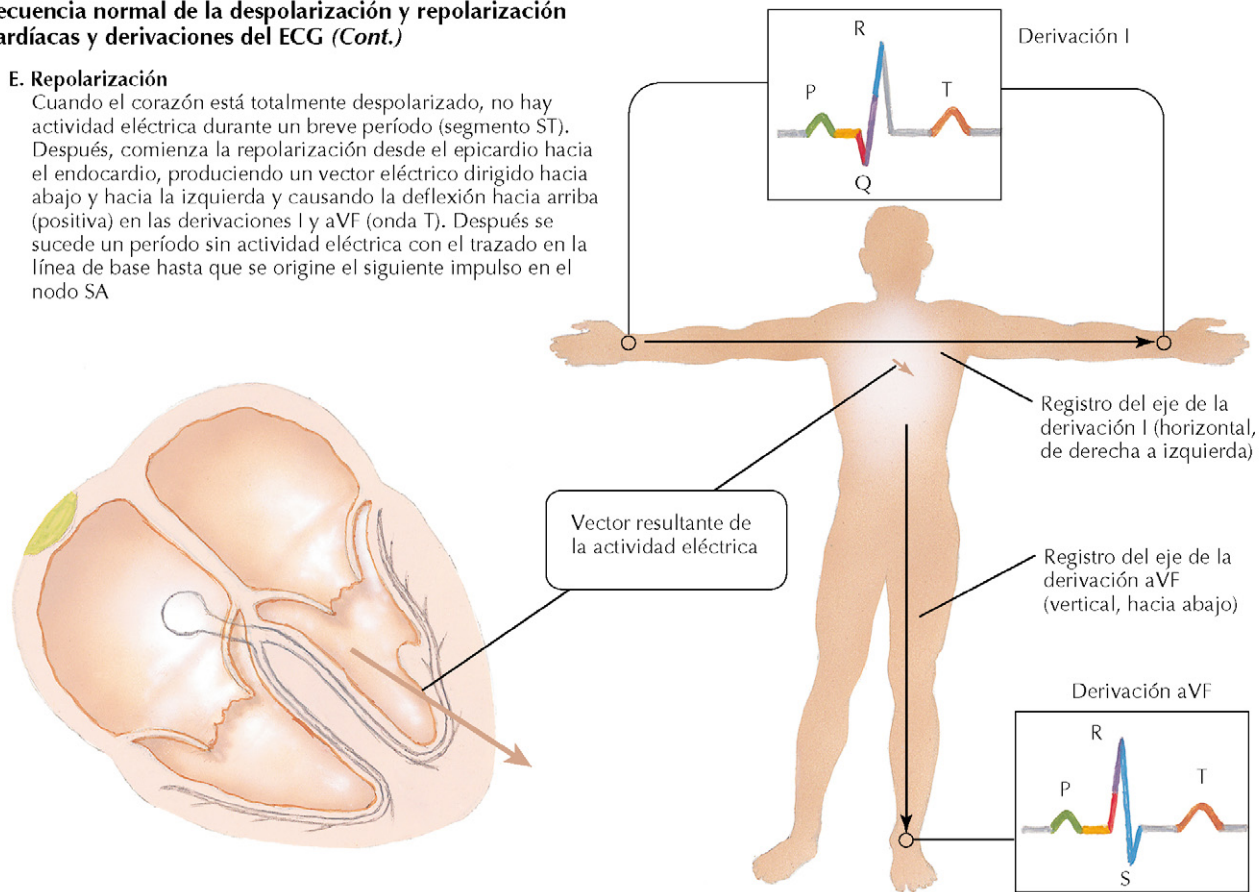


Figura 9-3 Despolarización y repolarización cardíacas. Parte II. Después de la despolarización del tabique (v. fig. 9-2) tiene lugar la despolarización de la pared. Los vectores de la actividad eléctrica resultante producen el complejo QRS en el ECG.

Secuencia normal de la despolarización y repolarización cardíacas y derivaciones del ECG (Cont.)

E. Repolarización

Cuando el corazón está totalmente despolarizado, no hay actividad eléctrica durante un breve período (segmento ST). Después, comienza la repolarización desde el epicardio hacia el endocardio, produciendo un vector eléctrico dirigido hacia abajo y hacia la izquierda y causando la deflexión hacia arriba (positiva) en las derivaciones I y aVF (onda T). Después se sucede un período sin actividad eléctrica con el trazado en la línea de base hasta que se origine el siguiente impulso en el nodo SA.



F. Resumen de la actividad eléctrica cardíaca

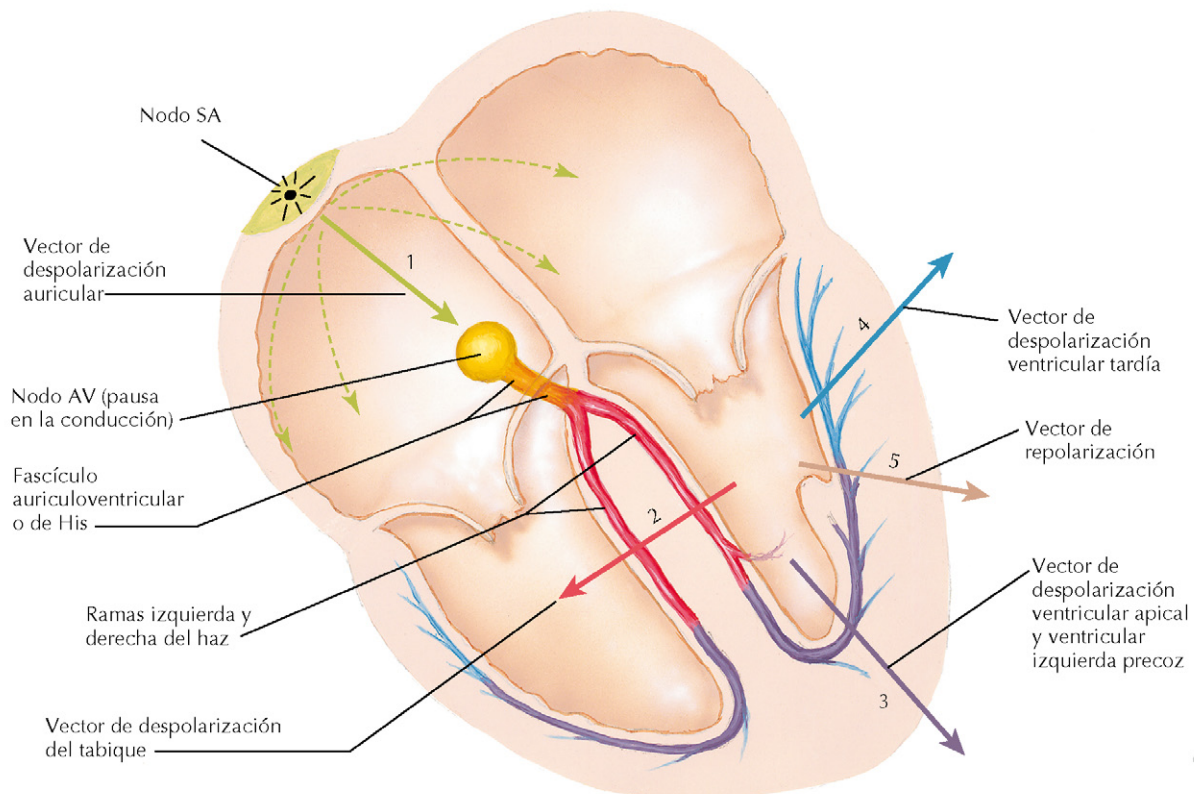


Figura 9-4 Despolarización y repolarización cardíacas. Parte III. Después de la despolarización ventricular (v. fig. 9-3) tiene lugar la repolarización ventricular. El vector de la actividad eléctrica resultante produce la onda T en el ECG. La actividad eléctrica cardíaca y los vectores resultantes (1-5) a lo largo de todo el ciclo se resumen en F.

CAPÍTULO 10

Flujo, presión y resistencia

La hemodinámica es el estudio de las fuerzas que participan en la circulación de la sangre. Aunque la presión arterial es un parámetro adecuado y fácil de medir, a la hora de entender una enfermedad cardiovascular es esencial conocer el estado hemodinámico general del sujeto.

HEMODINÁMICA BÁSICA

La velocidad del flujo a través de la circulación (Q) está determinada por el gradiente de presión en la circulación (ΔP) y por la resistencia que se ofrece a la misma (R):

$$Q = \Delta P / R$$

La presión se define como fuerza por unidad de superficie. Por ejemplo, en la llanta de un coche, la presión se mide en dinas por centímetro cuadrado (PSI). La unidad de medida de la presión arterial más habitual es el mmHg (1 mmHg = 1 torr) y el gradiente de presión (ΔP) del flujo es igual a la presión arterial menos la presión venosa. La resistencia es la impedancia al flujo y se puede medir en mmHg/ml/min. La resistencia se puede cuantificar como el aumento de presión asociado al aumento del flujo. La mayor resistencia a la circulación se encuentra en las arterias más pequeñas y en las arteriolas (v. fig. 8-1). Los factores que determinan la resistencia se comentan más adelante en este capítulo (v. «Biofísica de la circulación»).

PRESIÓN ARTERIAL

La presión sanguínea de los sistemas venosos de la circulación pulmonar y de la sistémica es considerablemente inferior a la presión de los sistemas arteriales respectivos. Además, la presión sanguínea de la circulación pulmonar es menor que la presión correspondiente en la circulación sistémica. La presión arterial sistémica en reposo normalmente es de 120/80 mmHg (sistólica/diastólica), comparado con los 25/10 mmHg de presión en la arteria pulmonar. Algunas definiciones importantes relacionadas con la presión arterial son las siguientes:

- **Presión sistólica:** presión arterial máxima que se alcanza durante la eyección de sangre por el corazón.
- **Presión diastólica:** presión arterial mínima que se alcanza durante la diástole, mientras el corazón está relajado llenándose (no hay eyección de sangre).

- **Presión arterial del pulso o diferencial:** diferencia entre las presiones sistólica y diastólica. Depende del volumen sistólico (volumen de eyección de un ventrículo durante una contracción) y de la distensibilidad arterial.
- **Presión arterial media (PAM):** media de presión durante un ciclo cardíaco completo de sístole y diástole. Depende de la resistencia periférica y del gasto cardíaco (volumen eyectado por un ventrículo por unidad de tiempo).



El flujo, la presión y la resistencia se pueden relacionar entre sí con la fórmula siguiente:

$$Q = \Delta P / R$$

donde Q es el flujo, ΔP es el gradiente de presión y R es la resistencia al flujo.

Despejando la fórmula obtenemos:

$$\Delta P = QR$$

Esta ecuación es análoga a la de la ley de Ohm, que nos dice que $V = IR$, donde V es el potencial eléctrico (gradiente eléctrico), I es la corriente (flujo eléctrico) y R es la impedancia (resistencia eléctrica).

Debido a la forma irregular de la curva de presión arterial (fig. 10-1), la presión arterial media no es la simple media aritmética de las presiones sistólica y diastólica. La PAM puede calcularse de forma aproximada sumando un tercio de la presión del pulso a la presión diastólica.



Las presiones fisiológicas se indican habitualmente en mmHg o cmH₂O. En otras palabras, 1 mmHg es la presión que soportaría una columna de mercurio (Hg) a una altura de 1 mm y 1 cmH₂O es la presión que soportaría una columna de agua de 1 cm de altura. Otra forma de definir estas unidades sería que una columna de agua de 1 cm de altura ejercería una presión de 1 cmH₂O en su base, y que una columna de mercurio de 1 mm de altura ejercería una presión de 1 mmHg en su base. Si bien puede parecer que se trata de medidas no convencionales para cuantificar la presión, son útiles porque con frecuencia se utilizan los manómetros de agua o de mercurio para medir la presión. En algunos textos se utiliza la unidad *torr*, que es igual a 1 mmHg.

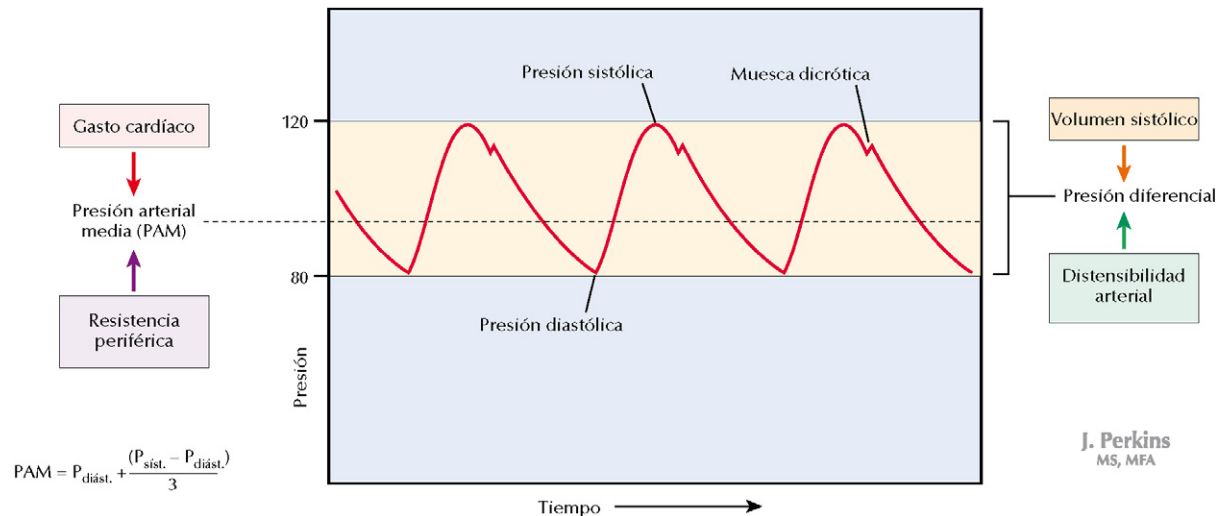


Figura 10-1 Onda de presión arterial. La onda de presión arterial representa los cambios de la presión en el sistema arterial durante la sístole, la eyección ventricular del ventrículo izquierdo, y en la diástole, durante la cual se vuelve a llenar el corazón y la sangre del sistema arterial continúa fluyendo distalmente. La presión arterial depende del gasto cardíaco, el volumen sistólico, la distensibilidad arterial y la resistencia periférica. La presión arterial media se calcula de manera aproximada con la fórmula que se muestra. La primera deflexión ascendente de la curva marca el comienzo de la sístole, el período de eyección cardíaca. La irregularidad transitoria de la pendiente descendente de la onda se conoce como muesca dicrótica y se produce por el cierre de la válvula aórtica, que marca el inicio de la diástole. Durante esta etapa del ciclo cardíaco, el corazón vuelve a llenarse, mientras que la sangre contenida en el sistema arterial sigue fluyendo hacia los capilares, con el consecuente descenso de la presión arterial.

Las ondas de presión varían a lo largo del sistema cardiovascular (fig. 10-2). En los ventrículos encontramos presiones tanto altas como bajas (aproximadamente 120/0 y 25/0 mmHg en reposo en los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente). Para bombear la sangre a través de la circulación se necesita una presión sistólica alta, mientras que la presión tiene que ser baja para que la sangre vuelva al corazón durante la diástole. Obsérvese que, si bien las presiones medias son algo menores en las grandes arterias que en la aorta, las presiones diferenciales son mayores en las arterias de mayor tamaño. Este fenómeno se atribuye principalmente a dos factores: los cambios de la presión viajan hacia los vasos distales con mayor rapidez que los cambios reales del flujo, lo que acentúa la pulsatilidad distalmente, y los cambios de la presión se reflejan en los puntos de ramificación, lo que acentúa aún más la pulsatilidad distalmente.

BIOFÍSICA DE LA CIRCULACIÓN

El flujo sanguíneo a través de los vasos es un fenómeno complejo que conlleva un flujo no homogéneo del líquido con un patrón pulsátil a través de tubos distensibles y ramificados de distintas dimensiones. En la mayoría de condiciones, este flujo se puede describir utilizando la ley de Poiseuille:

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{\eta 8L}$$

donde Q es el flujo, ΔP es el gradiente de presión desde un extremo del tubo al otro, r^4 es el radio del tubo elevado a la cuarta potencia, η es la viscosidad del líquido y L es la longitud del tubo. Los efectos de esta relación se pueden ver en la figura 10-3.

Según la ley de Poiseuille, el flujo (Q) a través del tubo será:

- Directamente proporcional al gradiente de presión longitudinal (presión de entrada menos presión de salida).
- Inversamente proporcional a la longitud del tubo.
- Inversamente proporcional a la viscosidad del líquido.
- Directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo.

Por ejemplo, si el radio del tubo aumenta al doble, el flujo aumentará en un factor de 16, aceptando que se mantiene el gradiente de presión. La regulación fisiológica del flujo sanguíneo regional en cada momento implica principalmente cambios en el radio (vasodilatación y vasoconstricción) de las pequeñas arterias y arteriolas, aprovechando este potente factor. En circunstancias normales, la viscosidad de la sangre no es un problema, pero los cambios en el hematocrito se asocian a cambios importantes de la viscosidad de la sangre, como sucede en la anemia y la policitemia.

Dado que $Q = \Delta P/R$, la resistencia se puede describir como:

$$R = \frac{\eta 8L}{\pi r^4}$$



De los factores que afectan al flujo a través de un tubo, el más importante es el radio del tubo. Aunque el flujo es inversamente proporcional a la longitud del tubo y la viscosidad del líquido, y directamente proporcional al gradiente de presión hidrostática del tubo, también es directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo. Por tanto, cuando el radio del tubo aumenta al doble, se incrementará el flujo 16 veces, si los demás factores se mantienen constantes.

CORRELACIÓN CLÍNICA

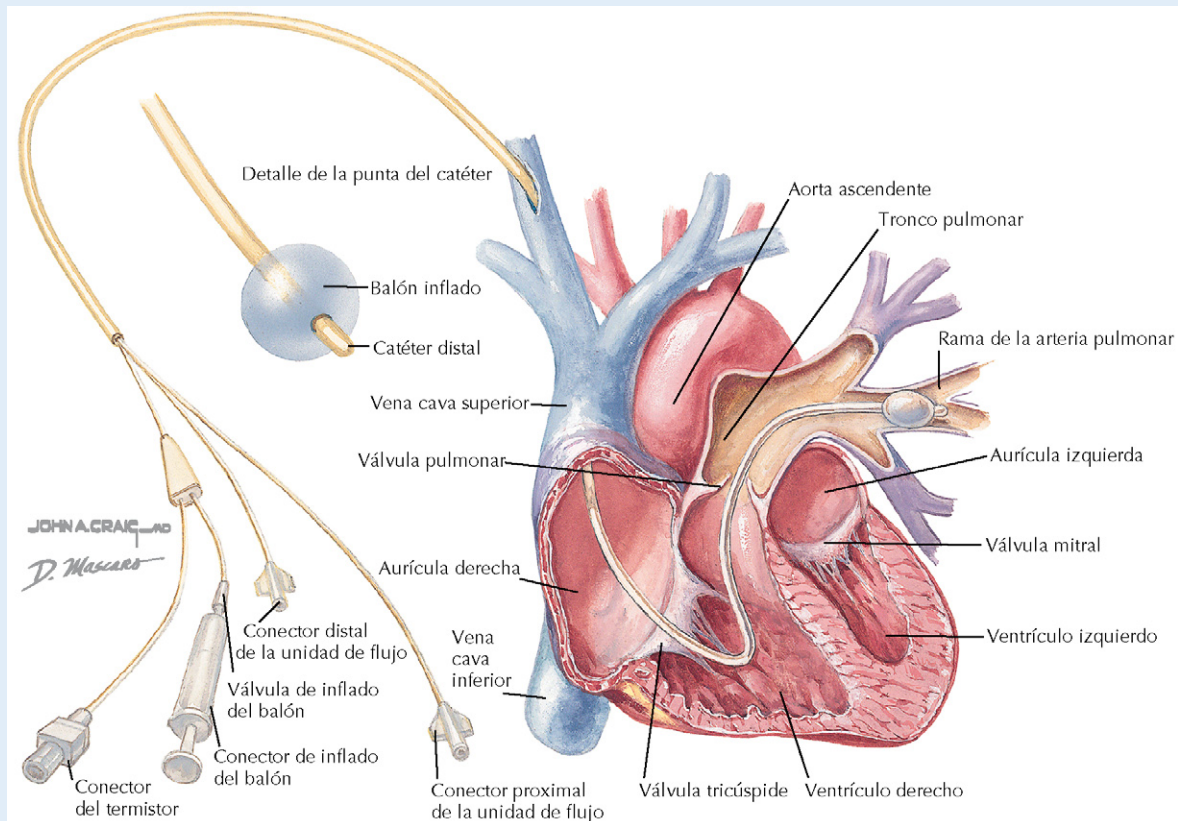
Medida de la presión arterial

La presión arterial se mide habitualmente con un esfigmomanómetro, en el cual el manguito de presión arterial se infla por encima de la presión sistólica, de forma que comprime los vasos y detiene el flujo sanguíneo. A medida que se reduce gradualmente la presión en el manguito, el clínico escucha los **ruidos de Korotkoff** con el estetoscopio. Estos ruidos se deben al flujo turbulento de la sangre en la arteria bajo el manguito cuando la presión del manguito se encuentra entre las presiones sistólica y diastólica. Por tanto, los ruidos se empezarán a oír cuando la presión del manguito caiga por debajo de la presión sistólica y desaparecerán cuando la presión del manguito descienda por debajo de la presión diastólica. La presión arterial también puede medirse directamente con un catéter arterial, que se introducirá en dirección retrógrada (en dirección contraria al flujo de sangre) para medir las presiones en las arterias, la aorta y el ventrículo izquierdo, a medida que el catéter avanza hacia el corazón.

Aunque la monitorización de la presión arterial es importante para detectar la hipertensión, a veces es deseable monitorizar otras presiones en caso de cirugía o cuidados intensivos. La presión de enclavamiento en el capilar pulmonar («presión en cuña») es una de estas medidas. Se puede introducir un catéter venoso en dirección anterógrada (en la misma dirección del flujo sanguíneo) para medir las presiones en venas, aurícula derecha y ventrículo derecho.

No obstante, no es posible medir las presiones venosas pulmonares y en la aurícula izquierda con estos métodos directos. En su lugar debemos basarnos en las medidas de la presión de enclavamiento del capilar pulmonar.

Con la ayuda de un balón inflado parcialmente, se introduce un catéter desde una vena sistémica a través del corazón derecho hasta llegar a la arteria pulmonar (AP) en una de sus ramas. La luz del catéter está abierta en su extremo distal y es continua, ya que el balón de inflado se encuentra sólo en el exterior del catéter. Cuando éste ya no se puede hacer avanzar, se infla el balón al máximo (normalmente, se trata de un catéter Swan-Ganz con varias luces, una continua hasta el extremo del catéter, otra que lleva al balón, permitiendo su inflado, y otra que puede tener aberturas a distintos niveles del catéter). El inflado del balón no afecta a la permeabilidad de la luz a través de la cual se mide la presión. Cuando el balón se ha inflado al máximo, la presión distal disminuye a partir de ese punto. La presión vascular a partir del punto de oclusión se equilibra con la presión distal a ella y con la presión de enclavamiento (medida en la punta del catéter), convirtiéndose por tanto en un indicador de la presión en la vena pulmonar y en la aurícula izquierda. También se aproxima a la presión telediastólica ventricular izquierda (PTDVI), cuando la presión en el VI se ha equilibrado con la presión en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares con el llenado del ventrículo. La presión de enclavamiento es útil para la evaluación hemodinámica (p. ej., en la insuficiencia cardíaca aguda).



Cateterismo en la arteria pulmonar. Los catéteres para la arteria pulmonar (catéteres de Swan-Ganz) contienen varias luces que pueden hacerse avanzar hacia una rama de la arteria pulmonar. Con la punta así clavada en el balón inflado, se ocluye el flujo y se puede medir la presión más allá del balón a través de una de las cánulas. La *presión de enclavamiento en el capilar pulmonar* que se mide así es una aproximación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

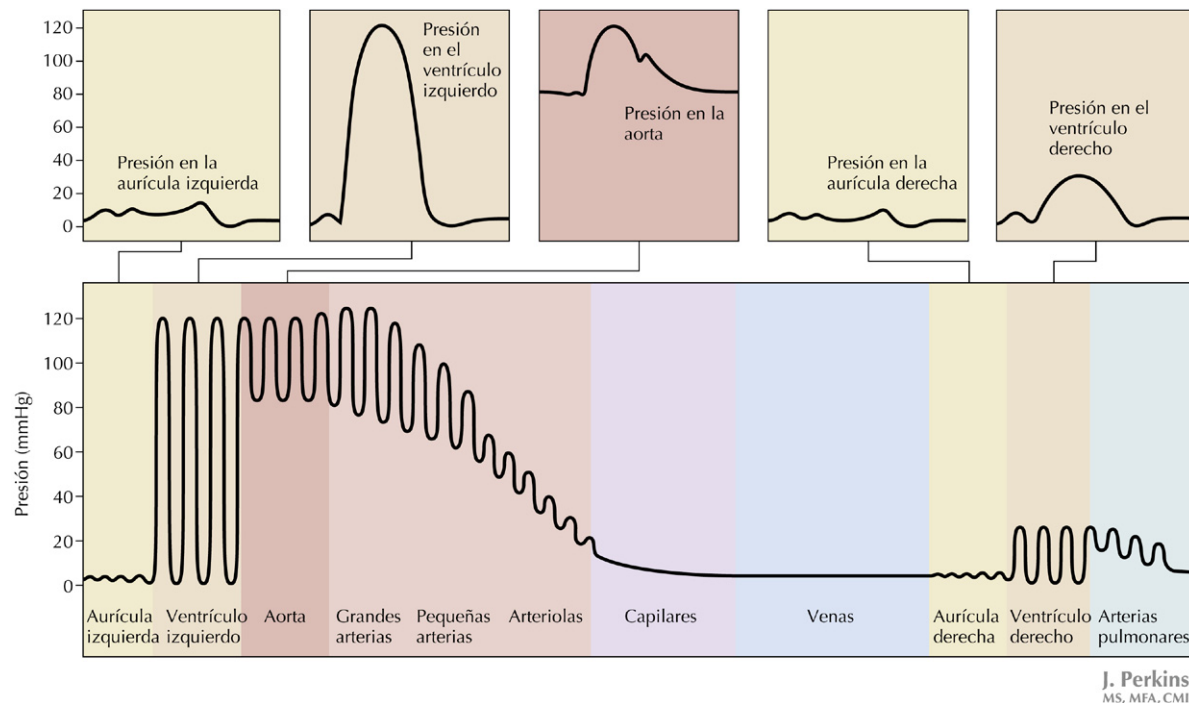


Figura 10-2 Diferencia de presión a lo largo de la circulación. Se muestran los cambios de presión diferencial cuando la sangre fluye desde el ventrículo izquierdo (VI) a la aorta, a la circulación sistémica y vuelve hacia el ventrículo derecho (VD) y la arteria pulmonar (AP).

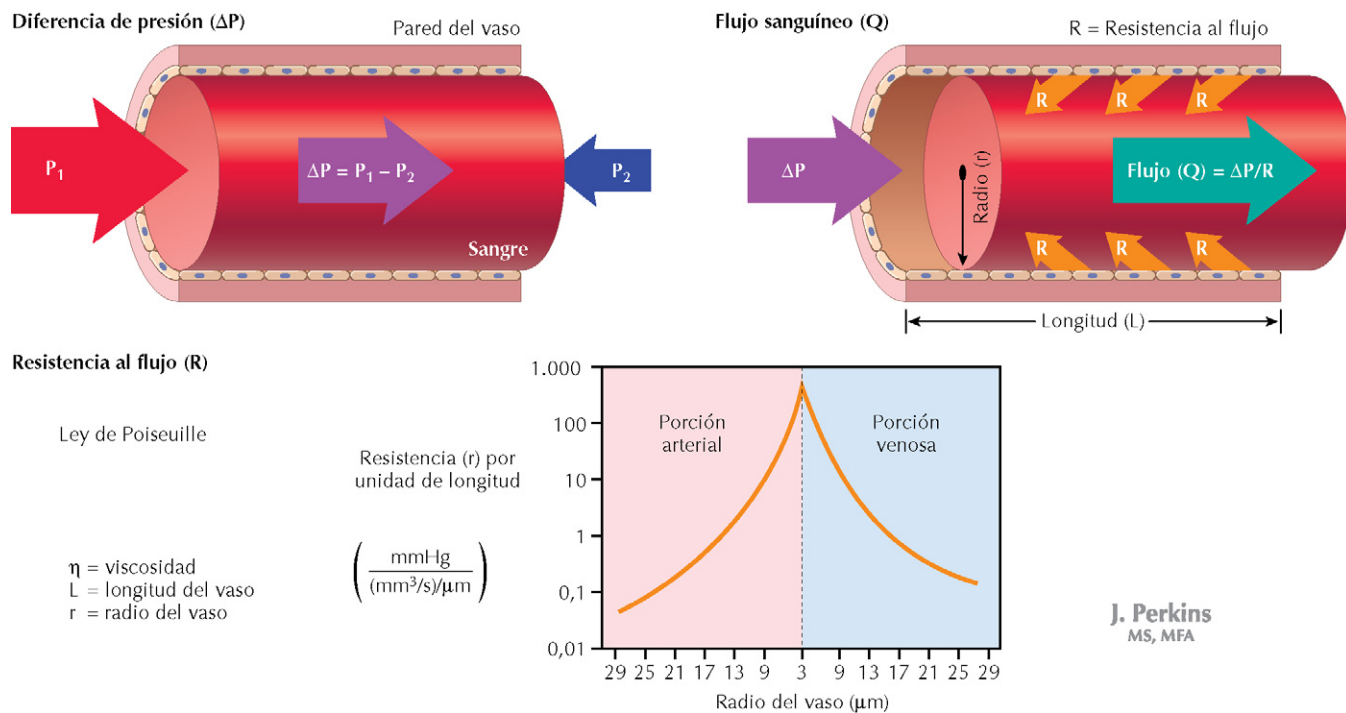


Figura 10-3 Ley de Poiseuille. En condiciones fisiológicas normales, el flujo a través de los vasos está regido por la ley de Poiseuille. Con diferencia, la mayor resistencia al flujo tiene lugar en los vasos más pequeños que constituyen la microcirculación, en particular en las arteriolas. Este efecto se debe al pequeño radio de esos vasos y a la relación inversa entre la resistencia y la cuarta potencia del radio del vaso.

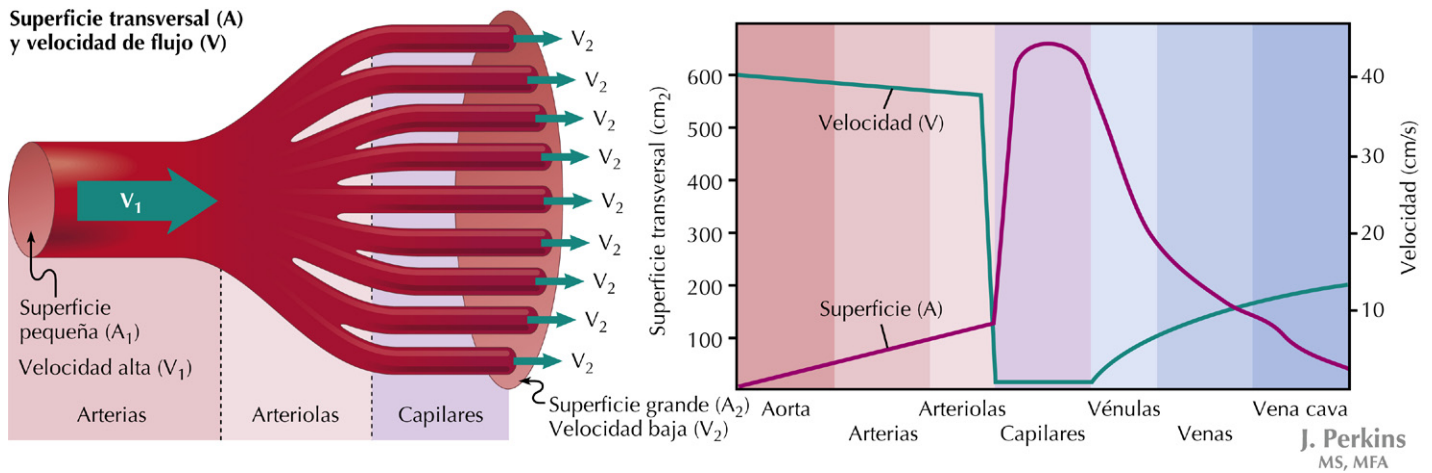


Figura 10-4 Relación entre velocidad del flujo sanguíneo y la superficie transversal.

A medida que se avanza distalmente desde la aorta, la ramificación de los vasos arteriales aumenta la superficie transversal total y por tanto, la velocidad del flujo se reduce entre la aorta y los capilares. La velocidad vuelve a aumentar desde los capilares a las grandes venas por la confluencia de los vasos, con el consiguiente descenso de la superficie transversal total.

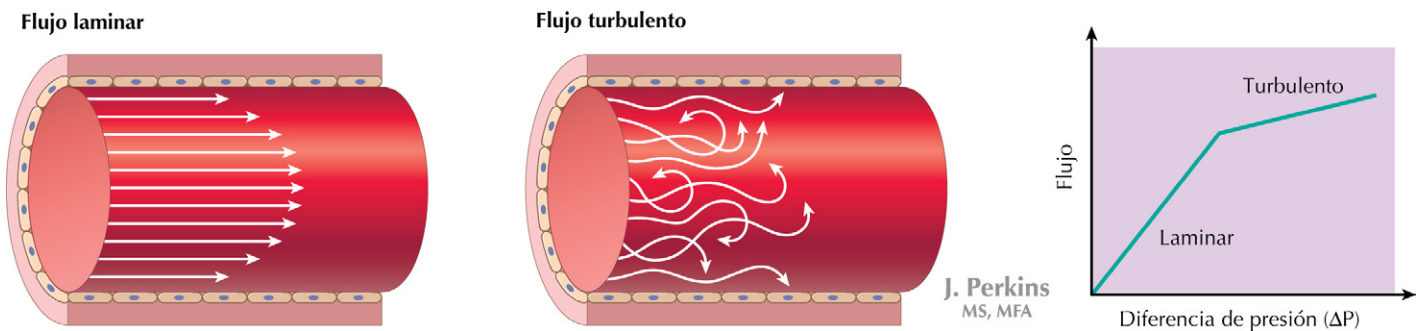


Figura 10-5 Flujo laminar y turbulento. Normalmente se produce un flujo laminar o aerodinámico en la mayor parte del sistema vascular. En situaciones patológicas, como la estenosis (estrechamiento del vaso), las alteraciones valvulares y la baja viscosidad de la sangre (como en la anemia) se producen turbulencias que se asocian a soplos en el corazón o en los grandes vasos, o soplos vasculares que pueden escucharse mediante la auscultación. La turbulencia aumenta el gradiente de presión necesario para producir el flujo.

Las principales relaciones que hay que recordar son las siguientes:

- La resistencia es directamente proporcional a la longitud del tubo.
- La resistencia es directamente proporcional a la viscosidad del líquido.
- La resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo.

El flujo (Q) también está relacionado con la superficie transversal (A) y la velocidad lineal del flujo (V) en esta fórmula:

$$Q = VA$$

En el sistema cardiovascular, el flujo total (gasto cardíaco) es el mismo en cualquier nivel de la circulación, porque se trata de una circulación en serie. Por tanto, basándonos en la relación $Q=VA$ podemos decir que la velocidad del flujo es menor en

los capilares, que tendrán la mayor superficie transversal sumada (600 cm^2) del sistema vascular y será más rápido en la aorta, donde la superficie transversal es solamente de unos 4 cm^2 (fig. 10-4). La velocidad lenta en los capilares favorece el intercambio de sustancias disueltas entre la sangre y los tejidos.

El flujo a través de los vasos normalmente es laminar, con una velocidad mayor en el centro del vaso y menor cerca de la pared vascular (fig. 10-5). Esta dinámica del flujo se debe a las tensiones de cizallamiento que se producen cuando la sangre fluye cerca de la pared del vaso. Por otro lado, el flujo turbulento se caracteriza por patrones irregulares del flujo con espirales, vórtices y remolinos. La enfermedad vascular se asocia a zonas de turbulencia.

El número de Reynolds (R_e) relaciona los factores asociados a la turbulencia:

$$R_e = \frac{VD\partial}{\eta}$$

donde V es la velocidad del flujo, D es el diámetro del tubo, ρ es la densidad del líquido y η es la viscosidad del líquido. Cuando R_e es menor de 2.000, el flujo es normalmente laminar. Los valores por encima de 3.000 dan lugar a turbulencias. En el sistema cardiovascular, la densidad de la sangre es siempre cercana a 1,0 y no es un factor que deba tenerse en cuenta. Los cambios de las demás variables sí son importantes, junto a otra serie de factores. La turbulencia de los vasos sanguíneos se asocia a soplos audibles y se favorece por:

- La velocidad elevada del flujo sanguíneo.
- Un gran diámetro del vaso.
- La baja viscosidad de la sangre (hematocrito bajo).
- Los cambios bruscos en el diámetro del vaso, por ejemplo en los aneurismas (v. «Correlación clínica») o la estenosis (estrechamiento).
- Los puntos de ramificación vascular.

La tensión de la pared (T) es otro parámetro biofísico importante en este sistema que se puede definir como la fuerza necesaria para mantener unida una hipotética rotura de la pared vascular. Se define aplicando la ley de Laplace:

$$T = P_t r$$

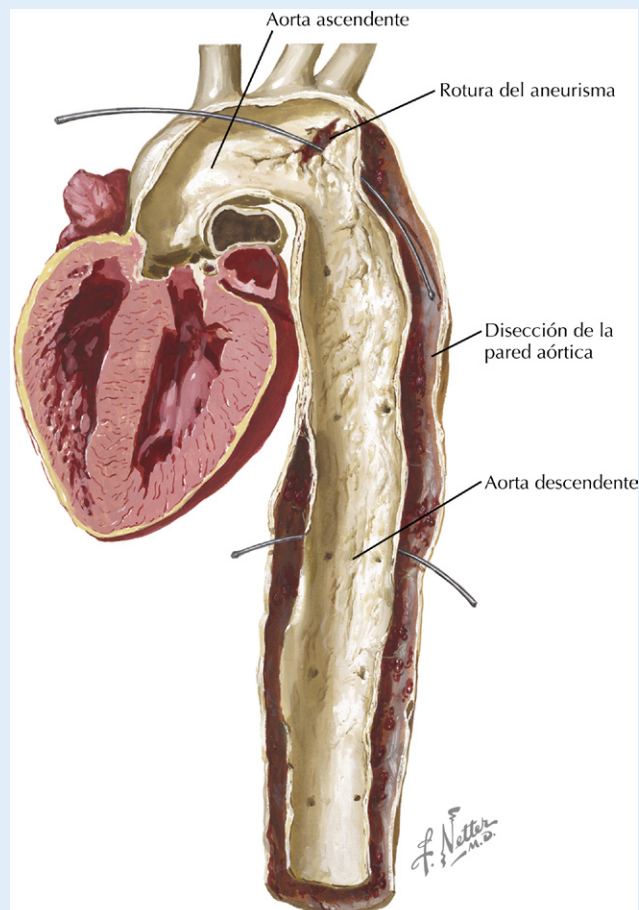
donde P_t es la presión transmural (la diferencia entre la presión interior y exterior del vaso, en otras palabras, el gradiente de presión a través de la pared vascular) y r es el radio del vaso. Los pequeños capilares y vénulas están protegidos de la rotura por su pequeño radio, a pesar del gradiente de presión transmural al que se encuentran sometidos. La tensión de la pared es una consideración importante en las grandes arterias, donde las presiones transmursales son elevadas y los radios son grandes, en especial cuando la pared vascular está alterada (v. «Correlación clínica»).

CORRELACIÓN CLÍNICA

Aneurisma aórtico

Un aneurisma es el aumento de tamaño sacular de la pared de una arteria, debido al debilitamiento de la pared del vaso. Al hacer protrusión, la tensión en la pared se incrementa aún más, por el aumento del radio del vaso y la disminución del grosor de la pared, según la ecuación de Laplace ($T = P_t r$). Los factores de riesgo para desarrollar un aneurisma aórtico son hipertensión, tabaquismo, obesidad, aterosclerosis e hipercolesterolemia. La rotura de un

aneurisma aórtico es una urgencia médica que provoca una hemorragia interna profusa y a menudo mortal. La disección de un aneurisma se define como la aparición de una hemorragia en la propia pared vascular a través de un desgarramiento de la capa interna del vaso (capa íntima-media), una complicación frecuente en los aneurismas aórticos torácicos. Los aneurismas se tratan sustituyendo el segmento aórtico afectado con un injerto sintético o mediante la implantación intravascular de un injerto en la zona del aneurisma.



Rotura y disección de un aneurisma aórtico

CAPÍTULO 11

La bomba cardíaca

Según los principios biofísicos descritos en el capítulo 10, la sangre fluye a través de las circulaciones sistémica y pulmonar gracias a que la energía necesaria para mantener este flujo se consigue con la acción de bombeo del corazón. Al igual que las primeras bombas mecánicas, el corazón funciona siguiendo un ciclo con períodos de llenado (diástole) y períodos de contracción y eyección de la sangre (sístole).

EL CICLO CARDÍACO

El ciclo cardíaco (o diagrama de Wiggers) consiste en un ciclo de sístole y diástole ventricular. En reposo, el ciclo dura 0,86 s si la frecuencia cardíaca es de 70 lpm. Los cambios de presión y volumen en el ventrículo, presión y flujo aórtico, presión en las aurículas, pulso venoso, electrocardiograma y fonocardiograma son interdependientes. Conocer las interrelaciones entre esas variables es un paso clave para entender la complejidad de la hemodinámica (fig. 11-1).

El volumen en el ventrículo izquierdo y las presiones en el corazón izquierdo y en la aorta se muestran en la figura 11-1. Los trazados del ventrículo derecho y la arteria pulmonar tienen una forma similar pero son sustancialmente menores a los determinados en el ventrículo izquierdo y la aorta. En este diagrama del ciclo cardíaco se ven dos breves intervalos conocidos como períodos de **contracción isovolumétrica** y **relajación isovolumétrica**. Durante esos períodos, todas las válvulas del corazón están cerradas. El período de contracción isovolumétrica del corazón izquierdo comienza con el cierre de la válvula mitral (la válvula aórtica ya está cerrada) y termina con la abertura de la válvula aórtica; el período de relajación isovolumétrica comienza con el cierre de la válvula aórtica y termina cuando se abre la válvula mitral.

Hay una ligera asincronía entre el corazón izquierdo y el corazón derecho, en términos de abertura y cierre de las válvulas, aunque las secuencias son las mismas. La secuencia de abertura y cierre de las válvulas durante el ciclo cardíaco es la siguiente:

- **Corazón izquierdo:** cierre mitral, abertura aórtica, cierre aórtico, abertura mitral.

- **Corazón derecho:** cierre tricúspide, abertura pulmonar, cierre pulmonar, abertura tricúspide.
- **Secuencia conjunta:** cierre mitral, cierre tricúspide, abertura pulmonar, abertura aórtica, cierre aórtico, cierre pulmonar, abertura tricúspide, apertura mitral.



Los períodos isovolumétricos del ciclo cardíaco se refieren a los breves intervalos en los que todas las válvulas están cerradas. En el corazón izquierdo, durante la contracción isovolumétrica la presión ventricular es mayor que la presión auricular y, por tanto, la válvula mitral se ha cerrado. La presión ventricular aumenta a medida que el corazón se contrae, pero aún no ha sido sobrepasada por la presión aórtica y, por tanto, la válvula aórtica aún está cerrada. Durante la relajación isovolumétrica, la presión ventricular es menor que la presión aórtica y, por tanto, la válvula aórtica está cerrada. No obstante, la presión ventricular aún no ha caído por debajo de la presión auricular y, por tanto, la válvula mitral aún está cerrada. La secuencia general del ciclo cardíaco en los ventrículos consiste en contracción isovolumétrica, seguida por la eyección, la relajación isovolumétrica, el llenado ventricular, la contracción isovolumétrica, etc.

La asincronía entre las válvulas derechas e izquierdas se debe a las diferencias en el gradiente de presión entre ambos lados de la circulación y el grado de asincronía varía durante el ciclo respiratorio por los efectos de la presión torácica en el llenado y de las presiones en el corazón y en la circulación central.

Presión ventricular

El ciclo cardíaco se inicia con la onda P en el electrocardiograma (ECG). La despolarización de las aurículas da lugar a la contracción auricular y al llenado final de los ventrículos, que es el responsable del ligero incremento de la **presión en el ventrículo izquierdo (PVI)**. Cuando la onda de despolarización alcanza el ventrículo (complejo QRS del ECG) y se inicia la contracción ventricular, la PVI aumenta por encima de la **presión en la aurícula izquierda (PAI)**, provocando el cierre de la válvula mitral y marcando el comienzo de la contracción isovolumétrica. La **presión telediastólica en el ventrículo izquierdo (PTDVI)** normalmente es de 5 mmHg (la PTDVD

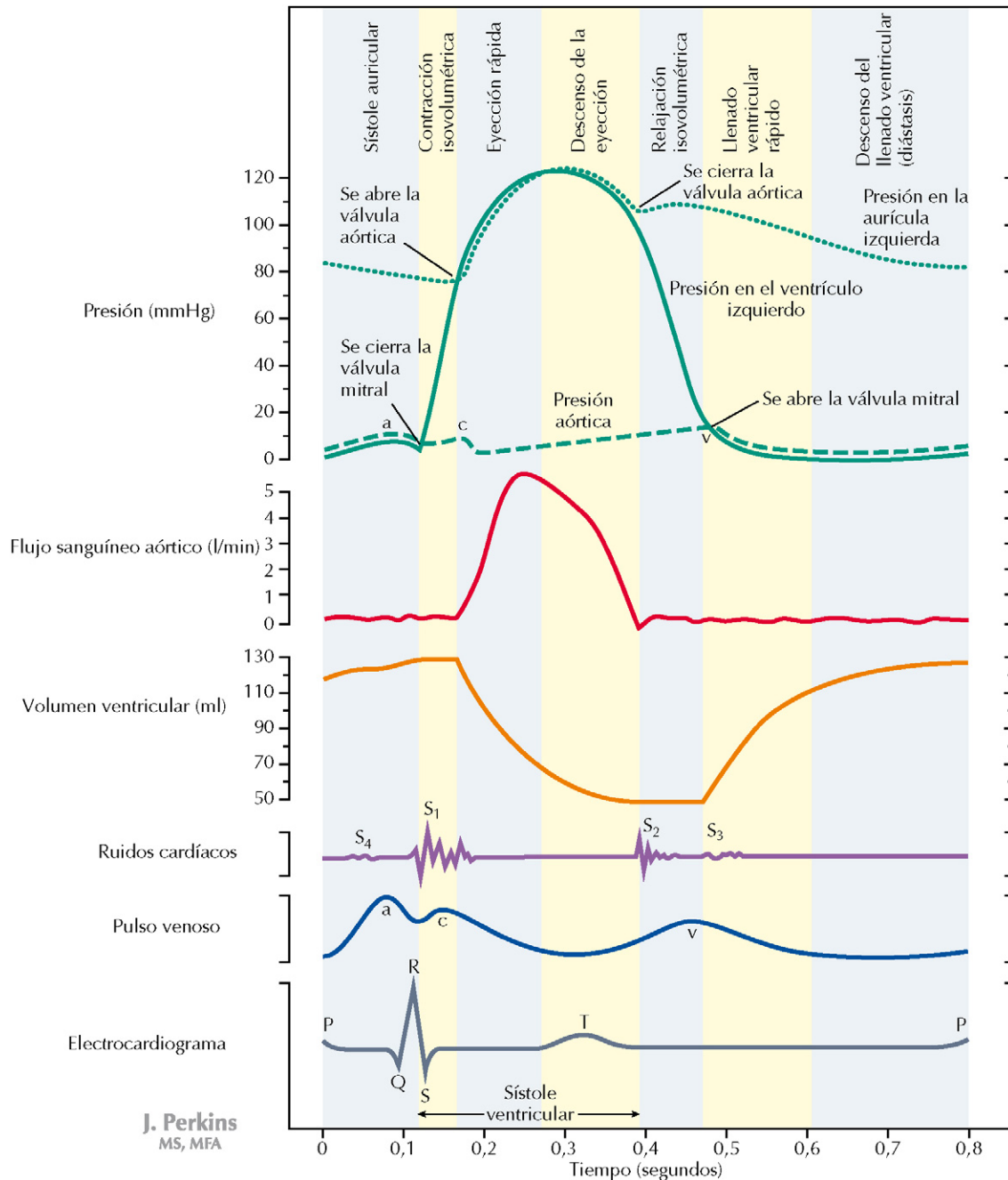


Figura 11-1 El ciclo cardíaco. El ciclo cardíaco (o diagrama de Wiggers) es una representación simultánea de varios parámetros relacionados con el flujo y el volumen sanguíneos, el electrocardiograma y el fonocardiograma a lo largo de un ciclo de sístole y diástole del corazón. La sístole ventricular comienza con un breve período de contracción isovolumétrica durante el cual todas las válvulas cardíacas están cerradas. Después tiene lugar la eyección en la sístole y luego una fase de relajación isovolumétrica cuando las válvulas vuelven a estar cerradas. El llenado cardíaco tiene lugar después de la relajación isovolumétrica. Las relaciones temporales entre las características de esas curvas o trazados son predecibles, debido a sus relaciones funcionales a lo largo del ciclo. Se pueden identificar las ondas a, c y v en las curvas del pulso venoso y de la presión auricular.

es normalmente de 2 mmHg). Desde este momento, la PVI aumenta con rapidez a medida que el ventrículo intenta contraerse contra un volumen fijo. Cuando la PVI aumenta por encima de la presión aórtica, la válvula aórtica se abre, marcando el final de la contracción isovolumétrica y el comienzo de la eyección ventricular. Si la presión en aorta es de

120/80 mmHg, ocurrirá al llegar a los 80 mmHg. La PVI continúa aumentando un breve período, pero alcanza su máximo (aproximadamente a los 120 mmHg, cuando la presión en aorta es de 120/80 mmHg) cuando tiene lugar la eyección y después comienza a descender. La onda T del ECG ocurre en este momento, cuando tiene lugar la repolarización ventricular.

La PVI cae por debajo de la presión en la aorta, pero el cierre de la válvula aórtica no es inmediato, debido al momento asociado a la eyección ventricular en sístole. El cierre de la válvula aórtica marca el final de la eyección y el comienzo de la relajación isovolumétrica. Durante este período, el ventrículo está comenzando a relajarse, pero las válvulas están cerradas, causando un rápido descenso de la PVI. Cuando la PVI cae por debajo de la PAI, la válvula mitral se abre y comienza el llenado ventricular. Durante el resto de la diástole, la PVI se mantiene ligeramente por debajo de la PAI, lo que concuerda con la dirección del flujo sanguíneo durante el llenado ventricular.

Presión aórtica

La curva de **presión aórtica** desciende durante la diástole, cuando la sangre fluye hacia la circulación periférica (v. fig. 11-1). La pendiente ascendente de esta curva comienza (a los 80 mmHg si la presión en aorta es de 120/80 mmHg) con la abertura de la válvula aórtica. La presión aumenta hasta la presión sistólica en la aorta (120 mmHg en este ejemplo) a medida que avanza la eyección, y después comienza a descender. La onda dicrótica, una deflexión de alta frecuencia en la curva de presión de la aorta, aparece cuando se cierra la válvula aórtica. El **flujo aórtico** alcanza su máximo durante la eyección rápida y es menor durante la diástole cuando no se produce la eyección.

Volumen ventricular

La curva del **volumen ventricular izquierdo** muestra el llenado y vaciado del ventrículo (v. fig. 11-1). En el momento en que aparece la onda P, el llenado ventricular es casi completo pero tiene lugar después del llenado final (aproximadamente el 15%) por la contracción auricular. Esta fase del llenado ventricular se conoce como **llenado ventricular activo**. El llenado ventricular termina cuando la válvula mitral se cierra, al alcanzarse el **volumen telediastólico (VTD)** ventricular izquierdo. Evidentemente, el volumen ventricular se mantiene constante durante la contracción isovolumétrica. La eyección rápida de la sangre comienza con la abertura de la válvula aórtica y el volumen ventricular desciende rápidamente. A continuación, se sucede un período de eyección reducida que termina con el cierre de la válvula aórtica. En este punto, se ha alcanzado el **volumen telesistólico (VTS)** ventricular izquierdo y se mantiene constante durante la relajación isovolumétrica. El volumen sistólico es la diferencia entre el VTD y el VTS. El VTD se acerca a los 140 ml y el volumen sistólico normal es de 70 ml, si bien ambos valores son muy variables. La abertura de la válvula mitral inicia un período de **llenado pasivo rápido**, después del cual se produce un período de **llenado pasivo lento** (también conocido como **diástasis**), que es cuando el ventrículo se llena más lentamente debido ahora al reducido gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo.

Presión auricular

La forma de la curva de **presión en la aurícula izquierda** refleja tanto los fenómenos cardíacos como el retorno venoso (el flujo



Los fenómenos que constituyen el ciclo cardíaco se inician cuando se genera un potencial de acción en el nodo sinoauricular (SA), produciéndose la despolarización y la contracción de las aurículas seguida por la contracción de los ventrículos. La diástole se acorta cuando aumenta la frecuencia cardíaca, ya que la onda P (y, por tanto, la contracción auricular y ventricular) aparece antes. En consecuencia, disminuye el tiempo para el llenado ventricular. No obstante, con una frecuencia cardíaca en reposo de 70 lpm queda un período significativo de diástasis (llenado ventricular lento) y, hasta cierto punto, el aumento de la frecuencia cardíaca no limitará el tiempo de llenado pasivo rápido, el período durante el cual tiene lugar la mayor parte del llenado ventricular. Las frecuencias cardíacas muy rápidas dejan poco tiempo para el llenado ventricular e incluso pueden afectar al gasto cardíaco.

de sangre que vuelve hacia la aurícula). Está formada por las ondas a, c y v. Después de aparecer la onda P en el ECG, la contracción auricular produce el primer aumento de la presión auricular, la onda a (v. fig. 11-1). Durante la contracción isovolumétrica se observa otro aumento ascendente en la curva de PAI, la onda c, causada por la protrusión de la válvula mitral de nuevo hacia la aurícula izquierda, cuando el ventrículo intenta contraerse contra un volumen fijo. Durante el período de eyección del ventrículo izquierdo, la PAI aumenta lentamente, mientras que el retorno venoso desde la circulación pulmonar va llenando la aurícula (la válvula mitral se cierra durante este período), produciendo la onda v. Cuando la PVI cae por debajo de la PAI, la válvula mitral se abre y la PAI disminuye cuando la sangre que fluye va entrando en la aurícula izquierda. Durante el resto de la diástole, la PAI se mantiene por encima de la PVI cuando se llena el corazón. Como no hay válvulas entre las venas cava y la aurícula derecha (o la vena pulmonar y la aurícula izquierda), las curvas del **pulso venoso** y de la presión auricular tienen una forma similar.

Fonocardiograma

El **fonocardiograma** es un registro de sonidos que refleja los **ruidos** cardíacos generados durante el ciclo cardíaco (v. fig. 11-1). **S₁**, el primer ruido cardíaco, se genera por el cierre de las válvulas mitral y tricúspide (la válvula mitral se cierra ligeramente antes que la válvula tricúspide). **S₂** se asocia al cierre de las válvulas aórtica y pulmonar. De nuevo, la válvula izquierda se cierra inmediatamente antes que la válvula derecha. Durante la inspiración, el cierre de la válvula pulmonar está claramente retrasado, dando lugar normalmente a un **desdoblamiento fisiológico** audible de **S₂**. Este retraso se debe al aumento del llenado del ventrículo derecho, debido al descenso de la presión intratorácica durante la inspiración. **S₃**, el tercer ruido cardíaco, es normal en niños y se asocia a un llenado ventricular rápido. No se escucha en los adultos normales y puede ser un signo de sobrecarga de volumen, como en la insuficiencia cardíaca congestiva. **S₄**, que se debe al llenado ventricular activo, tampoco es audible en los adultos normales, pero puede estar presente en algunas situaciones patológicas.

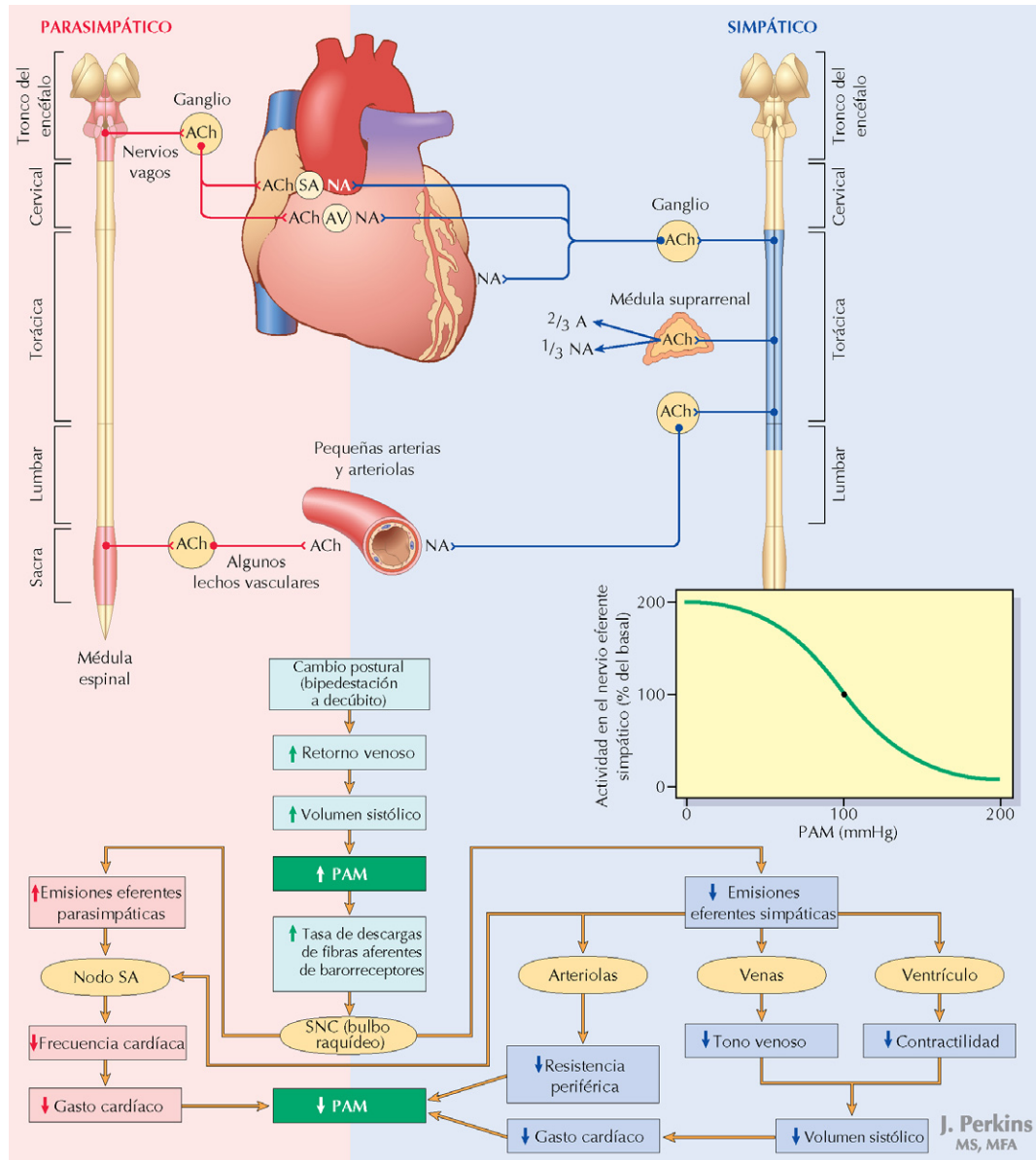


Figura 11-2 Sistema nervioso autónomo y reflejo de barorreceptores arteriales. Los nervios simpáticos y parasimpáticos inervan los nodos SA y AV. El miocardio está inervado por los nervios simpáticos. Los vasos arteriales y venosos de la mayor parte del cuerpo están inervados por nervios simpáticos, mientras que el sistema nervioso parasimpático inerva los vasos de los órganos genitales y el tubo digestivo inferior. La actividad autónoma eferente está regulada por el reflejo de barorreceptores, en respuesta a los cambios de presión arterial detectados por los barorreceptores en el seno carotídeo y arco aórtico. Se representa la respuesta a un cambio postural. A: adrenalina; ACh: acetilcolina; NA: noradrenalina; PAM: presión arterial media.

REGULACIÓN DEL GASTO CARDÍACO

El gasto cardíaco es de 5 l/min de media en el adulto en reposo. La **fórmula del gasto cardíaco** es un concepto fisiológico clave que relaciona el gasto cardíaco (GC) con la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico (VS):

$$GC = FC \times VS$$

En reposo, la FC es aproximadamente de 70 lpm y el VS, de 70 ml, con lo que se obtiene un GC aproximado de 5.000 ml/min (5 l/min), para mantener la presión arterial y el flujo sanguíneo adecuados en reposo. Si hay aumento de la actividad o en situaciones de afectación de la homeostasis como el ejercicio, el GC

debe ajustarse mediante la regulación de la FC y el VS. Muchos de los mecanismos que regulan la FC o el VS afectan a ambos parámetros y además están estrechamente relacionados con los mecanismos implicados en la regulación de la presión arterial.

El **sistema nervioso autónomo (SNA)** tiene un importante papel en la regulación del gasto cardíaco mediante la modulación de la frecuencia del marcapasos del nodo SA, la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular (fig. 11-2). Las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón y los vasos liberan noradrenalina, mientras que los nervios parasimpáticos liberan acetilcolina en el corazón (principalmente en el nodo

SA) y en algunos lechos vasculares (los vasos en la mayoría de las regiones no poseen inervación parasimpática). Además de la liberación directa de catecolaminas por los nervios simpáticos en el corazón y los vasos, las catecolaminas circulantes (predominantemente, adrenalina) liberadas por la glándula suprarrenal contribuyen a la regulación cardiovascular cuando el sistema nervioso simpático está intensamente activado.

Regulación de la frecuencia cardíaca

El **reflejo de barorreceptores** arteriales es un mecanismo clave implicado en la regulación autónoma de la función cardiovascular (v. fig. 11-2). Los barorreceptores son células especializadas de la pared vascular de los senos carotídeos y el cayado aórtico. Los barorreceptores responden a la distensión con el aumento de la presión arterial, aumentando los impulsos aferentes hacia el centro cardiovascular del bulbo raquídeo, donde se regula la actividad del sistema nervioso autónomo. En respuesta al aumento de los estímulos aferentes se reduce la actividad nerviosa simpática y aumenta la actividad parasimpática saliente. Los efectos de esas respuestas autónomas sobre el corazón y los vasos provocan el retorno de la presión arterial a su nivel original. A continuación se comentan algunos aspectos específicos de esta regulación.

Los mecanismos que contribuyen a la **regulación de la frecuencia cardíaca** son los siguientes:

- El sistema nervioso autónomo y los barorreceptores.
- La respuesta refleja de Bainbridge al estiramiento auricular.
- Los efectos de los cambios de presión torácica durante la respiración sobre el retorno venoso.

En condiciones normales, la regulación de la frecuencia cardíaca se regula por el sistema nervioso autónomo y el reflejo de barorreceptores. Los nervios simpáticos liberan noradrenalina en el nodo SA, que actúa en los receptores β_1 aumentando la producción de AMPc y, en último término, aumentando también la actividad del marcapasos y elevando la frecuencia cardíaca. La activación parasimpática reduce la frecuencia cardíaca mediante la liberación del neurotransmisor acetilcolina. Por tanto, el reflejo de barorreceptores reduce la frecuencia del marcapasos en el nodo SA cuando aumenta la presión arterial. La reducción siguiente de la frecuencia cardíaca contribuye al descenso del GC y al retorno de la presión arterial normal (v. fig. 11-2). Por el contrario, el descenso de la presión arterial dará lugar a un menor estiramiento de los barorreceptores, descenso de los impulsos aferentes hacia el centro cardiovascular, mayor actividad simpática y menor actividad parasimpática, elevando la frecuencia cardíaca y devolviendo la presión arterial a su nivel normal.

Otro reflejo que podría regular la frecuencia cardíaca es el **reflejo de Bainbridge**. Cuando aumenta el volumen de la aurícula derecha, los receptores de estiramiento a baja presión (es decir, receptores que responden al estiramiento con la baja presión característica de las aurículas) inician un reflejo neural que aumenta la frecuencia cardíaca a través de los nervios simpáticos. Obsérvese que los barorreceptores arteriales responden al estira-

miento disminuyendo la frecuencia cardíaca, mientras que los barorreceptores auriculares responden al estiramiento aumentando la frecuencia cardíaca. En el primer caso, la respuesta forma parte de un mecanismo que regula la presión arterial y en el segundo, se responde al aumento del volumen sanguíneo. El volumen de sangre se redistribuirá cuando el estiramiento auricular aumente la FC. Además, se activarán otros mecanismos que regulen el volumen y la presión de sangre, como veremos a continuación (v. «Regulación de la presión arterial» en el cap. 12).

La frecuencia cardíaca también varía con el ciclo respiratorio, en particular en lactantes y niños. En la denominada **arritmia sinusal respiratoria**, la frecuencia cardíaca aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. Los barorreceptores de baja presión contenidos en las aurículas se estiran ante el aumento del retorno venoso durante la inspiración, produciendo la variación cíclica de la FC.



El reflejo de Bainbridge y el reflejo de los barorreceptores arteriales producen respuestas opuestas a las de una infusión intravenosa. El reflejo de Bainbridge se observa normalmente cuando se administra una infusión intravenosa rápida a un sujeto que tiene una frecuencia cardíaca baja. En esas circunstancias, el estiramiento de los receptores auriculares produce el incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. Por otro lado, cuando la frecuencia cardíaca es alta al comienzo, por ejemplo, después de una hemorragia, la infusión intravenosa disminuirá la frecuencia cardíaca. En este caso, el aumento del llenado ventricular asociado a la infusión aumenta el gasto cardíaco y, por tanto, aumenta la presión arterial. El aumento de la presión arterial provoca el estiramiento de los barorreceptores arteriales, disminuyendo la actividad del sistema nervioso simpático y potenciando el parasimpático, reduciendo la frecuencia cardíaca.

Regulación del volumen sistólico

La regulación del volumen sistólico depende de varios parámetros:

- **Precarga:** grado de estiramiento de las fibras miocárdicas antes de la contracción. La precarga en el corazón intacto está estrechamente relacionada con el volumen telediastólico ventricular. El aumento de la precarga se asocia al aumento de la fuerza de contracción y, por tanto, al aumento del volumen sistólico.
- **Poscarga:** fuerza contra la cual se contrae el corazón. En el corazón intacto, la poscarga está estrechamente relacionada con la presión arterial o con la presión en el ventrículo izquierdo durante la sístole. El aumento de la poscarga se opone a la eyección del corazón y, por tanto, tenderá a reducir el volumen sistólico.
- **Contractilidad (inotropismo):** capacidad intrínseca del músculo cardíaco para generar la fuerza en una longitud dada de la fibra. En concreto, la contractilidad *no* es sinónimo de fuerza de contracción, porque la fuerza de contracción depende del grado de estiramiento inicial de las fibras musculares (precarga).

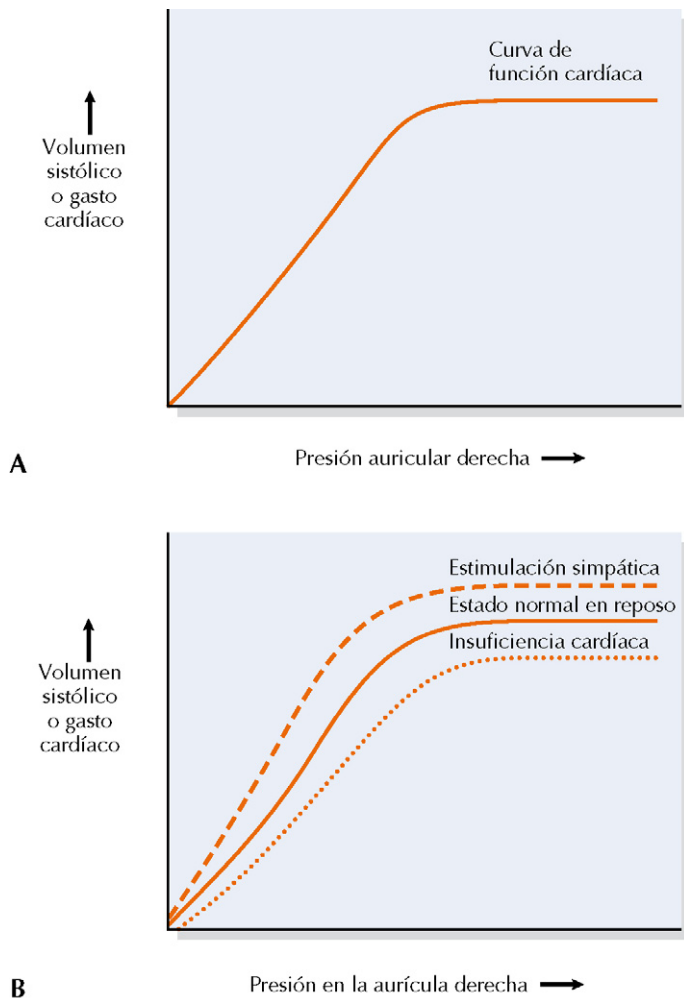


Figura 11-3 Regulación de Frank-Starling. A. El incremento de la precarga en el ventrículo provoca el incremento de volumen sistólico y, por tanto, del gasto cardíaco. B. La estimulación simpática del corazón desplaza esta curva hacia arriba y hacia la izquierda. La insuficiencia cardíaca hace que la pendiente de la curva sea menor. La pendiente de la curva de función cardíaca es una medida de la contractilidad del corazón. En este gráfico, se acepta que la poscarga (presión arterial) se mantiene constante.

Regulación de Frank-Starling

La **regulación de Frank-Starling** recibe este nombre por Otto Frank, quien describió la relación entre la presión generada en el corazón de la rana y el volumen diastólico, y por Earnest Starling, quien demostró en una preparación de corazón-pulmón intacto de perro la relación entre el volumen sistólico y el volumen telediastólico. La **curva de función cardíaca** ilustra esta relación (fig. 11-3A). Cuando la precarga aumenta por incremento de la presión auricular, el volumen sistólico (y por tanto, el gasto cardíaco) también aumenta hasta el nivel óptimo de precarga. Se trata de un mecanismo intrínseco para la regulación del volumen sistólico y no se asocia a cambios en el inotropismo. Las bases moleculares de esta relación implican el estiramiento de sarcómeros. Con una precarga óptima, son mejores las condiciones para la formación posterior de los puentes cruzados y la repetición del ciclo en las fibras.

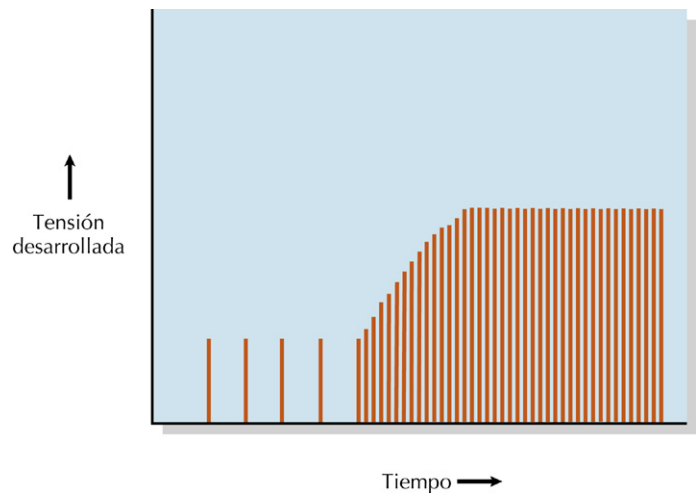


Figura 11-4 Efecto de la frecuencia cardíaca en la fuerza de contracción (efecto treppe o de escalera). Cuando los intervalos entre las contracciones del músculo cardíaco son largos, la tensión desarrollada es baja. Obsérvese el incremento a modo de escalera de la fuerza de contracción cuando aumenta la frecuencia (frecuencia cardíaca). Como este efecto no depende de los cambios de longitud de la fibra en reposo, aumenta la contractilidad (inotropismo).

Regulación simpática del volumen sistólico

El volumen sistólico también está regulado por el **sistema nervioso simpático** (fig. 11-3B). El músculo cardíaco está inervado directamente por los nervios simpáticos, que liberan noradrenalina. La noradrenalina produce, a través de la unión a los receptores β -adrenérgicos (β_1), la elevación del Ca^{2+} libre intracelular, con el aumento de la contractilidad del corazón. Se trata de un verdadero incremento del inotropismo o la contractilidad, ya que es independiente de cualquier cambio de la precarga. La liberación de adrenalina por la médula suprarrenal también puede causar una mayor contractilidad del corazón, si bien la concentración de adrenalina circulante casi nunca alcanza cifras que afecten significativamente a la actividad inotropa. El sistema nervioso parasimpático sólo tiene algunos efectos escasos sobre la contractilidad de los ventrículos en el ser humano. Clínicamente, se usan varios fármacos para favorecer el inotropismo en pacientes con insuficiencia cardíaca, como el digital, la dopamina y la dobutamina. Si bien



La regulación de Frank-Starling es un importante mecanismo para relacionar el gasto cardíaco y el retorno venoso, o el gasto cardíaco izquierdo y derecho. Si la eyección del ventrículo derecho aumenta bruscamente (p. ej., debido a un cambio de postura), el retorno hacia el ventrículo izquierdo se elevará con rapidez. El estiramiento resultante del ventrículo izquierdo causará un incremento de su gasto que coincidirá con el gasto en el lado derecho. Por tanto, la relación de Frank-Starling mantiene el equilibrio entre el gasto derecho y el izquierdo. También es un mecanismo importante para ajustar el volumen sistólico y el gasto cardíaco durante los cambios fisiológicos complejos relacionados con el ejercicio o la disminución de volumen (p. ej., en caso de hemorragia).

la curva básica de la función cardíaca describe simplemente los efectos de la precarga en el gasto cardíaco o el volumen sistólico, la pendiente de esta curva es en realidad una medida del inotropismo. Con la estimulación simpática, la pendiente es más abrupta, indicando el aumento de la contractilidad.

El *efecto treppe*, también conocido como **efecto escalera**, es un mecanismo intrínseco de regulación del volumen sistólico. Cuando las contracciones cardíacas son poco frecuentes se reduce la fuerza de la contracción; a medida que aumenta la frecuencia cardíaca se eleva la fuerza de contracción (fig. 11-4). Como esos cambios son independientes de los cambios de la precarga, reflejan un cambio en la contractilidad. El aumento de la contractilidad con frecuencias cardíacas más altas se asocia a la elevación en las fibras miocárdicas del Ca^{2+} libre intracelular.

Durante la respuesta al descenso de presión arterial mediada por barorreceptores (v. fig. 11-2), hay numerosos mecanismos que contribuyen a modificar el gasto cardíaco. La activación simpática eleva la frecuencia cardíaca, como se ha comentado antes, pero la elevación de la frecuencia cardíaca no es un mecanismo eficaz para elevar el gasto cardíaco, a menos que existan mecanismos para mantener o elevar el volumen sistólico simultáneamente, ya que se reduce el tiempo de llenado del corazón. Al elevar la contractilidad del corazón, la activación simpática mejora también el volumen sistólico y, simultáneamente, la constricción simpática del sistema venoso sistémico eleva la precarga del corazón, permitiendo que la relación de Frank-Starling aumente aún más el volumen sistólico y el gasto cardíaco.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Curvas de fuerza-velocidad

La evaluación de la función cardíaca y, en particular, del inotropismo, es importante tanto clínicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, como experimentalmente. Además del análisis de la **curva de función cardíaca** y su pendiente, el análisis de la **relación fuerza-velocidad** en el músculo cardíaco ilustra los efectos de la precarga y de la alteración de la contractilidad en la función cardíaca (fig. 11-5). Experimentalmente, las curvas de fuerza-velocidad se construyen normalmente midiendo la velocidad de contracción de segmentos aislados del músculo cardíaco frente a varias poscargas. Cuando se traza la velocidad de contracción frente a la poscarga, se demuestra una relación inversa: cuando la fuerza de la contracción es mayor (es decir, cuando el músculo se contrae contra una poscarga más alta), la velocidad de acortamiento se reduce. Las fuerzas de contracción máxima se producen a velocidad cero, es decir, durante una contracción isométrica. Por otro lado, la velocidad es más alta (V_m) con una poscarga cero. Los cambios de la precarga producen una familia de curvas, todas con la misma intersección en el eje (y la misma velocidad de contracción máxima con la poscarga cero). Esas curvas son otra manifestación de la relación de Frank-Starling: la mayor precarga da lugar en general a una mayor fuerza de contracción y, por tanto, a una mayor velocidad de contracción, aunque la V_m no se modifique. La V_m es una

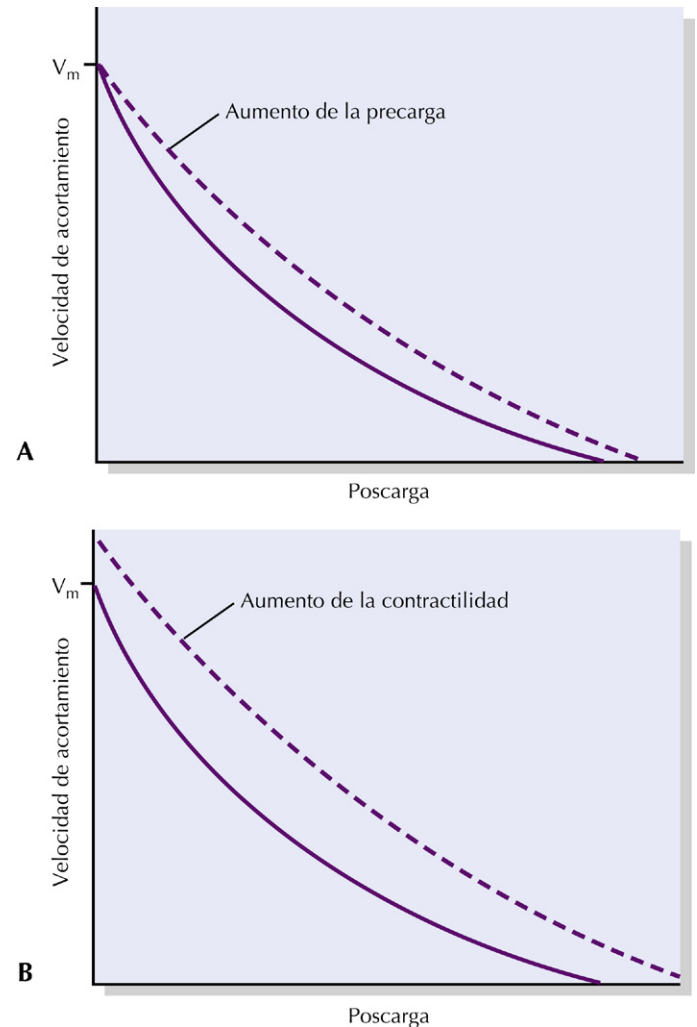


Figura 11-5 Relación fuerza-velocidad en el músculo cardíaco. Las curvas de fuerza-velocidad representan el efecto de la poscarga en la velocidad de contracción del músculo cardíaco. A, Cuando la fuerza de contracción es mayor (es decir, cuando el músculo se contrae frente a una poscarga más alta) se reduce la velocidad de acortamiento. La velocidad es máxima (V_m) cuando la poscarga es cero. El aumento de la precarga desplaza la curva hacia arriba pero la V_m , una medida de la contractilidad, no se modifica. B, Las influencias inotrópicas positivas, como la estimulación simpática, modifican la V_m . La curva fuerza-velocidad se desplaza hacia arriba.

medida del estado contráctil del tejido y representa la velocidad máxima con la que los filamentos de actina y miosina pueden interactuar para producir la contracción. Al contrario de los efectos que tienen estos cambios en la precarga, las influencias inotrópicas positivas como la estimulación simpática cambian la V_m . La curva fuerza-velocidad se desplaza hacia arriba y hacia la derecha, aumentando la fuerza máxima que puede desarrollar el músculo (durante una contracción isométrica, en la intersección en x) y aumentando la V_m (en la intersección en y). El incremento de la V_m indica un efecto inotrópico positivo.

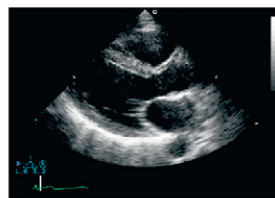
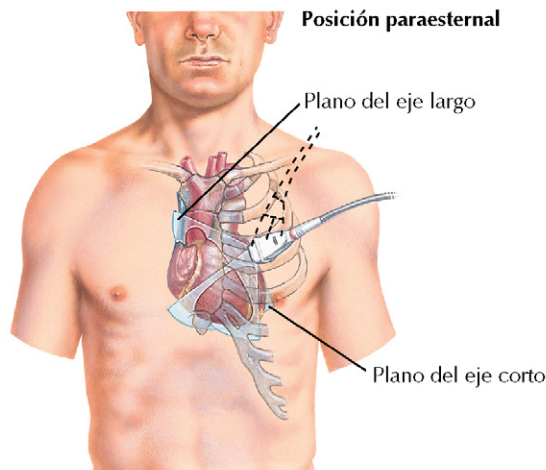
Relación presión-volumen

El diagrama de **presión-volumen ventricular** es una medida continua del volumen ventricular frente a la presión ventricu-

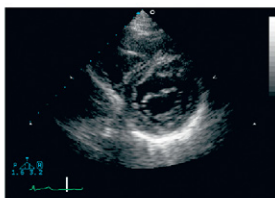
CORRELACIÓN CLÍNICA**Ecocardiografía**

La ecocardiografía es una técnica en la que se transmite un sonido inaudible de alta frecuencia a través de la pared torácica (ecocardiografía transtorácica) o esofágica (ecocardiografía transesofágica) hacia el corazón. Los ecos del ultrasonido, reflejados en las interfases del tejido y el líquido, se registran para producir una imagen gráfica del corazón. En la ecocardiografía estándar, el ecocardiograma resultante es una imagen bidimensional de un

corte del corazón. En la ecocardiografía Doppler, el uso de la ecografía Doppler de onda continua permite evaluar la velocidad del flujo sanguíneo dentro del corazón. Usando esas técnicas, es posible determinar el tamaño y la estructura de las válvulas y cámaras, determinar la fracción de eyección y otros parámetros y detectar la movilidad anormal de la pared, la regurgitación (pérdida de sangre) o la insuficiencia valvular, los crecimientos bacterianos (vegetaciones) en el corazón y otras patologías.

Colocación del transductor en la exploración ecocardiográfica**Posición paraesternal**

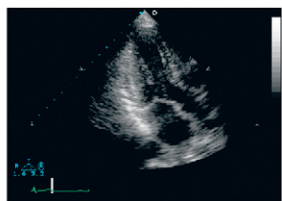
Proyección del eje largo durante la sístole, normal



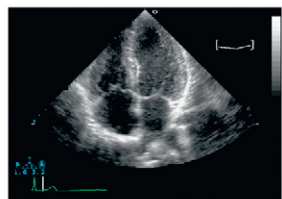
Proyección del eje corto a la altura de la válvula mitral, normal

La posición paraesternal izquierda permite obtener imágenes en el plano de los ejes largo y corto.

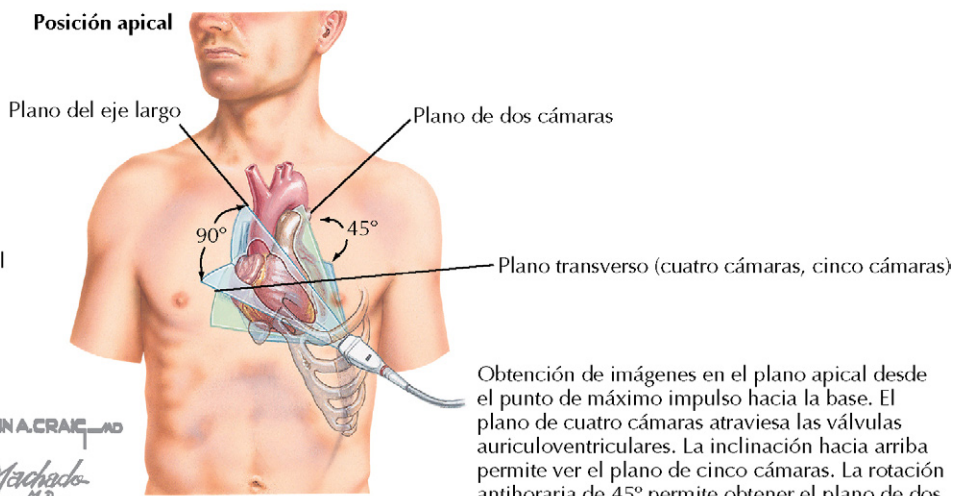
La inclinación del transductor permite obtener varios cortes



Proyección apical en el eje largo, normal



Proyección apical de cuatro cámaras, normal

Posición apical

Obtención de imágenes en el plano apical desde el punto de máximo impulso hacia la base. El plano de cuatro cámaras atraviesa las válvulas auriculoventriculares. La inclinación hacia arriba permite ver el plano de cinco cámaras. La rotación antihoraria de 45° permite obtener el plano de dos cámaras. La rotación de 90° muestra el plano del eje largo

JOHN A. CRAIG, MD
C. Machado, M.D.

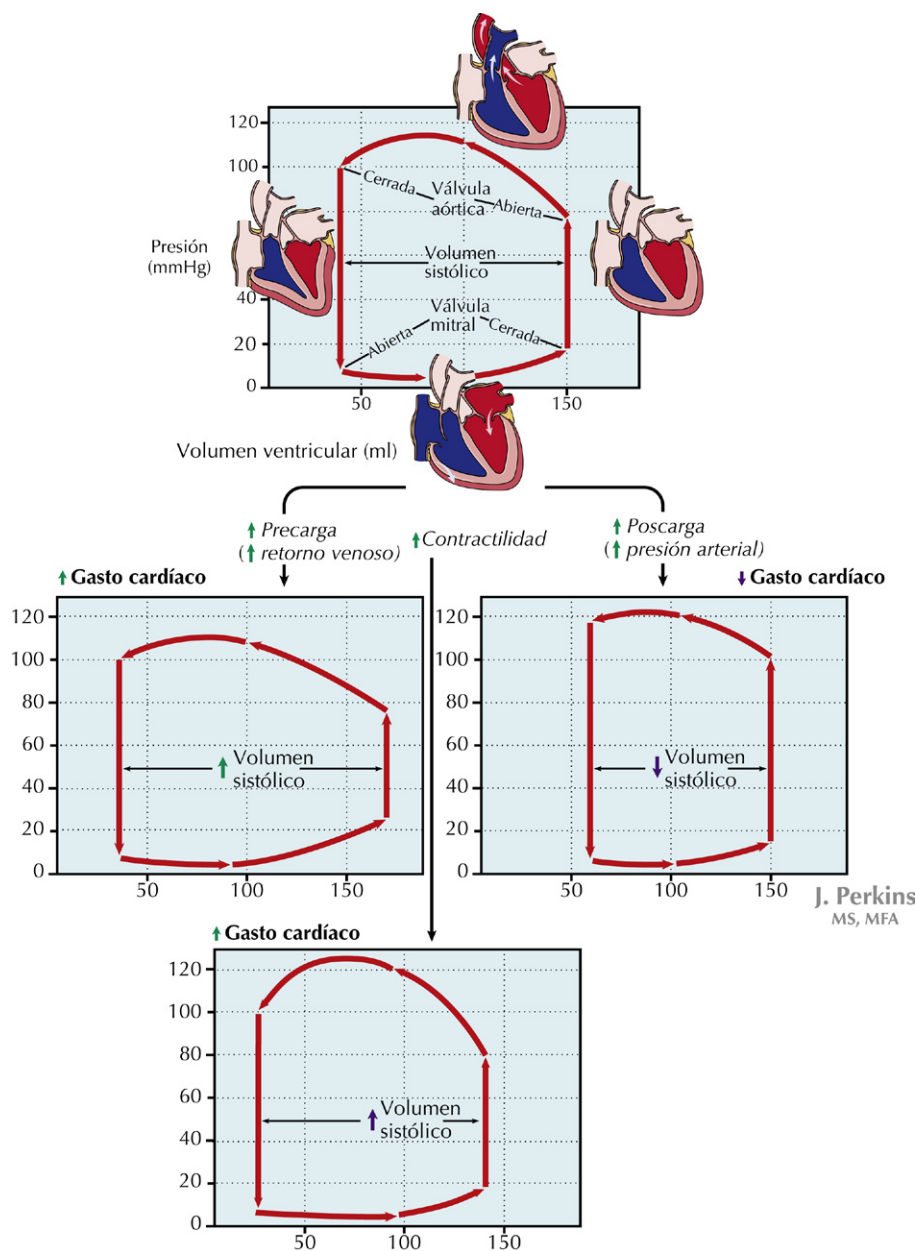


Figura 11-6 Diagrama presión-volumen ventriculares. El trazado continuo del volumen y la presión ventriculares durante el ciclo cardíaco da lugar a un diagrama cerrado. El seguimiento de las *flechas rojas* desde la parte inferior izquierda del gráfico superior muestra cómo, durante la diástole, el llenado del ventrículo ocurre con pocos cambios en la presión. Durante la contracción isovolumétrica, el volumen se mantiene constante pero la presión aumenta con rapidez. Durante la fase de eyección del ciclo, el volumen desciende mientras que la presión se mantiene alta. Durante la relajación isovolumétrica, el volumen se mantiene constante y la presión desciende con rapidez, hasta el punto en que se inició el diagrama. Los cambios de la precarga, la poscarga y la contractilidad afectan al volumen sistólico, como puede apreciarse.

lar durante el ciclo cardíaco (fig. 11-6). Durante el período de contracción isovolumétrica el volumen es constante, pero la presión aumenta con rapidez. Durante el período de eyección del ciclo, el volumen cae mientras la presión se mantiene alta. Posteriormente, durante la relajación isovolumétrica, el volumen es constante y la presión cae con rapidez. Este ciclo se repite una y otra vez, con cada latido. La forma y el área dentro de este bucle se afectan por los cambios de la precarga, la poscarga y la contractilidad.

Fracción de eyección

Una medida simple y útil que permite evaluar la función miocárdica es la **fracción de eyección**. La fracción de eyección es la relación entre el volumen sistólico y el volumen telediastólico. En una persona sana en reposo, el resultado sería mayor del 50%. La fracción de eyección aumentará si se administra un fármaco inotrope positivo y disminuirá en la isquemia miocárdica o en la insuficiencia cardíaca. La fracción de eyección se puede estimar con un procedimiento no invasivo mediante la ecocardiografía.

FUNCIÓN VASCULAR Y GASTO CARDÍACO

La regulación del gasto cardíaco depende no sólo del ajuste de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico, sino también de la regulación de la función de las venas y del retorno venoso. El retorno venoso se define como el flujo que vuelve hacia un lado del corazón. Por tanto, como el gasto cardíaco se define como el flujo desde un ventrículo, el valor normal del retorno venoso será idéntico al gasto cardíaco cuando se obtiene la media a lo largo del tiempo. Si el gasto cardíaco es de 5 l/min, el retorno venoso también será de 5 l/min. La concordancia entre el gasto cardíaco y el retorno venoso es un aspecto importante de la función cardiovascular.

Al igual que el gasto cardíaco se ve afectado por varios factores, también el retorno venoso se ve afectado por distintos factores. El flujo desde los capilares hacia la aurícula derecha se produce debido a un pequeño gradiente de presión. Como este gradiente de presión es pequeño, el retorno venoso se modifica por factores que a menudo, son diferentes de los que modifican al sistema arterial.



El gasto cardíaco y el retorno venoso se pueden definir como los dos lados de la misma moneda, siendo el gasto cardíaco el flujo desde un lado del corazón y el retorno venoso, el flujo que vuelve hacia el otro lado del mismo corazón. Medidos a lo largo del tiempo, el gasto cardíaco y el retorno venoso deben ser iguales, ya que el gasto cardíaco depende completamente del retorno venoso hacia el corazón (retorno venoso). Un cambio en uno de esos parámetros producirá un cambio equivalente en el otro.

Distensibilidad venosa y efectos gravitatorios

Un importante factor que afecta a las venas es la **distensibilidad** (el cambio de volumen asociado al cambio de presión). La distensibilidad de las venas es aproximadamente 20 veces mayor que la de las arterias. Por tanto, cuando una persona se levanta desde la posición de decúbito, la sangre se acumula en las extremidades inferiores a medida que las venas se distienden debido a la presión hidrostática dependiente de la columna de sangre entre las extremidades y la aurícula derecha. El gasto cardíaco se reduce transitoriamente con la posición erguida, a medida que se produce esta acumulación. Para prevenir la **hipotensión ortostática** (descenso de la presión arterial al ponerse de pie) y para restaurar el retorno venoso en esas condiciones, el mecanismo compensador más importante es el **reflejo de los barorreceptores** (v. fig. 11-2). El aumento de las eferencias simpáticas da lugar no solamente a la constricción de las arterias y al aumento de la velocidad y la fuerza de la contracción del corazón, sino también a la contracción de las venas, reduciéndose los efectos de acumulación de la gravedad. De hecho, las venas actúan como un reservorio de sangre, que puede movilizarse por la activación del sistema nervioso simpático y por la constricción venosa para incrementar el retorno venoso y, por tanto, el gasto cardíaco. Se trata de un mecanismo importante que mantiene el gasto cardíaco también durante las reducciones

de volumen. El movimiento del músculo esquelético también es importante para prevenir la hipotensión ortostática. Por ejemplo, al caminar el movimiento de los músculos de las piernas comprime las venas y aumenta el retorno venoso, ya que las venas periféricas del sistema venoso central contienen válvulas unidireccionales que evitan el flujo retrógrado de la sangre.

Efecto de la respiración

Otro factor que afecta al retorno venoso es el **efecto de la respiración**. Durante la inspiración se crea una presión negativa en el tórax a medida que la caja torácica se expande y el diafragma se desplaza hacia abajo. Simultáneamente, la presión de la cavidad abdominal aumenta debido, precisamente, al movimiento descendente del diafragma, por tanto, las venas de ese territorio están sujetas a una presión positiva que aumenta el retorno venoso hacia la presión negativa del tórax. Durante la espiración, el gradiente se reduce. Cuando aumenta la profundidad y la frecuencia de la respiración, por ejemplo durante el ejercicio, tiene lugar un incremento pulsátil del retorno venoso.

Función cardíaca y curvas de función vascular

Las interacciones entre la función vascular y la función cardíaca se pueden demostrar comparando simultáneamente dos relaciones: la **curva de función cardíaca** (que acabamos de comentar) y la **curva de función vascular** (fig. 11-7). La curva de función cardíaca ilustra la relación de Starling, en la que la presión auricular derecha es la variable independiente y el gasto cardíaco es la variable dependiente. El aumento de la presión auricular derecha (precarga) aumenta el gasto cardíaco. La curva de función vascular, tal y como se presenta, es una gráfica poco convencional, en la que la variable independiente (gasto cardíaco) se traza en el eje *y* y la variable dependiente (presión auricular derecha) se traza en el eje *x*. Se trata de una relación inversa: el aumento del gasto cardíaco reduce la presión auricular derecha (o precarga). En otras palabras, un mayor gasto cardíaco provocará la redistribución del volumen sanguíneo, con reducción de la precarga. Obsérvese que la intersección del eje *x* de la curva de función vascular es la **presión circulatoria media**. Ésta es la presión en el sistema cuando el gasto cardíaco es cero y depende del volumen sanguíneo y de la distensibilidad del sistema vascular en su conjunto. Por tanto, la presión se equilibra a través de todo el sistema cardiovascular si se detiene el corazón. Es necesario mantener una presión circulatoria media positiva para que el corazón bombee la sangre eficazmente.



La presión circulatoria media es la presión residual que existiría en el sistema cardiovascular (después del equilibrio) si el corazón se detuviera bruscamente y el tono vascular se mantuviera constante en todo el sistema. El valor normal de la presión circulatoria media es de 7 mmHg y es función del tono vascular (en particular, del tono venoso) y del volumen de sangre. Sin una presión circulatoria media positiva no sería posible la circulación eficaz de la sangre, ya que la precarga se vería afectada con un gasto cardíaco incluso muy bajo.

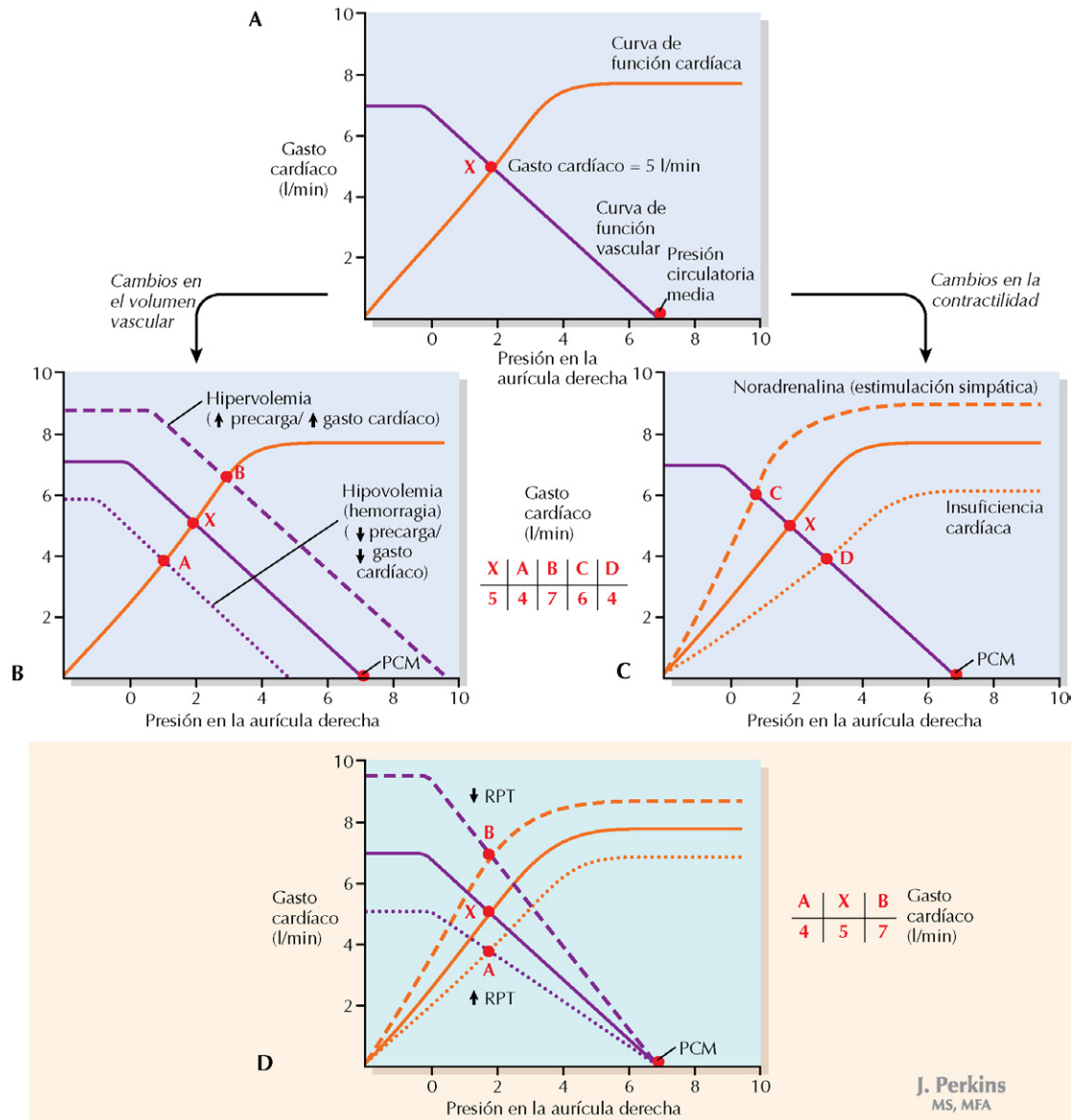


Figura 11-7 Curvas de función cardíaca y función vascular. A. En la curva de función cardíaca se observa que la presión en la aurícula derecha es la variable independiente y que el gasto cardíaco es la variable dependiente. El aumento de la presión en la aurícula derecha provoca el aumento del gasto cardíaco, como se predice por la relación de Frank-Starling. En la curva de función vascular, la variable independiente es el gasto cardíaco, trazado de forma poco convencional en el eje y, y la variable dependiente es la presión en la aurícula derecha. Se trata de una relación inversa en este caso, ya que el aumento del gasto cardíaco produce el descenso de la presión en la aurícula derecha. La intersección en x de la curva de función vascular representa la presión circulatoria media (PCM), la presión en todo el sistema cuando el gasto cardíaco es cero. Las dos curvas se cortan en el punto X, que representa el gasto cardíaco en reposo y la presión en la aurícula derecha. Se trata del estado de equilibrio en reposo normal para la función cardiovascular. Cuando una de las curvas está desplazada, por ejemplo por una modificación de (B) el volumen sanguíneo, (C) la contractilidad o (D) la resistencia periférica total (RPT), se alcanza un nuevo estado de equilibrio.

Integración de las curvas de función cardíaca y vascular

Cuando se trazan las curvas de función cardíaca y de función vascular en la misma gráfica, las dos curvas se cortan en un punto, el gasto cardíaco en reposo y la presión auricular derecha (normalmente, en torno a 5 l/min y 2 mmHg); en otras palabras, éste es el estadio o punto de equilibrio de la

función cardiovascular normal en reposo. Cuando se altera una de las curvas, se alcanza un nuevo punto de equilibrio. Por ejemplo, un incremento del volumen sanguíneo (hipervolemia) desplazará la curva de función vascular hacia arriba y hacia la derecha (fig. 11-7B). En el nuevo punto de equilibrio de las dos curvas (punto B), el gasto cardíaco aumenta debido a la precarga más alta. La constricción venosa tendrá el mismo

efecto que el aumento del volumen. Por otro lado, la hipovolemia desplazará la curva de función vascular hacia la izquierda y hacia abajo y el nuevo punto de equilibrio A representa un gasto cardíaco más bajo en reposo. El mecanismo cardíaco que provoca esos cambios en el gasto cardíaco con los cambios en la curva de función vascular es la relación de Frank-Starling.

De igual modo, los cambios de la curva de función cardíaca también producen nuevos puntos de equilibrio entre las dos curvas (fig. 11-7C). El incremento de la contractilidad, por ejemplo por la estimulación simpática del corazón, aumentará la pendiente de la curva de función cardíaca, con un gasto cardíaco más alto en la situación del nuevo equilibrio. La insuficiencia cardíaca se asocia a una pendiente menor en la curva de función cardíaca y, en consecuencia, el gasto cardíaco se reduce.

Los cambios de la resistencia periférica total (RPT) afectan a la función vascular y a las curvas de función cardíaca (fig. 11-7D). En este análisis, se acepta que se puede alterar la resistencia arterial (específicamente, la resistencia de las pequeñas arterias y arteriolas), mientras que el tono venoso no se modifica. Por tanto, si la RPT disminuye, la curva de función vascular gira hacia arriba y hacia la derecha, porque la presión venosa y la presión auricular derecha aumentarán como consecuencia de la menor resistencia arterial. Obsérvese que la presión circulatoria media no se modifica, porque la distensibilidad total del sistema vascular no se ve afectada de forma significativa. La curva de función cardíaca se desplaza hacia arriba, a medida

que el volumen sistólico sale del corazón frente a una presión arterial más baja (reducción de la poscarga) por el descenso de la RPT. Por tanto, el punto de equilibrio del sistema se desplaza desde el punto X al punto B, en el que el gasto cardíaco está elevado en relación al estado de equilibrio original. Se producen cambios opuestos cuando la RPT está elevada. La curva de la función vascular gira hacia abajo y hacia la izquierda y la curva de la función cardíaca se desplaza hacia abajo, debido a los efectos del aumento de la poscarga. El equilibrio se desplaza desde el punto X hasta el punto A, en el que el gasto cardíaco se reduce desde el estado de equilibrio original.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Presión venosa en la insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca derecha la contractilidad del ventrículo derecho está a menudo reducida por un infarto de miocardio. En consecuencia, el gasto cardíaco se reducirá y la presión venosa se elevará. Estos datos pueden ser importantes para el diagnóstico. Si un sujeto normal está acostado en la cama con la parte superior del cuerpo elevada hasta 30-60 grados con una almohada, la vena yugular externa se colapsa normalmente inmediatamente por encima del nivel de la clavícula. La altura de la columna de la vena yugular externa es una medida de la presión venosa central o de la presión auricular derecha. Si el paciente tiene insuficiencia cardíaca y la presión venosa central está elevada, la vena se distenderá significativamente por encima de la clavícula.

CAPÍTULO 12

Circulación periférica

La circulación periférica está formada por las arterias, las venas y la microcirculación. Las estructuras de las arterias y venas comprenden tres capas de tejidos (fig. 12-1):

- **Túnica íntima:** esta capa más interior está formada por una única capa de células endoteliales que forma el recubrimiento interno del vaso. Esas células se apoyan en una membrana basal que separa la túnica íntima de la túnica media.
- **Túnica media:** la túnica media consiste principalmente en músculo liso y es la porción contráctil de la pared vascular.
- **Túnica adventicia:** la túnica adventicia consiste principalmente en tejido conjuntivo.

Existe una gran variación entre los grosores absolutos y relativos de las túnicas media y adventicia entre las arterias y las venas, y también entre los pequeños y grandes vasos. También se observan diferencias en los tipos de tejido conjuntivo y los componentes celulares de esas capas en los tipos de vasos observados. Por ejemplo, las paredes de los grandes vasos arteriales son ricas en tejido elástico, y estos vasos poseen una adventicia relativamente gruesa comparada con las arterias más pequeñas. Por otro lado, las arterias más pequeñas tienen una túnica media muscular relativamente más dominante. A diferencia de los demás vasos, los capilares no poseen túnicas media ni adventicia y sus paredes vasculares consisten simplemente en células endoteliales y membrana basal.

MICROCIRCULACIÓN Y LINFÁTICOS

La microcirculación está compuesta por vasos menores de 100 μm de diámetro e incluye arteriolas, metaarteriolas, capilares y vénulas (fig. 12-2). Las arteriolas musculares pueden dar paso directamente a capilares o a metaarteriolas, que estructuralmente se sitúan entre los capilares y las arteriolas. Los esfínteres precapilares son bandas de músculo liso que se encuentran en el punto en que la sangre entra en los capilares. La constricción y relajación de las arterias más pequeñas, arteriolas y esfínteres precapilares regula el flujo que entra en los lechos capilares (v. «Regulación del flujo sanguíneo»).

La pared de los capilares es fina y está formada por una capa única de células endoteliales y la membrana basal asociada. Esta estructura sencilla está muy adaptada a la difusión de gases, nutrientes y desechos entre la sangre y el líquido intersticial de los tejidos,



Las diferencias histológicas entre los distintos tipos de vasos reflejan sus funciones. La pared fina de los capilares, que consiste solamente en una túnica íntima, permite el intercambio de nutrientes, desechos y gases disueltos entre la sangre y los tejidos. Hablando en términos relativos, la túnica media muscular está más desarrollada en las pequeñas arterias y arteriolas que en las grandes arterias o en las venas, lo que refleja su función en la regulación del flujo sanguíneo. Las arterias de mayor tamaño tienen una adventicia gruesa con un tejido elástico importante, lo que concuerda con su función de «vasos de distribución», mientras que las venas cuentan con una adventicia más distensible. La túnica media de las venas contiene músculo liso organizado tanto circular como longitudinalmente, reflejando la función de las venas como «vasos de capacitancia». De igual modo, el tejido elástico de la adventicia de las venas es menos destacable que en las arterias.

difusión que tiene lugar únicamente en los capilares. El intercambio de líquido entre el espacio vascular y el espacio intersticial también se produce a través de la pared capilar por difusión simple (v. fig. 2-1). La presión de filtración neta para la difusión del líquido hacia el exterior de los capilares se rige por la ecuación de Starling. La presión hidrostática del capilar en el extremo arteriolar es aproximadamente de 30 mmHg y desciende hasta aproximadamente 10 mmHg en el extremo venoso del capilar. La presión hidrostática intersticial es uniforme dentro de cada región. La presión oncótica plasmática es alta en plasma y sustancialmente menor en el espacio intersticial, motivo por el cual normalmente se produce filtración neta del líquido hacia el exterior del capilar en el extremo arteriolar. En el extremo venoso del capilar, donde la presión hidrostática capilar es menor, normalmente tiene lugar la reabsorción neta del fluido hacia el capilar.



El edema es la tumefacción asociada al aumento del líquido intersticial en un tejido o cavidad corporal. La cantidad de líquido del espacio intersticial depende de la velocidad con que se produce ese líquido y de la velocidad con que se elimina. Cuando la presión hidrostática capilar es alta, la presión oncótica capilar es baja o hay fuga de proteínas desde el espacio vascular (elevando la presión oncótica intersticial) se acumula un exceso de líquido en el espacio intersticial, que normalmente se elimina por el sistema linfático. El edema puede presentarse por el bloqueo del sistema linfático o el flujo excesivo de líquido desde el espacio vascular.

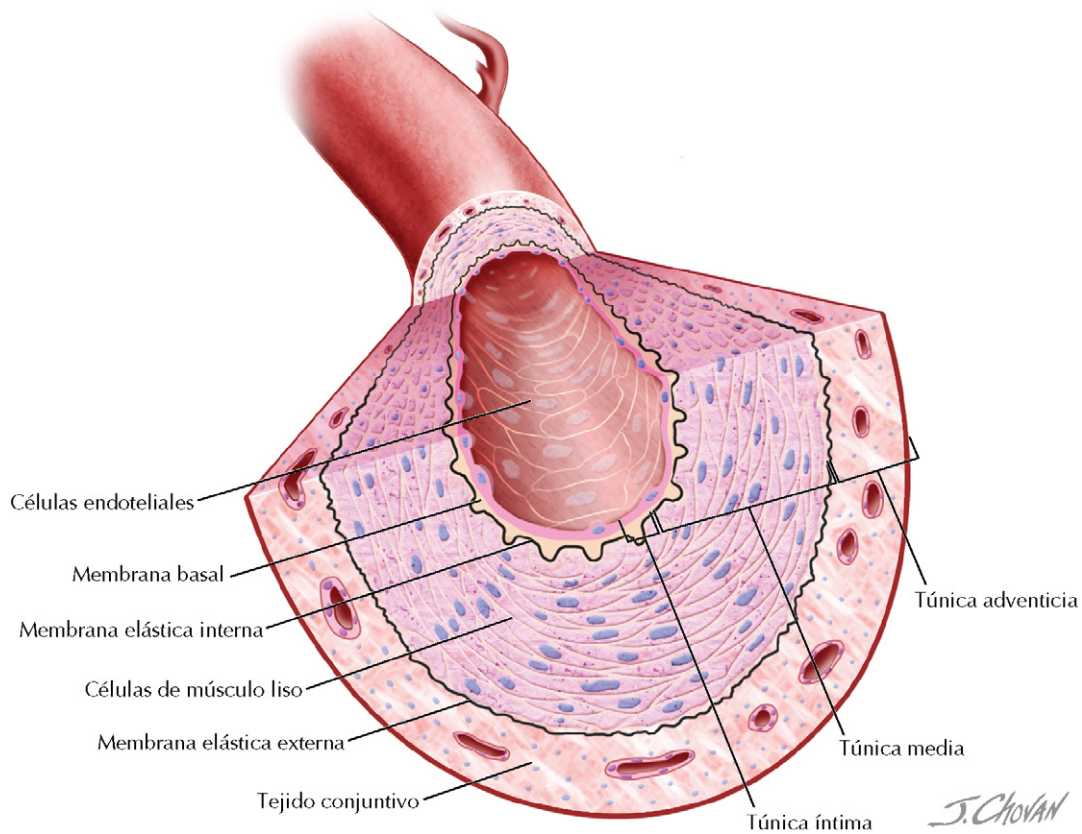


Figura 12-1 La pared vascular. Las paredes vasculares de las arterias y venas poseen tres capas de tejidos, con un grosor relativo de las túnicas media y adventicia que varía entre los distintos tipos de vasos. La pared capilar consiste solamente en la túnica íntima de las células endoteliales y la membrana basal. El vaso que se presenta es una gran arteria, con una túnica media de músculo liso prominente. Las paredes de las grandes arterias y venas poseen su propia irrigación vascular (*vasa vasorum*). La capa media de las arterias está unida por una membrana elástica interna y una membrana elástica externa.

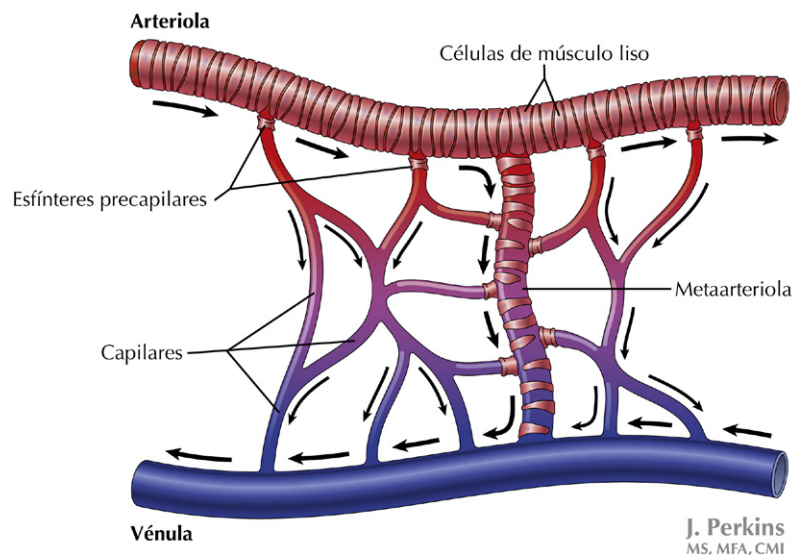


Figura 12-2 Componentes de la microcirculación. Las arteriolas, las metaarteriolas, los capilares y las vénulas constituyen la microcirculación. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo, que está regulado por la constricción y dilatación del músculo liso de las arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares. Los nervios simpáticos se extienden hacia las arteriolas, metaarteriolas y vénulas en la microcirculación.

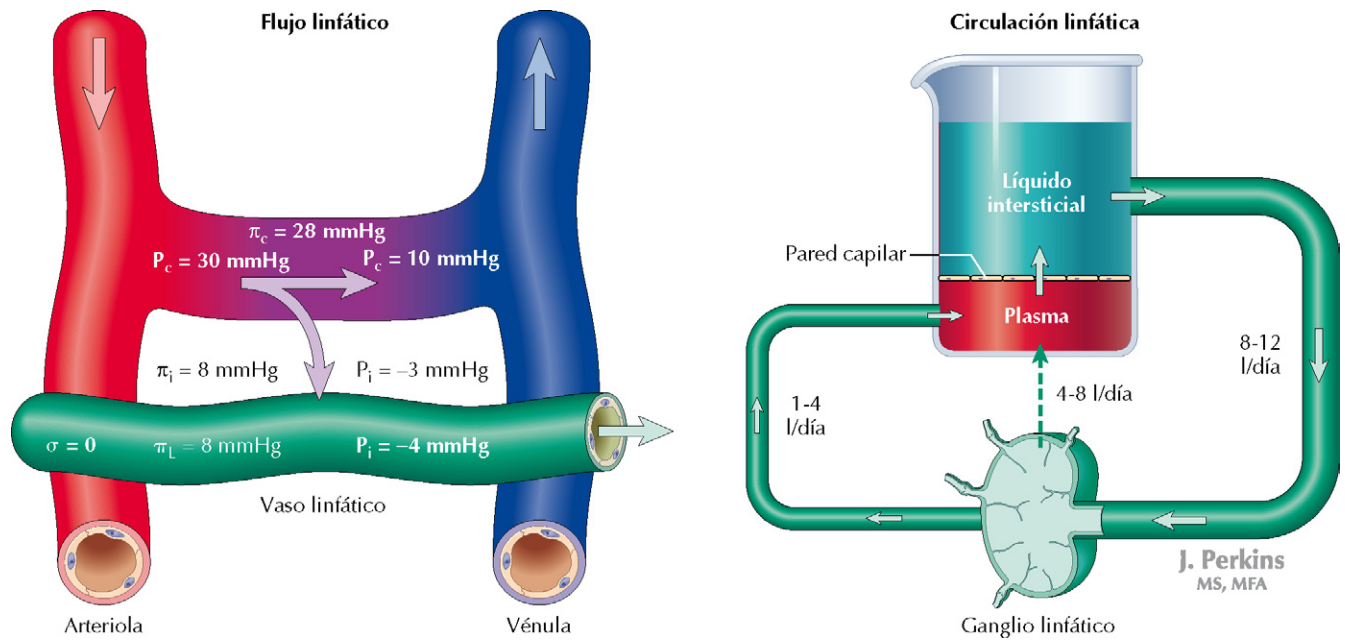


Figura 12-3 La circulación linfática. La difusión del líquido desde el espacio vascular hacia el espacio intersticial se rige por la ecuación de Starling (v. cap. 1). El exceso de líquido en el espacio intersticial es transportado por el sistema linfático de vuelta a la circulación venosa central. El movimiento de líquido desde el intersticio hacia el sistema linfático depende únicamente del gradiente de presión hidrostática, ya que no hay ningún gradiente de presión oncótica (las proteínas fluyen libremente a través de la pared del vaso linfático). ($P_c = HP_c$, presión hidrostática capilar).

El exceso de líquido intersticial se devuelve a la circulación a través del sistema linfático (fig. 12-3). El movimiento de líquido desde el intersticio hacia los capilares depende del gradiente de presión hidrostática entre el espacio intersticial y la linfa, ya que no existe un gradiente de presión oncótica importante (el coeficiente de reflexión de las proteínas de los capilares linfáticos es cero) y existen válvulas unidireccionales a través de las cuales fluyen el líquido y las proteínas hacia los vasos linfáticos. La linfa fluye hacia los vasos linfáticos de mayor tamaño y vuelve hacia la circulación venosa central a través del conducto torácico.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO

El flujo a través de un tejido específico se puede alterar modificando la presión de perfusión o modificando la resistencia de los vasos arteriales que perfunden el tejido. Evidentemente, cuando se alteran las necesidades del flujo sanguíneo de un tejido en concreto, entre los mecanismos más eficaces para el ajuste del flujo sanguíneo se incluirá el cambio de la resistencia regional. Por otro lado, cuando varían las necesidades metabólicas sistémicas, por ejemplo durante el ejercicio, la regulación del flujo se consigue a través de cambios de la hemodinámica sistémica (presión arterial y gasto cardíaco) y de las resistencias regionales, con los consiguientes cambios de flujo generales (gasto cardíaco) y de la distribución del flujo en los distintos tejidos.

En el aspecto hístico, hay factores tanto intrínsecos como extrínsecos que pueden influir en el tono del músculo liso en los vasos de resistencia (arteriolas, esfínteres precapilares y pequeñas arterias) en respuesta a los acontecimientos locales y

sistémicos. Tanto el músculo liso como las células endoteliales participan en esta regulación. Los aspectos básicos de la estructura y función del músculo liso se comentan en la sección 2.

Regulación del tono vascular por las células endoteliales

La función del endotelio en la regulación de la contracción y relajación del músculo liso es un descubrimiento relativamente reciente. El endotelio participa en esta regulación a través de los siguientes procesos (fig. 12-4):

- Liberación de vasodilatadores como óxido nítrico y prostaciclina.
- Liberación de endotelinas vasoconstrictoras.
- Conversión de la angiotensina I en angiotensina II.

En la función endotelial es especialmente importante la regulación vascular a través de la producción de **óxido nítrico (NO)**. Cuando las células endoteliales se exponen a **vasodilatadores dependientes del endotelio** como la acetilcolina, la histamina y la bradiquinina, se activa la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), con la consiguiente producción del vasodilatador NO a partir del aminoácido arginina. El NO es de corta duración pero potente:



El óxido nítrico se difunde hacia las células adyacentes de músculo liso y actúa en la guanilil ciclase del músculo liso, elevando el GMPc que, a su vez, reduce el Ca^{2+} libre intracelular produciendo la relajación del músculo liso y, por tanto,

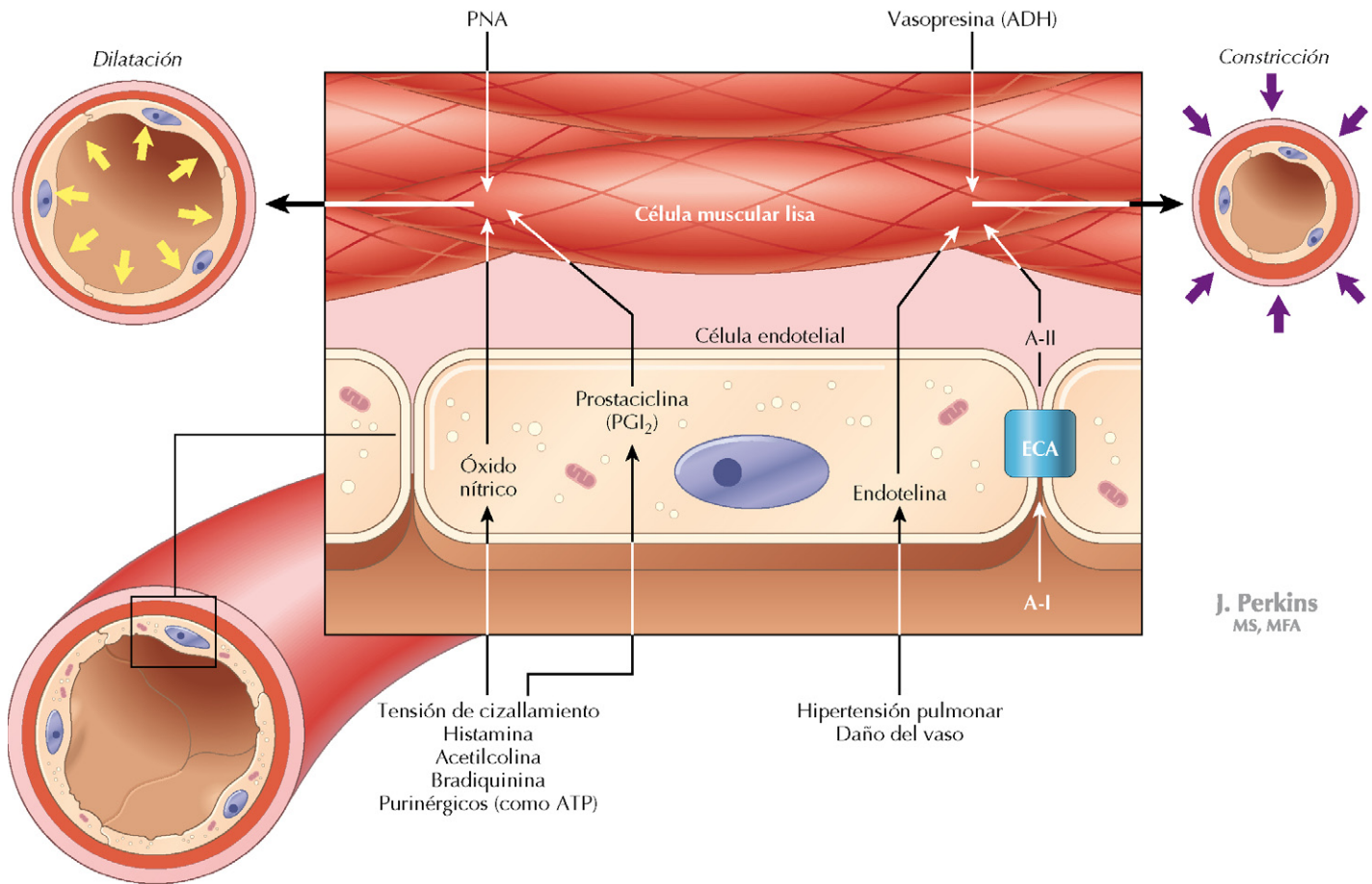


Figura 12-4 Control del tono arteriolar. La mayor resistencia al flujo tiene lugar en las pequeñas arterias y arteriolas. El estado de constricción o relajación de esos vasos está regulado en parte por el sistema nervioso simpático y la liberación de noradrenalina. Las hormonas circulantes, incluida la vasopresina (ADH) y la angiotensina II (A-II), pueden contribuir a la constricción a través de sus acciones en el músculo liso vascular; el péptido natriurético auricular (PNA) tiene efectos dilatadores del músculo liso. El endotelio tiene una importante función en la regulación del tono vascular a través de la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) en respuesta a numerosos factores, incluidas las fuerzas de cizallamiento, la acetilcolina y la bradiquinina. La endotelina es un vasoconstrictor potente derivado del endotelio que es importante en algunos estados patológicos. En la superficie de la célula endotelial también se encuentra la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que da lugar a la angiotensina II mediante el corte de la angiotensina I circulante (A-I, un precursor inactivo).

la vasodilatación. Este mecanismo es particularmente importante en las respuestas vasculares ante estímulos inflamatorios y también en la vasodilatación mediada por el parasimpático del aparato genital y del tubo digestivo inferior (los vasos de otras regiones no están inervados por el sistema nervioso parasimpático). Además, hay numerosas sustancias que actúan directamente en las células de músculo liso para producir la constricción (p. ej., la noradrenalina) que también liberan el NO endotelial. Esta liberación y la acción simultánea del NO amortiguan la respuesta a los vasoconstrictores en los vasos sanos, en oposición a los vasos en los que el endotelio ha sufrido daño. Muchos de los mismos estímulos que liberan el NO también liberan **prostaciclina** (PGI₂) de las células endoteliales, un metabolito vasodilatador derivado del ácido araquidónico. Aunque la prostaciclina no es tan importante como el NO en la regulación del tono vascular, ambos mediadores son importantes para impedir la activación de las plaquetas y su adherencia a la pared vascular. La función del **tromboxano** A₂

se opone a las acciones de la prostaciclina. Se trata del producto principal del araquidonato en plaquetas activadas, siendo una sustancia procoagulante y vasoconstrictora, importante en los estados inflamatorios y la hemostasis.

La liberación del NO por las **fuerzas de cizallamiento** parece participar en el control vascular de la siguiente forma: cuando aumenta el flujo sanguíneo hacia una región (p. ej., por vasodilatación en la microcirculación arterial), el aumento de flujo incrementa las fuerzas de cizallamiento en las células endoteliales de los vasos que irrigan la región, que responden aumentando la producción de NO. Las células de músculo liso adyacentes se relajan cuando se exponen al NO, provocando la vasodilatación y el posterior aumento del flujo.

La **endotelina** es una proteína vasoconstrictora potente liberada por las células endoteliales cuando los vasos han sufrido daños. Su función en la regulación vascular de los tejidos



El óxido nítrico producido por las células endoteliales a veces se denomina «EDRF» o factor relajante dependiente del endotelio, una denominación que responde al descubrimiento inicial realizado por Robert Furchgott de que los segmentos de vasos despojados de endotelio experimentalmente no presentan relajación del músculo liso cuando son estimulados por la acetilcolina y otros vasodilatadores «dependientes de endotelio». En estudios posteriores realizados durante la década de 1980, varios investigadores identificaron el EDRF como óxido nítrico. La revista *Science* llamó al óxido nítrico «Molécula del año» en 1993 y se concedió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Furchgott, Louis Ignarro y Ferid Murad por su trabajo en este campo.

normales es controvertida, si bien es un mediador fisiopatológico importante, por ejemplo en la hipertensión pulmonar y la preeclampsia. La **enzima convertidora de la angiotensina** (ECA) se encuentra en la superficie de las células endoteliales y escinde la angiotensina I para formar **angiotensina II**, un potente vasoconstrictor. Al igual que la hormona de la hipófisis posterior **vasopresina**, la angiotensina II es importante en la regulación a largo plazo de la presión arterial mediante sus efectos en la retención renal de sodio y agua (v. sección 5) y participa en las respuestas agudas a las crisis hipotensoras, por ejemplo en caso de hemorragia. No obstante, ni la angiotensina II ni la vasopresina parecen ser importantes en la regulación a corto plazo de la función vascular.



Hasta la segunda mitad del siglo XX, se consideraba que el endotelio poseía una función principalmente de barrera o recubrimiento entre la sangre y los tejidos. En las últimas décadas se ha ido conociendo su función en numerosos procesos fisiológicos. El endotelio es un importante regulador del tono vascular, la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) y el proceso hemostático (el endotelio sano es «antitrombogénico» debido a su formación de óxido nítrico y prostaciclina). Además, el endotelio también participa en el metabolismo. Un ejemplo es la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II mediante su enzima convertidora de la angiotensina. El endotelio posee un importante papel en los procesos patológicos, por ejemplo, en la aterosclerosis, en los cuales el descenso de la producción endotelial del óxido nítrico y las alteraciones de otras funciones endoteliales son algunos de los cambios más precoces que se observan.

Control local del flujo sanguíneo

La **regulación local del flujo sanguíneo** tiene lugar a través de mecanismos que conllevan respuestas ante los productos del metabolismo local y la presión transmural (gradiente de presión a través de la pared vascular) (fig. 12-5A). Si el flujo sanguíneo hacia una región se ocluye temporalmente, cuando se restablece el flujo se produce una **hiperemia reactiva**. En otras palabras, el flujo sanguíneo se eleva por encima del nivel original. La hiperemia reactiva es consecuencia de los **metabolitos locales** que se acumulan durante la oclusión. Estos metabolitos, entre los que se incluyen el CO_2 , el H^+ , el K^+ , el ácido láctico y la adenosina, actúan directamente en el músculo

liso de las arteriolas y esfínteres precapilares regionales para originar la vasodilatación. Por tanto, el flujo estará elevado hasta que los niveles históricos de O_2 se restauren y se eliminen los metabolitos que se han acumulado. Al contrario de lo que sucede en la hiperemia reactiva, la **hiperemia activa** se refiere al incremento del flujo que se produce en los tejidos cuando el metabolismo es elevado (fig. 12-5B). Un ejemplo de esta reacción es el importante aumento del flujo que se dirige hacia el músculo esquelético durante el ejercicio. La producción continuada de metabolitos locales en los músculos esqueléticos durante el ejercicio provoca vasodilatación que, a su vez, aumenta aún más el flujo hacia los músculos.

La **autorregulación** del flujo sanguíneo local puede tener lugar sin cambios en el metabolismo local (fig. 12-5C). En muchos tejidos y órganos, el flujo se elevará inmediatamente, como cabe esperar, si el flujo sanguíneo aumenta artificialmente al elevar la presión de perfusión hacia el lecho vascular. Pero volverá pronto a su valor basal. Según la **hipótesis miógena**, las células de músculo liso se contraen en respuesta a la presión transmural elevada, en otras palabras, en respuesta al estiramiento. Éste es el mecanismo por el cual el flujo hacia un tejido se mantiene constante a pesar de los cambios de presión, cuando las necesidades metabólicas del tejido no se modifican. La regulación miógena no afecta al endotelio vascular, sino que consiste en una respuesta directa de las células de músculo liso.

Regulación extrínseca del flujo sanguíneo periférico

La **regulación extrínseca del flujo sanguíneo periférico** implica vasoconstricción o vasodilatación como respuesta a mecanismos neurales y a sustancias vasoactivas circulantes. Las células de músculo liso poseen varios tipos de receptores adrenérgicos:

- Receptores α , que actúan en la respuesta constrictora a las catecolaminas. Los receptores del subtipo α_1 son el subtipo predominante en el tejido vascular. Los receptores α_2 también producen vasoconstricción al inhibir la recaptación de la noradrenalina. La vasoconstricción adrenérgica α_1 está mediada por el segundo mensajero inositol trifosfato y la vasoconstricción α_2 , por concentraciones reducidas de AMPc.
- Receptores β_2 , que actúan en la respuesta vasodilatadora a las catecolaminas. La vasodilatación adrenérgica β_2 está mediada por el segundo mensajero AMPc.

Cuando se estimulan los nervios simpáticos, las respuestas de los vasos dependerán del tipo de receptores adrenérgicos activados (en función de la densidad del receptor y de la concentración agonista), siendo la respuesta sistémica predominante la vasoconstricción. La principal respuesta arterial a la activación del sistema nervioso simpático es la vasoconstricción mediada por receptores α , por ejemplo en las respuestas mediadas por barorreceptores (v. fig. 11-2). Obsérvese que la constricción arterial generalizada eleva la presión arterial, porque las arteriolas y las pequeñas arterias son su principal

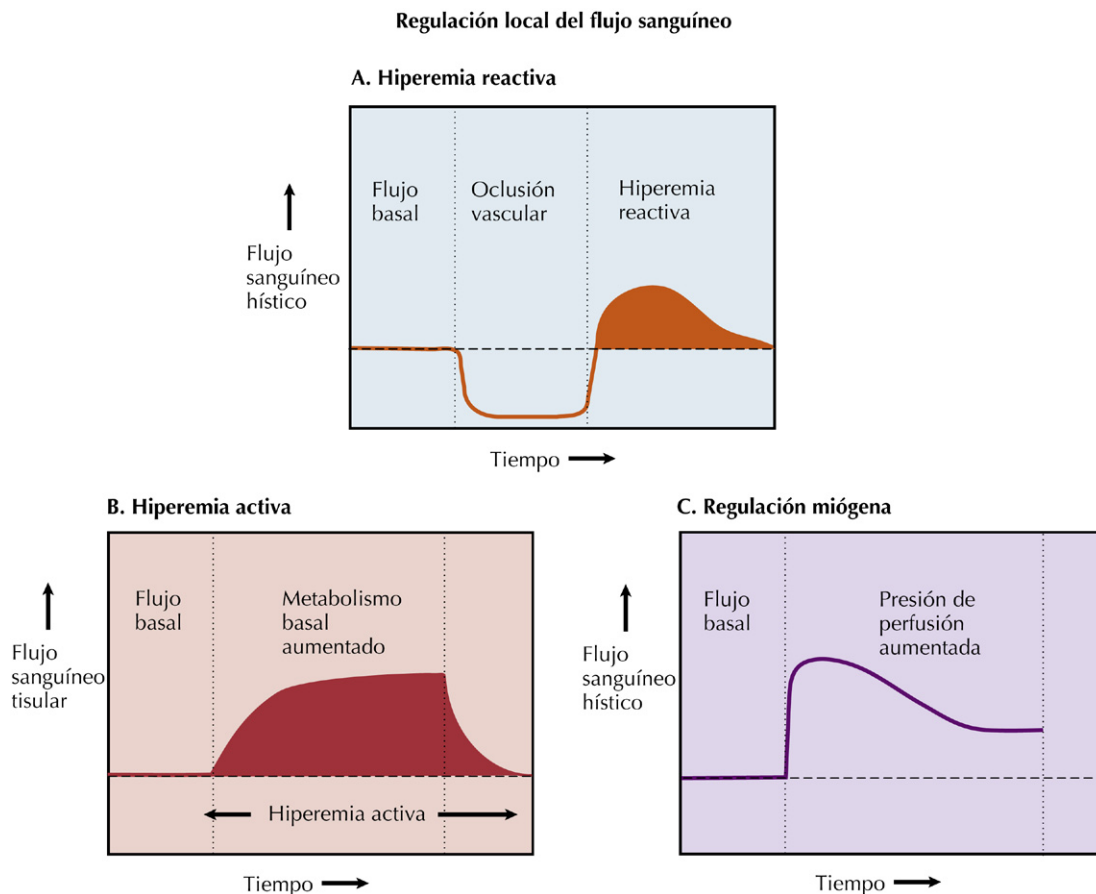


Figura 12-5 Regulación local del flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo regional está controlado por factores locales y también factores neurales y humorales. **A.** La hiperemia reactiva se produce cuando el flujo sanguíneo se restablece después de la oclusión. La acumulación de metabolitos vasodilatadores como CO_2 , H^+ , K^+ , ácido láctico y adenosina es consecuencia de la relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares expuestos directamente a esas sustancias. Por tanto, con la reperfusión tiene lugar un período de aumento de flujo sanguíneo (hiperemia). **B.** La hiperemia activa se refiere al incremento del flujo sanguíneo a un tejido cuando el metabolismo está elevado en ese tejido, por tanto, la hiperemia es consecuencia del aumento de producción de metabolitos vasodilatadores. **C.** La regulación miógena se refiere a la autorregulación del flujo sanguíneo, que tiene lugar cuando aumenta la presión de perfusión (sin cambios en la actividad metabólica hística). Inicialmente, cuando se eleva la presión de perfusión, el flujo hacia el tejido, se eleva también conforme a lo esperado, pero vuelve a su valor basal. El músculo liso de la microcirculación arterial se contrae en respuesta al aumento de presión transmural, autorregulando de esta forma el flujo sanguíneo.

lugar de acción y la constricción de esos vasos aumenta la resistencia periférica. La activación simpática produce una constricción venosa generalizada, lo que eleva la presión venosa y aumenta la precarga en el corazón. Los receptores β_2 están presentes en algunos vasos arteriales, por ejemplo, en el músculo esquelético, donde el flujo eferente simpático de preparación al ejercicio aumenta el flujo sanguíneo hacia el músculo.

Además de la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas simpáticas de la pared vascular, se puede liberar adrenalina al torrente sanguíneo desde la médula suprarrenal durante la activación del sistema nervioso simpático. En este caso, la adrenalina actúa como hormona circulatoria. Otras hormonas circulantes que afectan al tono vascular son la angiotensina II y la vasopresina.



Aunque el sistema nervioso simpático inerva los vasos que forman la mayor parte de la circulación, no hay innervación parasimpática en los vasos sanguíneos de la mayoría de los tejidos. Las excepciones son los órganos genitales, las glándulas salivales y el tracto digestivo inferior. La liberación de acetilcolina en las circulaciones inervadas por el sistema nervioso parasimpático estimula la liberación de óxido nítrico en las células endoteliales, causando vasodilatación dependiente de óxido nítrico en el músculo liso correspondiente. Como la acetilcolina tiene una vida media corta en la circulación, su acción afecta sólo a los vasos que están directamente inervados por los vasos parasimpáticos.

Los **quimiorreceptores** también participan en la regulación extrínseca del tono vascular. Los cuerpos aórtico y carotídeo son estructuras de células especializadas que se encuentran en la proximidad de los barorreceptores arteriales, densamente

vascularizadas. Aunque son más importantes en la regulación de la respiración (v. sección 4), responden al descenso de la PO_2 arterial y, en menor grado, a la elevación de la PCO_2 y de las concentraciones de H^+ , iniciando un reflejo neural que produce constricción arterial y venosa.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Por lo anteriormente dicho, debería quedar claro que los mecanismos locales intrínsecos de regulación vascular están destinados principalmente a la regulación del flujo sanguíneo regional, mientras que los mecanismos nerviosos y hormonales están destinados normalmente a regular la presión arterial. Es necesario mantener la presión arterial media (PAM) cerca de su valor normal para que la perfusión de los tejidos a través de la circulación sistémica sea la adecuada. Al despejar la ecuación del flujo ($Q = \Delta P/R$) obtenemos la relación $\Delta P = R \times Q$, donde ΔP es el gradiente de presión, R es la resistencia y Q es el flujo. El gradiente de presión es la diferencia entre la presión arterial y la presión venosa central. Con respecto a la circulación sistémica general, Q es igual al gasto cardíaco y R es la resistencia periférica total (RPT), obteniéndose

$$\Delta P = GC \times RPT$$

Como la presión venosa es muy lenta, esta ecuación se puede reducir esencialmente a:

$$PAM = GC \times RPT$$

Por tanto, la regulación de la presión arterial implica la regulación del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, utilizando los mecanismos que se acaban de describir. La presión arterial se controla en varios puntos del sistema (fig. 12-6):

- Barorreceptores del cayado aórtico y del seno carotídeo.
- Aparato yuxtglomerular renal.
- Barorreceptores de baja presión (cardiopulmonares).

Regulación a corto plazo de la presión arterial por los barorreceptores arteriales

Los **barorreceptores arteriales de alta presión** del cayado aórtico y el seno carotídeo y el reflejo de los barorreceptores asociado son lo más importante de la regulación de la presión arterial en cada momento. Durante las actividades normales de la vida diaria se observa una relación inversa entre los cambios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, lo que refleja la función del reflejo de los barorreceptores en el mantenimiento de la presión: cuando la presión baja, aumenta la frecuencia cardíaca; cuando la presión aumenta, la frecuencia cardíaca se reduce. Esas fluctuaciones de la frecuencia cardíaca reflejan los cambios del flujo eferente simpático y parasimpático que procede de los centros vasomotores del bulbo raquídeo, como respuesta al grado de estiramiento de los barorreceptores.

La actividad nerviosa simpática eferente está inversamente relacionada con la PAM en un intervalo de 60-160 mmHg en un individuo normal (v. fig. 11-2). La actividad nerviosa simpática es máxima, con presiones menores de 60 mmHg. Además de la PAM, los barorreceptores también son sensibles a la presión del pulso. Si la presión del pulso se reduce mientras la PAM se mantiene constante, los impulsos nerviosos aferentes procedentes de los barorreceptores hacia el centro vasomotor serán menos frecuentes y también la actividad eferente simpática, y por tanto la presión arterial se mantiene elevada.

Las arteriolas del **aparato yuxtglomerular** de los riñones también contienen barorreceptores de alta presión. En este caso, el estiramiento provoca la liberación de la enzima renina desde el riñón. La enzima renina hidroliza la proteína plasmática angiotensinógeno (producida en el hígado) para formar angiotensina I, que se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina endotelio pulmonar. Este mecanismo es importante para la regulación a corto plazo de la presión arterial sólo durante estados fisiopatológicos como la hemorragia.



La sensibilidad de los barorreceptores arteriales se «reajusta» cuando la presión arterial está elevada crónicamente. En una persona sana con presión arterial normal, los barorreceptores entran en acción para devolver la presión arterial al nivel normal, cuando desciende o aumenta. En la hipertensión crónica se establece un nuevo nivel de activación, que pretende aplicar una actividad del barorreceptor que pueda mantener la presión arterial más elevada en reposo. Aunque parezca que este cambio es a simple vista, de inadaptación, permite una regulación adecuada a corto plazo de la presión arterial a pesar de que sus valores basales sean más altos.

Función de los barorreceptores de baja presión y del estiramiento auricular

Los **barorreceptores de baja presión** se localizan en lugares de baja presión de la circulación, específicamente en las aurículas y grandes vasos de la circulación pulmonar, y responden a cambios del volumen sanguíneo. Ya se ha mencionado el reflejo de Bainbridge, según el cual el aumento del estiramiento auricular inicia un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. Los barorreceptores de la aurícula izquierda detectan la reducción del volumen sanguíneo, por ejemplo durante una hemorragia, y también los barorreceptores arteriales. Las señales aferentes neurales emitidas a través del nervio vago hacia el hipotálamo dan lugar a la liberación de vasopresina desde la hipófisis posterior. Al igual que la angiotensina II, la vasopresina participa en las respuestas a corto plazo ante la hemorragia, pero no en la regulación aguda del control de la presión arterial en circunstancias normales.

El aumento del volumen sanguíneo y el estiramiento de las aurículas estimulan la secreción de **peptido natriurético auricular (PNA)** desde los miocitos auriculares que lo tienen almacenado. El PNA produce cierto grado de vasodilatación (aunque tiene poca importancia en la regulación aguda de la

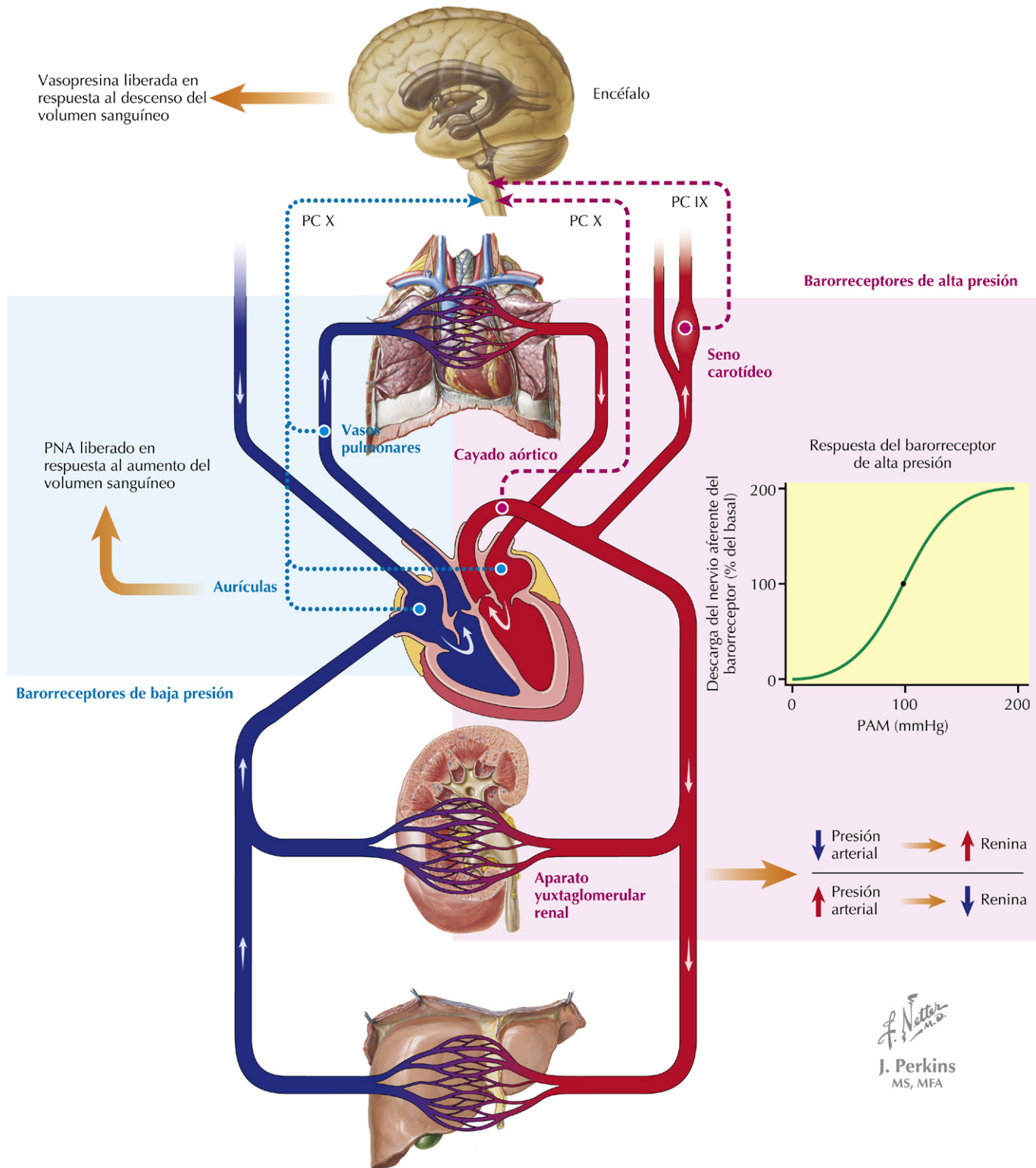
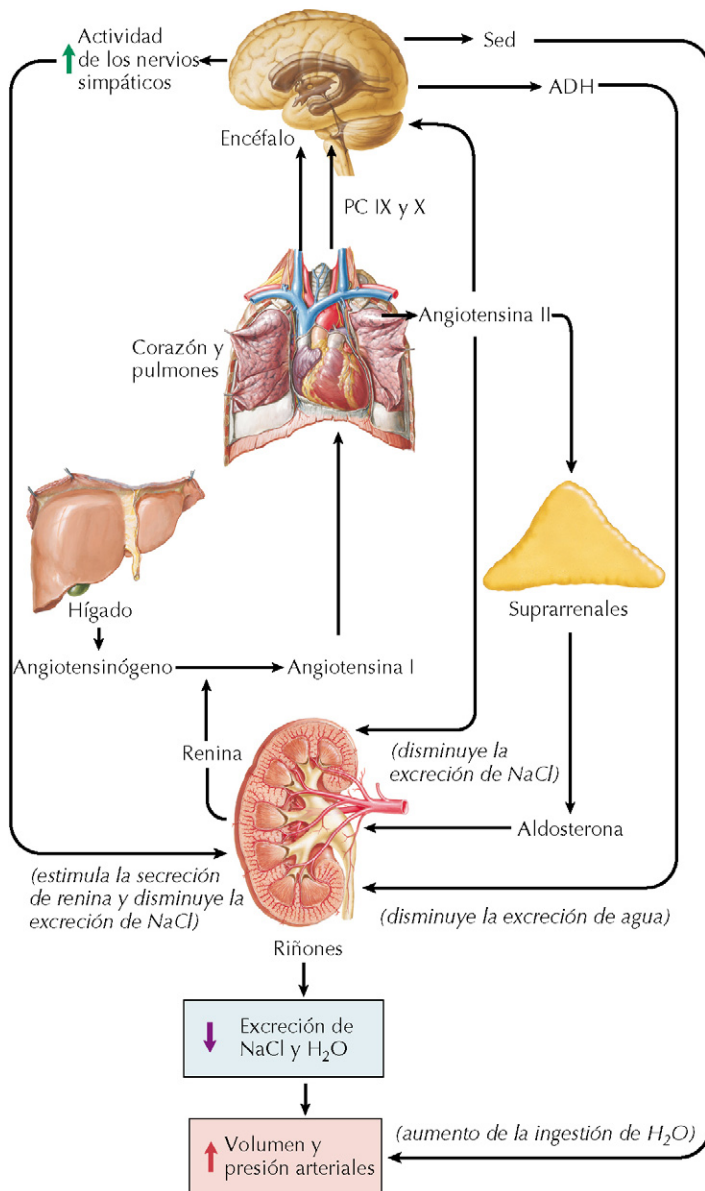


Figura 12-6 Monitorización de la presión arterial. Para mantener el flujo sanguíneo adecuado hacia los tejidos, el cuerpo posee un complicado sistema para monitorizar y regular la presión arterial. Los barorreceptores de alta presión en el cayado aórtico y el seno carotídeo son muy importantes para la regulación aguda de la presión arterial, a través de sus efectos en el sistema nervioso autónomo. Las arteriolas aferentes del aparato yuxtaglomerular renal también contienen barorreceptores de alta presión que participan en la regulación de la liberación de renina y, en consecuencia, en la regulación del balance de sodio y agua, importante para la regulación a largo plazo de la presión arterial. Los barorreceptores de baja presión del corazón y la circulación pulmonar responden a los cambios de volumen sanguíneo y modulan la actividad simpática y la liberación de vasopresina. Las aurículas cardíacas también liberan el péptido natriurético auricular (PNA) en respuesta a la elevación del volumen sanguíneo.

Respuesta al descenso del volumen y la presión arterial



Respuesta al aumento del volumen y presión arteriales

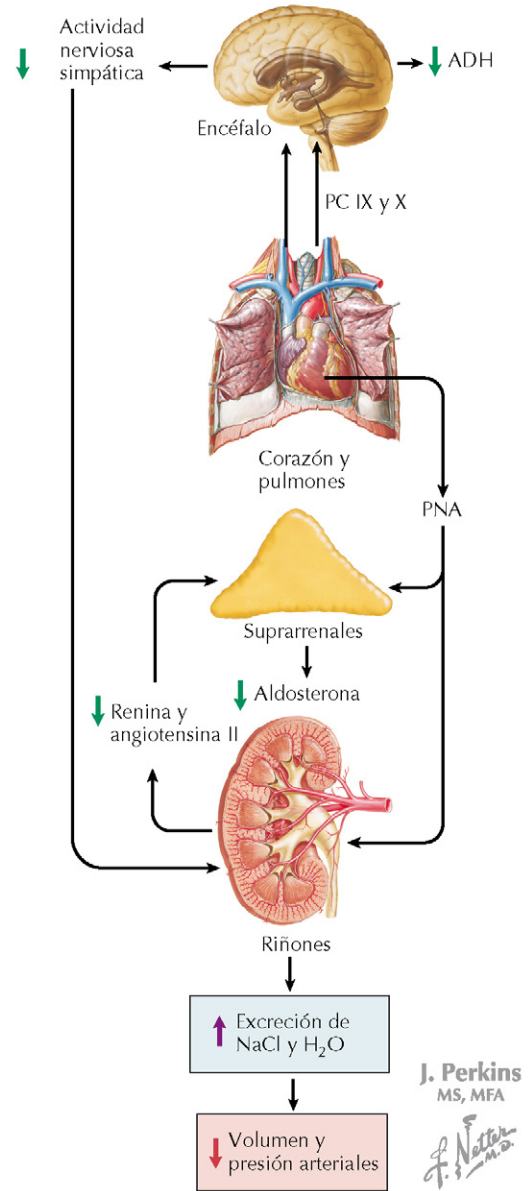


Figura 12-7 Respuesta a largo plazo a los cambios de volumen y presión sanguíneos. Además de los mecanismos para el ajuste rápido de la presión arterial, los cambios en el volumen y la presión sanguínea también activarán los mecanismos renales para ajustar el volumen sanguíneo. La reducción del volumen sanguíneo (y, por tanto, de la presión arterial) estimularán el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el resultado final de la retención de sodio y agua. El descenso de la presión arterial también activará el sistema nervioso simpático, que a su vez estimulará la secreción de renina y también tendrá efectos directos en los riñones. Por otro lado, el aumento de volumen estimulará la liberación del péptido natriurético auricular (PNA) por el corazón. El PNA tiene efectos renales directos (natriuresis y diuresis) y también inhibe la liberación de aldosterona desde la cápsula suprarrenal.

J. Perkins
MS, MFA
J. Netter
M.D.

presión arterial). Tiene un importante efecto en el equilibrio hidroelectrolítico (v. sección 5) y en la regulación a largo plazo de la presión arterial (v. sección siguiente).

Regulación a largo plazo de la presión arterial

Al contrario de lo que sucede durante la regulación de la presión arterial a corto plazo, que se basa principalmente en el reflejo

de barorreceptores y en los ajustes de las funciones cardíaca y vascular, la **regulación de la presión arterial a largo plazo** se acompaña principalmente de mecanismos que controlan el volumen sanguíneo a través de vías nerviosas y hormonales (fig. 12-7). Esos mecanismos se tratan con mayor detalle en las secciones 5 y 7. Brevemente, cuando disminuye el volumen sanguíneo y la presión arterial se reducen, en consecuencia, los efectos directos sobre la reducción de la perfusión renal y el

aumento de la actividad nerviosa simpática estimula la producción de renina por los riñones (la activación simpática se produce, en parte, a través de las respuestas de los barorreceptores). La acción de la renina produce la elevación de la angiotensina I, que se hidroliza posteriormente a angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina de las células endoteliales (gran parte de esta escisión enzimática se produce en la circulación pulmonar). La **angiotensina II** tiene efectos directos en la retención de sodio por el riñón y un efecto importante en la estimulación de la liberación de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La **aldosterona** también produce reabsorción renal de sodio (y por tanto de líquido). El bajo volumen sanguíneo, a través de los reflejos que se han comentado anteriormente, estimula la secreción de la hormona antidiurética (ADH, también conocida como vasopresina) desde la hipófisis posterior. La elevación de la osmolaridad plasmática asociada a la reducción de volumen estimula la secreción de ADH y también el mecanismo de la sed. La ADH promueve la retención de agua en el riñón. Por tanto, los efectos de varias hormonas (ADH, angiotensina II, aldosterona) en la retención de sodio y líquidos y en la ingesta de agua consiguen aumentar el volumen sanguíneo, lo que ayuda a mantener la presión arterial. Estos mecanismos son importantes en las respuestas fisiológicas a la hemorragia o la deshidratación. Hay otros aspectos implicados en la elevación de la presión arterial que participan en algunas formas de hipertensión.



El **reflejo de inmersión** es un mecanismo especializado de regulación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se trata de una adaptación para la conservación de oxígeno en los mamíferos marinos que les permite efectuar inmersiones prolongadas bajo el agua sin respirar. Durante la inmersión se reduce la frecuencia cardíaca al aumentar la actividad vagal, mientras que la presión se mantiene por la vasoconstricción arterial. Por tanto, se mantiene el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales mientras se reduce el flujo sanguíneo hacia gran parte del cuerpo, además de las circulaciones coronaria y cerebral. También se reduce el trabajo del corazón. Aunque el reflejo de inmersión es más débil en el ser humano, sus efectos aún se pueden observar cuando se sumerge la cara en agua fría y se contiene la respiración. Los receptores de la cara y las cavidades nasales se estimulan y se produce una bradicardia refleja con vasoconstricción periférica. El reflejo de inmersión parece ser el responsable de la supervivencia de algunos niños después de períodos prolongados de inmersión accidental en agua fría.

CIRCULACIONES ESPECIALES

El flujo sanguíneo hacia varios tejidos está regulado por mecanismos locales y extrínsecos, cuya importancia varía en cada tejido (fig. 12-8). Además, hay algunos aspectos únicos propios de algunas circulaciones. Varias de esas «circulaciones especiales» merecen un comentario aparte.

Circulación cerebral

La **circulación cerebral** recibe su aporte arterial del **polígono de Willis**, que deriva de la carótida interna y las arterias vertebrales.

Como el cerebro es un tejido vital alojado en una caja rígida (el cráneo), es necesario regular estrechamente su flujo sanguíneo. El flujo por debajo de los 35 ml/min provoca disfunciones neuronales, y un flujo alto puede causar edema cerebral y aumento de la presión intracraneal, que también produce disfunción. En un individuo normal, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene en un nivel constante de 50 ml/min con valores medios de presión arterial entre 50 mmHg y 150 mmHg. Este nivel se mantiene mediante autorregulación (regulación miógena).

El flujo sanguíneo cerebral también se encuentra bajo el control de la PCO_2 arterial, aunque este gas sanguíneo no varía significativamente en una persona sana excepto durante el ejercicio extremo o en hiperventilación o hipoventilación. El descenso de la PCO_2 arterial producirá vasoconstricción y descenso del flujo sanguíneo cerebral. Una PCO_2 arterial alta provocará vasodilatación y aumento del flujo. Obsérvese que esta respuesta se debe a la PCO_2 arterial. El flujo sanguíneo cerebral general no está regulado significativamente por factores metabólicos locales (CO_2 , O_2 , K^+ , H^+ , etc.), pero la regulación metabólica participa en la distribución del flujo sanguíneo cerebral hacia varias partes del cerebro, dependiendo de la actividad neuronal en esas regiones.



El polígono de Willis proporciona un alto grado de colateralización entre las grandes arterias que aportan la sangre oxigenada al cerebro. Las vías redundantes para el flujo sanguíneo ayudan a garantizar un flujo sanguíneo adecuado hacia el cerebro en caso de lesión o enfermedad, por ejemplo, debido a la estenosis de los vasos o al bloqueo debido a trombosis. Existe una variación considerable de la estructura anatómica del polígono de Willis en las distintas personas, de manera que menos de la mitad de la población posee la estructura que se ilustra con más frecuencia en numerosos libros de texto.

Además, hay otros dos reflejos que pueden afectar al flujo sanguíneo cerebral:

- **Reflejo isquémico del SNC:** si la isquemia afecta al centro vasomotor del tronco del encéfalo se pone en marcha una importante vía simpática eferente que actúa en el corazón y la circulación periférica para incrementar la presión arterial por encima del intervalo de autorregulación para el flujo sanguíneo cerebral, aumentando el flujo sanguíneo hacia el cerebro como último esfuerzo para revertir la isquemia. La circulación cerebral no tiene innervación directa de nervios simpáticos.
- **Reflejo de Cushing:** el incremento de la presión arterial intracraneal, asociado normalmente a un traumatismo craneal, puede impedir la circulación del flujo sanguíneo cerebral. Se activará entonces una importante vía simpática eferente que elevará la presión arterial intentando superar la presión intracraneal alta que está impidiendo el flujo. También es un mecanismo del último esfuerzo que permite preservar la perfusión cerebral. La presión arterial alta va acompañada de bradicardia, debido a la activación de barorreceptores arteriales.

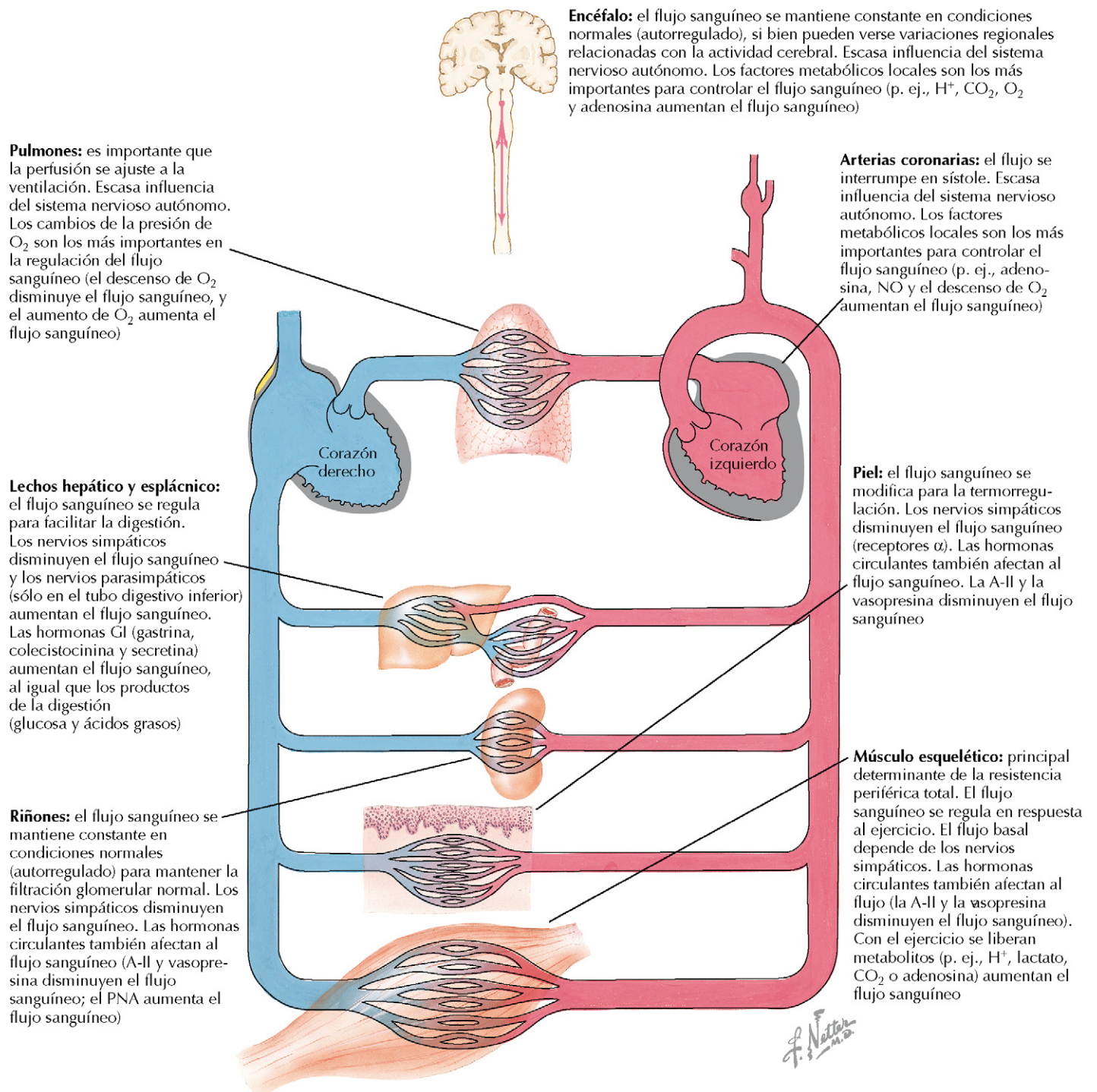


Figura 12-8 Circulaciones especiales. Los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo varían en cada región de la circulación sistémica, reflejando las funciones fisiológicas y las necesidades de los tejidos.

Circulación coronaria

Al igual que cualquier tejido metabólicamente activo, el miocardio recibe su propio aporte arterial. La **circulación coronaria** se nutre de las arterias coronarias derecha e izquierda, que se originan en la base de la aorta (fig. 12-9). También se denominan arterias epicárdicas, ya que se encuentran en la superficie del corazón (epicardio) y emiten ramas hacia el miocardio.

Esas ramas forman una microcirculación muy extensa que aporta oxígeno y nutrientes, y elimina los metabolitos de un miocardio metabólicamente muy activo. El corazón posee un gradiente arteriovenoso de O_2 muy alto, incluso en reposo.

La arteria coronaria izquierda da lugar a la arteria descendente anterior izquierda (DAI) y a la arteria circunfleja. Asimismo,

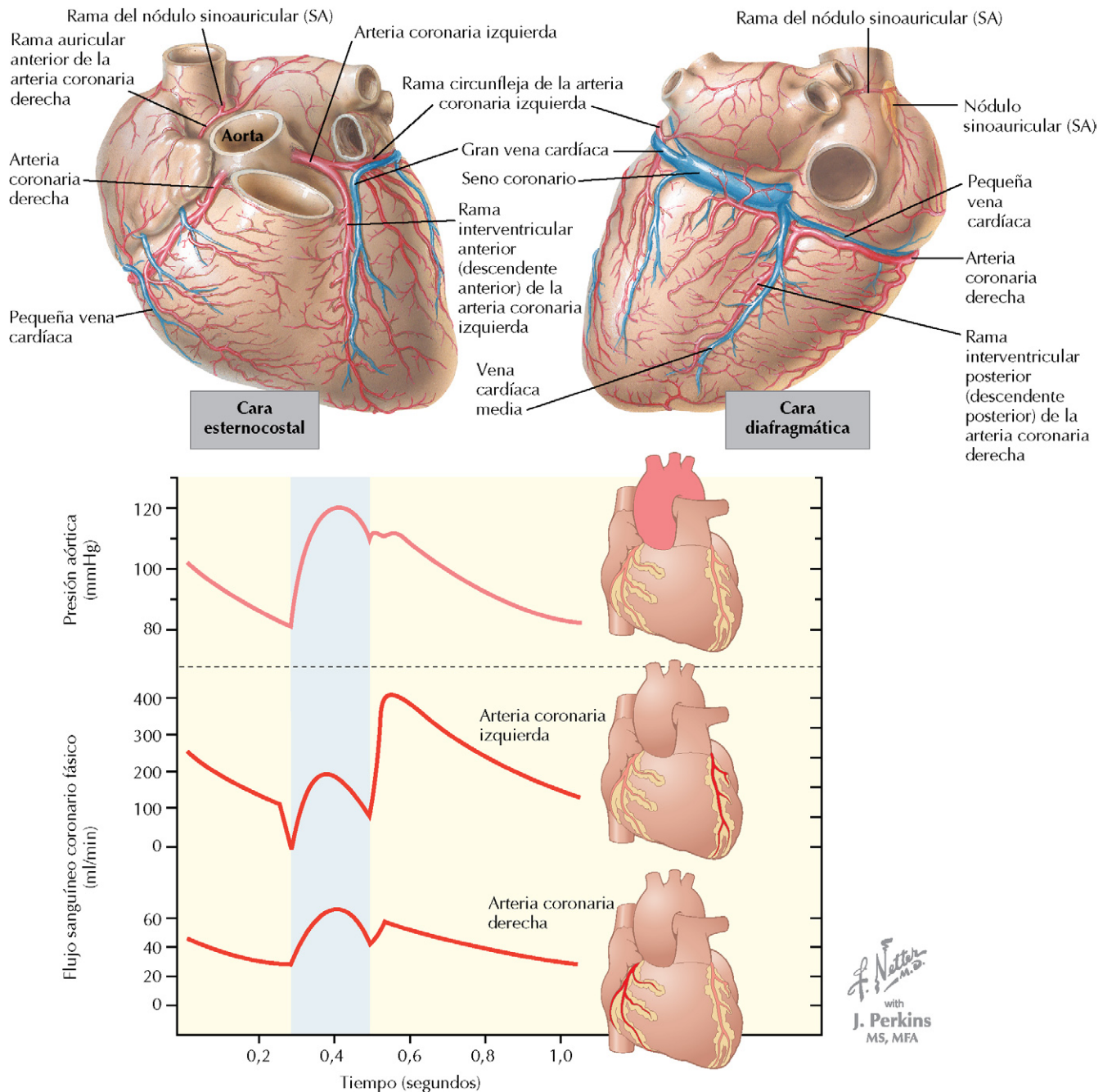


Figura 12-9 Circulación coronaria. Las arterias coronarias aportan la sangre arterial a la pared muscular del corazón. El gradiente de presión para el flujo de las arterias se regula por la presión tisular en la pared del corazón durante la sístole, en particular en la circulación coronaria izquierda. Por tanto, mientras que el flujo a través de las arterias coronarias derecha e izquierda está relacionado con la presión en la aorta, esas fuerzas compresivas reducen el flujo coronario izquierdo durante la sístole. En esta fase del ciclo cardíaco el flujo está muy aumentado en la circulación coronaria izquierda por las acciones de los metabolitos vasodilatadores que se acumulan durante la sístole. La adenosina parece ser particularmente importante en esta potenciación del flujo coronario.

la arteria coronaria derecha da lugar a varias ramas. El drenaje venoso del corazón devuelve la sangre hacia el seno coronario, que se vacía en la aurícula derecha. Las capas del corazón, desde el interior al exterior, son las siguientes:

- **Endocardio:** la capa más interior es de tejido conjuntivo recubierto por células endoteliales.

- **Miocardio:** la capa muscular que forma el grueso de la pared cardíaca. El subendocardio constituye el tercio interior del miocardio y el subepicardio, el tercio exterior.

- **Epicardio:** la capa exterior de tejido conjuntivo del corazón. Forma el pericardio visceral. El pericardio parietal es un saco que rodea el corazón. La cavidad

pericárdica es el espacio comprendido entre el pericardio visceral y el parietal.

El flujo hacia el miocardio se controla mediante varios factores que son diferentes en algunos aspectos a los que regulan el flujo en otras circulaciones. En particular, el flujo sanguíneo coronario se regula en gran medida por:

- La compresión de la circulación coronaria causada por la contracción del miocardio.
- La vasodilatación metabólica potente que tiene lugar durante la diástole.

La acción de bomba del ventrículo izquierdo genera una presión arterial normal en reposo de 120/80 mmHg para suministrar la sangre hacia la circulación sistémica. Con ello, el miocardio del ventrículo izquierdo, y en particular el subendocardio, debe generar una presión en el tejido extravascular que es más alta que la presión en el ventrículo izquierdo y la presión arterial. Esta presión intramiocárdica impide el flujo coronario izquierdo durante la sístole, cuando la presión de perfusión neta coronaria es la presión arterial menos la presión intramiocárdica. Por tanto, el flujo de la arteria coronaria izquierda es bajo durante la sístole (v. fig. 12-9). Durante la contracción isovolumétrica el flujo desciende rápidamente porque la presión hística ha excedido a la presión arterial. Durante el resto de la sístole, la forma de la curva de flujo en la coronaria izquierda es similar a la curva de presión en la aorta, pero se mantiene baja debido a que la presión intramiocárdica es alta.

Con el inicio de la relajación isovolumétrica aumenta mucho el flujo en la arteria coronaria izquierda por dos factores. Durante la sístole, cuando el flujo es bajo, se acumulan los metabolitos (H^+ , CO_2 , K^+ , prostaglandinas, ácido láctico, adenosina y otros) y la tensión de O_2 disminuye. Esos cambios originan la vasodilatación coronaria, en la que la adenosina parece ser el principal factor implicado. La vasodilatación, combinada con el descenso de la presión intramiocárdica, provoca un gran incremento del flujo coronario izquierdo durante la diástole.

El flujo a través de la arteria coronaria derecha no se ve tan afectado por la presión intramiocárdica, ya que la presión hística del ventrículo derecho casi no alcanza la presión del ventrículo izquierdo ni excede la presión arterial. Por tanto, la forma de la curva del flujo sanguíneo en la arteria coronaria derecha (v. fig. 12-9) se parece a la curva de presión en la aorta, en la que se produce el flujo más alto durante la sístole.

Los nervios simpáticos inervan las arterias coronarias y afectan al flujo sanguíneo, pero en menor grado que en la mayoría de las circulaciones. La activación del sistema nervioso simpático aumenta el trabajo del corazón, y por tanto, la vasodilatación metabólica anula gran parte de la vasoconstricción coronaria simpática. No obstante, se cree que la vasoconstricción simpática puede limitar el grado de vasodilatación metabólica y, por tanto, la estimulación simpática puede con-

tribuir a la isquemia en un corazón afectado (p. ej., en la cardiopatía coronaria).

La autorregulación del flujo sanguíneo coronario se puede demostrar experimentalmente, pero es un factor menos importante en la regulación normal del flujo coronario que los factores metabólicos o los efectos de la presión intramiocárdica.

Flujo sanguíneo durante el ejercicio y efectos en las circulaciones especiales

La importancia de las diferencias regionales de los mecanismos reguladores que gobiernan el flujo sanguíneo se puede comprender teniendo en cuenta los cambios del flujo que ocurren durante el ejercicio. La regulación de la presión arterial y del flujo durante el **ejercicio dinámico** es un proceso complejo que implica grandes cambios en el gasto cardíaco y en las resistencias regionales (fig. 12-10). El ejercicio dinámico, también denominado ejercicio aeróbico, conlleva la contracción/relajación rítmica de los grandes grupos de músculo esquelético, por ejemplo cuando se hace *jogging*, natación o aeróbico. Los sujetos jóvenes en buena forma física pueden hacer un ejercicio que suponga un gasto cardíaco de 20-30 l/min, aumentando tanto la frecuencia cardíaca como el volumen sistólico. La activación simpática del sistema nervioso da lugar a vasoconstricción y reducción del flujo (como parte del gasto cardíaco) en muchas de las circulaciones regionales, pero no en todas (v. fig. 12-10):

- El flujo sanguíneo coronario aumenta principalmente como consecuencia de la vasodilatación metabólica.
- El flujo sanguíneo cutáneo se reduce primero, pero finalmente aumenta como resultado de los mecanismos termorreguladores.
- El flujo aumenta en el músculo esquelético de forma espectacular, ya que los efectos constrictores de las catecolaminas son anulados por la vasodilatación metabólica (y hasta cierto punto, por la activación de los receptores β -adrenérgicos).

La resistencia periférica total se reduce como consecuencia de esos cambios. Por tanto, el ejercicio aeróbico se asocia a un gasto cardíaco elevado y a baja resistencia. La constricción de las venas da lugar al aumento de la presión venosa central, aumentando la presión de llenado cardíaca y el volumen sistólico. La presión arterial está elevada durante el ejercicio dinámico, pero es principalmente la presión sistólica (y por tanto es la presión del pulso) la que aumenta debido al gran volumen sistólico. La presión diastólica puede estar ligeramente elevada o ligeramente reducida, ya que la baja resistencia periférica da lugar a un rápido descenso de la presión arterial durante la diástole.

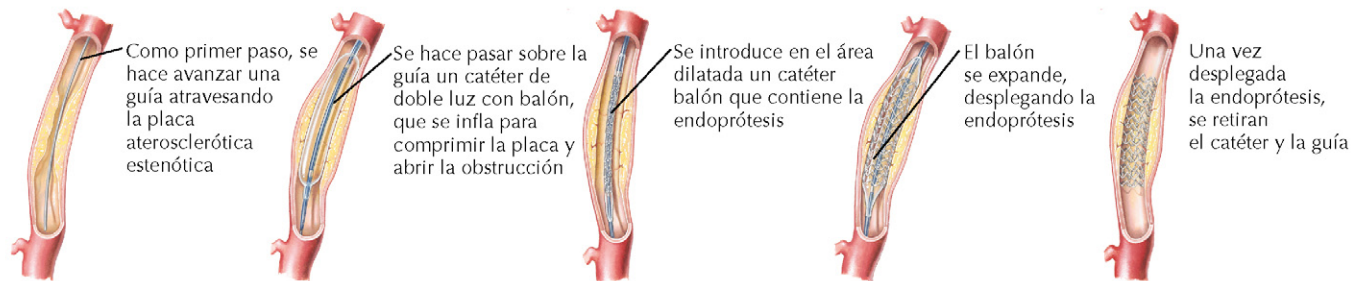
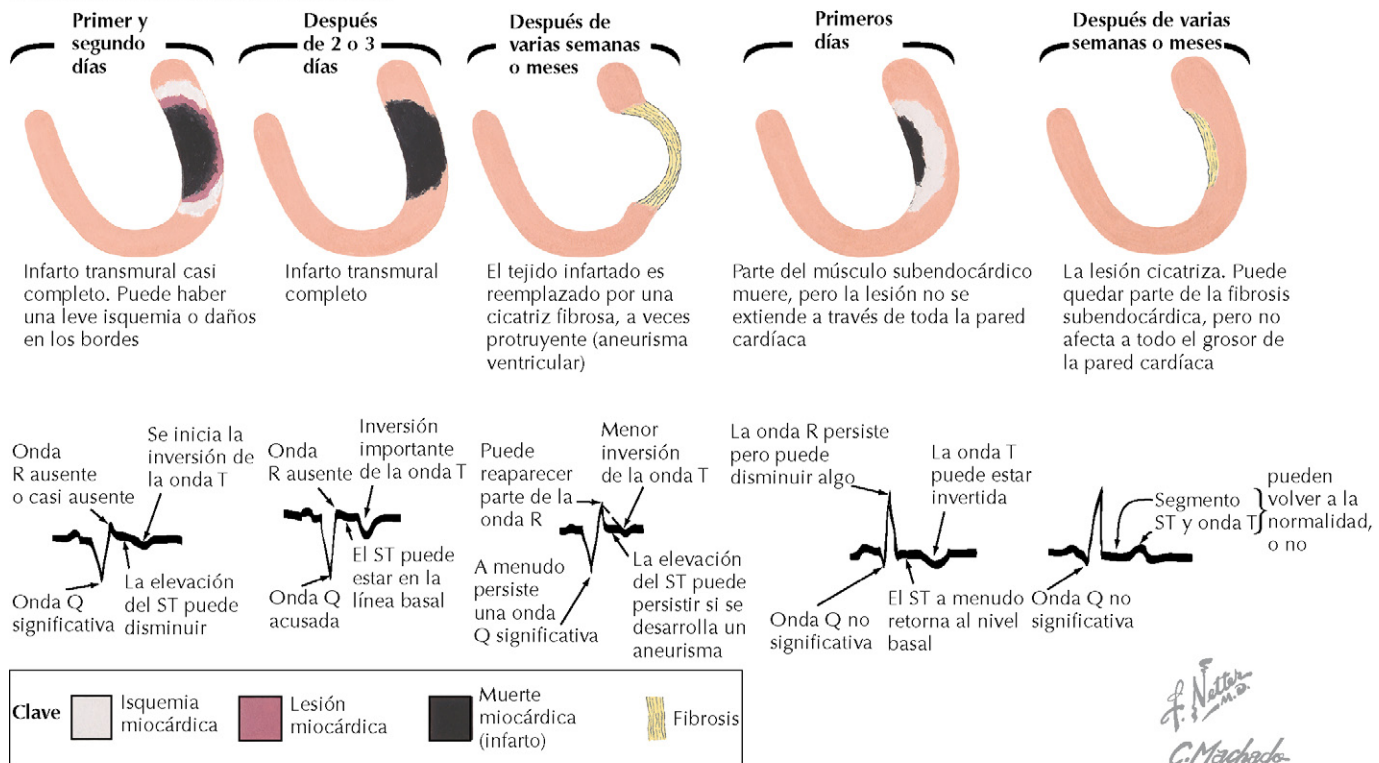
Circulación fetal

Aunque la **circulación fetal** no es una circulación especial en el mismo sentido que las circulaciones cerebral y coronaria,

CORRELACIÓN CLÍNICA**Isquemia de miocardio**

La isquemia miocárdica se debe a la reducción del flujo sanguíneo hacia el músculo cardíaco, dando lugar a una mala oxigenación. Las posibles consecuencias son angina, arritmias, infarto de miocardio y muerte súbita. En pacientes con cardiopatía coronaria, la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias coronarias epicárdicas reduce la perfusión de los vasos afectados. Funcionalmente, la isquemia y el infarto reducen la contractilidad del corazón y provocan arritmias, cambios en el electrocardiograma

(ECG), alteraciones en la movilidad de la pared e incluso aneurismas ventriculares. El infarto de miocardio es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos graves de oclusión coronaria se tratan mediante angioplastia o cirugía con injerto de derivación arterial coronaria, en la cual se implanta una sección de un vaso, normalmente un fragmento de vena safena, a modo de injerto para evitar un bloqueo. En la angioplastia se utiliza un catéter de balón para abrir la arteria ocluida. Para reducir la posibilidad de reestenosis (reoclusión) se despliega una endoprótesis.

A. Angioplastia coronaria y despliegue de la endoprótesis**B. Manifestaciones del infarto de miocardio**

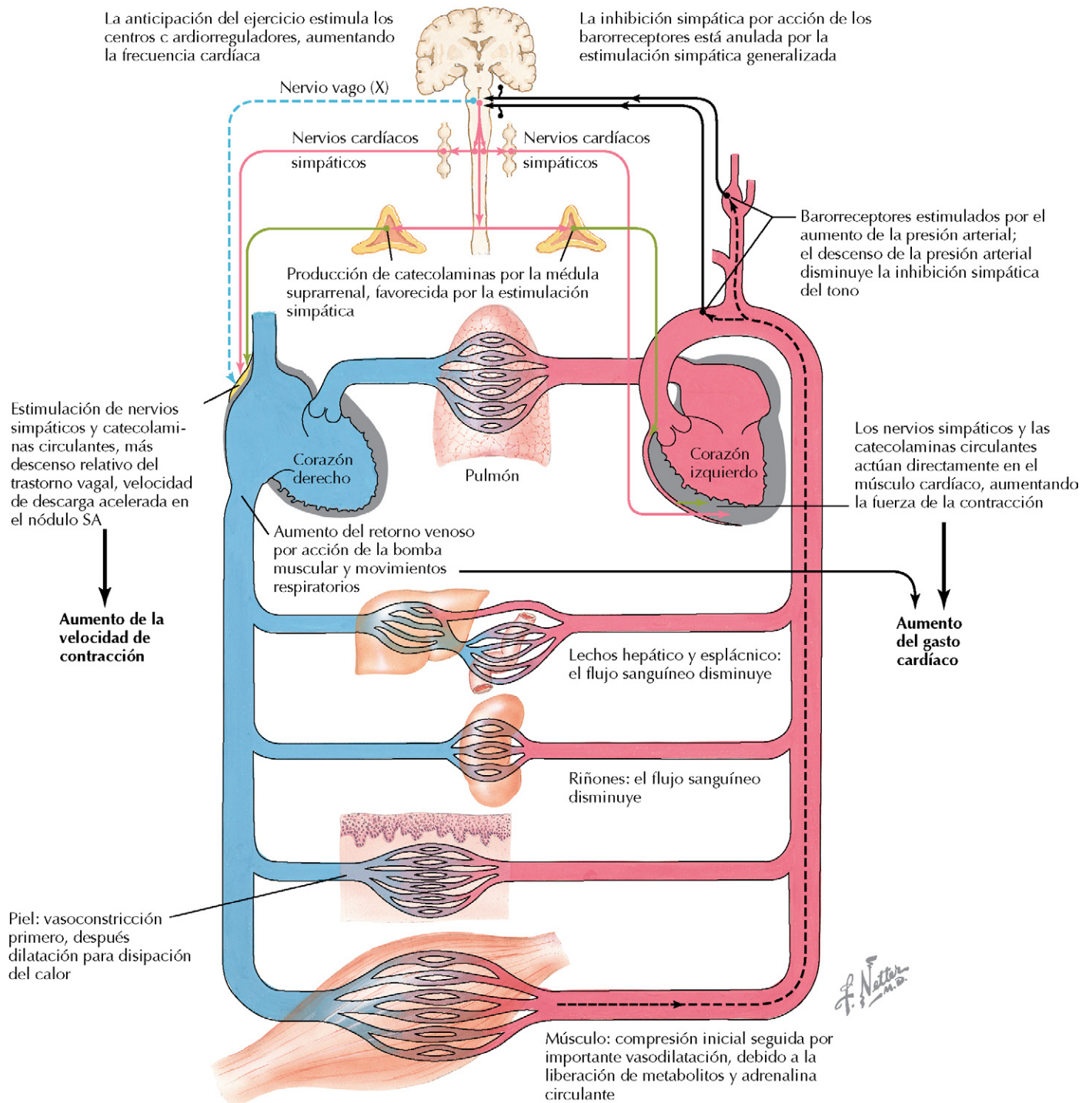


Figura 12-10 Respuesta circulatoria al ejercicio. El ejercicio dinámico (aeróbico) provoca una respuesta circulatoria integrada. El sistema nervioso autónomo es importante en la regulación neural de esta respuesta, regula la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el tono vascular. Durante el ejercicio, el flujo sanguíneo del músculo esquelético está muy aumentado debido principalmente a la producción de metabolitos vasodilatadores.

Circulación prenatal

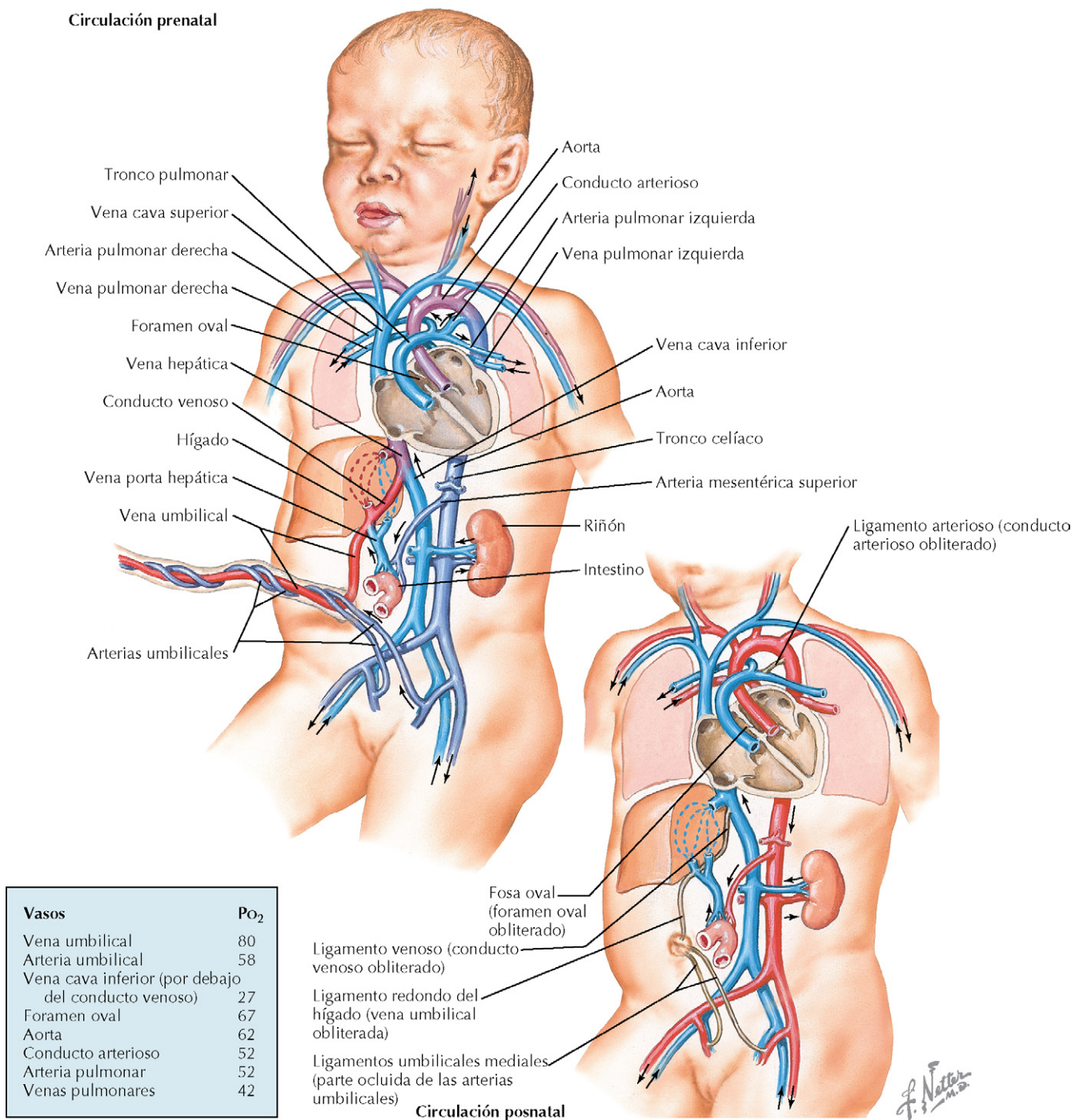


Figura 12-11 Circulación fetal y neonatal. La circulación fetal está adaptada específicamente al intercambio eficiente de gases, nutrientes y desechos a través de la circulación placentaria. Tras el parto, las comunicaciones (foramen oval, conducto arterioso y conducto venoso) se cierran y se interrumpe la circulación placentaria, produciéndose la circulación en serie de la sangre a través de los pulmones, la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo, la circulación sistémica, el corazón derecho y de vuelta hacia los pulmones.

hay varias diferencias significativas entre las circulaciones prenatal y posnatal, que merecen un comentario. El feto, envuelto en el saco amniótico y flotando en el líquido amniótico, depende de la circulación placentaria para el intercambio de gases y nutrientes. Para adaptar la circulación a la vida prenatal hay seis estructuras en el feto que no se ven normalmente en los adultos (fig. 12-11):

- Dos grandes arterias umbilicales, que son ramas de la circulación sistémica arterial e irrigan la circulación placentaria, donde tiene lugar el intercambio de gases y nutrientes, y el intercambio de desechos.
- La vena umbilical, que devuelve la sangre placentaria a la circulación venosa sistémica aportando O₂ y nutrientes al feto.

- El conducto venoso, una derivación entre la vena umbilical y la vena cava inferior. Aunque la mayoría de la sangre placentaria atraviesa el hígado, una fracción pasa directamente hacia la vena cava a través del conducto venoso.
- El foramen oval, una derivación «derecha-izquierda» a través de la cual fluye la mayor parte de la sangre desde la vena cava inferior hacia la aurícula izquierda, evitando el corazón derecho y la circulación pulmonar.
- El conducto arterioso, otra derivación derecha-izquierda entre la arteria pulmonar y la aorta. La resistencia vascular pulmonar es alta en el feto debido al colapso de los pulmones y a la baja tensión de oxígeno en ellos. El 90% de la sangre arterial pulmonar fluye a través del conducto arterioso hacia la aorta.

Todas estas estructuras se cierran normalmente poco después del parto, aunque el cierre anatómico, frente al cierre funcional, requiere más tiempo. El inflado de los pulmones y la inhalación de aire rico en oxígeno reducen la resistencia vascular pulmonar, revirtiendo el flujo a través del conducto



A diferencia del adulto, la circulación fetal se puede considerar una circulación paralela. Gran parte del gasto ventricular derecho es cortocircuitado sin pasar por los pulmones hacia la aorta a través del conducto arterioso, mezclándose con la sangre que sale por el ventrículo izquierdo. El flujo a través de la circulación pulmonar no es fundamental, ya que la oxigenación de la sangre no tiene lugar en ese órgano intraútero. Con el cierre del foramen oval y el conducto arterioso poco después del nacimiento, la circulación fetal se transforma en una circulación en serie.

arterioso. La alta presión de oxígeno inicia el cierre del conducto. La presión en la aurícula izquierda aumenta por encima de la presión en la aurícula derecha al aumentar el retorno venoso desde los pulmones hacia la aurícula izquierda y reducirse el flujo hacia la aurícula derecha debido a la oclusión de la circulación placentaria, cerrándose de esta forma una válvula por encima del foramen oval. Con el cierre del conducto arterioso y del foramen oval se establece el patrón «adulto» de circulación de la sangre a través del corazón derecho, pulmones, corazón izquierdo y circulación sistémica.

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 8: REVISIÓN DEL CORAZÓN Y LA CIRCULACIÓN

- El mayor volumen de sangre se encuentra en:
 - Las arterias sistémicas.
 - Las venas sistémicas.
 - Las arterias pulmonares.
 - Las venas pulmonares.
 - Las cámaras del corazón.
- ¿La contracción de qué cámara del corazón se describe como la constricción de la cámara que da lugar al acortamiento desde la base al vértice?
 - Aurícula izquierda.
 - Aurícula derecha.
 - Ventrículo izquierdo.
 - Ventrículo derecho.
 - Todas las anteriores.
- De las siguientes partes de la circulación, ¿cuál recibe el menor flujo sanguíneo (como porcentaje del gasto cardíaco) en reposo?
 - La circulación coronaria.
 - El hígado y el tubo digestivo.
 - El músculo esquelético.
 - Los riñones.
 - La circulación cerebral.

CAPÍTULO 9: ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

- La fase 3 de repolarización rápida de los miocitos cardíacos durante el potencial de acción se asocia principalmente a:
 - La abertura de los canales de Na^+ .
 - El descenso de la conductancia de la corriente de entrada rectificadora de K^+ (i_{K1}).
 - La abertura de los canales de Ca^{2+} lentos de tipo L sensibles al voltaje.
 - La inactivación de los canales de Na^+ .
 - La activación de los canales de K^+ .
- El electrocardiograma puede evidenciar:
 - Las alteraciones del ritmo y la conducción cardíacos.
 - La localización y la extensión de la isquemia miocárdica.
 - La orientación del corazón y el tamaño de las cámaras.
 - Los efectos de las concentraciones anormales de los electrolitos.
 - Todas las anteriores.

- La velocidad de conducción es más lenta en:

- Los miocitos auriculares.
- El nódulo AV.
- El haz de His.
- Las fibras de Purkinje.
- Los miocitos ventriculares.

CAPÍTULO 10: FLUJO, PRESIÓN Y RESISTENCIA

- Dada una frecuencia cardíaca en reposo de 75 lpm y una presión arterial de 130/80 mmHg, ¿cuál es el valor aproximado de la presión arterial media (PAM)?
 - 90 mmHg.
 - 97 mmHg.
 - 105 mmHg.
 - 110 mmHg.
 - 115 mmHg.
- La mayor presión del pulso en la circulación se observa en:
 - El ventrículo izquierdo.
 - El ventrículo derecho.
 - La aorta.
 - La arteria pulmonar.
 - Las arteriolas sistémicas.
- ¿Cuál de los siguientes cambios produciría el mayor incremento del flujo a través de un vaso, suponiendo que los demás factores se mantengan constantes?
 - Aumento al doble del gradiente de presión entre los extremos del vaso.
 - Reducción de la viscosidad del fluido a la mitad.
 - Aumento al doble de la viscosidad del fluido.
 - Reducción de la longitud del vaso a la mitad.
 - Aumento al doble del radio del conducto.
- ¿Cuál de las siguientes situaciones favorece el flujo laminar en un vaso?
 - Un diámetro más ancho del vaso.
 - Velocidad rápida del flujo del fluido.
 - Viscosidad alta del fluido.
 - Densidad alta del fluido.
 - Pulsatilidad del flujo.

11. La tensión en la pared del vaso sanguíneo aumentaría con:
- La reducción del radio del vaso.
 - La reducción de la presión hidrostática dentro de la luz del vaso.
 - La reducción de la presión hidrostática en el espacio intersticial.
 - La reducción de la presión transmural.
 - Ninguna de las anteriores.

CAPÍTULO 11: LA BOMBA CARDÍACA

12. El comienzo del período de contracción isovolumétrica para el ventrículo derecho está marcado por:

- El cierre de la válvula aórtica.
- El cierre de la válvula pulmonar.
- El cierre de la válvula mitral.
- El cierre de la válvula tricúspide.
- La abertura de la válvula mitral.

13. El orden correcto de abertura y cierre de las válvulas durante un ciclo cardíaco es:

- Cierre mitral, cierre tricúspide, abertura pulmonar, abertura aórtica, cierre aórtico, cierre pulmonar, abertura tricúspide, abertura mitral.
- Cierre tricúspide, cierre mitral, abertura pulmonar, abertura aórtica, cierre aórtico, cierre pulmonar, abertura tricúspide, abertura mitral.
- Cierre mitral, cierre tricúspide, abertura aórtica, abertura pulmonar, cierre aórtico, cierre pulmonar, abertura tricúspide, abertura mitral.
- Cierre mitral, cierre tricúspide, abertura pulmonar, abertura aórtica, cierre pulmonar, cierre aórtico, abertura tricúspide, abertura mitral.
- Cierre mitral, cierre tricúspide, abertura pulmonar, abertura aórtica, cierre aórtico, cierre pulmonar, abertura mitral, abertura tricúspide.

14. En una arritmia sinusal respiratoria, el incremento de la frecuencia cardíaca durante la inspiración se inicia por:

- El menor estiramiento de los barorreceptores arteriales.
- El mayor estiramiento de los barorreceptores arteriales.
- La liberación del péptido natriurético auricular.
- El menor estiramiento de los receptores de estiramiento auriculares.
- El mayor estiramiento de los receptores de estiramiento auriculares.

15. La activación del sistema nervioso simpático producirá:

- Aumento de frecuencia cardíaca.
- Vasoconstricción arterial.
- Constricción venosa.
- Aumento de contractilidad del miocardio.
- Todas las anteriores.

16. ¿A cuál de los siguientes cambios dará lugar el incremento de la contractilidad miocárdica en la relación fuerza-velocidad?

- El incremento de la fuerza de contracción máxima sin cambios en la V_m .
- El incremento en la fuerza de contracción máxima y el incremento de la V_m .
- El descenso de la fuerza de contracción máxima sin cambios en la V_m .
- El descenso de la fuerza de contracción máxima y el incremento de la V_m .
- El descenso de la fuerza de contracción máxima y el descenso de la V_m .

17. Cuando se trazan la curva de función vascular y las curvas de función cardíaca en la misma gráfica, el punto de intersección representa:

- El punto en el que se activan los barorreceptores.
- El gasto cardíaco y la presión venosa central en reposo.
- La presión circulatoria media normal.
- La presión arterial media normal.
- El punto de máxima contractilidad.

CAPÍTULO 12: CIRCULACIÓN PERIFÉRICA

18. La liberación del óxido nítrico por las células endoteliales en una pequeña arteria debería producir todos los efectos siguientes, **excepto**:

- Elevación del GMPc en el músculo liso adyacente al endotelio.
- Inhibición de la adhesión plaquetaria a la pared vascular.
- Elevación del Ca^{2+} libre intracelular en el músculo liso subyacente.
- Vasodilatación del vaso.
- Aumento de la presión hidrostática en los capilares distales.

19. En un modelo experimental, la presión de perfusión de una arteria está aumentada. Se observa el incremento del flujo sanguíneo a través de esa arteria, pero a pesar de que se mantiene una presión de perfusión alta, el flujo desciende en un período de 2 min hacia el valor basal. Esta reducción del flujo es más probablemente el resultado de:

- La autorregulación del flujo sanguíneo.
- Una hiperemia reactiva.
- Una hiperemia activa.
- La liberación de óxido nítrico inducida por las fuerzas de cizallamiento.
- Aumento de la actividad nerviosa simpática.

20. La vasodilatación se produce por la unión de noradrenalina, ¿a qué tipo de receptor adrenérgico vascular?

- α_1 .
- α_2 .
- β_1 .

- D. β_2 .
E. Todas las anteriores.
21. La actividad nerviosa aferente desde los barorreceptores arteriales será mayor cuando:
- A. La PAM y la presión del pulso son ambas altas.
 - B. La PAM es alta y la presión del pulso es baja.
 - C. La PAM y la presión del pulso son ambas bajas.
 - D. La PAM es baja y la presión del pulso es alta.
 - E. La PAM y la presión del pulso se encuentran dentro de la normalidad en reposo.
22. El flujo sanguíneo en la arteria coronaria izquierda es más alto durante:
- A. El inicio de la sístole.
 - B. El final de la sístole.
 - C. El inicio de la diástole.
 - D. La mesodiástole.
 - E. El final de la diástole.

Sección 4

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

Los componentes del aparato respiratorio son los pulmones, las vías aéreas y los músculos respiratorios. La principal función de este sistema es facilitar el intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico entre el cuerpo y el medio ambiente. El aparato respiratorio participa en importantes procesos fisiológicos adicionales que incluyen entre otros, el equilibrio ácido-base, la regulación de la temperatura, la función inmunitaria y las funciones metabólicas. Los siguientes capítulos tratan de la fisiología básica de la ventilación, la perfusión pulmonar y el transporte de gas, así como del papel crucial del aparato respiratorio en el equilibrio ácido-base.

Capítulo 13 **Ventilación, perfusión pulmonar y difusión de gases**

Capítulo 14 **Mecánica de la respiración**

Capítulo 15 **Transporte de oxígeno, anhídrido carbónico y control de la respiración**

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 13

Ventilación, perfusión pulmonar y difusión de gases

La respiración es un proceso complejo que se inicia con la ventilación de los pulmones y la difusión de los gases entre los pulmones y la sangre. Al mismo tiempo, los pulmones son perfundidos con sangre, que transporta los gases entre los pulmones y los tejidos, donde tienen lugar los procesos bioquímicos de la respiración celular.

FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR

Los principios generales del flujo sanguíneo se tratan en la sección 3, pero las circulaciones sistémica y pulmonar son diferentes en algunos aspectos importantes. Si bien el gasto del ventrículo derecho es el mismo que el del izquierdo (normalmente unos 5 l/min en reposo), las presiones en la circulación pulmonar son inferiores a las presiones de puntos equivalentes en la circulación sistémica (fig. 13-1). Para ajustar el elevado índice de flujo a una menor presión, las resistencias también son bajas en la circulación pulmonar. Estas bajas resistencias son el resultado de una densa microcirculación y de los vasos cortos del pulmón en comparación con los de la circulación sistémica.

Control pasivo de las resistencias vasculares pulmonares

Las resistencias pulmonares están sujetas al **control pasivo** de la presión de la arteria pulmonar y el volumen pulmonar. Normal-

mente, algunos capilares pulmonares se hallan colapsados. Cuando la **presión de la arteria pulmonar** aumenta, tienen lugar el **reclutamiento** y la **distensión** de los capilares pulmonares. En otras palabras, los capilares colapsados son reclutados para la circulación por una mayor presión de perfusión y los capilares individuales se distienden reduciendo más aún las resistencias. Este reclutamiento y distensión son importantes para la reducción de las resistencias vasculares pulmonares en situaciones de elevado gasto cardíaco, por ejemplo durante el ejercicio. El **volumen pulmonar** tiene diferentes efectos en los vasos perialveolares y en los capilares alveolares. A medida que aumenta el volumen pulmonar, la tracción asociada produce una distensión de los vasos extraalveolares, reduciendo las resistencias en su interior. Por el contrario, al aumentar el volumen pulmonar, los vasos alveolares son comprimidos por la inflación de los alvéolos. Por tanto, cuando el pulmón se infla a partir de un volumen muy bajo, inicialmente las resistencias caen por los efectos sobre los vasos perialveolares, pero a medida que continúan llenándose, empiezan a aumentar a medida que se van comprimiendo los vasos alveolares.

Control activo de las resistencias vasculares pulmonares

Las resistencias vasculares pulmonares están sujetas también a un **control activo** por parte de **sustancias químicas** y **hormonales** (fig. 13-2). La hipoxia afecta a los vasos

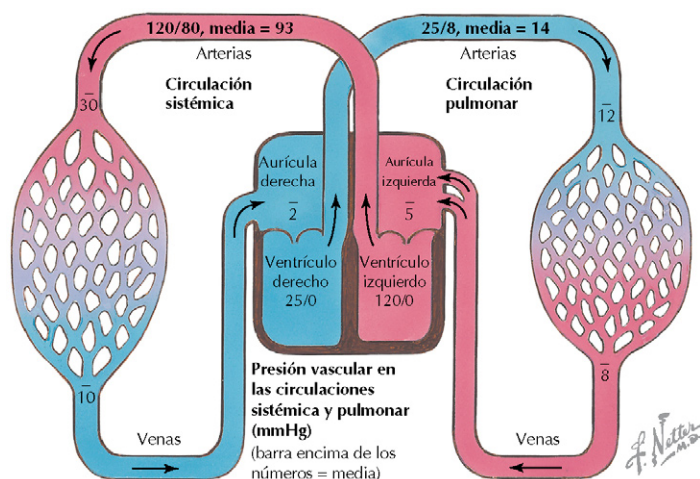
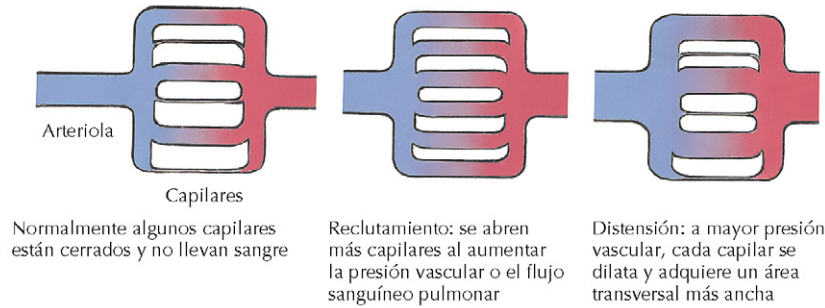
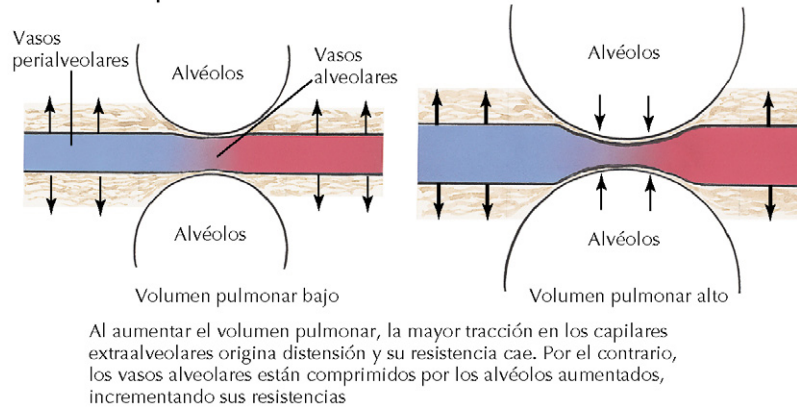


Figura 13-1 Circulaciones pulmonar y sistémica. La circulación pulmonar está en serie con la circulación sistémica, y por esta razón, el gasto cardíaco y el volumen de eyección de los ventrículos derecho e izquierdo son iguales. Las presiones y resistencias son menores en la circulación pulmonar que en la circulación sistémica.

A. Efectos de la elevación de flujo sanguíneo y presiones vasculares pulmonares



B. Efectos del volumen pulmonar



C. Efectos de las sustancias químicas y hormonales

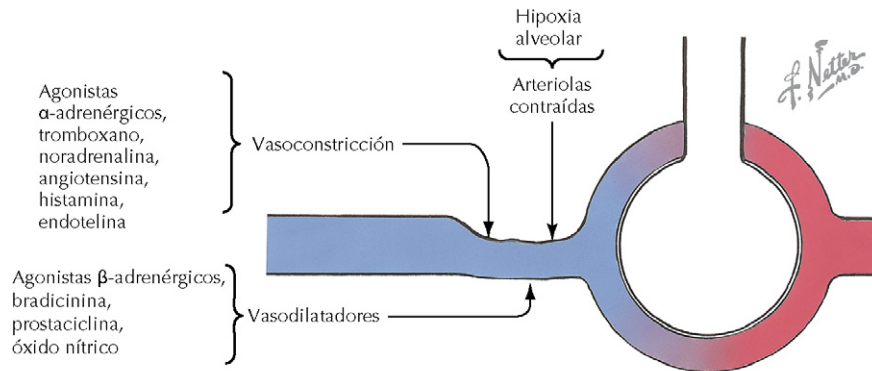


Figura 13-2 Resistencias vasculares pulmonares. Las resistencias en la circulación pulmonar están afectadas por la presión de la arteria pulmonar y el flujo sanguíneo, el volumen pulmonar y las sustancias químicas y hormonales. La elevación de la presión de la arteria pulmonar causa una distensión de los vasos y un reclutamiento de capilares que se encuentran por su parte colapsados (A), lo cual reduce las resistencias vasculares. Un incremento del volumen pulmonar causa una tracción y, por tanto, distensión de los vasos extraalveolares, pero se acompaña de una compresión de los capilares alveolares (B); la combinación de estos dos efectos da lugar a unas resistencias vasculares pulmonares más bajas a volúmenes pulmonares intermedios. Los vasos pulmonares también se contraen y se dilatan como respuesta a diferentes mediadores químicos y hormonales (C).

pulmonares de forma diferente que a los vasos sistémicos. En la circulación sistémica, la hipoxia hística da lugar a una vasodilatación metabólica de la microcirculación arterial. Por el contrario, en la circulación pulmonar, cuando baja la **concentración alveolar de oxígeno (PA_{O_2})**, aparece una vasoconstricción de las arteriolas de la región hipoxémica. Éste es el mecanismo más importante de regulación a corto plazo del flujo sanguíneo pulmonar regional, que da lugar a una mayor perfusión de las porciones bien oxigenadas de los pulmones.

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LOS PULMONES Y LAS VÍAS AÉREAS

Los pulmones humanos constan de tres lóbulos en el pulmón derecho y dos en el izquierdo (fig. 13-3). Los bronquios, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y los nervios entran y salen por cada uno de los hilos pulmonares. Las vías aéreas las forman la tráquea, los bronquios principales derecho e izquierdo, los bronquios lobares y los bronquiolos (figs. 13-4 y 13-5). La tráquea se ramifica para formar los bronquios

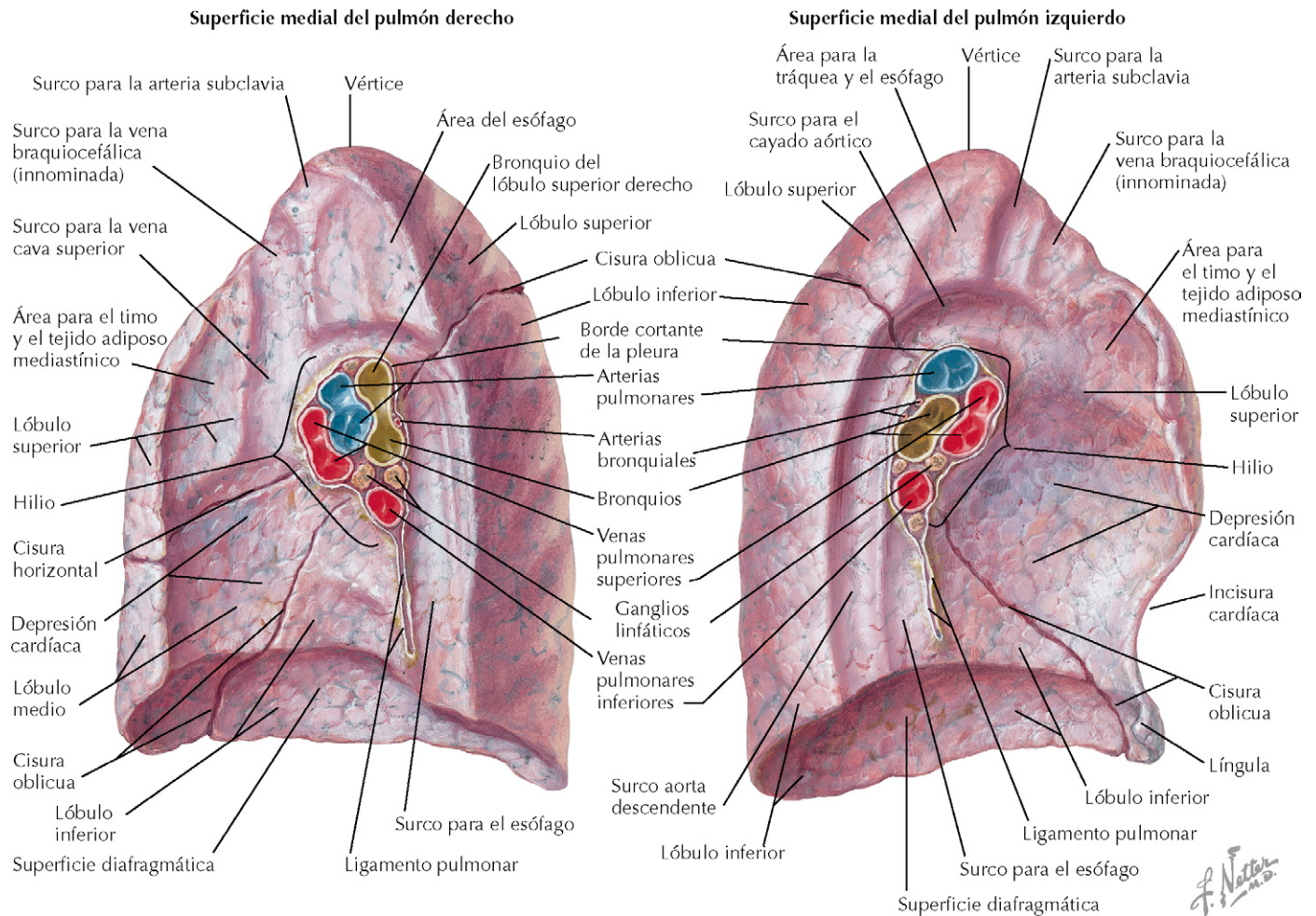


Figura 13-3 Anatomía macroscópica del pulmón. Los tres lóbulos del pulmón derecho y los dos del pulmón izquierdo se muestran detalladamente en esta visión medial de los pulmones. Los vasos sanguíneos, los nervios, los bronquios principales derecho e izquierdo y los vasos linfáticos entran y salen de los pulmones en el hilio.

principales derecho e izquierdo, que penetran en el pulmón, y se dividen sucesivamente en bronquios de calibre cada vez más pequeño. A partir de la tráquea y hasta los alvéolos existen hasta 23 generaciones de vías aéreas ramificadas en el aparato respiratorio.

Zona de conducción del pulmón

Las vías aéreas desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales conforman la **zona de conducción** de los pulmones y no interviene en el intercambio de gases, que tiene lugar solamente en los bronquiolos respiratorios y los alvéolos. La zona de conducción también se conoce como el **espacio muerto anatómico**, porque en esta área no hay intercambio de gases. En un adulto, el espacio muerto anatómico contiene aproximadamente 150 ml de aire. La tráquea tiene anillos cartilaginosos que se extienden alrededor de las tres cuartas partes de su circunferencia, lo que le proporciona el suficiente soporte estructural para mantener abiertas las vías aéreas, pero permitiendo al mismo tiempo la

tos. En las paredes de los bronquios hay placas cartilaginosas, pero se pierden a nivel de los bronquiolos.

La mayor parte del sistema conductivo está recubierto por **células epiteliales pseudoestratificadas columnares** y ciliadas, **células caliciformes** que segregan moco, y otros tipos de células; siendo las células ciliadas y las caliciformes las que constituyen la mayor parte de células que recubren las vías aéreas grandes (fig. 13-6). El moco evita la desecación del epitelio y atrapa partículas materiales del aire inspirado. Las partículas se transportan hacia arriba (fuera de los pulmones) por acción de los cilios. Este proceso se denomina **transporte mucociliar**. A la altura de los bronquiolos, este epitelio se transforma en **epitelio cúbico**, donde predominan las células ciliadas. Las células caliciformes van disminuyendo y ya no se encuentran en los bronquiolos terminales. Las **células de Clara** de los bronquiolos segregan sustancias que recubren los bronquiolos y participan en el sistema de defensa de las vías aéreas; también actúan como células precursoras en la regeneración del epitelio bronquiolar.

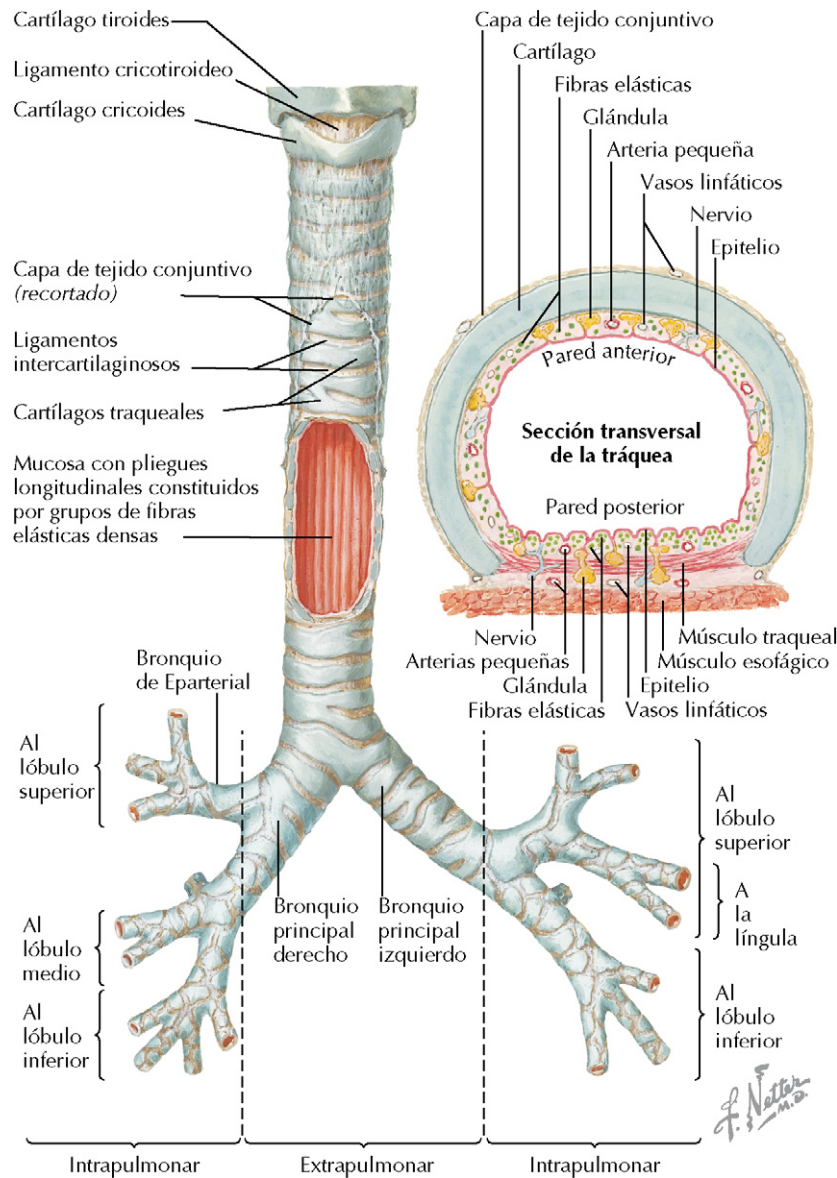


Figura 13-4 Estructura de la tráquea y los bronquios principales. La tráquea se divide en los bronquios principales derecho e izquierdo antes de penetrar en los pulmones. Las vías aéreas se ramifican hasta 23 veces, llegando a los alvéolos. Las vías aéreas desde la tráquea hasta los bronquios terminales constituyen la zona de conducción del pulmón. Con las ramificaciones, el calibre de las vías aéreas disminuye. Hay menos colágeno en las paredes de las vías aéreas pequeñas y los bronquiolos carecen de él.

Las paredes de las vías aéreas de conducción también contienen músculo liso, que está regulado por el sistema nervioso autónomo. La estimulación simpática dilata las vías aéreas a través del efecto de la noradrenalina (o adrenalina circulante) sobre los receptores β_2 de las células musculares lisas. La estimulación parasimpática constriñe las vías aéreas a través de la activación del receptor muscarínico por acción de la acetilcolina. La dilatación de las vías aéreas es característica de la respuesta «lucha o huida» (v. cap. 7, pág. 87).

Zona respiratoria del pulmón

El aire inspirado pasa por la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y entra por fin en los bronquiolos terminales, los bronquiolos

respiratorios y los alvéolos. Los bronquiolos respiratorios y los alvéolos constituyen la **zona respiratoria pulmonar**, donde tiene lugar el intercambio de gases. Se estima que en los pulmones humanos hay 300 millones de alvéolos, con una superficie de intercambio que alcanza entre 50 y 100 m². Esta enorme superficie, junto con la finura de la interfase aire-sangre, permite un intercambio de gases eficaz. Esta interfase, conocida como **membrana alvéolo-capilar**, está constituida por el endotelio capilar, el epitelio alveolar y la membrana basal, sobre la cual descansan las dos capas celulares simples. Tiene un grosor aproximado de 500 nm. De esta forma, la mayor parte de la superficie alveolar está rodeada de capilares pulmonares, lo que permite una «lámina de flujo» sanguíneo alrededor de los sacos alveolares con una amplia superficie para el intercambio de gases (figs. 13-7 y 13-8).

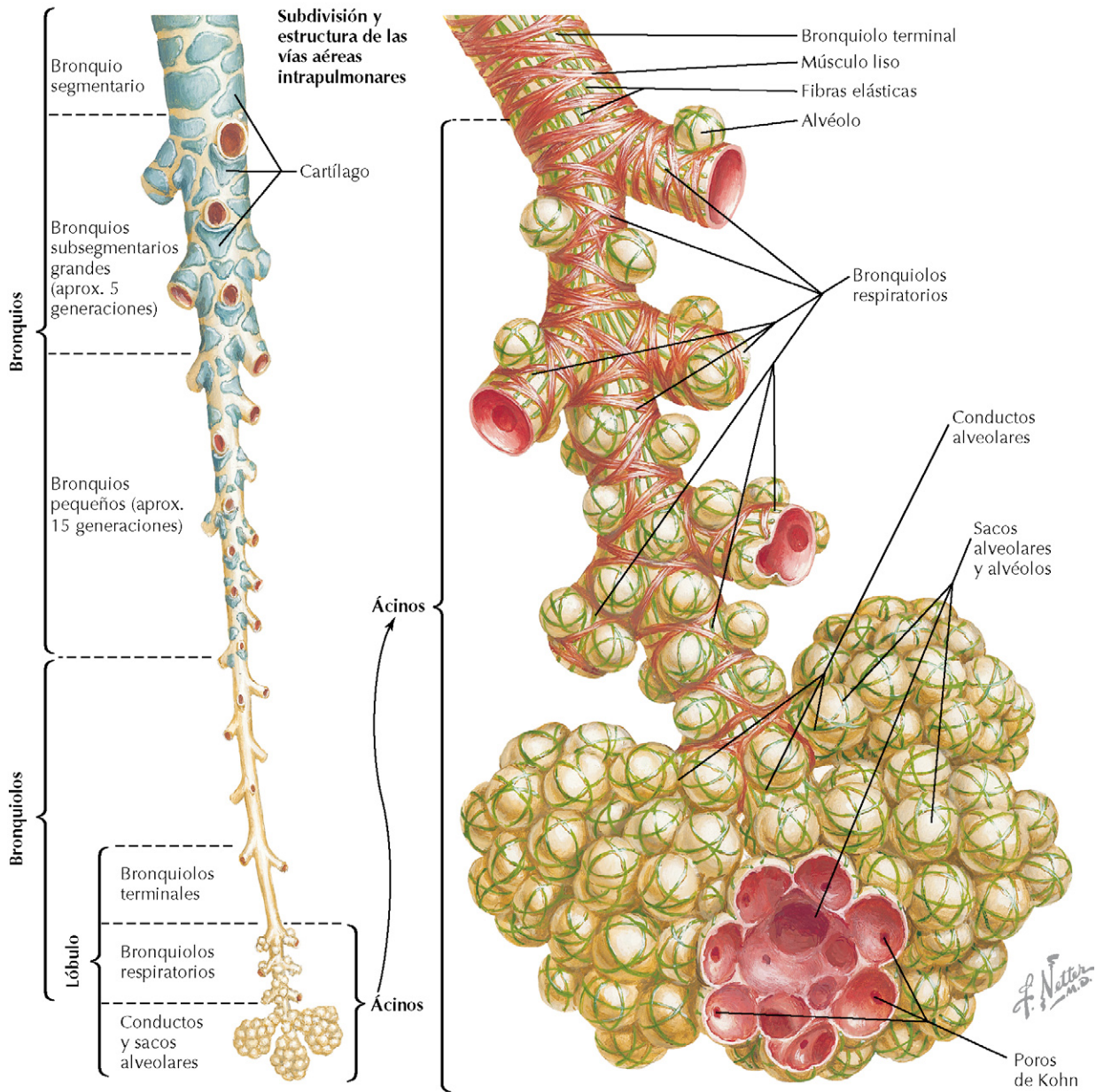


Figura 13-5 Vías aéreas intrapulmonares. Después de ramificarse hasta 23 veces, el sistema de conducción del pulmón alcanza los bronquiolos terminales en los lóbulos pulmonares. Los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares dan lugar a los sacos alveolares, el principal lugar donde ocurre el intercambio gaseoso. La zona respiratoria del pulmón (región del intercambio gaseoso) está formada por las estructuras distales a los bronquiolos terminales (sacos y conductos alveolares y bronquiolos respiratorios).

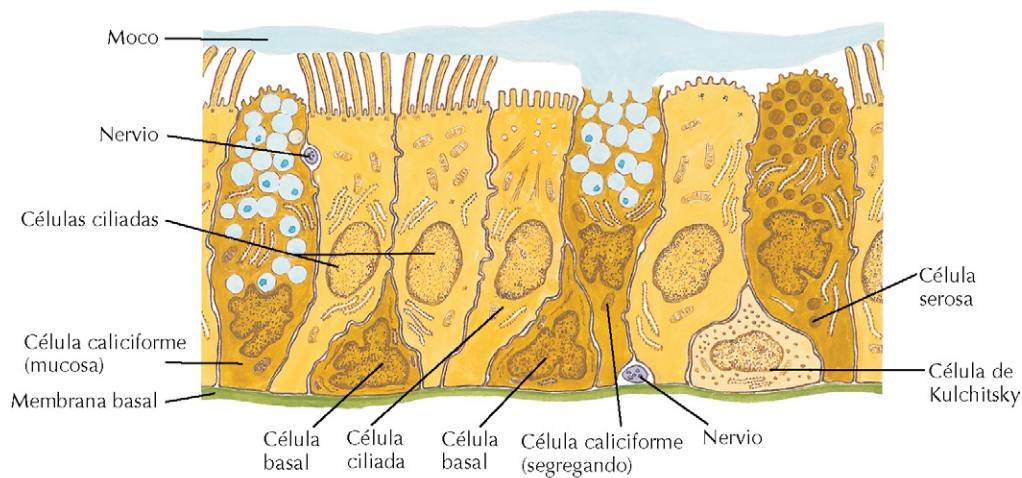
Los alvéolos están recubiertos por células epiteliales tipo I y tipo II:

- **Células epiteliales tipo I:** forman más del 90% de la superficie. Su estructura escamosa está adaptada para la difusión del gas a través de la membrana alvéolo-capilar.
- **Células epiteliales tipo II:** son cúbicas y segregan surfactante, una compleja lipoproteína que recubre la superficie de los alvéolos y reduce su tensión superficial, aumentando la distensibilidad del pulmón (v. «Surfactante y tensión superficial», cap. 14).

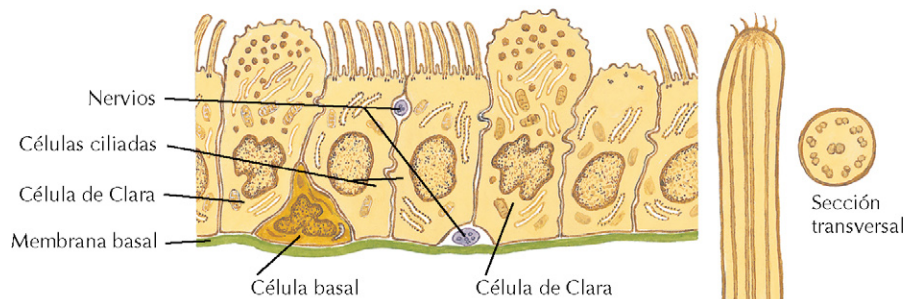
VOLÚMENES Y CAPACIDADES PULMONARES

Para describir la función pulmonar en el individuo sano y el enfermo, es necesario entender los volúmenes y las capacidades asociados con los pulmones y la respiración. Hay cuatro volúmenes pulmonares básicos:

- **Volumen corriente (VC):** el volumen de aire inhalado y exhalado durante la respiración normal. El VC en reposo es aproximadamente de 500 ml.



Tráquea y bronquios grandes. Predominan las células ciliadas y caliciformes, con algunas células serosas y escasas células ciliadas y de Clara. Se encuentran numerosas células basales y alguna célula de Kulchitsky



Bronquiolos. Las células ciliadas dominan y las células de Clara aumentan distalmente de forma progresiva a lo largo de las vías aéreas. Las células caliciformes y las células serosas disminuyen y están ausentes en los bronquiolos terminales

Cilio aumentado de tamaño

Figura 13-6 Ultraestructura de los epitelios traqueal, bronquial y bronquiolar. La tráquea y los bronquios están recubiertos principalmente por un epitelio columnar pseudoestratificado y células caliciformes, junto a otras células menos frecuentes. Las células caliciformes tienen la importante función de la secreción de moco. Las células de Kulchitsky son células tipo neuroendocrino que secretan factores paracrinós y son parte del «sistema neuroendocrino difuso» (SNED). Las funciones de las células ciliadas y serosas no están bien definidas; las células basales son células precursoras del epitelio pulmonar. La capa epitelial de los bronquiolos contiene células epiteliales columnares, los bronquiolos terminales carecen de células caliciformes. Las células de Clara son células secretoras de los bronquiolos.

- **Volumen residual (VR):** el volumen que queda en los pulmones después de una espiración máxima.
- **Volumen de reserva espiratoria (VRE):** el volumen adicional que un individuo es capaz de exhalar después de una espiración normal y suave.
- **Volumen de reserva inspiratorio (VRI):** el volumen adicional que un individuo es capaz de inhalar después de una inspiración máxima y suave.

Hay cuatro capacidades relacionadas con la función pulmonar:

- **Capacidad pulmonar total (CPT):** el volumen de gas presente en los pulmones después de una inspi-

ración máxima. La CPT es de unos 7 l en individuos adultos.

- **Capacidad vital (CV):** el máximo volumen de aire que un sujeto puede espirar después de una inspiración máxima. El valor normal es de unos 5 l. La **capacidad vital forzada (CVF)** es la capacidad vital medida durante una espiración en esfuerzo máximo.
- **Capacidad residual funcional (CRF):** el volumen que queda en los pulmones después de una espiración durante la respiración de reposo y suave.
- **Capacidad inspiratoria (CI):** el máximo volumen que puede inspirarse después de una respiración de reposo y suave.

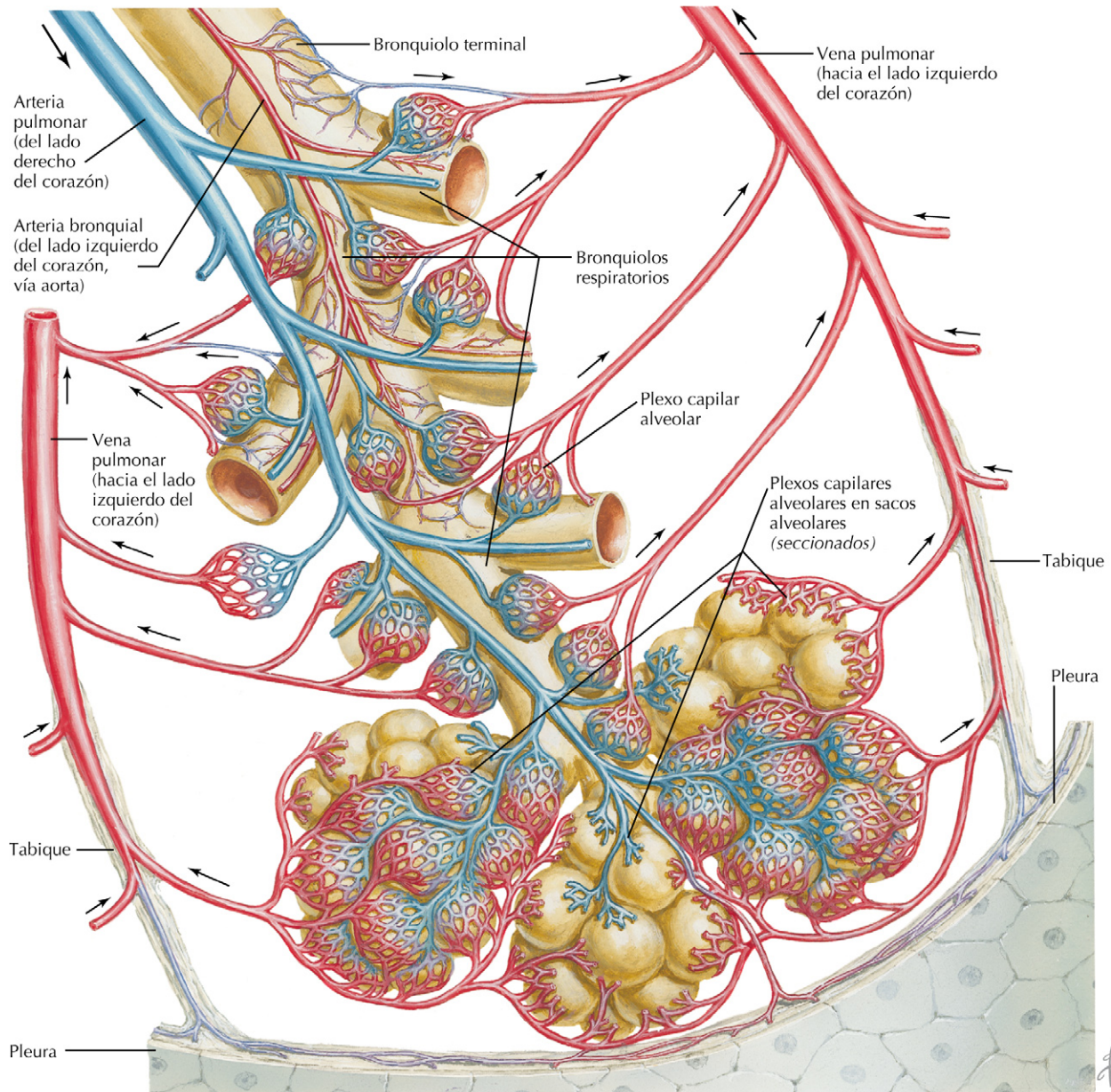


Figura 13-7 Circulación sanguínea intrapulmonar. La circulación pulmonar es una circulación de baja presión y baja resistencia. La sangre se distribuye desde el ventrículo derecho y la arteria pulmonar a los capilares pulmonares, donde tiene lugar el intercambio gaseoso. La interfase entre la luz de los alvéolos y la sangre capilar pulmonar consiste en una única capa de epitelio alveolar, membrana basal y una capa gruesa de endotelio capilar. Los capilares cubren los alvéolos de esta manera para facilitar el intercambio gaseoso eficiente.

Espirometría

Estas capacidades y volúmenes se miden mediante la **espirometría** y otras técnicas relacionadas. En la espirometría, el sujeto respira hacia y desde un aparato que se llama espirómetro. Esencialmente, el espirómetro se compone de dos grandes cilindros, uno lleno de agua y otro que flota boca abajo en el interior del primero (fig. 13-9). A medida que el sujeto respira a través de un tubo unido al aparato, el aire entra y sale del cilindro interior, que consecuentemente se mueve hacia arriba y hacia abajo. Este movimiento hacia arriba y hacia abajo se recoge en forma de espirograma (fig. 13-10), que está previamente calibrado para reflejar los cambios del volumen del cilindro interior.



Una completa valoración de los volúmenes y capacidades pulmonares requiere entender las relaciones que existen entre estos parámetros. Por ejemplo, la capacidad pulmonar total es la suma de estos volúmenes descritos:

$$CPT = VC + VR + VRE + VRI$$

Igualmente, la capacidad vital, la capacidad residual funcional y la capacidad inspiratoria equivalen a la suma de volúmenes pulmonares particulares:

$$CV = VRI + VC + VRE$$

$$CRF = VRE + VR$$

$$CI = VC + VRI$$

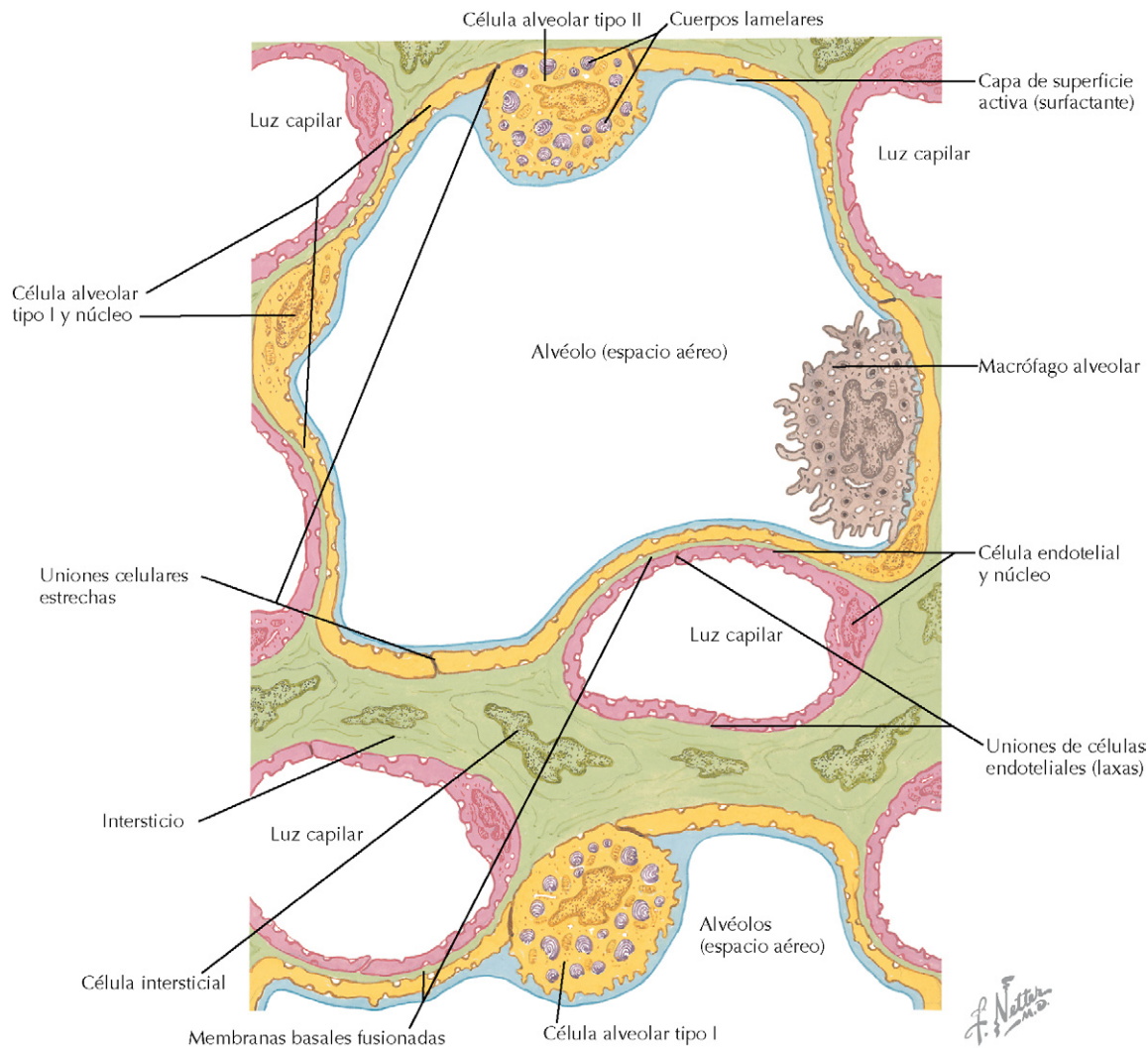


Figura 13-8 Ultraestructura de alvéolos y capilares pulmonares. El epitelio alveolar está formado por las células alveolares epiteliales tipo I y tipo II. Las células tipo I constituyen la mayor parte de la superficie alveolar; las células epiteliales tipo II segregan el surfactante. La difusión de gases tiene lugar a través de la fina membrana alveolocapilar compuesta por epitelio alveolar, membrana basal y endotelio capilar. En el pulmón sano, el tejido intersticial es mínimo en la mayor parte de la interfase entre el epitelio alveolar y el endotelio capilar.

El volumen corriente se mide mediante la espirometría durante la respiración normal, tranquila de reposo y es la diferencia entre los niveles de final de inspiración y espiración (v. fig. 13-10). Obsérvese que el valor real de los volúmenes inspiratorios y espiratorios no se conoce, ya que el espirómetro recoge *cambios* de volumen y no el volumen real en el interior del pulmón. Si hacemos espirar al máximo al sujeto, puede medirse el volumen de reserva espiratorio, ya que el VRE es la diferencia entre el nivel de fin de espiración en situación de reposo normal y el nivel de máxima espiración. Igualmente el VRI puede medirse haciendo que el sujeto inspire al máximo y comparando el nivel de final de inspiración tranquila de reposo y el de después de la inspiración máxima. La capacidad vital (CV) y la capacidad inspiratoria (CI) se determinan por simple comparación: CV es la diferencia entre los niveles de máxima inspiración y máxima espiración; CI es la diferencia entre el nivel inspiratorio máximo y el nivel de fin de espiración de la respiración normal y tranquila.

Medición de las capacidades (CRF, VR y CPT)

A fin de medir la capacidad pulmonar total, el volumen residual y la capacidad residual funcional, uno de estos parámetros debe determinarse de forma indirecta, por ejemplo por suspensión de nitrógeno, dilución de helio o por pletismografía corporal. En la **técnica de dilución de helio**, se añade un pequeño volumen de helio al espirómetro antes de que el sujeto inicie la prueba, lo que permite una concentración inicial conocida de helio en el interior del volumen del sistema. Cuando el sujeto inicia la respiración (se inicia a nivel de CRF), esta concentración inicial de helio se va diluyendo, a medida que el gas se equilibra entre el espirómetro y los pulmones del sujeto. Puesto que el helio no se difunde a través de la membrana alveolocapilar y es inerte, rápidamente se establece un equilibrio. Esta concentración final depende solamente de la concentración inicial de helio en el interior del espirómetro y del volumen del sistema del espiróme-

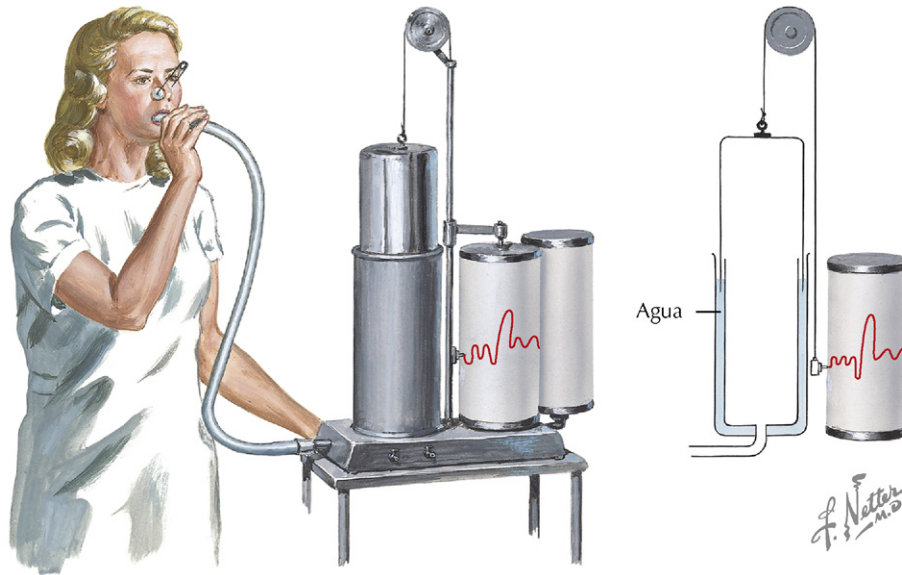


Figura 13-9 El espirómetro. Las pruebas de función pulmonar requieren diversos instrumentos y técnicas. El espirómetro es uno de los instrumentos más importantes. El individuo respira a través de un tubo y provoca el desplazamiento hacia arriba y abajo de una campana metálica que flota boca abajo en agua. El estudio de la gráfica obtenida permite conocer varios volúmenes y capacidades pulmonares básicos (v. fig. 13-10).

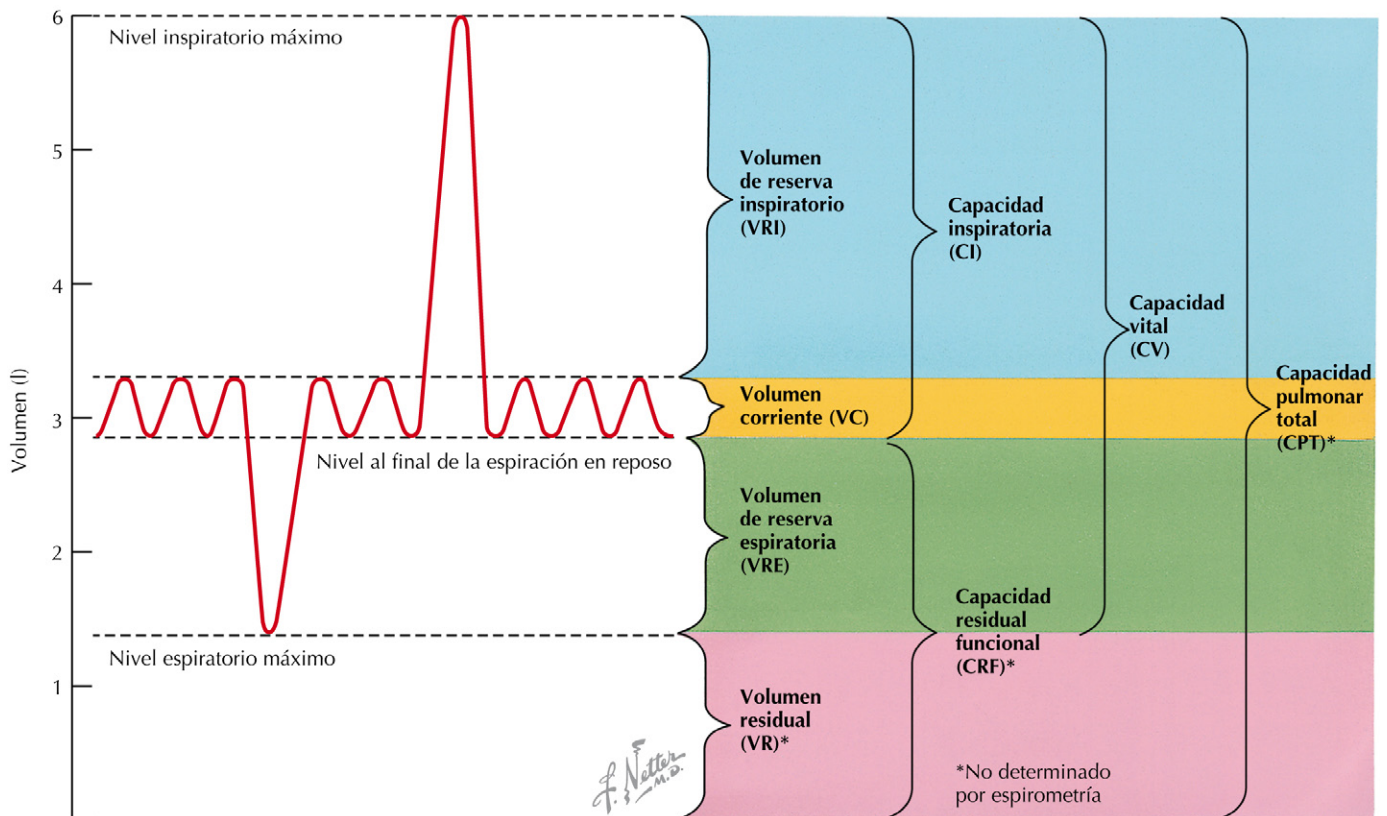


Figura 13-10 Medida de volúmenes y capacidades pulmonares con la espirometría. En este espirograma, comenzando por la izquierda, el individuo respira tranquilamente durante unos minutos, espirando e inspirando al máximo a diferentes intervalos, y volviendo a respirar suavemente. Obsérvese que el volumen residual (VR), la capacidad residual funcional (CRF) y la capacidad pulmonar total (CPT) no pueden medirse directamente con la espirometría. La CRF se mide con otra técnica (a menudo por dilución de helio); una vez conocidas, CRF, TLC y VR pueden calcularse a partir del trazado de la espirometría. Los volúmenes pulmonares representados en el trazado corresponden a un individuo sano.

tro más CRF. Una vez medida la concentración final del helio, puede medirse la CRF a partir de la fórmula:

$$C_1 V_s = C_2 \times (V_s + \text{CRF})$$

donde C_1 es la concentración inicial, medida del helio en el espirómetro, V_s es el volumen conocido del sistema espirométrico y C_2 la concentración medida de helio durante la respiración normal (una vez alcanzado el equilibrio).

Una vez conocida la CRF, la CPT y el VR son fácilmente calculables a partir de las medidas espirométricas (v. fig. 13-10):

$$\text{CPT} = \text{CRF} + \text{IC}$$

$$\text{VR} = \text{CPT} - \text{VC}$$

La **pletismografía corporal** se basa en la **ley de Boyle**, que dice que el producto de presión por volumen de un gas es constante:

$$P_1 V_1 = P_2 V_2$$

Cuando se usa el pletismógrafo corporal para medir la CRF, se coloca al sujeto en el interior de una cabina herméticamente cerrada y equipada con una boquilla a través de la cual se espira el aire hacia fuera. Después de unos minutos de respiración normal y tranquila, se dice al sujeto que al final de una espiración normal deje de respirar y que se relaje. En este punto, se obtura la boquilla y el sujeto debe intentar inspirar a través de la misma. Este intento hace que el aire del interior de sus pulmones (CRF) se expanda debido a la presión negativa creada por la expansión de la pared torácica, lo que resulta en una reducción paralela del volumen de aire del interior de la cabina, fuera del paciente. La presión de aire en la cabina aumenta por esta reducción de volumen. Los cambios de presión en la cabina sirven para calcular el cambio de volumen en el interior de la cabina según la ley de Boyle. Este cambio en volumen de la cabina será el mismo que el de los pulmones a partir del volumen de partida (CRF). Por tanto, a partir del cambio de presión en el aparato respiratorio (medido en la boquilla durante el intento de inspiración) y el cambio de volumen de los pulmones se puede calcular el volumen inicial (CRF) empleando la ley de Boyle.

VENTILACIÓN Y COMPOSICIÓN DEL GAS ALVEOLAR

La **ventilación** es el movimiento de entrada y salida del aire del aparato respiratorio. Durante la respiración normal y tranquila, el volumen de aire inhalado y exhalado en cada respiración es de 500 ml aproximadamente. Esto se conoce como **volumen corriente**. La **frecuencia respiratoria** normal en reposo es de 12-20 resp./min. Con un promedio de 15 resp./min, el **volumen minuto** (\dot{V}_E , el volumen exhalado por minuto) se calcula con la fórmula:

$$\dot{V}_E = R \times \text{VC}$$

donde R es la frecuencia respiratoria y VC el volumen corriente. Así, 15 resp./min \times 500 ml dan un \dot{V}_E de 7.500 ml/min (7,5 l/min).

El volumen minuto (\dot{V}_E) es mayor que la **ventilación alveolar** (\dot{V}_A , ventilación de la zona respiratoria del pulmón), puesto que una porción del volumen corriente se queda en el espacio muerto anatómico (la zona de conducción) y no participa en el intercambio de gases. Ya que el espacio muerto anatómico es de aproximadamente 150 ml, esta **ventilación de espacio muerto** (\dot{V}_D) es de alrededor de 150 ml \times 15/min, es decir 2.250 ml/min. La ventilación alveolar se calcula por la fórmula:



Los símbolos empleados en fisiología respiratoria pueden ser confusos. La V mayúscula sirve para designar volumen, mientras que los índices de flujo se simboliza con \dot{V} . La A mayúscula se usa como sufijo, como por ejemplo: \dot{V}_A , y con él se especifica que el parámetro hace referencia al espacio alveolar. Así, \dot{V}_A significa ventilación alveolar/min. Una «a» y una «v» como sufijos sirven para especificar medidas arteriales o venosas, respectivamente; como en el caso de Pa_{CO_2} o Pv_{CO_2} (presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial o venosa, respectivamente). Pa_{CO_2} indica presión parcial de dióxido de carbono en gas alveolar.

$$\dot{V}_A = R(\text{VC} - V_D)$$

donde R es la frecuencia respiratoria, VC el volumen corriente y V_D el volumen del espacio muerto. Colocado de otra forma,

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$$

De los 500 ml de volumen corriente, solamente 350 ml entran en los alvéolos en cada respiración, y de los 7.500 ml/min de volumen minuto, sólo quedan disponibles para el intercambio de gases una ventilación alveolar de 5.250 ml/min (7.500 ml/min $-$ 2.250 ml/min).

Composición del aire alveolar

La composición del aire alveolar depende de varios factores, que incluyen la composición del aire inspirado, la ventilación alveolar y la concentración de los gases disueltos en la sangre venosa mezclada. Nuestra atmósfera se compone de 21% de oxígeno, 75% de nitrógeno y menos del 1% de otros gases, incluido el dióxido de carbono, con una presión atmosférica total de 760 mmHg a nivel del mar. Las concentraciones de gases pueden expresarse también como concentraciones fraccionadas en una mezcla gaseosa inspirada; en nuestra atmósfera, $\text{FiO}_2 = 0,21$ y $\text{FiN}_2 = 0,79$. Según la **ley de Dalton**, la suma de presiones parciales de los gases contenidos en una mezcla es igual a la presión total. Así, a nivel del mar y respirando aire seco:

$$\text{PO}_2 = 0,21 \times 760 \text{ mmHg} = 160 \text{ mmHg}$$

$$\text{PN}_2 = 0,79 \times 760 \text{ mmHg} = 600 \text{ mmHg}$$

$$P_{\text{tot}} = 760 \text{ mmHg}$$

A medida que se inspira aire, éste se calienta rápidamente a temperatura corporal y se satura como vapor de agua. A 37 °C,

la presión del vapor de agua es de 47 mmHg, lo que hay que tener presente cuando se determina la composición del aire inspirado. En el **aire inspirado**:



A una misma ventilación minuto (\dot{V}_E), la respiración lenta y profunda aporta una mayor ventilación alveolar (\dot{V}_A) que una respiración rápida y superficial. Si comparamos la ventilación alveolar con una frecuencia respiratoria de 15/min y un volumen corriente de 500 ml con una ventilación alveolar a frecuencia respiratoria de 30/min y un volumen corriente de 250 ml:

$$\dot{V}_A = 15/\text{min} (500 \text{ ml} - 150 \text{ ml}) = 5.250 \text{ ml/min}$$

$$\dot{V}_A = 30/\text{min} (250 \text{ ml} - 150 \text{ ml}) = 3.000 \text{ ml/min}$$

Así, la ventilación lenta y profunda produce mayor ventilación alveolar que una ventilación más rápida a un volumen corriente proporcionalmente menor.

$$P_{H_2O} = 47 \text{ mmHg}$$

$$PO_2 = 0,21 \times (760 - 47) \text{ mmHg} = 150 \text{ mmHg}$$

$$PN_2 = 0,79 \times (760 - 47) \text{ mmHg} = 563 \text{ mmHg}$$

$$P_{\text{tot}} = (150 + 563 + 47) \text{ mmHg} = 760 \text{ mmHg}$$

Esta composición del aire inspirado es constante a lo largo de la zona de conducción pulmonar donde no hay intercambio de gases. Dentro de la zona respiratoria, el oxígeno difunde del alvéolo a la sangre, mientras que el anhídrido carbónico difunde de la sangre al aire alveolar, dando lugar a una composición de aire alveolar diferente a la del aire inspirado. La relación entre la presión parcial de oxígeno y la del anhídrido carbónico en el aire alveolar se describe en la importante **ecuación del gas alveolar**:

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - PA_{CO_2}/R$$

donde PA_{O_2} y PI_{O_2} representan las presiones parciales de oxígeno y anhídrido carbónico en el aire alveolar, respectivamente; PA_{CO_2} es la presión parcial de anhídrido carbónico en el aire alveolar y R es el **cociente respiratorio**, que normalmente es de 0,8. Esta ecuación sirve para predecir la presión parcial de oxígeno en el aire alveolar basada en la determinación del anhídrido carbónico en la sangre arterial sistémica en un sujeto normal, puesto que PCO_2 está habitualmente completamente equilibrada entre el aire alveolar y la sangre de los capilares alveolares. Por ejemplo, a 760 mmHg de presión atmosférica (nivel del mar), si el valor de la PA_{O_2} en el análisis de gases de sangre arterial (GSA) es 40 mmHg:

$$PA_{O_2} = 150 \text{ mmHg} - 40 \text{ mmHg}/0,8 = 100 \text{ mmHg}$$

Puesto que PO_2 también está totalmente equilibrada entre el aire alveolar y la sangre que pasa a través de los capilares arteriales, y casi todo el flujo sanguíneo pulmonar está expuesto al aire alveolar, el valor normal de PA_{O_2} es casi 100 mmHg. Las presiones parciales de oxígeno y anhídrido carbónico en el aire inspirado y el aire alveolar, en la mezcla venosa y en la sangre arterial se ilustran en la figura 13-11.

DIFUSIÓN DE GASES

La difusión de gas (\dot{V}_{gas}) entre el aire alveolar y la sangre capilar sigue la ley de Fick:



El cociente respiratorio (R) es la relación entre la producción de anhídrido carbónico y el consumo de oxígeno y depende del metabolismo. En el metabolismo sólo de hidratos de carbono, R equivale a 1,0, porque el metabolismo oxidativo de un mol de glucosa requiere 6 moles de oxígeno y produce 6 moles de anhídrido carbónico. Durante el metabolismo lipídico exclusivo, el valor aproximado de R sería 0,7; sin embargo, el cociente respiratorio para los aminoácidos varía. En condiciones metabólicas que supone la oxidación de una mezcla típica de sustratos, el cociente respiratorio es aproximadamente 0,8 (se producen 0,8 moles de anhídrido carbónico por cada mol de oxígeno consumido).

$$\dot{V}_{\text{gas}} = A \times D(P_1 - P_2)/T$$

donde A es el área de una membrana que separa dos compartimentos, T es el grosor de la membrana, D es una constante de difusión y P_1 y P_2 son las concentraciones de los gases en los dos compartimentos. Por tanto, la difusión de un gas está:

- **Directamente** relacionada con el área de la superficie de difusión.
- **Directamente** relacionada con la diferencia de la presión parcial del gas a cada lado de la membrana.
- **Directamente** relacionada a la constante de difusión del gas.
- **Inversamente** relacionada con el espesor de la membrana.

La constante de difusión de un gas se relaciona directamente con su solubilidad e inversamente con la raíz cuadrada de su peso molecular.

Transporte de gas limitado por la perfusión

Las concentraciones de los gases disueltos en la sangre se equilibran con las del aire alveolar a medida que la sangre fluye por los capilares pulmonares (fig. 13-12). En condiciones de reposo, el tiempo de tránsito de la sangre por el capilar alveolar es aproximadamente de sólo 0,75 s. En pulmones normales en reposo, el oxígeno y el anhídrido carbónico de la sangre capilar y del gas alveolar ya se encuentran equilibrados en el momento en que la sangre ha cubierto la tercera parte de su recorrido a través del capilar alveolar. En estas condiciones, el transporte de estos gases está **limitado por la perfusión**, porque la única forma de aumentar la transferencia del gas es aumentar la perfusión (el flujo sanguíneo, más que la difusión, es el factor limitante del intercambio). En consecuencia, el gasto cardíaco puede aumentar sustancialmente sin afectar la oxigenación de la sangre a pesar de reducirse el

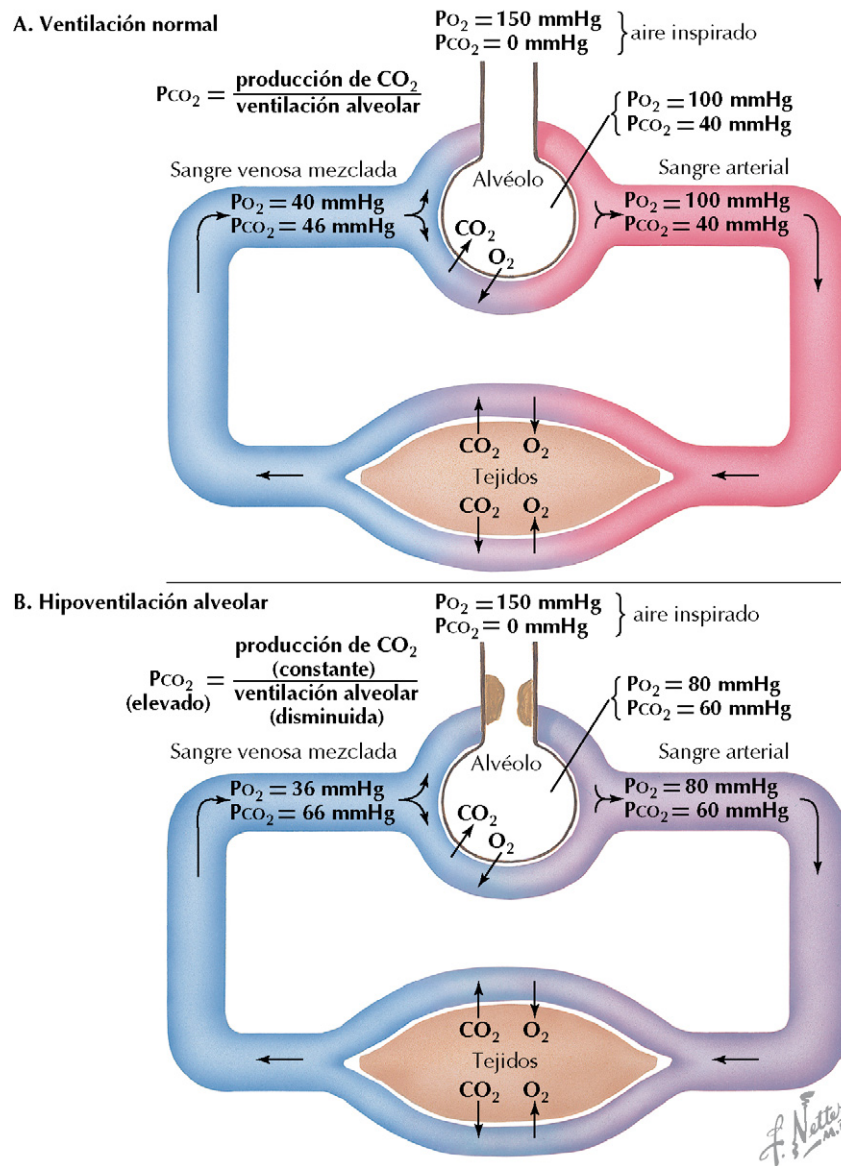


Figura 13-11 Presiones parciales de oxígeno y anhídrido carbónico en sangre y aire alveolar. Las presiones parciales normales de los gases en la sangre venosa mezclada que entra en los capilares alveolares vienen indicadas en el lado izquierdo de la parte A. A medida que la sangre fluye a través de los capilares alveolares de los pulmones sanos, se equilibran los niveles de oxígeno y el anhídrido carbónico entre el aire alveolar y la sangre. Así, las presiones parciales de oxígeno y anhídrido carbónico determinadas por el análisis de los gases arteriales en sangre (AGA) son aproximadamente igual a las presiones parciales en el aire alveolar en los individuos sanos. Durante la hipovenilación (B), indicado por la obstrucción parcial de la vía aérea), la PO_2 está reducida y la PCO_2 elevada en la sangre arterial (el sujeto está hipóxico e hipercápnico) al igual que en el gas alveolar.

tiempo de tránsito por los capilares alveolares, por ejemplo durante el ejercicio. El óxido nítrico (gas hilarante, N_2O) es un ejemplo de libro de limitación por perfusión. N_2O , a diferencia de otros gases entre ellos el O_2 y el CO_2 , no se une a componentes sanguíneos, sino que únicamente circula como gas disuelto en la sangre. Como resultado, en un sujeto respirando una mezcla de gases conteniendo N_2O , la P_{N_2O} sanguínea y alveolar se equilibran rápidamente en la sangre que pasa por el capilar alveolar, alcanzando este equilibrio sólo habiendo recorrido la quinta parte de su camino por el capilar.



El tiempo de tránsito es el tiempo requerido por la sangre o un elemento fono para atravesar una parte de la circulación. Puesto que el volumen sanguíneo en toda la circulación pulmonar es de unos 500 ml y el gasto cardíaco en reposo es de alrededor de 5.000 l/min (83 ml/s), el tiempo de tránsito por toda la circulación pulmonar es de 6 s aproximadamente. De éstos, cerca de 0,75 s es el tiempo de tránsito por los capilares alveolares, durante el cual tiene lugar todo el intercambio de gases. En pulmones sanos, el oxígeno se equilibra entre el gas alveolar y la sangre cuando ésta sólo ha consumido un tercio del tiempo de paso por el capilar alveolar.

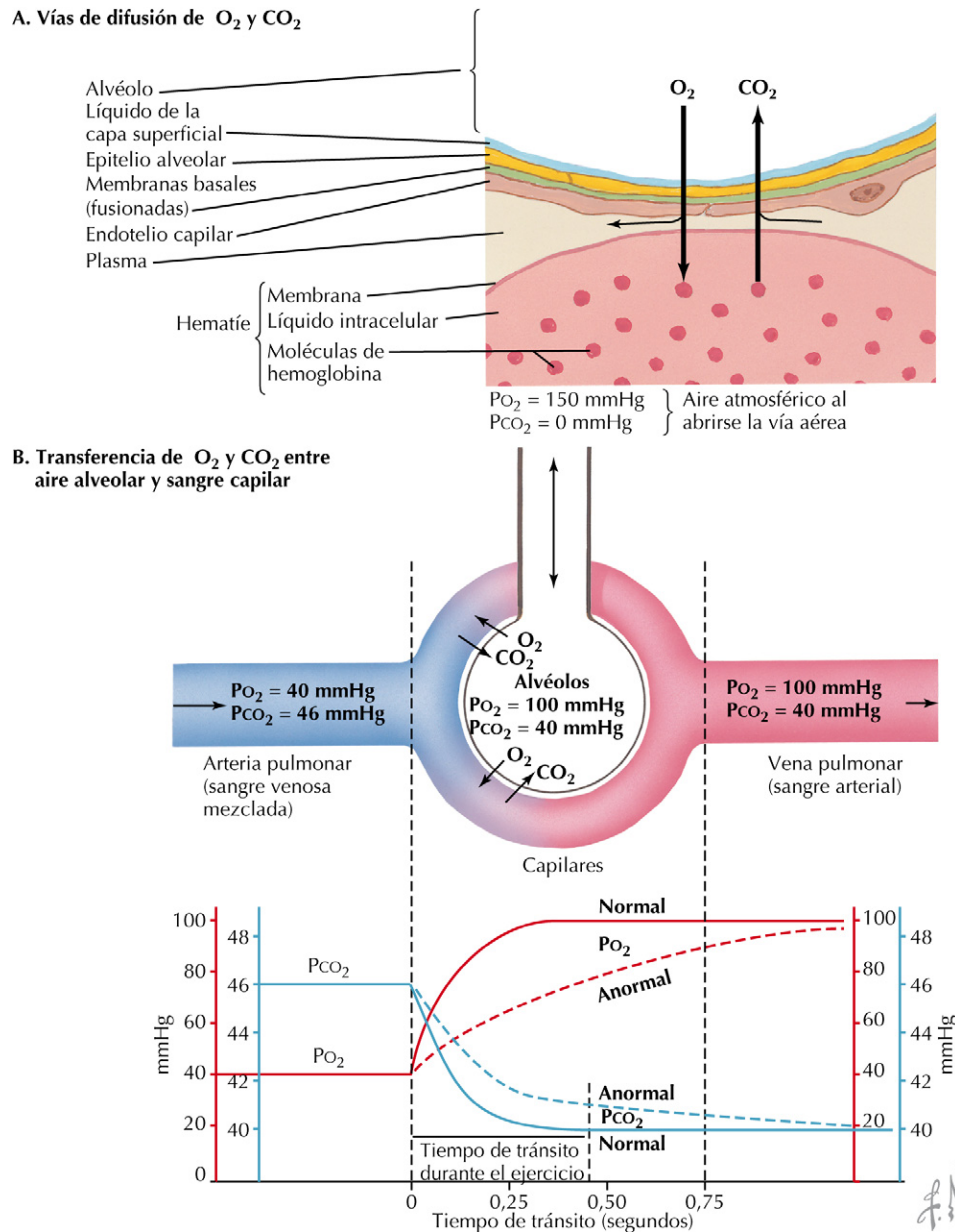


Figura 13-12 Intercambio de O_2 y CO_2 . La difusión del anhídrido carbónico y del oxígeno entre la sangre y el aire alveolar se hace por difusión a través de la fina membrana alveolocapilar (A). Las presiones parciales de los gases en el aire inspirado, en el aire alveolar y en la sangre se representan en la parte central de la figura. Con un gasto cardíaco de reposo, la sangre normalmente atraviesa la longitud del capilar alveolar en 0,75 s y el O_2 y CO_2 se equilibran entre la sangre y el aire alveolar cuando la sangre pasa por el primer tercio del capilar (B). Cuando la membrana alvéolo-capilar está engrosada por fibrosis intersticial, la barrera de difusión resultante impide el intercambio de gases (líneas discontinuas).

Transporte de gas limitado por la difusión

Durante un ejercicio aeróbico muy vigoroso, en que el gasto aumenta mucho, o en algunos procesos patológicos como la fibrosis pulmonar, el transporte de oxígeno puede estar **limitado por la difusión**. En pocas palabras, la PO_2 entre el aire alveolar y la sangre que circula por el capilar alveolar no logra equilibrarse completamente. El ejemplo clásico de transferencia de gas limitada por la difusión es la del monóxido de carbono (CO). Cuando un sujeto respira una mezcla de gases conteniendo CO, éste difunde del aire alveolar a la sangre. Sin embargo, dado que el

CO se une a la hemoglobina con gran afinidad, pueden ser transferidas grandes cantidades de CO a la sangre con pocos cambios en la PCO sanguínea. Así, las presiones parciales de CO en el aire alveolar y en la sangre no se equilibran durante el paso de la sangre por los capilares alveolares y su transporte solamente se ve limitado por la capacidad de difusión de la membrana alveolar.

La difusión en el pulmón puede analizarse mediante un estudio funcional conocido como la **capacidad de difusión pulmonar para CO (DLCO)**. CO sirve para esto porque su transporte está limitado por la difusión. Según la ley de Fick:

$$\dot{V}_{CO} = A \times DLCO \times (PCO_1 - PCO_2) / T$$

DLCO se define como un factor de transferencia igual a $(A/T) \times DCO$ y se sustituye en la ecuación superior dando:

$$\dot{V}_{CO} = DLCO \times (PCO_1 - PCO_2)$$

Modificando y sustituyendo PA_{CO} por $PCO_1 - PCO_2$ (ya que la concentración de CO en sangre es inicialmente cero):

$$DLCO = \dot{V}_{CO} / PA_{CO}$$

GRADIENTES DE VENTILACIÓN Y PERFUSIÓN

Para una óptima función pulmonar se requiere un adecuado equilibrio entre la ventilación y la perfusión. En pocas palabras, la ventilación debe ajustarse al flujo sanguíneo con el fin de conseguir un intercambio de gases eficiente entre el medio ambiente y la sangre. Sin embargo, desde los vértices a sus bases, ni la ventilación ni la perfusión de los pulmones son uniformes.

En bipedestación, el peso de los pulmones tensa la parte apical del órgano, de forma que los alvéolos cercanos al vértice tienen un volumen mayor que los de las bases. Así, los pequeños alvéolos de las bases tienen una mayor distensibilidad que los previamente tensados por las fuerzas gravitacionales y, como consecuencia, la ventilación es mayor hacia las bases pulmonares. En otras palabras, hay un gradiente creciente de ventilación desde los vértices a las bases del pulmón.

CORRELACIÓN CLÍNICA

DLCO y fibrosis intersticial pulmonar

La fibrosis intersticial es un tipo de enfermedad pulmonar restrictiva cuyo volumen funcional pulmonar está reducido. Se trata de una enfermedad inflamatoria en la que el depósito de tejido conjuntivo y la correspondiente formación de tejido cicatricial en el espacio intersticial de la membrana alvéolo-capilar provoca un engrosamiento de la misma. Como consecuencia, la difusión a través de esta membrana está limitada y además se alteran las propiedades mecánicas del pulmón (lo que da lugar a una «restricción»; tema tratado en el cap. 14). Los cambios de la capacidad de difusión pulmonar en la fibrosis intersticial se valoran generalmente mediante el estudio de la DLCO. A partir de volumen residual, el sujeto hace una inspiración única y profunda de un gas que contiene un 0,3% de CO y un 10% de helio, hasta alcanzar la capacidad pulmonar total; en este punto retiene la respiración durante 10 s (apnea), para a continuación espirar rápidamente. Se recoge una muestra de aire espirado después de haber exhalado el volumen correspondiente al espacio muerto anatómico, con el fin de medir la concentración final de los gases en el aire alveolar. Después se mide la DLCO a partir de la fórmula: $DLCO = \dot{V}_{CO} / PA_{CO}$. PA_{CO} en esta ecuación es el valor inicial de la presión de la mezcla de gas inhalada y se calcula en base a la concentración de CO en el aire inspirado y la dilución del helio; \dot{V}_{CO} se calcula a partir del volumen alveolar, el tiempo de apnea y el cambio de la concentración de CO en el aire alveolar.

Zonas del pulmón

En posición erguida, existe un gradiente incluso mayor que el de la ventilación para el flujo sanguíneo pulmonar (perfusión) (fig. 13-13), por el cual una mayor cantidad de flujo sanguíneo fluye hacia las bases pulmonares. Esto se debe a los efectos gravitacionales sobre las presiones vasculares y con la relación que hay entre la presión vascular y la alveolar a medida que la sangre fluye por los capilares alveolares. En la mayor parte de las circulaciones regionales, la presión de perfusión es la diferencia entre la presión arterial y la venosa. Sin embargo, en el aparato respiratorio, a medida que la sangre fluye por el capilar, el índice de flujo se ve potencialmente afectado por la presión del aire alveolar a ambos lados del capilar. La sangre entra al pulmón por el hilio, aproximadamente a medio camino entre vértice y base. Por encima de este punto de entrada, la presión hidrostática en los vasos pulmonares se reduce por efecto de la gravedad. En el vértice pulmonar, en algunas circunstancias la presión alveolar puede incluso exceder la presión arterial, produciéndose así una zona sin flujo, la **zona 1**. En las regiones del pulmón en las que la presión alveolar es superior a la venosa, pero inferior a la arterial, la presión de perfusión es igual a la presión arterial menos la presión alveolar. Eso es lo que ocurre en la **zona 2** del pulmón (v. fig. 13-13). Por tanto, cuando la sangre pasa por los capilares alveolares en la zona 2, el gradiente de presión para el flujo sanguíneo es la diferencia entre la presión arterial pulmonar y la presión en el interior de los alvéolos, que es mayor que la presión venosa. Por el contrario, en la **zona 3** (bases pulmonares) las presiones vasculares pulmonares son altas por efecto de la gravedad y tanto las presiones arteriales como venosas superan a la presión alveolar. La alta presión hidrostática causa distensión vascular y por tanto reduce las resistencias; con lo cual el flujo sanguíneo es mayor en esta zona 3 del pulmón.

Relación ventilación-perfusión

Como resultado de estos gradientes de ventilación y perfusión, el índice \dot{V}_A/\dot{Q}_C (siendo \dot{Q}_C el flujo sanguíneo capilar pulmonar) es máximo en los vértices del pulmón y mínimo en las bases (fig. 13-14) y ventilación y perfusión se encuentran equilibradas en las regiones medias. Como el flujo sanguíneo pulmonar en reposo es aproximadamente de 5 l/min (igual que el gasto cardíaco de la circulación sistémica), y la ventilación alveolar también está cerca de los 5 l/min, \dot{V}_A/\dot{Q}_C es aproximadamente 1 en esta zona media, menos de 1 en las bases y más de 1 en los vértices.

Espacio muerto y derivación: extremos del desequilibrio de \dot{V}_A/\dot{Q}_C

El **espacio muerto** y la **derivación de flujo** representan dos extremos del desequilibrio. Los alvéolos ventilados y no perfundidos constituyen el **espacio muerto fisiológico** (en oposición al espacio muerto anatómico). En el espacio muerto, $\dot{V}_A/\dot{Q}_C = \infty$. A diferencia del espacio muerto (ventilación sin perfusión), la **derivación de flujo** representa perfusión sin ventilación. En otras palabras, la sangre que sigue la derivación vuelve al corazón izquierdo sin haber sido expuesta a alvéolos ventilados. Si los capilares alveolares están perfundidos en un área del pulmón

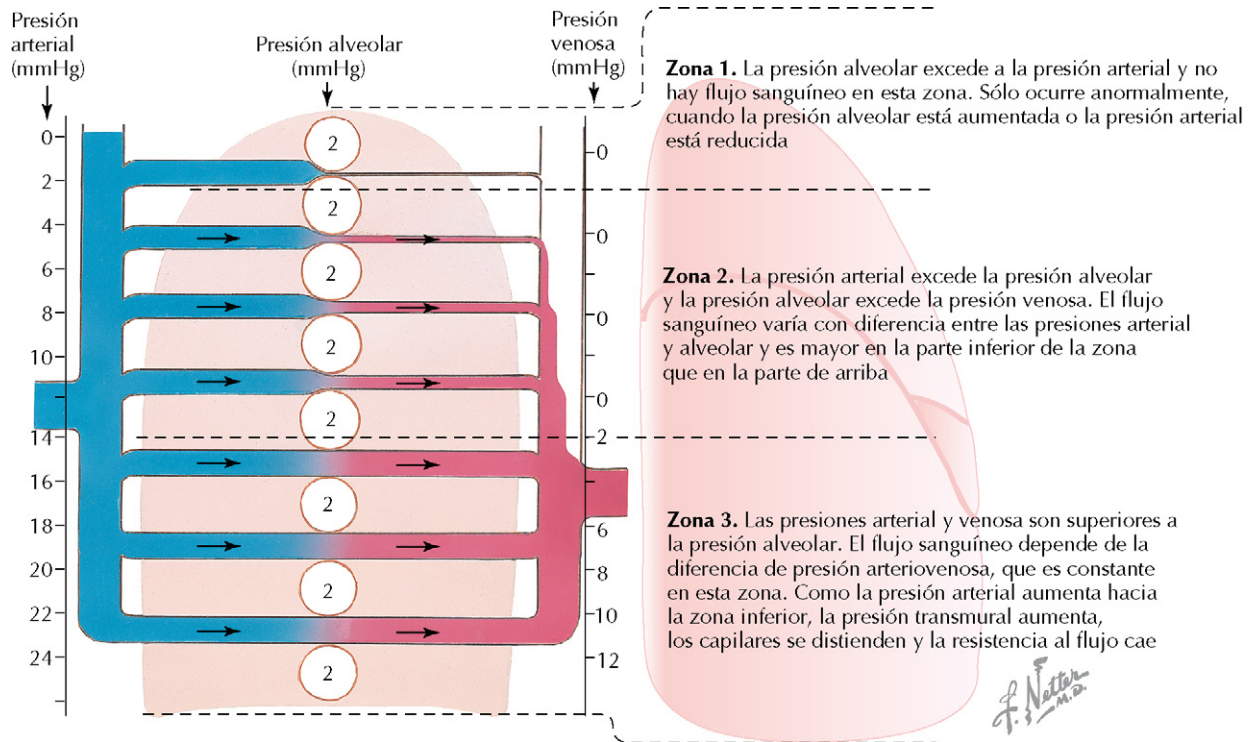


Figura 13-13 Distribución del flujo sanguíneo pulmonar. Como consecuencia de la gravedad, el flujo sanguíneo a través de los pulmones no se distribuye uniformemente en la posición erguida. En el vértice de los pulmones, la presión hidrostática está disminuida, lo que puede determinar un colapso de los capilares por la presión alveolar, y con ello, la reducción del flujo en los vértices, e incluso puede cesar si la presión alveolar aumenta o la presión sanguínea reducida (zona 1). En la zona media de los pulmones (zona 2), la presión arterial supera a la alveolar, pero ésta es mayor que la presión venosa. El flujo en la zona 2 es mayor que en la zona 1, pero menor que en la zona 3, en donde la mayor presión hidrostática distiende los vasos y, por tanto, reduce las resistencias vasculares.

que no está ventilada (p. ej., una vía aérea obstruida) aparece la **derivación fisiológica** ($\dot{V}_A/\dot{Q}_C=0$). Esta derivación también puede ser **anatómica** (sorteando los alvéolos). Además del flujo sanguíneo originado en las arterias pulmonares, las venas pulmonares reciben algo del flujo de la circulación broncopulmonar (bronquial), que proviene de la circulación sistémica y perfunde los tejidos en la zona de conducción del pulmón. Así, hay sangre de la circulación broncopulmonar que vuelve al corazón izquierdo sin estar oxigenada. La mezcla venosa de sangre oxigenada y poco oxigenada como resultado de la derivación anatómica explica la mayor parte del pequeño **gradiente alvéolo-arterial de PO_2 (gradiente A-a PO_2)** de la mayoría de las personas sanas (6 a 9 mmHg). Mientras que \dot{V}_A/\dot{Q}_C oscila incluso en pulmones normales, los desajustes ventilación-perfusión constituyen un tema central en la fisiopatología respiratoria (tratado en varios apartados de las páginas siguientes).

HIPOXEMIA

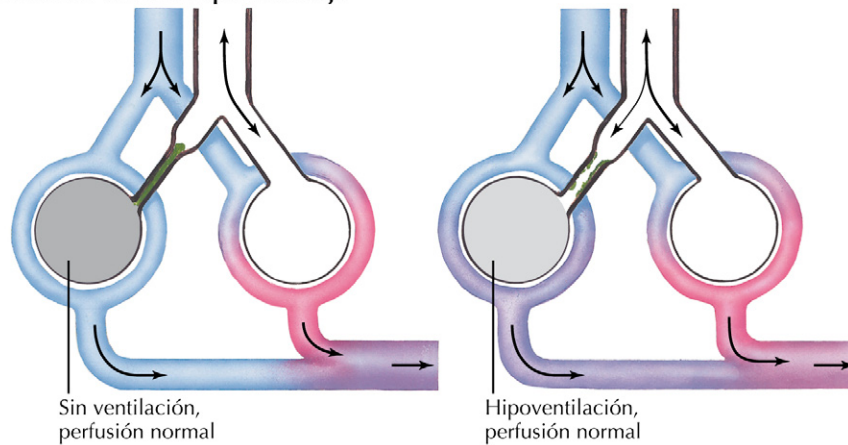
La **hipoxemia** (Pa_{O_2} baja) puede tener cinco posibles causas y todas ellas reflejan problemas relacionados con la ventilación, la perfusión o la difusión. En el caso más sencillo, la ventilación (respiración) en una atmósfera con bajo PO_2 (p. ej., a grandes alturas) causa una hipoxemia que se corrige respirando aire con una PO_2

más alta. Una segunda causa de hipoxemia es la **hipoventilación**. En casos de una ventilación insuficiente (p. ej., en la respiración superficial), la PA_{CO_2} sube y la PA_{O_2} baja, por un intercambio ineficaz entre el aire alveolar y la atmósfera. En consecuencia, hay hipoxemia e **hipercapnia** (Pa_{CO_2} alta). Este tipo de hipoxemia se corrige ajustando la frecuencia respiratoria y el volumen corriente o respirando aire con concentraciones elevadas de oxígeno.

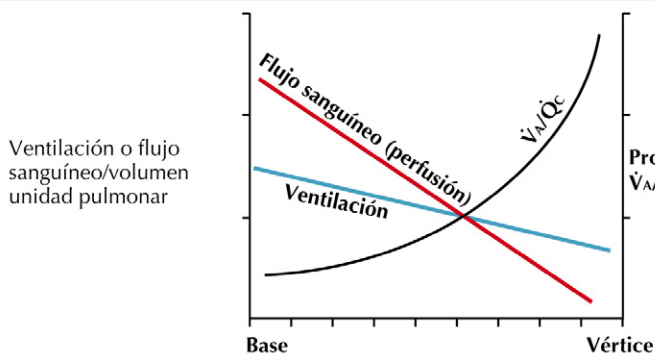
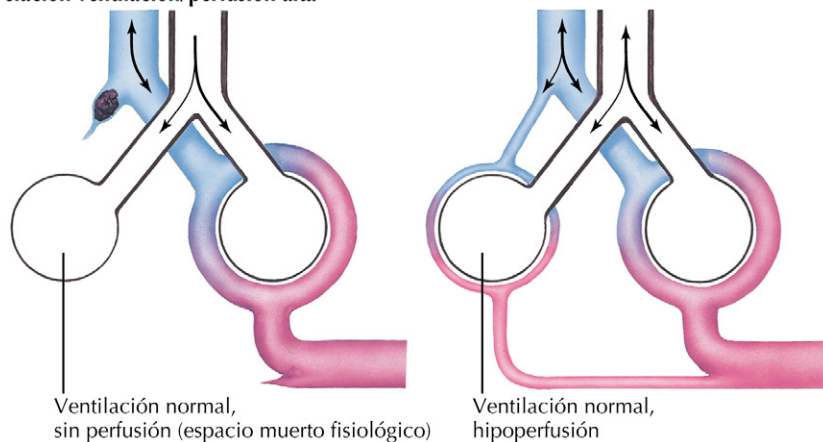
Las **alteraciones de la difusión** son la tercera causa de hipoxemia. Una difusión baja (p. ej., por engrosamiento de la membrana alveolocapilar) origina hipoxemia con un **gradiente alveoloarterial de PO_2 (gradiente A-a PO_2) alto**; esto ocurre porque la PO_2 no logra equilibrarse totalmente entre el aire alveolar y la sangre que sale de los capilares alveolares. Si bien la hipoxemia puede corregirse administrando oxígeno al 100%, el gradiente A-a PO_2 seguirá elevado.

La **derivación de flujo** también causa hipoxemia. Cuando hay derivación, la mezcla venosa de sangre oxigenada y poco oxigenada origina un gradiente A-a PO_2 elevado. En las cardiopatías congénitas en las que hay derivación derecha-izquierda a través de defectos septales interauriculares o interventriculares, se encuentran grandes gradientes A-a PO_2 . La obstrucción bronquial también da lugar a derivación de flujo y a un gradiente A-a PO_2 elevado. Se puede diferenciar la hipoxemia

A. Procesos con relación ventilación/perfusión baja



B. Procesos con relación ventilación/perfusión alta



La ventilación y el flujo sanguíneo dependen de la gravedad y disminuyen desde la base del pulmón hasta su vértice. El gradiente del flujo sanguíneo tiene más pendiente que el de la ventilación, de forma que en el pulmón, la relación ventilación/perfusión aumenta hacia arriba

F. Netter M.D.

Figura 13-14 Relación ventilación-perfusión (\dot{V}_A/\dot{Q}_C). En posición de pie, los efectos de la gravedad determinan gradientes tanto en la ventilación como en la perfusión, desde las bases hasta los vértices pulmonares. Dado que el gradiente de perfusión tiene más pendiente que el de ventilación, la relación ventilación-perfusión, \dot{V}_A/\dot{Q}_C es menor en las bases que en los vértices pulmonares (B). \dot{V}_A/\dot{Q}_C también se modifica por otros varios procesos que afectan la ventilación y la perfusión (A y B).

(baja PO_2 arterial) debida a la derivación, de la secundaria a otras causas midiendo la PaO_2 antes y después de respirar durante unos minutos oxígeno al 100%. Ni la hipoxemia ni el gradiente A-a PO_2 elevado asociados a la derivación se corrigen completamente al respirar oxígeno al 100%, debido a la mezcla venosa de la sangre de la derivación con la sangre oxigenada.

El **desequilibrio ventilación-perfusión** es la quinta causa de baja PaO_2 . Como se ha señalado antes, los gradientes de ventila-

ción y de perfusión causan cierto grado de desequilibrio ventilación-perfusión incluso en el sujeto sano en posición erecta, y los desequilibrios ventilación-perfusión regionales contribuyen al pequeño gradiente A-a PO_2 normal. Si el desequilibrio es exageradamente anormal, la mezcla de sangre procedente de áreas pulmonares bien perfundidas pero mal ventiladas con la sangre de otras áreas (con un mejor equilibrio ventilación-perfusión) origina un gradiente A-a PO_2 e hipoxemia. Esta hipoxemia se corrige administrando oxígeno al 100%.

CAPÍTULO 14

Mecánica de la respiración

Las fuerzas físicas que determinan la ventilación pulmonar son análogas a las que causan el flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular. Se requiere un gradiente de presión, y en el caso del pulmón, el gradiente se crea por el movimiento de la caja torácica y del diafragma. El flujo de aire se genera contra la resistencia de las vías aéreas, al igual que en el caso de las resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, los factores que afectan a la presión, el flujo, y a la resistencia son complejos, y a menudo diferentes, en los dos sistemas. Este capítulo trata de las fuerzas físicas que intervienen en la ventilación pulmonar y algunos de los cambios que aparecen en las enfermedades.

MECÁNICA DEL APARATO VENTILATORIO

La ventilación es resultado de la acción de fuerzas mecánicas en la caja torácica y los pulmones. Tanto los pulmones como la caja torácica son **elásticos**, es decir, después de ser distendidos se retraen pasivamente. La **presión de retracción elástica** es la presión originada por la distensión. Funcionalmente, la caja torácica incluye el diafragma y los músculos abdominales además de las costillas. La **pleura visceral** (cubierta exterior) de los pulmones está casi pegada a la **pleura parietal** de la caja torácica, y el pequeño espacio lleno de líquido entre las pleuras, la **cavidad pleural**, solamente contiene unos pocos mililitros de líquido. Los músculos de la respiración se representan en la **figura 14-1**. El **diafragma** es el principal músculo de la inspiración durante la respiración normal y relajada. Cuando se contrae y sus cúpulas descienden, el espacio interior del tórax se ensancha y disminuye la presión alveolar, lo que permite la entrada de aire a través de las vías aéreas. En una ventilación más activa, por ejemplo durante el ejercicio, participan en la inspiración los **músculos intercostales**, y al contraerse elevan las costillas y expanden el tórax. En una respiración normal y relajada, la espiración es un proceso pasivo, es el resultado de la retracción pasiva de los pulmones. En la respiración activa, varios músculos de la pared abdominal, junto con los músculos intercostales, contribuyen a dar fuerza a la espiración.

Retracción elástica de la caja torácica y de los pulmones

Las interacciones entre las fuerzas de la caja torácica y los pulmones durante la respiración normal y relajada se ilustran en la **figura 14-2**. Dentro de las propiedades elásticas del sistema a cualquier volumen pulmonar, desde la **capacidad residual funcional (CRF; volumen de aire en los pulmones después de una**



Mecánicamente, los pulmones y la caja torácica deben considerarse una bomba respiratoria, que actúa al unísono para generar las presiones requeridas para crear el flujo de aire. El flujo es conducido por el gradiente de presión entre el espacio alveolar y la boca, y lo generan las propiedades elásticas del sistema y la actividad de los músculos respiratorios. Una característica adicional de esta bomba es la resistencia de las vías aéreas (R_{aw}), definidas por la ecuación:

$$R_{aw} = \frac{(P_A - P_{ATM})}{\text{intensidad de flujo}}$$

donde P_A es la presión alveolar y P_{ATM} , la presión atmosférica. Esta ecuación se puede modificar así:

$$\text{Intensidad de flujo} = \frac{(P_A - P_{ATM})}{R_{aw}}$$

Esta ecuación es análoga a la del flujo sanguíneo ($Q = \Delta P / R$, donde ΔP es el gradiente de presión que genera el flujo, y R es la resistencia al flujo sanguíneo).

respiración normal y relajada) hasta la capacidad pulmonar total (CPT), las fuerzas de la pared y de los pulmones se muestran en la **figura 14-3**. A nivel de CRF, el sistema mecánico se encuentra en reposo y la presión en el interior de las vías aéreas y el espacio alveolar es la misma que la presión atmosférica (v. **fig. 14-2A**). En este punto, los músculos de la caja torácica están relajados y la presión de retracción elástica hacia fuera de la caja torácica es igual y opuesta a la presión de retracción elástica hacia dentro de los pulmones. En otras palabras, a nivel de CRF, aunque la tendencia de la caja torácica es a la expansión y la de los pulmones al colapso, ambas fuerzas están equilibradas, manteniendo el volumen pulmonar en CRF. La suma algebraica de la presión de retracción elástica negativa creada por la caja torácica y la presión de retracción elástica positiva de los pulmones es cero; la presión pleural (presión en el interior de la cavidad pleural) es negativa (sub-atmosférica). Obsérvese el equilibrio entre las presiones de retracción elástica de la caja torácica y de los pulmones a nivel de CRF en la **figura 14-3**.

Fuerzas durante la inspiración y espiración

La **inspiración** ocurre cuando la caja torácica se expande y el diafragma se desplaza hacia abajo, creando una presión negativa en el interior de los pulmones (v. **fig. 14-2B**). La presión pleural es más negativa que en situación de reposo, ya que la caja torácica ejerce una mayor presión hacia fuera. El aire

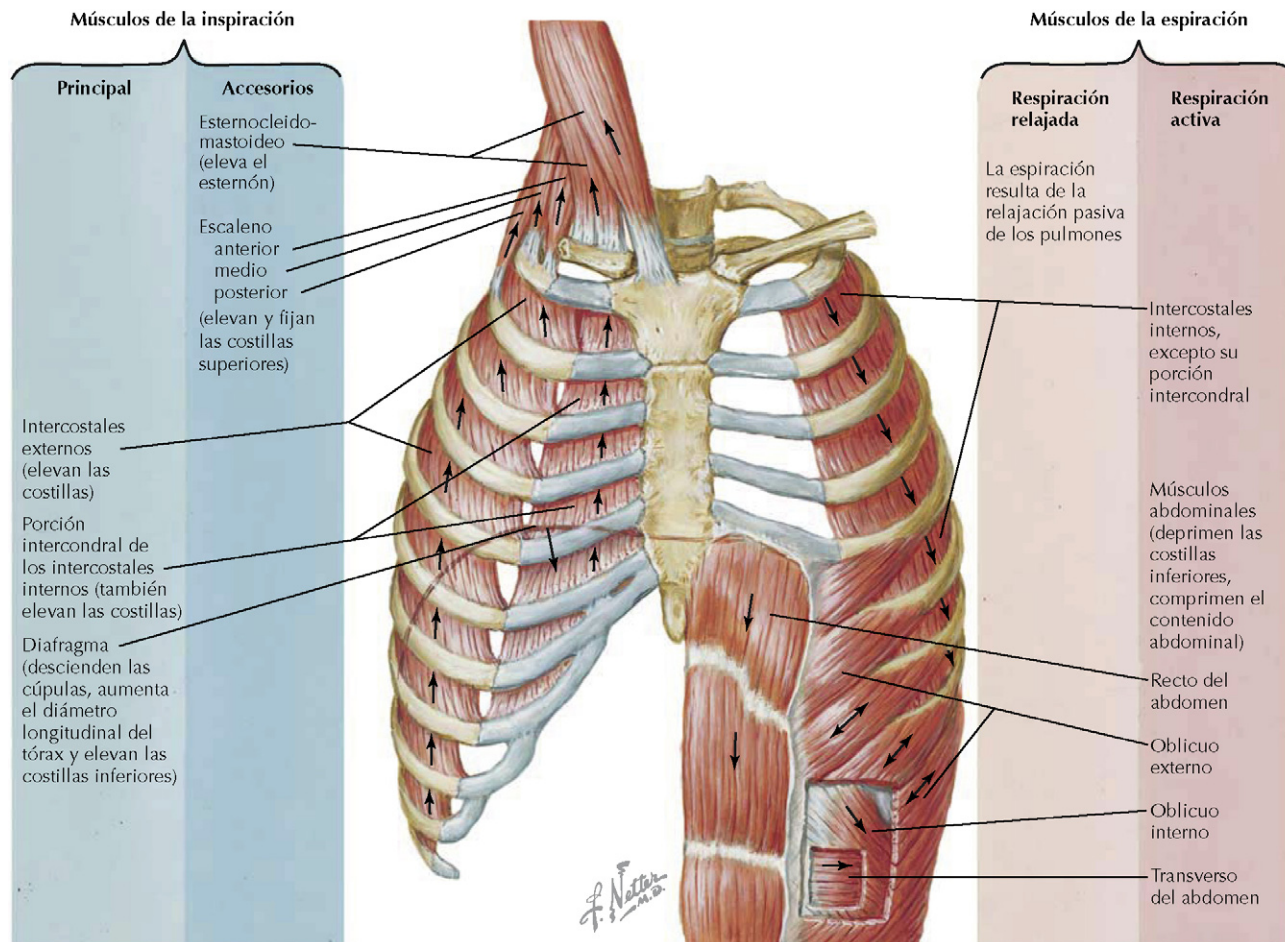


Figura 14-1 Músculos respiratorios. La contracción del diafragma es el principal factor en la inspiración en la respiración normal relajada; la espiración es un proceso pasivo en este tipo de respiración, y se debe a la retracción elástica pasiva del pulmón. Una respiración activa requiere la actividad de músculos adicionales y supone un consumo de energía tanto en la inspiración como en la espiración.

entra en los pulmones hasta que la presión alveolar se iguala a la atmosférica. Al final de la inspiración, en una respiración normal y relajada (volumen corriente, 500 ml), la presión de retracción elástica de la caja torácica aún es negativa, pero la presión de retracción de todo el aparato respiratorio es positiva debido a la gran retracción elástica de los pulmones (v. fig. 14-3). En lo que respecta a la capacidad pulmonar total, tanto la presión de retracción elástica de la pared como la de los pulmones son positivas.

Durante la **espiración**, con la relajación de los músculos inspiratorios, la presión de retracción elástica del sistema respiratorio (aumentada por su expansión) genera una elevación de la presión alveolar por encima de la presión atmosférica, lo que determina la salida del flujo de aire hacia la boca hasta que la presión en el interior de los pulmones se iguala con la atmosférica (v. fig. 14-2C). El sistema vuelve a CRF, a menos que el aire no sea espirado activamente más allá de este nivel; la espiración se ve limitada finalmente por la gran presión de retracción elástica de la caja torácica a medida que se alcanza el volumen residual (VR).

DISTENSIBILIDAD Y ELASTICIDAD. RELACIONES PRESIÓN-VOLUMEN

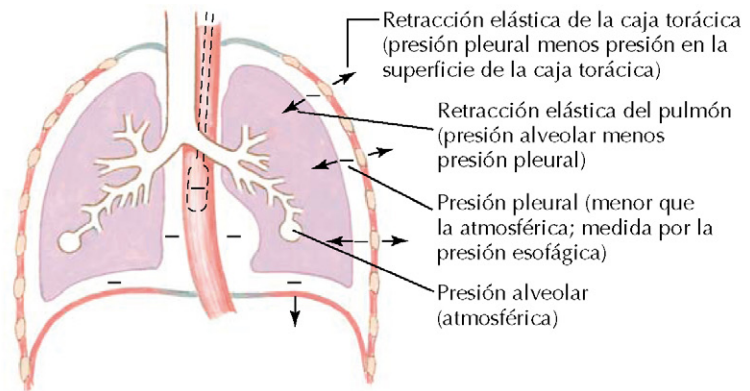
La **elasticidad** (*elastance*) se define como la tendencia de un órgano hueco a recuperar su tamaño original cuando se distiende; puede cuantificarse con la presión de retracción elástica. La **retracción elástica** de los pulmones y de la caja torácica debe relacionarse con la presión pleural:



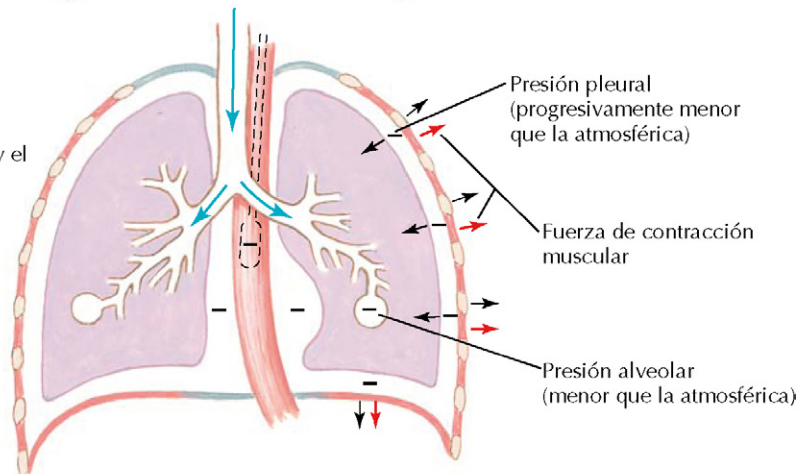
En una respiración normal y relajada, la inspiración la determina la contracción activa del diafragma muscular, mientras que la espiración es un proceso pasivo originado por la presión de retracción elástica positiva del sistema respiratorio alcanzada durante la inspiración. En esta forma de respiración, la presión pleural siempre es negativa. En una espiración activa, la contracción de los músculos abdominales comprime las vísceras, forzando al diafragma hacia arriba y originando una presión pleural positiva. Así, a diferencia de la respiración relajada, en la que este trabajo se hace solamente para la inspiración, en la espiración activa se consume energía tanto en la inspiración como en la espiración.

A. En reposo

1. Los músculos respiratorios están en reposo
2. La retracción del pulmón y de la caja torácica son iguales pero opuestas
3. La presión en el interior del árbol traqueobronquial es la atmosférica
4. No hay flujo de aire

**B. Durante la inspiración**

Los músculos inspiratorios se contraen y el tórax se expande; la presión alveolar se hace menor que la atmosférica con respecto a la presión de la boca. El aire penetra en los pulmones

**C. Durante la espiración**

Los músculos inspiratorios se relajan; la retracción del pulmón hace que la presión alveolar exceda a la de la boca. El aire sale de los pulmones

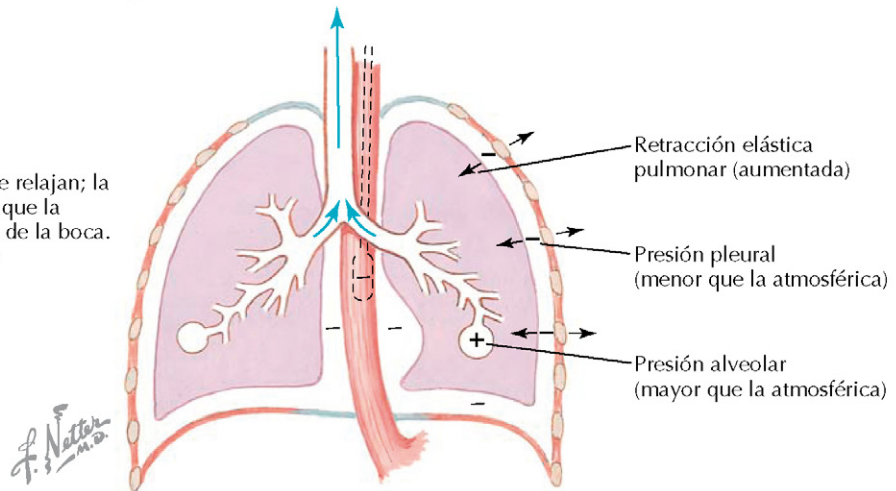


Figura 14-2 Fuerzas durante una respiración relajada. La respiración normal relajada tiene lugar principalmente por la contracción del diafragma, que da lugar a la inspiración cuando la presión alveolar cae por debajo de la atmosférica; la espiración aparece cuando el diafragma se relaja y la presión de retracción elástica de los pulmones eleva la presión alveolar por encima de la atmosférica. En A-C se ilustran las interacciones dinámicas entre la presión de retracción elástica de los pulmones y de la caja torácica y la contracción y relajación del diafragma para producir el flujo de aire. Durante una respiración relajada, la presión pleural siempre es negativa.

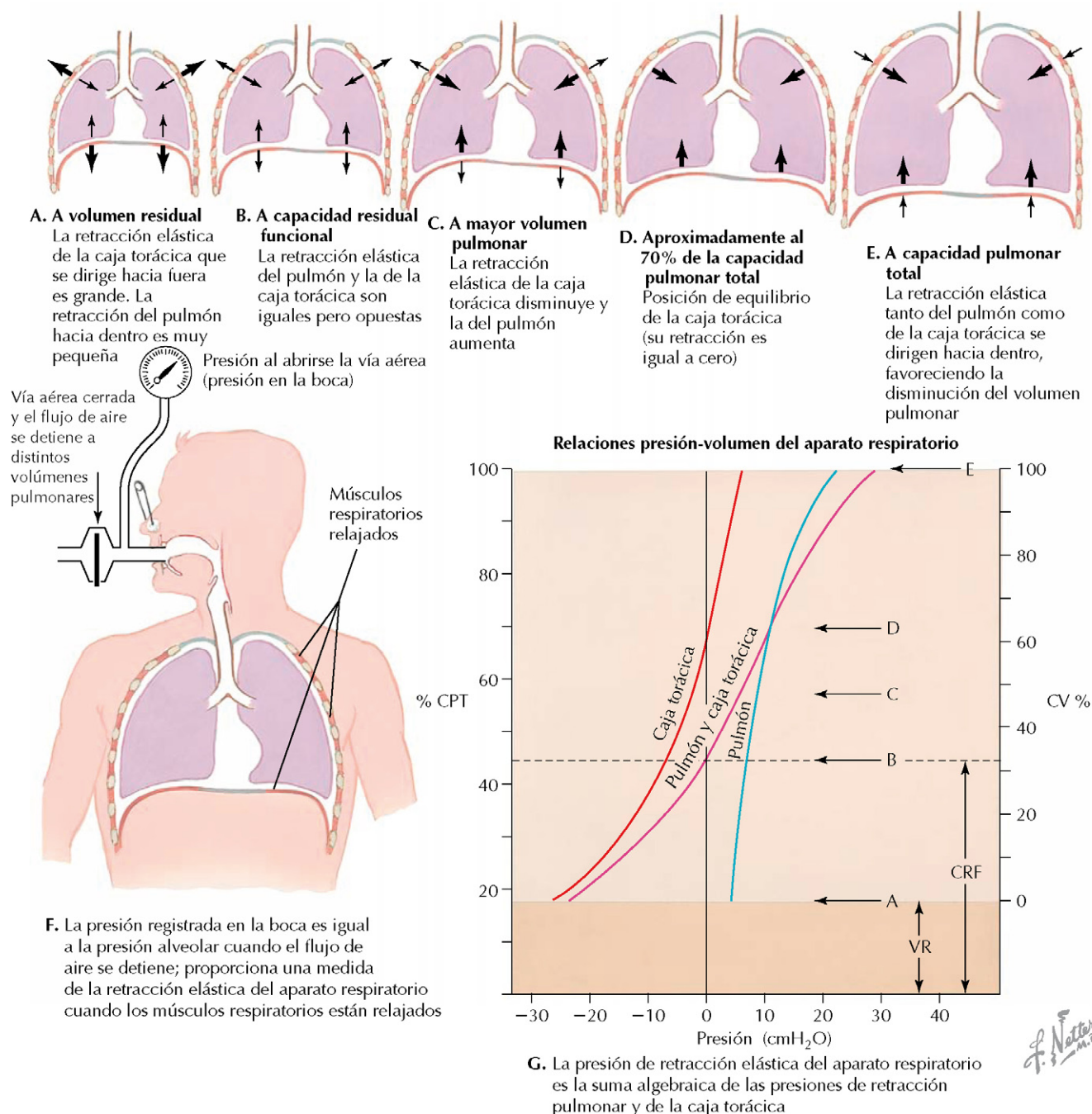


Figura 14-3 Propiedades elásticas del aparato respiratorio: pulmón y caja torácica. La presión de retracción elástica del aparato respiratorio es la suma algebraica de la presión de retracción de los pulmones y de la caja torácica (G). Estas presiones pueden medirse a diferentes volúmenes pulmonares desde el volumen residual hasta la capacidad pulmonar total (A-E), y son las fuerzas que dan lugar a la inspiración y la espiración. Por encima de la CRF, la presión de retracción neta del aparato respiratorio es positiva y la relajación de los músculos inspiratorios da lugar a la espiración; por debajo de la CRF, la presión de retracción neta es negativa y la relajación de los músculos espiratorios causa la inspiración. A nivel de la CRF, el sistema está en equilibrio. La retracción elástica cuando los músculos respiratorios están relajados se puede medir interrumpiendo el flujo de aire (F). VR: volumen residual.

- La retracción elástica de los pulmones es igual a la presión alveolar menos la presión pleural.
- La retracción elástica de la caja torácica es igual a la presión pleural menos la presión atmosférica.

La **distensibilidad pulmonar** (CL, *compliance*) es una medida de la capacidad del pulmón para distenderse y es la inversa de la

elasticidad pulmonar. Por tanto, la CL se mide como un cambio de volumen resultado de un cambio de la presión transpulmonar, siendo ésta la presión a la que se encuentra sometido el pulmón, o sea, la diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural (fig. 14-4). Experimentalmente, la distensibilidad se mide en el pulmón aislado (fig. 14-5). Considerando la preparación experimental de la figura 14-5 donde el pulmón está lleno de aire, si se

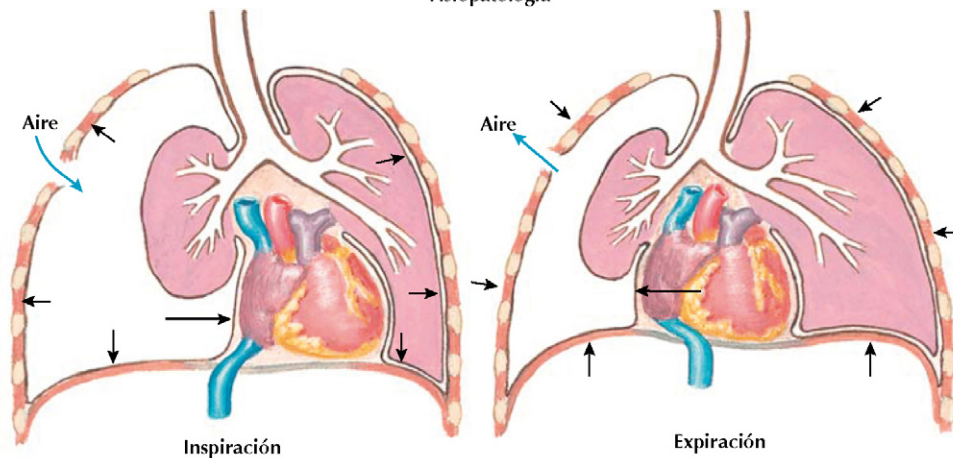
CORRELACIÓN CLÍNICA

Neumotórax

El neumotórax es un trastorno en que el aire se acumula en la cavidad pleural como consecuencia de una lesión de la caja torácica, de los pulmones o de una enfermedad pulmonar. Habitualmente, la cavidad pleural contiene sólo unos escasos mililitros de líquido. La entrada de aire en el espacio pleural a través de un neumotórax abierto (aspirativo) desacopla las fuerzas mecánicas asociadas a la caja

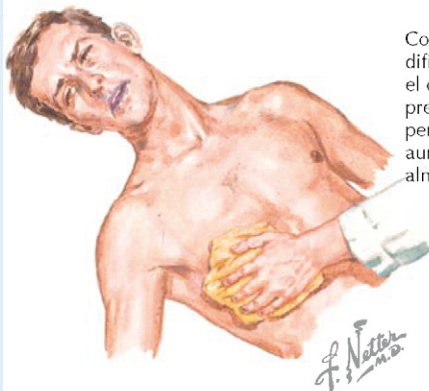
torácica y al pulmón y origina el colapso del pulmón en el lado lesionado, afectando por tanto la ventilación de este pulmón. En el neumotórax a tensión, el aire es capaz de penetrar en la cavidad pleural pero no puede salir (una porción de tejido actúa como una válvula unidireccional). El aire se acumula en cada respiración, aumentando la presión intratorácica y causando disnea grave (dificultad respiratoria) y colapso circulatorio. El neumotórax a tensión es un trastorno muy inestable y requiere intervención médica inmediata.

Fisiopatología



El aire entra en la cavidad pleural a través de una herida abierta y aspirativa. La presión pleural negativa desaparece, lo que permite el colapso del pulmón ipsolateral y reduce el retorno venoso al corazón. El mediastino se desvía, comprimiendo el pulmón contralateral.

Como la caja torácica se contrae y el diafragma se eleva, el aire es expelido de la cavidad pleural a través de la herida abierta. El mediastino se desvía hacia el lado afectado y los temblores del mediastino alteran aún más el retorno venoso por distorsión de las venas cava.

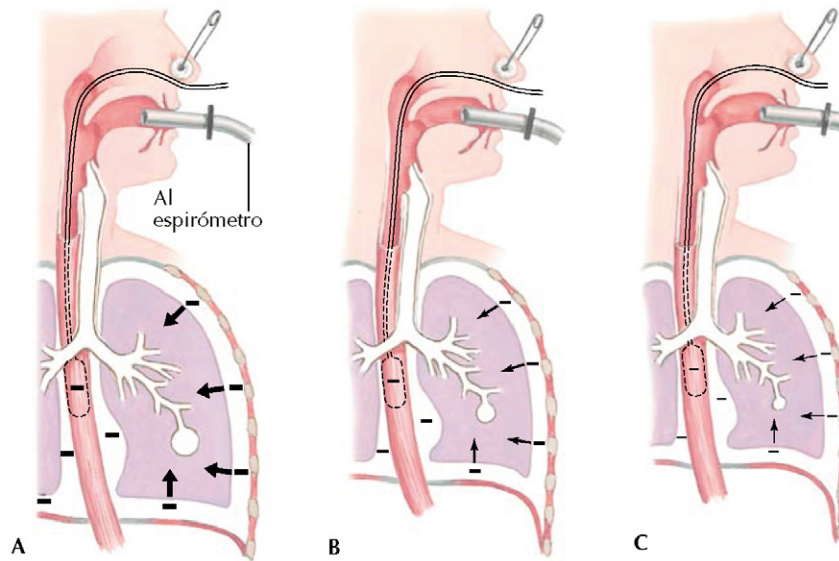


Con frecuencia, el paciente está cianótico y con dificultad respiratoria grave o en shock. Es obligado el cierre inmediato de la herida torácica aspiratoria, preferentemente por un apósito de gasa con vaselina, pero si no se dispone del apósito, hay que tapar la herida aunque sea con la palma de la mano o con cualquier almohadilla a mano.

Se aplica un vendaje compresivo sobre el tórax por encima del compresivo que cubre el apósito con vaselina. Para promover la reexpansión pulmonar suele ser necesario colocar un tubo de drenaje torácico adaptado a un sistema de aspiración bajo nivel de agua o una válvula de Heimlich. Puede ser necesario el desbridamiento de la herida torácica. Hay que tener presente la posibilidad de hemotórax acompañante.



Neumotórax abierto



Durante una espiración lenta desde CPT, el flujo se interrumpe periódicamente y se hacen mediciones del volumen pulmonar y de la presión transpulmonar. La presión transpulmonar es la diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural. La presión pleural se determina a partir de la presión en el esófago. Como no hay flujo de aire, la presión alveolar es la misma que la de la boca.

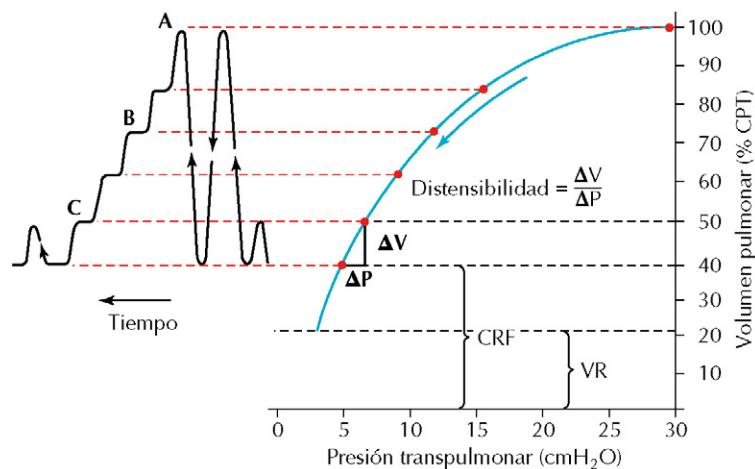


Figura 14-4 Medida de las propiedades elásticas del pulmón. La distensibilidad pulmonar ($\Delta V/\Delta P$) es una medida de la distensibilidad del pulmón y se mide determinando la presión transpulmonar a distintos volúmenes pulmonares (A, B, y C). La presión transpulmonar es la diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural. La presión alveolar es la misma que la medida en la boca durante la interrupción del flujo de aire; la presión pleural se mide con un catéter esofágico de balón. Obsérvese que la distensibilidad pulmonar es más alta a nivel de volumen residual, y está reducida a volúmenes pulmonares altos. CPT: capacidad pulmonar total.

modifica la presión aplicada al pulmón, su volumen se modifica. La pendiente de la curva representa la distensibilidad del pulmón. Obsérvese que la pendiente es diferente en el hinchado que en la deflación, de modo que a una presión dada, el volumen pulmonar es menor durante el hinchado que durante la deflación, un fenómeno que se denomina **histéresis**. La diferencia en las curvas de inflación y deflación se relaciona principalmente con los efectos de la tensión superficial durante el hinchado, cuando hay que superar la tensión superficial en la interfase líquido-aire del pulmón a medida que el volumen aumenta. Cuando exponemos un pulmón lleno de líquido (donde no interviene la tensión superficial) a las mismas manipulaciones, la distensibilidad es superior y la histéresis es menos evidente.

Como los pulmones, la caja torácica se caracteriza por la distensibilidad y la elastancia. Estas propiedades se hacen aparentes cuando se punciona la caja torácica, creando un **neumotórax** (v. «Neumotórax» en correlación clínica).

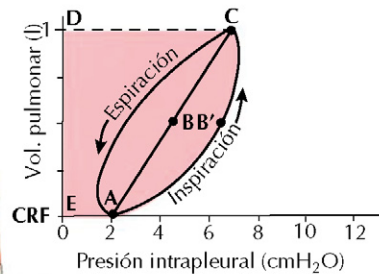
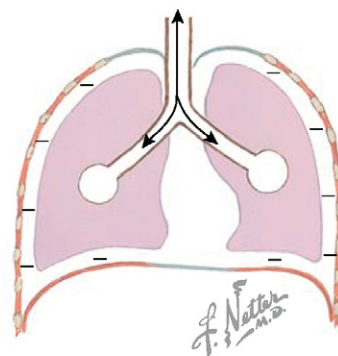
SURFACTANTE Y TENSIÓN SUPERFICIAL

La **tensión superficial** es una fuerza seudoelástica en la superficie de un líquido (en la interfase gas-líquido) causada por la atracción intermolecular de las moléculas líquidas en esta superficie. En el pulmón, la tensión superficial reduce la distensibilidad pulmonar y puede causar colapso de las vías aéreas.

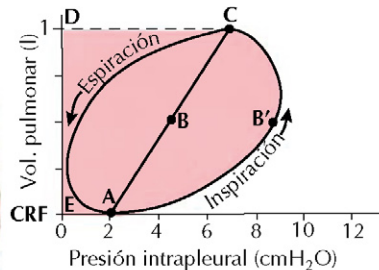
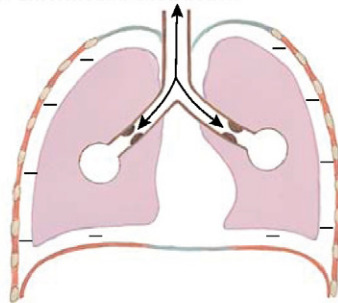
CORRELACIÓN CLÍNICA**Distensibilidad en las enfermedades pulmonares**

Las enfermedades pulmonares se suelen categorizar como enfermedades restrictivas y obstructivas. Las enfermedades restrictivas se distinguen por un volumen pulmonar funcional reducido y las obstructivas, por una reducción del flujo de aire. Las enfermedades restrictivas incluyen las enfermedades intersticiales (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis y asbestosis); ejemplos de enfermedades obstructivas son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. En las enfermedades restrictivas, la distensibilidad del sistema respiratorio está reducida, con CRF y CPT

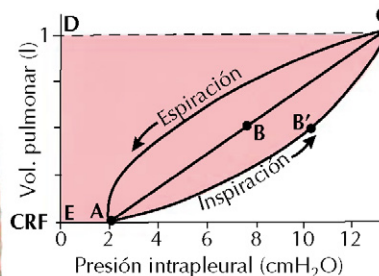
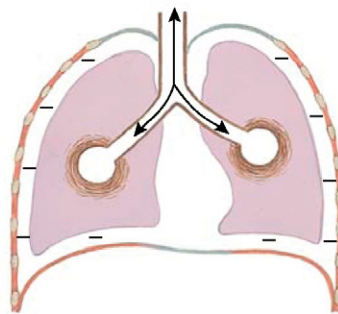
bajas y una pendiente baja de la curva presión-volumen. En las enfermedades respiratorias obstructivas, no se afecta directamente la distensibilidad pulmonar, pero en sus fases finales pueden mostrar cambios de la misma. Por ejemplo, en el enfisema, a menudo asociado a tabaquismo y a EPOC, las fibras elásticas están destruidas, la arquitectura alveolar está afectada y aumenta la distensibilidad pulmonar (reducción de la elasticidad). La CRF y CPT están elevadas y la pendiente de la curva presión-volumen es mayor. A pesar de un aumento de la distensibilidad y un mayor volumen corriente, los enfisematosos tienen una baja capacidad para el intercambio de gases debido a la destrucción de los alvéolos.

Trabajo respiratorio**A. Normal**

El trabajo realizado por el pulmón durante la respiración se determina por el diagrama presión dinámica-volumen. El trabajo realizado para superar las fuerzas elásticas se representa por el área del trapecio EABCD. El trabajo adicional empleado para superar la resistencia al flujo durante la inspiración está representado por el área a la mitad derecha del diagrama AB'CA.

B. Enfermedad obstructiva

En trastornos caracterizados por obstrucción de las vías aéreas, el trabajo para superar la resistencia al flujo está aumentado; el trabajo elástico de la respiración no se modifica.

C. Enfermedad restrictiva

Las enfermedades restrictivas pulmonares producen un aumento del trabajo elástico de la respiración: el trabajo para superar la resistencia al flujo es normal.

Trabajo respiratorio en enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas. Comparado con el trabajo realizado en la respiración normal (A), en las enfermedades obstructivas, aunque la distensibilidad no cambia, el trabajo respiratorio está aumentado por la elevada resistencia de las vías aéreas (B). En las enfermedades restrictivas, la distensibilidad pulmonar es baja, y el trabajo elástico de la respiración está aumentado (C).

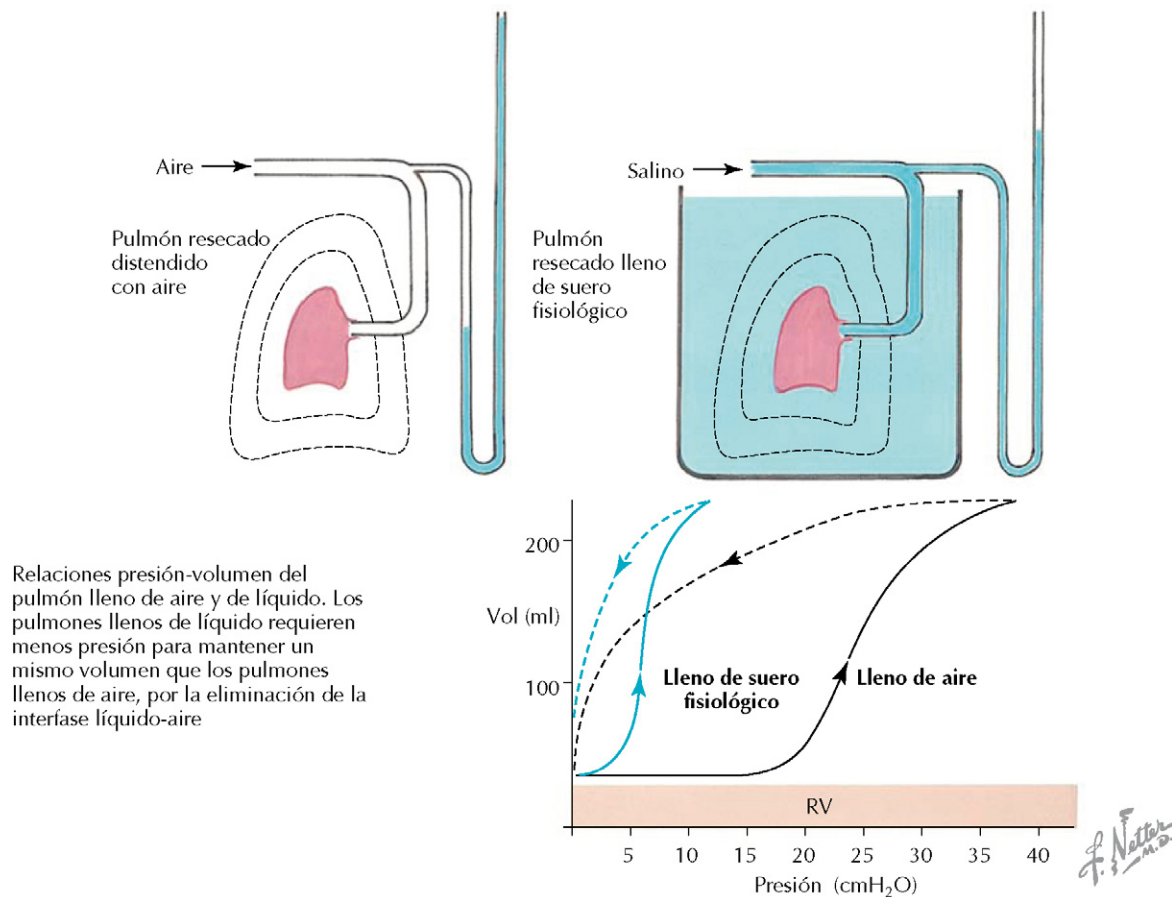


Figura 14-5 Distensibilidad y fuerzas de superficie del pulmón. La medida de las relaciones presión-volumen en el pulmón aislado se expresa en las curvas presión volumen ilustradas. Se requieren altas presiones para inflar un pulmón lleno de aire comparado con un pulmón lleno de líquido, debido a la tensión superficial en la interfase aire-alvéolo del primero. El surfactante lo producen las células epiteliales alveolares tipo II y reduce la tensión superficial del pulmón lleno de aire; sin él, harían falta presiones muy superiores para inflar los pulmones con aire. VR: volumen residual.

pequeñas. Los posibles problemas de la tensión superficial y de una baja distensibilidad se superan con la producción del **surfactante** por las células alveolares epiteliales tipo II. El surfactante es una lipoproteína compleja que contiene el fosfolípido **dipalmitoil fosfatidilcolina**. Es anfipático y recubre el epitelio alveolar y las vías aéreas pequeñas (con las regiones hidrofílicas del fosfolípido orientadas hacia la superficie epitelial y las regiones hidrofóbicas de cara a la luz). El surfactante reduce la tensión superficial de las vías aéreas y alvéolos, y aumenta la distensibilidad pulmonar, reduciendo el trabajo respiratorio.

RESISTENCIA DE LAS VÍAS AÉREAS

El flujo de aire que entra y sale de los pulmones depende del gradiente de presión desde la boca hasta los alvéolos. Al final de la inspiración o de la espiración, el gradiente es cero. La **ley de Poiseuille**, presentada en el contexto del flujo sanguíneo en la sección 3, también se aplica al flujo de aire (Q) a través de tubos (v. fig. 14-5):

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{\eta 8l}$$

donde ΔP es el gradiente de presión de uno al otro extremo del tubo, r^4 es el radio del tubo elevado a la cuarta potencia, η es la viscosidad del aire y l la longitud del tubo. Así, a partir de esta relación, el flujo de aire (Q) a través del tubo será:

- Directamente proporcional al gradiente longitudinal de presión (presión a la entrada menos presión a la salida).
- Inversamente proporcional a la longitud del tubo.
- Inversamente proporcional a la viscosidad del aire.
- Directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo.

En el aparato respiratorio en conjunto, *la mayor resistencia al flujo de aire tiene lugar de hecho en las vías aéreas de calibre intermedio* (de la cuarta a la octava generación). Recuérdese de la sección 3 que, en un sistema de tubos en paralelo, la resistencia total es menor que la resistencia de cada uno de los tubos. Si se consideran tanto el diámetro como el número de tubos a este nivel, la resistencia aérea es mayor en los bronquios de tamaño medio (en conjunto) que en las vías aéreas grandes o pequeñas.



Los efectos de la tensión superficial en el pulmón se presentan a menudo de forma incorrecta en los libros de texto en el contexto de la **ley de Laplace**, que dice que en una esfera, la tensión superficial crea presión (P):

$$P = \frac{2T}{r}$$

donde T es la tensión superficial y r el radio de la esfera. Según esta proposición, en un alvéolo único, esta presión es la que tiende a colapsarlo (o la presión equivalente requerida para mantenerlo abierto). La ley de Laplace predice que cuando muchas unidades esféricas se someten a la misma presión de inflación a través de un tubo ramificado, las unidades grandes se expanden y las pequeñas se colapsan, porque la elevada tensión superficial de las pequeñas unidades hace que el aire fluya hacia las unidades más grandes, donde la tensión superficial es menor. Normalmente, los libros de texto ilustran este efecto con un tubo en Y con dos alvéolos unidos a él o como un grupo de alvéolos configurando un «racimo de uvas». Siguiendo con esta línea argumental, el principal papel del surfactante sería superar estos efectos de la tensión superficial en alvéolos de diferente tamaño, promoviendo un llenado más uniforme del pulmón.

Este argumento es incorrecto por varias razones: de hecho, los alvéolos tienen forma de prisma (con apariencia poligonal en los cortes histológicos) y muestran una geometría semejante a un panal de miel con paredes comunes, a menudo incluso con poros de conexión entre ellos. Así, los alvéolos no actúan como unidades independientes y el hinchado de un alvéolo afecta al de los adyacentes. Más que ver al surfactante en términos de la tensión superficial, hay que enfatizar sus efectos sobre la distensibilidad pulmonar en general y sobre la permeabilidad de las pequeñas vías aéreas.

(De Prange H: Laplace's Law and the alveolus: A misconception of anatomy and a misapplication of physics. *Advan Physio Edu* 27:34-40, 2003.)

La ley de Poiseuille se aplica al flujo laminar de aire, pero es menos precisa en presencia de flujos turbulentos. El flujo laminar se da en las vías aéreas pequeñas, mientras que en las vías grandes es flujo turbulento; el flujo en el resto del sistema tiende a ser transicional, con algunas turbulencias (fig. 14-6). Los factores que determinan el **flujo turbulento y laminar** se tratan en la sección 3, en el contexto del flujo sanguíneo. En las vías aéreas grandes, la alta velocidad y el diámetro de las vías contribuyen a originar un flujo turbulento. En las vías aéreas pequeñas periféricas el pequeño calibre y la menor velocidad facilitan el flujo laminar.

Efectos de los nervios autónomos sobre la resistencia de las vías aéreas

El sistema nervioso autónomo participa también en la regulación de la resistencia aérea:

- La **activación de los nervios parasimpáticos** que inervan el músculo liso de las vías aéreas de conducción causa broncoconstricción y promueve la secreción glandular en el pulmón.
- La **activación de los nervios simpáticos** que inervan las vías aéreas de conducción origina broncodilatación y

CORRELACIÓN CLÍNICA

Tratamiento del asma con fármacos adrenérgicos simpáticos

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por broncoconstricción episódica y secreción mucosa. El asma da lugar a una elevación de la resistencia de las vías aéreas y disnea (respiración fatigosa). En los casos graves puede llegar a ser mortal. Los ataques de asma pueden comenzar por una gran variedad de factores, como la inhalación de alérgenos e irritantes, aire frío, estrés y ejercicio, que agrava la inflamación de la vía aérea subyacente en los asmáticos. Los fármacos utilizados para prevenir los ataques de asma se dirigen principalmente a reducir la inflamación, mientras que los que se emplean para tratar las crisis agudas son generalmente broncodilatadores (p. ej., agonista β_2 -adrenérgicos, como salbutamol o terbutalina). Estos fármacos reducen la resistencia de las vías aéreas, relajando el músculo liso bronquial.

reduce la resistencia de las vías aéreas (por activación de los receptores β_2 -adrenérgicos anexos a las vías aéreas) de los mamíferos, si bien el pulmón humano tiene poca innervación simpática. La liberación de adrenalina por la médula suprarrenal por la innervación simpática también reduce la resistencia de las vías aéreas a través de la activación del mecanismo del receptor β_2 pulmonar.

Volumen pulmonar y resistencia de las vías aéreas

Además, existe una relación entre el **volumen pulmonar** y la **resistencia de las vías aéreas**. A volúmenes pulmonares altos, el diámetro de las vías aéreas tiende a aumentar por la tracción radial del pulmón en expansión sobre las vías aéreas. A un volumen pulmonar pequeño, en ausencia de tracción de las vías aéreas, las vías pequeñas tienen una mayor tendencia a colapsarse.

COMPRESIÓN DINÁMICA DE LAS VÍAS AÉREAS DURANTE LA ESPIRACIÓN

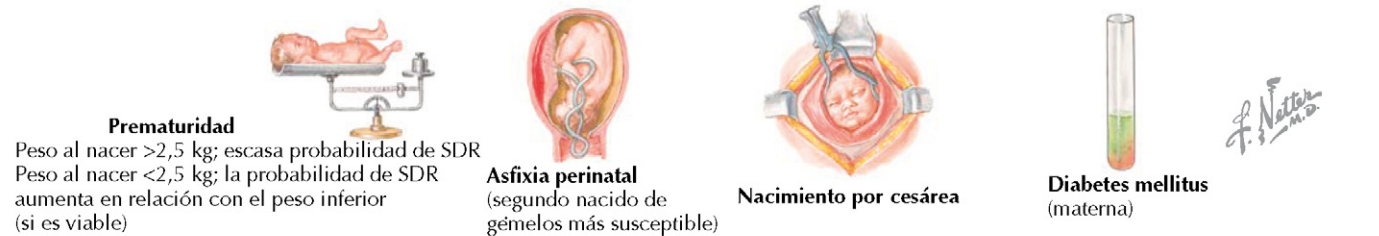
La resistencia de las vías aéreas también se modifica por la **compresión dinámica**, que es la compresión que sufren las vías aéreas durante la *espiración forzada*. Una **curva flujo-volumen espiratorio** puede verse en la figura 14-7 (A, línea gruesa), para la cual el sujeto realiza una **maniobra de capacidad vital forzada**, inspirando hasta la capacidad pulmonar total para a continuación exhalar lo más fuerte posible hasta alcanzar el volumen residual. Obsérvese que en la curva flujo-volumen generada:

- La punta o pico de la curva representa el **flujo espiratorio máximo (FME)**.
- La pendiente de bajada (fase espiratoria) de la curva flujo-volumen es **independiente del esfuerzo**; durante esta fase de la curva, el flujo está limitado por la **compresión dinámica de las vías aéreas**.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido**

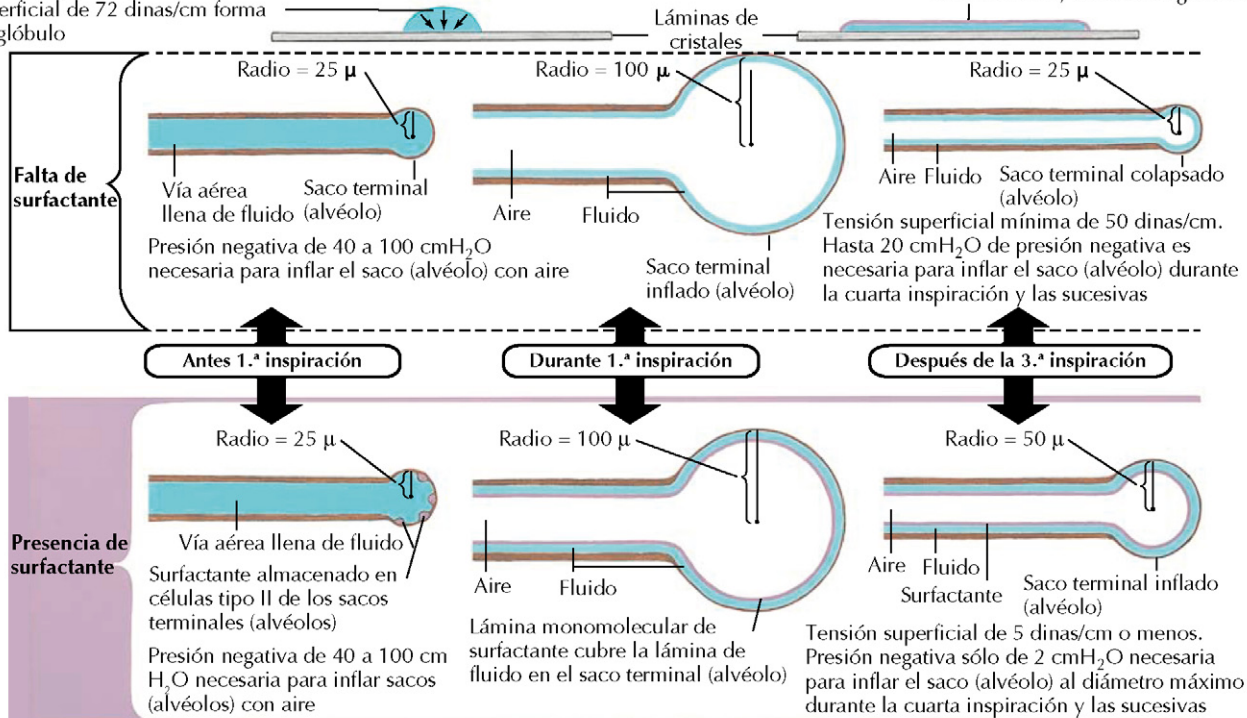
Inmediatamente después del parto, el recién nacido realiza su primera respiración. Se necesita una presión negativa de 40-100 cmH₂O para llevar aire a las vías aéreas colapsadas e inflar los alvéolos. Durante la primera respiración, en un niño sano y a término se libera el surfactante almacenado en las células epiteliales alveolares tipo II y se forma una capa mononuclear en la interfase aire-líquido de las pequeñas vías aéreas y alvéolos. Hacia la tercera respiración, sólo se necesita una ligera presión negativa

para inflar los pulmones. El síndrome de la dificultad respiratoria del recién nacido (antes conocido como enfermedad de las membranas hialinas) es la causa más frecuente de muerte en los prematuros y se debe a la falta de producción del surfactante. Sin éste, la presión negativa necesaria para inflar los pulmones sigue siendo elevada (la distensibilidad es baja) y algunas porciones de los pulmones se colapsan, causando la dificultad respiratoria que puede conducir a la insuficiencia respiratoria y a la muerte. El tratamiento consiste en soporte ventilatorio y terapia con surfactante a través de un tubo endotraqueal.

A. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido (SDR)**B. Efecto surfactante durante la inflación del pulmón en el neonato**

Gota de agua con una tensión superficial de 72 dinas/cm forma un glóbulo

Gota de agua mezclada con detergente doméstico; la tensión superficial se reduce a 20 dinas/cm; aun así el agua se dispersa



La inflación inicial de los pulmones colapsados de un neonato requiere una presión negativa de 40 a 100 cmH₂O, pero la tensión superficial está reducida en las subsiguientes inspiraciones a medida que los surfactantes cubren el alvéolo y las pequeñas vías aéreas, reduciendo el trabajo requerido para inflar los pulmones. Los nacimientos prematuros a menudo se asocian con deficiencia de surfactante y dificultades respiratorias

Cuando se hace menos esfuerzo, se consigue menos flujo máximo, pero la curva flujo-volumen asociada converge y la parte final es igual, lo que confirma independencia de **esfuerzo** del flujo espiratorio durante la espiración forzada (v. fig. 14-7, línea discontinua).

Durante la respiración normal relajada, la presión pleural siempre es negativa. Sin embargo, durante la espiración activa, la contracción de los músculos espiratorios da lugar a una elevación de la presión pleural por encima de la atmosférica (v. fig. 14-7). En estas circunstancias, durante la espiración

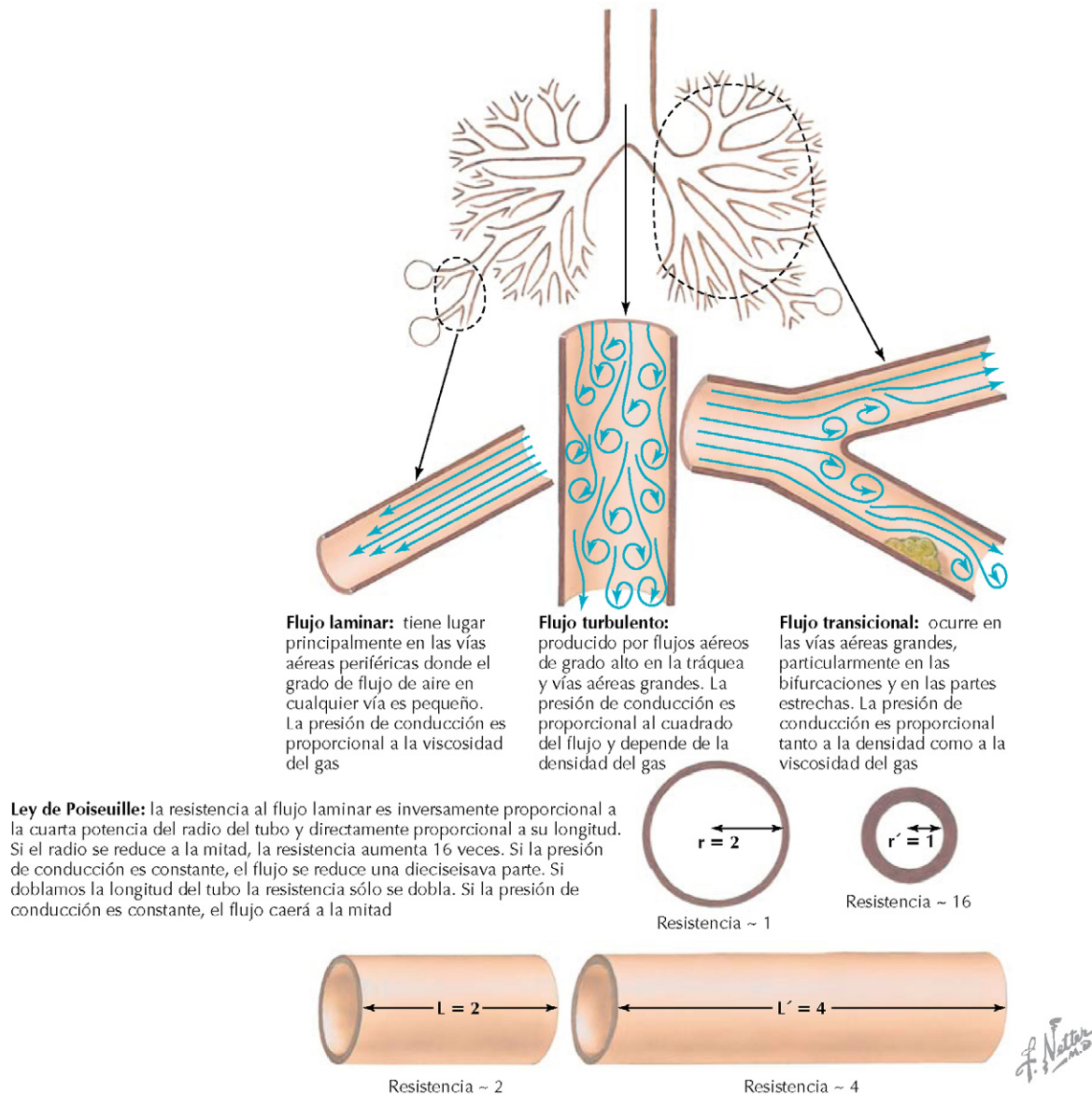
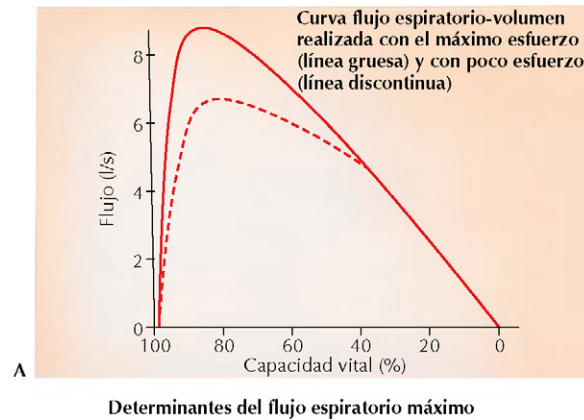


Figura 14-6 Flujo. El flujo de aire a través de las vías aéreas grandes tiende a ser turbulento, mientras que el de las vías más pequeñas es laminar. El flujo laminar se describe por la ley de Poiseuille. El diámetro de la vía aérea, según esta ley, es el factor más importante en la génesis de la resistencia aérea y el flujo (flujo proporcional a la cuarta potencia del radio de un tubo).

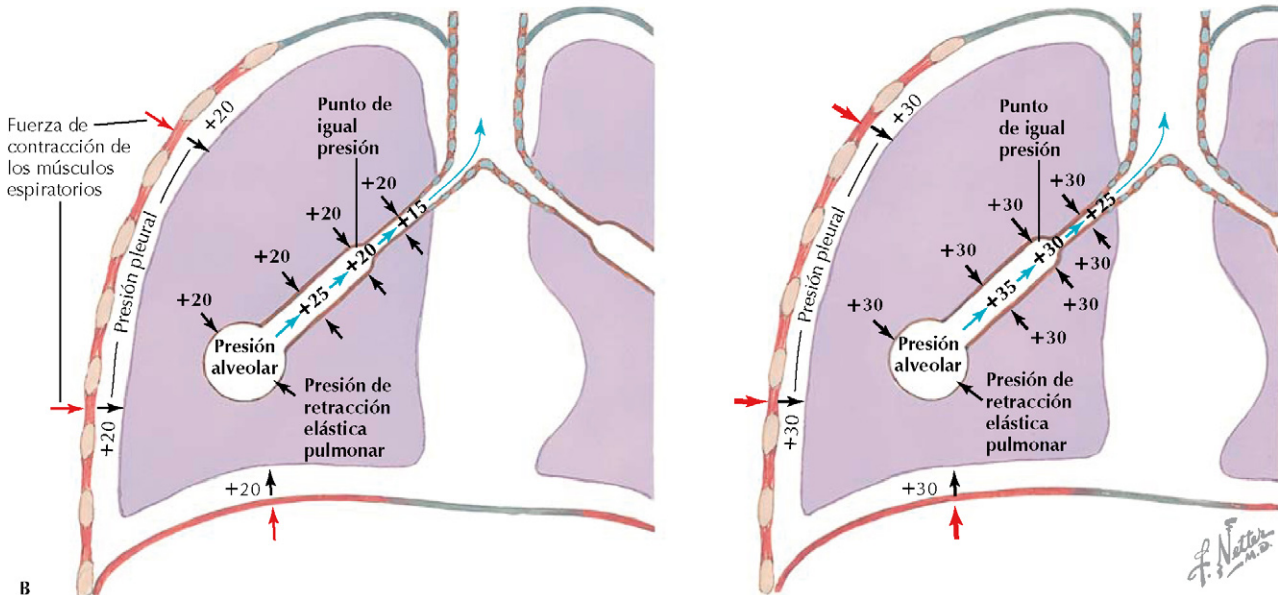
la presión alveolar es la suma de la presión pleural positiva y la presión de retracción elástica pulmonar. La presión en el interior de las vías aéreas va bajando desde los alvéolos hasta la boca, donde alcanza la presión atmosférica. Por tanto, en algún punto distal de los alvéolos se alcanza el **punto de igual presión**, en el que la presión de las vías aéreas es igual a la presión pleural. Más allá de este punto, las vías aéreas se comprimen. Esta **compresión dinámica** de las vías aéreas limita el flujo espiratorio y explica la naturaleza del esfuerzo independiente del flujo de aire en la espiración forzada. Cuanto mayor es el esfuerzo, mayor compresión se ejerce sobre las vías aéreas y el flujo de aire es el mismo.

ENFERMEDADES PULMONAR OBSTRUCTIVA Y RESTRICTIVA. PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

El análisis de las relaciones presión-volumen es importante en el estudio de la **enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva** (v. «Distensibilidad en enfermedades pulmonares», Correlación clínica). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave se caracteriza por el enfisema, en el que la inflamación lleva a la destrucción de paredes y capilares alveolares y da lugar a una elevada distensibilidad pulmonar. La reducción de la retracción elástica de los



Determinantes del flujo espiratorio máximo



Al inicio del flujo máximo, la contracción de los músculos espiratorios a un determinado volumen eleva la presión pleural por encima del nivel atmosférico (+ 20 cmH₂O). La presión alveolar (suma de presión pleural y presión de retracción elástica pulmonar) ahora es más alta (+ 30 cmH₂O). La presión de la vía aérea cae progresivamente desde los alvéolos a la boca por la superación de la resistencia aérea. Al punto de igual presión de la vía aérea, la presión en el interior de las vías es igual a la presión que las rodea (presión pleural). Más allá de este punto, como la presión intraluminal cae aún más, por debajo de la presión pleural, la vía aérea queda comprimida.

Con un mayor esfuerzo espiratorio, al mismo volumen pulmonar, la presión pleural es mayor y la presión alveolar también. La caída de la presión de la vía aérea y la situación del punto de igual presión no se modifica, pero más allá de este punto de igual presión, las vías aéreas intratorácicas se comprimirán porque la presión pleural es más elevada. Una vez se logre el máximo flujo, un mayor incremento de la presión pleural produce una elevación proporcional de la resistencia en los segmentos aguas abajo del punto de igual presión, de forma que el flujo de aire no cambia.

Figura 14-7 Relación flujo espiratorio-volumen. La curva flujo espiratorio-volumen generada durante una maniobra de capacidad vital forzada (*línea gruesa*) se caracteriza por un flujo pico máximo espiratorio (PEFR) en el punto más alto de la curva y una bajada durante el resto de la espiración forzada (A). El flujo espiratorio máximo alcanzado a diferentes volúmenes pulmonares en la bajada es independiente del esfuerzo, debido a la compresión dinámica de las vías aéreas (B). Cuando se reduce el esfuerzo (*línea discontinua*), la PEFR es menor, pero obsérvese la coincidencia en la bajada de la curva entre las dos líneas, lo que se explica porque la curva de flujos espiratorios máximos es independiente del esfuerzo.

alvéolos y las vías aéreas también determina la aparición precoz del punto de igual presión durante la espiración (en un punto más próximo a los alvéolos) y, como consecuencia de esta compresión dinámica, aparece «atrapamiento» de aire en los pulmones. Estos cambios finalmente producen una elevación de la capacidad pulmonar total (CPT), de la capacidad residual funcional (CRF) y del volumen residual (VR). Los cambios en el flujo de aire se analizan clínicamente mediante la espirometría y pruebas complementarias

(fig. 14-8). Especialmente, el índice de flujo espiratorio y el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada) y el índice FEV₁/FVC es inferior al 75% de su valor normal (aunque el FEV₁ está reducido, el FVC solamente está ligeramente por debajo del valor normal). Por el contrario, en las enfermedades restrictivas como la fibrosis intersticial, el engrosamiento de las paredes alveolares causa una disminución de la distensibilidad pulmonar y, por tanto, una reducción de los volúmenes

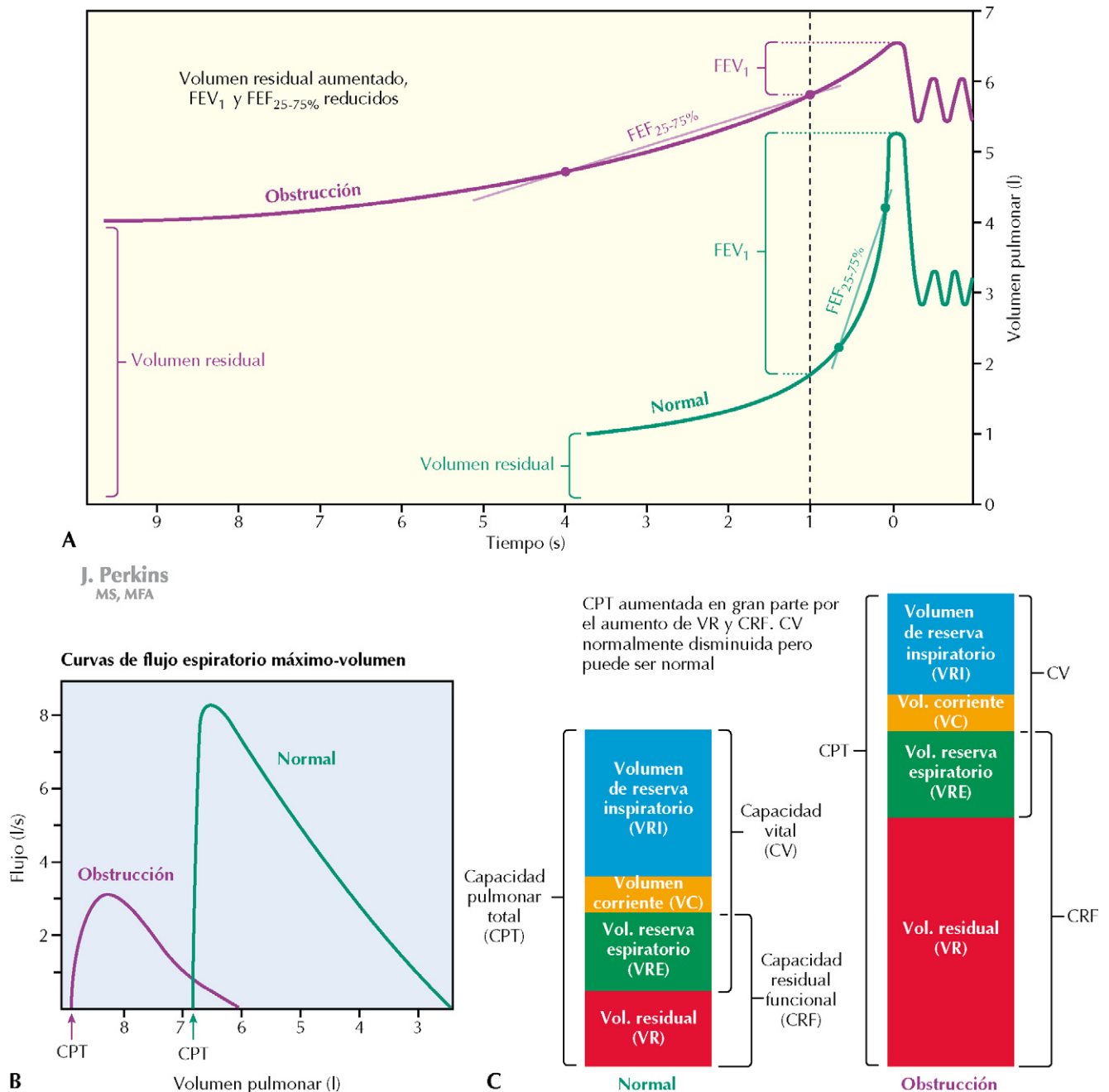


Figura 14-8 Función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva. En el enfisema, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica a menudo asociada al tabaco, hay una destrucción inflamatoria del tejido elástico pulmonar, que causa una reducción de la retracción elástica pulmonar. En la imagen se muestran los cambios del volumen pulmonar (A), las curvas flujo-volumen (B), y las determinaciones espirométricas (C) asociadas con el enfisema. En particular, el FEV_1 está reducido en la enfermedad pulmonar obstructiva, al igual que el índice FEV_1 / FVC (A). $FEF_{25-75\%}$, los flujos espiratorios forzados (mesoespiratorios) en la media mitad de la espiración forzada, también están reducidos. FEF: flujos (meso)espiratorios forzados; FEV: volumen espiratorio forzado.

pulmonares (fig. 14-9). Si bien el FEV_1 está disminuido, el índice FEV_1/FVC es normal o alto, porque el FVC también está reducido en las enfermedades restrictivas. La figura 14-10 resume algunos resultados habituales de varias pruebas funcionales respiratorias en enfermedades obstructivas y restrictivas.



Debido a la **compresión dinámica** de las vías aéreas, el flujo máximo espiratorio es independiente del esfuerzo. Para cualquier volumen pulmonar, el flujo máximo espiratorio asociado no puede aumentarse con el esfuerzo espiratorio. La explicación de este fenómeno es que el esfuerzo máximo espiratorio comprime físicamente las vías aéreas y los alvéolos, aumentando la resistencia de las vías aéreas y limitando el flujo de aire.

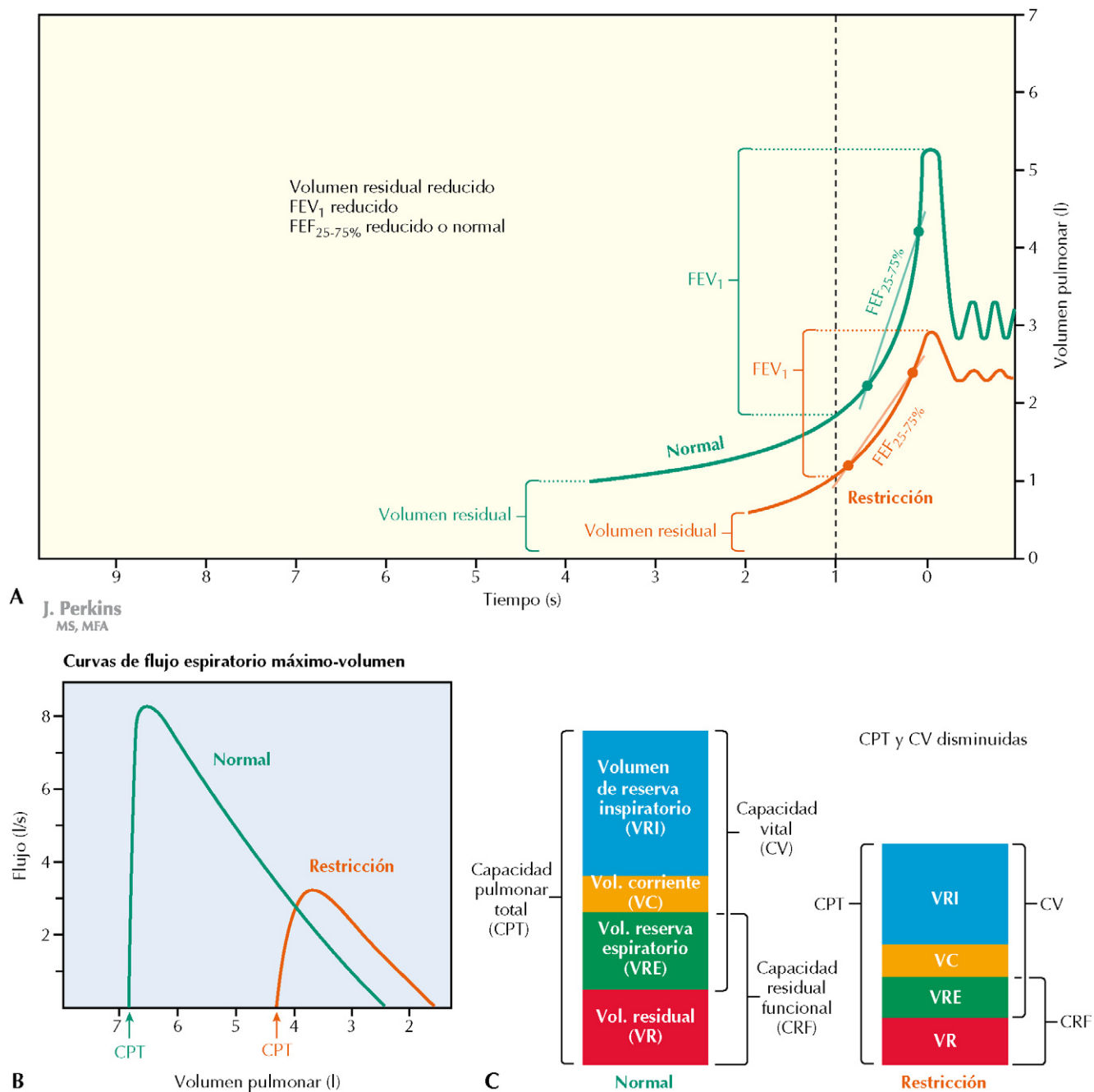


Figura 14-9 Función pulmonar en la enfermedad pulmonar restrictiva. La distensibilidad pulmonar está reducida en las enfermedades pulmonares restrictivas, como la fibrosis pulmonar, causando una disminución del volumen pulmonar. Se muestran los cambios en las medidas espirométricas asociados a enfermedades restrictivas (A), curvas flujo-volumen (B), y volúmenes pulmonares (C). Puesto que tanto FEV₁ como FVC están reducidos en las enfermedades restrictivas (A), el índice FEV₁/FVC suele ser normal e incluso a veces elevado cuando FVC está muy baja. FEF_{25-75%} en la enfermedad restrictiva el flujo espiratorio forzado en la mitad de la espiración forzada, es normal o bajo. FEF: flujo espiratorio forzado; FEV: volumen espiratorio forzado.

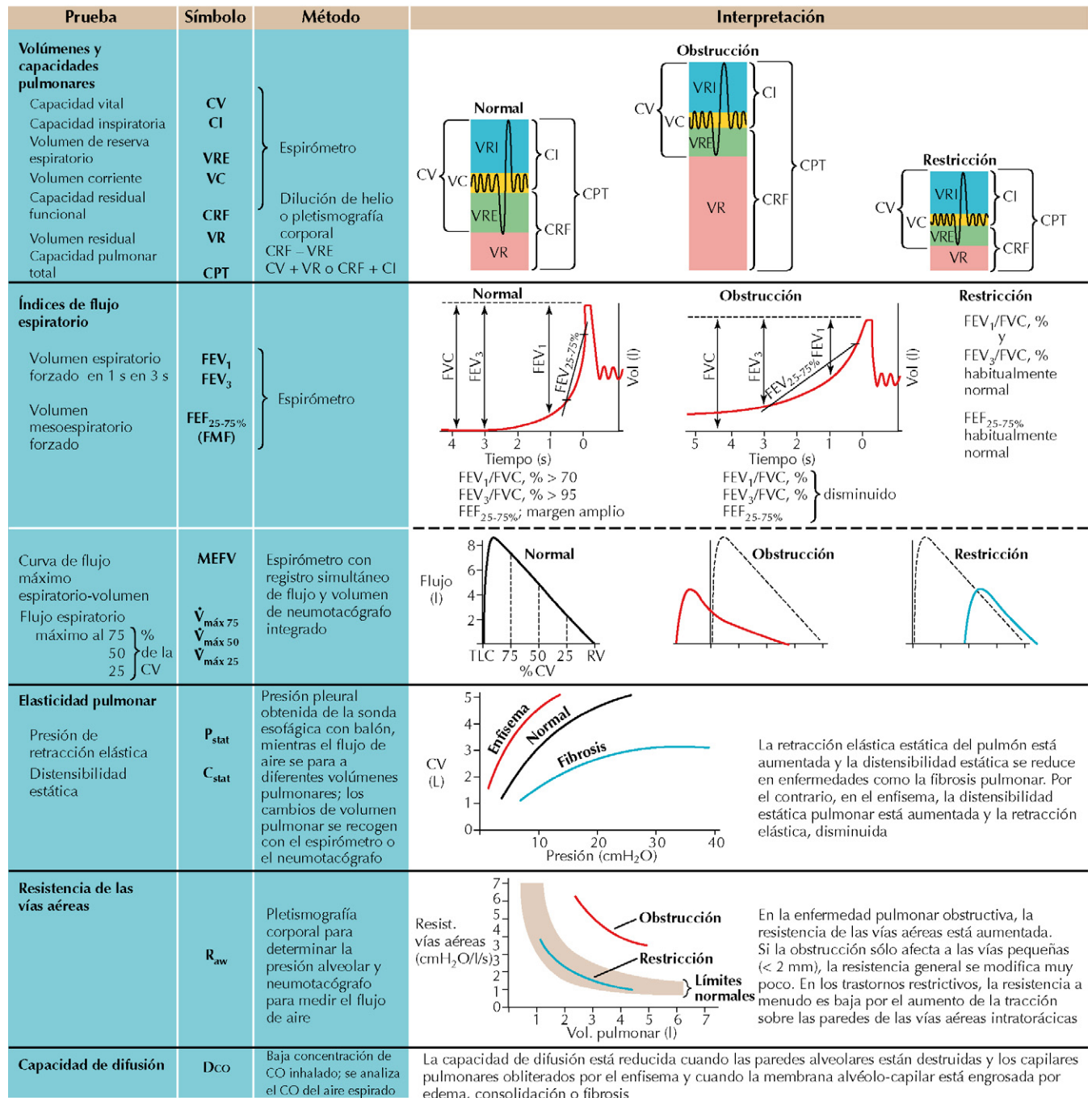


Figura 14-10A Pruebas de función pulmonar. Se definen y se muestran las pruebas de función pulmonar, comparando los valores observados en pulmones normales y los valores en enfermedades restrictivas y obstructivas.

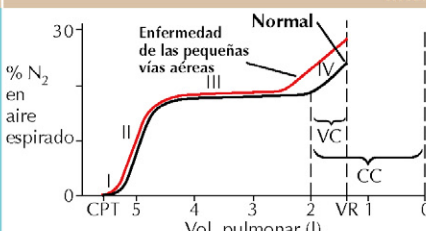
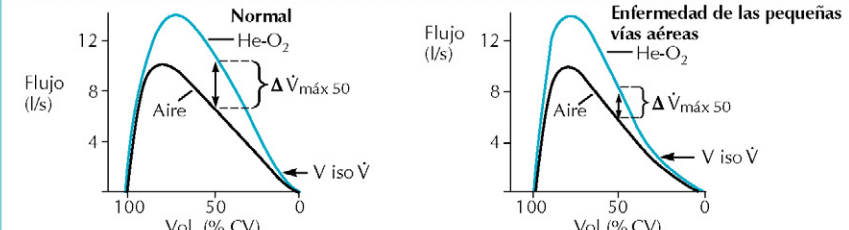
Prueba	Símbolo	Método	Interpretación																					
Pruebas para la enfermedad de las vías aéreas pequeñas Volumen de cierre Capacidad de cierre	VC CC	Después de una inspiración completa de O ₂ se analiza la concentración de N ₂ en el aire espirado y se expresa en relación al volumen pulmonar espirado desde CPT hasta VR	 <p>Las vías aéreas en las zonas pulmonares basales se cierran a bajos volúmenes pulmonares y solamente los alvéolos de los vértices de los pulmones se continúan vaciando. Como la concentración de N₂ en los alvéolos de las zonas altas es más elevada, la pendiente de la curva aumenta de forma brusca (fase IV). La fase IV se inicia a volúmenes pulmonares más elevados en individuos con una mínima obstrucción de las vías aéreas, aumentando tanto VC como CC</p>																					
Curva de flujos espiratorios máximos-volumen respirando una mezcla de 80% helio, 20% O ₂	$\Delta \dot{V}_{\text{máx } 50}$ $V \text{ iso } \dot{V}$	Espirómetro o neumotacógrafo para registrar flujo y volumen	 <p>Durante la maniobra de espiración máxima, la resistencia al flujo de aire normalmente se debe a turbulencias y aceleración convectiva. Respirando helio, que es menos denso que el aire, disminuyen la resistencia y aumenta el flujo en todos los volúmenes excepto los pequeños. En la enfermedad de las pequeñas vías aéreas, la resistencia al flujo laminar hace que estas vías participen más en las resistencias respiratorias totales y el flujo de aire es relativamente independiente de la densidad del gas. El aumento del flujo espiratorio al 50% de la CV respirando He-O₂ será menor y el volumen, al cual los flujos respirando la mezcla se igualan a los flujos respirando aire, será mayor en pacientes con enfermedad de las pequeñas vías que en sujetos normales</p>																					
Intercambio de gases			<table><tr><th></th><th>Valores normales</th><th>Anormalidades</th></tr><tr><td>Presión parcial de O₂ en sangre arterial PO_2</td><td>60-100 mmHg respirando aire ambiente a nivel del mar; cae algo con el aire</td><td>Hipoxemia indicativa de alteraciones de la relación ventilación-perfusión, derivaciones, defecto de difusión, hipoventilación alveolar</td></tr><tr><td>Presión parcial de CO₂ en sangre arterial P_{CO_2}</td><td>36 a 44 mmHg</td><td>P_{CO_2} es proporcional al grado de metabolismo (producción de CO₂) e inversamente relacionado con el volumen de ventilación alveolar</td></tr><tr><td>pH en sangre arterial pH</td><td>pH 7,35 a 7,45</td><td>Acidosis (pH < 7,35) Respiratoria (ventilación alveolar inadecuada) Metabólica (aumento de ácido y/o pérdida de base) Alcalosis (pH > 7,45) Respiratoria (excesiva ventilación alveolar) Metabólica (aumento de base o pérdida de ácido)</td></tr><tr><td>Diferencia alvéolo-arterial de O₂ $\{A-aDO_2$ $\{A-aPO_2$</td><td><10 mmHg respirando aire ambiente</td><td>Principalmente refleja discordancia entre ventilación y perfusión y/o derivaciones; también puede afectarse en trastornos de difusión.</td></tr><tr><td>Relación espacio muerto/volumen corriente \dot{V}_D/\dot{V}_T</td><td><0,3</td><td>Una relación elevada indica ventilación desaprovechada; es decir, un volumen de gas que no participa en el intercambio gaseoso</td></tr><tr><td>Fracción de derivación \dot{Q}_s/\dot{Q}_T</td><td><5%</td><td>Su elevación indica que una cantidad elevada de sangre venosa mezclada entra en la circulación sistémica sin contacto con el aire alveolar, ya por derivación de la sangre al corazón izquierdo o por perfusión de regiones pulmonares no ventiladas</td></tr></table>		Valores normales	Anormalidades	Presión parcial de O ₂ en sangre arterial PO_2	60-100 mmHg respirando aire ambiente a nivel del mar; cae algo con el aire	Hipoxemia indicativa de alteraciones de la relación ventilación-perfusión, derivaciones, defecto de difusión, hipoventilación alveolar	Presión parcial de CO ₂ en sangre arterial P_{CO_2}	36 a 44 mmHg	P_{CO_2} es proporcional al grado de metabolismo (producción de CO ₂) e inversamente relacionado con el volumen de ventilación alveolar	pH en sangre arterial pH	pH 7,35 a 7,45	Acidosis (pH < 7,35) Respiratoria (ventilación alveolar inadecuada) Metabólica (aumento de ácido y/o pérdida de base) Alcalosis (pH > 7,45) Respiratoria (excesiva ventilación alveolar) Metabólica (aumento de base o pérdida de ácido)	Diferencia alvéolo-arterial de O ₂ $\{A-aDO_2$ $\{A-aPO_2$	<10 mmHg respirando aire ambiente	Principalmente refleja discordancia entre ventilación y perfusión y/o derivaciones; también puede afectarse en trastornos de difusión.	Relación espacio muerto/volumen corriente \dot{V}_D/\dot{V}_T	<0,3	Una relación elevada indica ventilación desaprovechada; es decir, un volumen de gas que no participa en el intercambio gaseoso	Fracción de derivación \dot{Q}_s/\dot{Q}_T	<5%	Su elevación indica que una cantidad elevada de sangre venosa mezclada entra en la circulación sistémica sin contacto con el aire alveolar, ya por derivación de la sangre al corazón izquierdo o por perfusión de regiones pulmonares no ventiladas
	Valores normales	Anormalidades																						
Presión parcial de O ₂ en sangre arterial PO_2	60-100 mmHg respirando aire ambiente a nivel del mar; cae algo con el aire	Hipoxemia indicativa de alteraciones de la relación ventilación-perfusión, derivaciones, defecto de difusión, hipoventilación alveolar																						
Presión parcial de CO ₂ en sangre arterial P_{CO_2}	36 a 44 mmHg	P_{CO_2} es proporcional al grado de metabolismo (producción de CO ₂) e inversamente relacionado con el volumen de ventilación alveolar																						
pH en sangre arterial pH	pH 7,35 a 7,45	Acidosis (pH < 7,35) Respiratoria (ventilación alveolar inadecuada) Metabólica (aumento de ácido y/o pérdida de base) Alcalosis (pH > 7,45) Respiratoria (excesiva ventilación alveolar) Metabólica (aumento de base o pérdida de ácido)																						
Diferencia alvéolo-arterial de O ₂ $\{A-aDO_2$ $\{A-aPO_2$	<10 mmHg respirando aire ambiente	Principalmente refleja discordancia entre ventilación y perfusión y/o derivaciones; también puede afectarse en trastornos de difusión.																						
Relación espacio muerto/volumen corriente \dot{V}_D/\dot{V}_T	<0,3	Una relación elevada indica ventilación desaprovechada; es decir, un volumen de gas que no participa en el intercambio gaseoso																						
Fracción de derivación \dot{Q}_s/\dot{Q}_T	<5%	Su elevación indica que una cantidad elevada de sangre venosa mezclada entra en la circulación sistémica sin contacto con el aire alveolar, ya por derivación de la sangre al corazón izquierdo o por perfusión de regiones pulmonares no ventiladas																						


Figura 14-10B Pruebas de función pulmonar (Cont.)

CAPÍTULO 15

Transporte de oxígeno, anhídrido carbónico y control de la respiración

Mientras que la ley de Fick describe la difusión de gases a través de la membrana alveolo capilar, hay muchos otros factores que también son importantes en la determinación del contenido real de gases en la sangre y en su proceso de transporte. La contribución de estos otros factores puede adivinarse si se tiene en cuenta que el consumo medio de oxígeno de los humanos en reposo es de 250 ml/min, una cifra que no puede atribuirse simplemente a la difusión y al aporte de gas disuelto a los tejidos. De hecho, el transporte de gases es un proceso complicado que afecta a otros procesos más allá de la respiración, que incluye el equilibrio ácido-base, que también se trata en este capítulo.

TRANSPORTE DE OXÍGENO

La concentración de un gas disuelto en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial del gas en la atmósfera a la que el líquido se halla expuesto (ley de Henry) y a su solubilidad en el disolvente. Por cada mm de Hg de PO_2 , solamente se disuelven 0,003 ml O_2 en 100 ml de sangre a la temperatura corporal. Dado que la Pa_{O_2} (PO_2 en sangre arterial) se aproxima a 100 mmHg (equilibrada con la PA_{O_2} , PO_2 en el aire alveolar), la cantidad de **oxígeno disuelto** en la sangre arterial es normalmente sólo 0,3 ml O_2 /100 ml de sangre (fig. 15-1). La concentración real de oxígeno medida en la sangre arterial normal es aproximadamente de 20,4 ml O_2 /100 ml de sangre. ¿Cómo se explica esta gran diferencia? La contestación es la unión del O_2 a la **hemoglobina** en los eritrocitos. La concentración media de hemoglobina (Hb) es de 15 g/100 ml de sangre, y cada gramo de hemoglobina se une a 1,34 ml de O_2 cuando está totalmente saturada. Por tanto, la mayor parte del transporte de oxígeno se debe a la hemoglobina.

Capacidad de unión del oxígeno y contenido de oxígeno en sangre

La capacidad de unión del oxígeno viene dada por la siguiente ecuación:

$$\text{Capacidad de unión de } O_2 = (1,34 \text{ ml } O_2/\text{g Hb}) \times (\text{g Hb}/100 \text{ ml sangre})$$

Así, para una concentración normal de hemoglobina de 15 g/100 ml de sangre:

$$\text{Capacidad de unión de } O_2 = (1,34 \text{ ml } O_2/\text{g Hb}) \times (15 \text{ g Hb}/100 \text{ ml sangre}) = 20,1 \text{ ml } O_2/100 \text{ ml sangre}$$

El **contenido de oxígeno en sangre** se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Contenido de } O_2 = \% \text{ saturación} \times \text{capacidad de unión de } O_2 + \text{oxígeno disuelto}$$

Con valores normales de 15 g de hemoglobina/100 ml sangre y una saturación en sangre aproximada del 100% de oxígeno en sangre arterial a una PO_2 de 100 mmHg, el contenido de oxígeno en sangre arterial puede calcularse de la siguiente forma:

$$\text{Contenido arterial de } O_2 = 100\% \times (1,34 \text{ ml } O_2/\text{g Hb}) \times (15 \text{ g Hb}/100 \text{ ml sangre}) + (0,003 \text{ ml } O_2/100 \text{ ml sangre}/\text{mmHg}) \times (100 \text{ mmHg}) = 20,4 \text{ ml } O_2/100 \text{ ml sangre}$$

Gradiente arteriovenoso de oxígeno y consumo de oxígeno

Comparado con este contenido arterial de O_2 (20,4 ml O_2 /100 ml sangre), en la sangre venosa normal, que tiene una PO_2 aproximada de 40 mmHg y una hemoglobina saturada al 75%:

$$\text{Contenido venoso de } O_2 = 75\% \times (1,34 \text{ ml } O_2/\text{g Hb}) \times (15 \text{ g Hb}/100 \text{ ml sangre}) + (0,003 \text{ ml } O_2/100 \text{ ml sangre}/\text{mmHg}) \times (40 \text{ mmHg}) = 15,2 \text{ ml } O_2/100 \text{ ml sangre}$$

Cada decilitro de sangre de la circulación sistémica aporta aproximadamente 5 ml de O_2 a los tejidos cuando los atraviesa, ya que la diferencia arteriovenosa en contenido de oxígeno de la sangre son 5 ml. Según esta diferencia arteriovenosa del



La capacidad de unión del oxígeno es la máxima cantidad de oxígeno que puede unirse a la hemoglobina de la sangre (saturación al 100%). El contenido real de oxígeno en la sangre depende del grado de saturación de la hemoglobina. El oxígeno disuelto constituye la parte menor del contenido en oxígeno de la sangre; en una persona respirando aire ambiente solamente es de 0,3 ml/100 ml sangre, comparado con el contenido total de oxígeno en la sangre de 20,4 ml/100 ml de sangre, a una saturación del 100%.

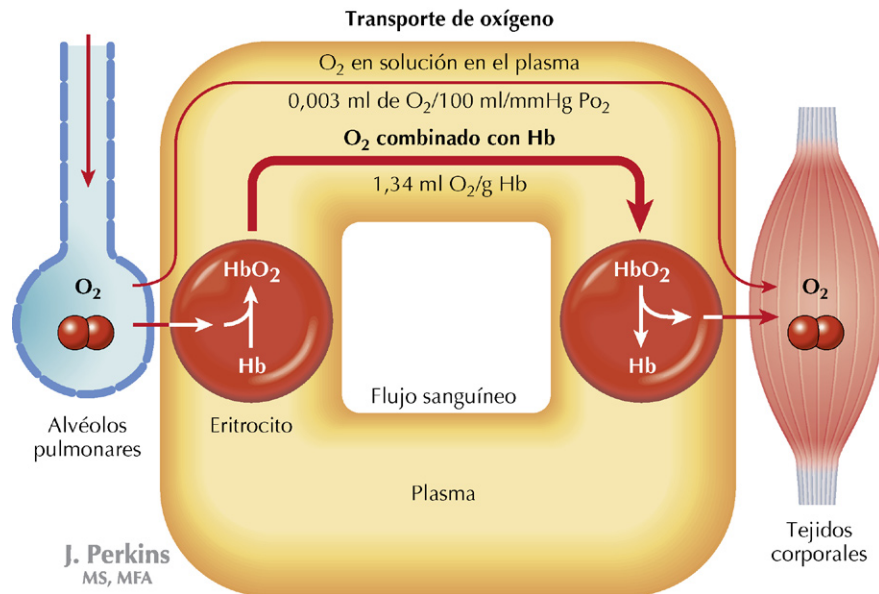


Figura 15-1 Transporte de oxígeno. El oxígeno se difunde a la sangre a su paso por los capilares alveolares y es transportado a los tejidos, donde difunde fuera de la sangre debido a su gradiente de concentración. El transporte de oxígeno en la sangre se hace principalmente en forma de oxígeno combinado con la hemoglobina, y únicamente una mínima porción es transportada como oxígeno disuelto.

contenido de oxígeno de la sangre y al gasto cardíaco, se puede estimar el consumo de oxígeno. Así, en reposo:

$$\text{Consumo de O}_2 = [a - v]_{\text{O}_2} \times \text{gasto cardíaco} = (5 \text{ ml O}_2/100 \text{ ml}) \times 5.000 \text{ ml/min} = 250 \text{ ml O}_2/\text{min}$$

Con un cociente respiratorio normal (producción de CO₂/consumo de O₂) de 0,8, la producción de CO₂ es de 200 ml/min.

CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA OXIHEMOGLOBINA

Como ya se ha comentado, a una PO₂ de 100 mmHg, la hemoglobina se encuentra saturada casi al 100% de oxígeno (en realidad, 97,5%), y a 40 mmHg, la hemoglobina está saturada al 75%. La **curva de disociación de la oxihemoglobina** (fig. 15-2) representa la relación entre la saturación de oxígeno de la sangre (SO₂) y la PO₂. La forma sigmoidea de la curva se debe a la unión cooperativa de la hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina es capaz de unirse a cuatro moléculas de oxígeno, cuando una molécula se fija a un punto de unión del oxígeno, los otros tres puntos se unen más rápidamente a la hemoglobina, dando lugar a la pendiente de la parte media de la curva. Así, la exposición de la sangre a una PO₂ alta en la zona respiratoria del pulmón determina la unión de una gran cantidad de oxígeno. Obsérvese también que por su forma sigmoidea, la PAO₂ puede bajar de forma importante sin afectar mucho al grado de saturación de la hemoglobina (a una PO₂ de 80 mmHg, la SO₂ aún supera el 95%). Por otro lado, si la PO₂ en sangre baja en su curso por los capilares sistémicos, normalmente a 40 mmHg, la PO₂ sanguínea se encuentra en

la porción pendiente de la curva, con lo cual facilita el aporte de oxígeno a los tejidos. La disociación de una molécula de oxígeno de la molécula de hemoglobina facilita la disociación de las otras moléculas de oxígeno ligadas.

En resumen:

- La cooperatividad positiva de los cuatro sitios de unión del oxígeno a la molécula de hemoglobina es la responsable de la forma sigmoidea de la curva de disociación de la oxihemoglobina.
- En los pulmones, la sangre se satura completamente de oxígeno en un amplio margen de PO₂, debido a la parte alta y plana de la curva de disociación de la oxihemoglobina.
- En concentraciones más bajas de PO₂ de la sangre de los capilares hísticos, pequeños cambios en la PO₂ originan en la curva de disociación cambios relativamente amplios de la cantidad de oxígeno, debido a la pendiente de esa zona media de la curva, lo que facilita el aporte hístico de oxígeno.

Factores que afectan a la curva de disociación de la hemoglobina

Además de estas cualidades, otra característica importante de la curva de disociación de la oxihemoglobina es que se desplaza hacia la derecha en situaciones de aumento de PCO₂, pH bajo y temperatura elevada (v. fig. 15-2). Esto ocurre localmente durante la hipoxia hística y en presencia de un metabolismo acelerado (p. ej., ejercicio) y este desplazamiento se acompaña de una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que facilita el aporte de oxígeno a los tejidos. El metabolito de la glucólisis de los eritrocitos, **2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)**,

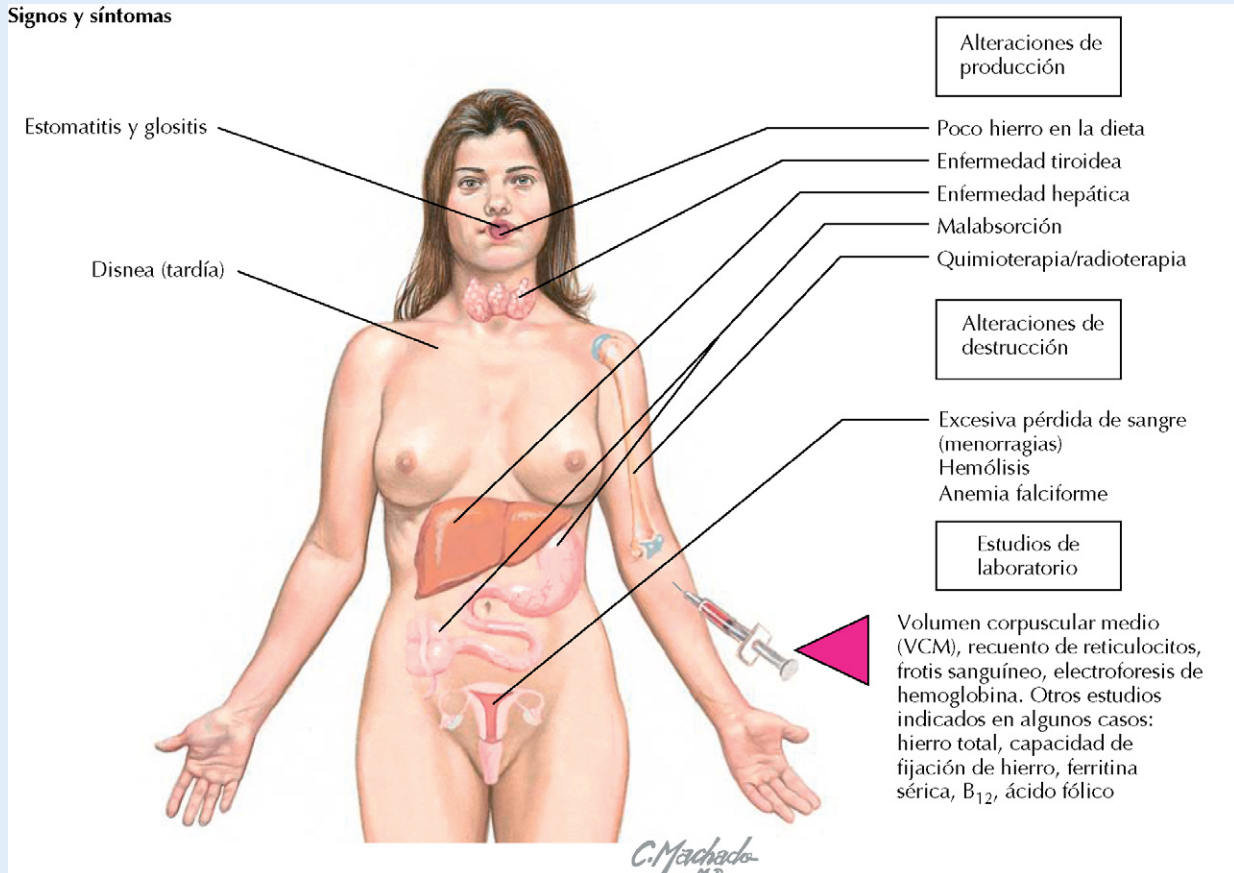
CORRELACIÓN CLÍNICA

Anemia

La anemia es un estado de hemoglobina baja en los eritrocitos o un recuento bajo del número de eritrocitos en sangre, que da lugar a la reducción de la capacidad de unión con oxígeno. Puede deberse a una pérdida de sangre, a una eritropoyesis insuficiente (producción reducida de eritrocitos) o a una hemólisis (destrucción de eritrocitos). La deficiencia de hierro también puede causar anemia en las mujeres durante la menstruación. La hipoxia asociada a la

anemia no se corrige con la administración de oxígeno porque sólo se elevaría la pequeña proporción del oxígeno que va disuelta en el plasma al aumentar la concentración alveolar de oxígeno y la oxihemoglobina (el oxígeno unido a la hemoglobina) seguirá siendo baja por el déficit de hemoglobina. Aunque una anemia ligera puede tratarse de varias maneras, todas ellas dirigidas a su causa primaria, la anemia grave requiere atención inmediata y debe tratarse con transfusiones de sangre.

Signos y síntomas



Anemia. La destrucción de los eritrocitos, las hemorragias o las alteraciones en la formación de eritrocitos son la causa de la anemia. Los estudios de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial etiológico.

también conocido como 2,3-bifosfoglicerato), también desplaza la curva hacia la derecha y se encuentra elevado en la hipoxia.

El aporte de oxígeno al feto requiere la transferencia de oxígeno a través de la placenta de la sangre materna a la sangre fetal. La sangre fetal contiene una forma de hemoglobina que se conoce como hemoglobina fetal (hemoglobina F) que posee una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina del adulto (hemoglobina A), lo que facilita la transferencia del oxígeno de la sangre de la madre a la del feto. Por tanto, la curva de disociación de la oxihemoglobina para la hemoglobina F está desviada hacia la izquierda en relación a la curva de la hemoglobina A. A una PO₂ determinada, la saturación de oxígeno de la hemoglobina F será

mayor que la de la hemoglobina A. La hemoglobina F es sustituida por la hemoglobina A durante los 3 primeros meses de la vida.

TRANSPORTE DE ANHÍDRIDO CARBÓNICO

La concentración de anhídrido carbónico es máxima en las mitocondrias, donde se produce durante la respiración celular. De ahí, se difunde al intersticio y después a la sangre, que la transporta a los alvéolos. En la sangre, el CO₂ se transporta de tres formas (fig. 15-3):

- Aproximadamente, el 7% del CO₂ de la sangre se encuentra como CO₂ **disuelto**. Ya que la solubilidad del CO₂ en

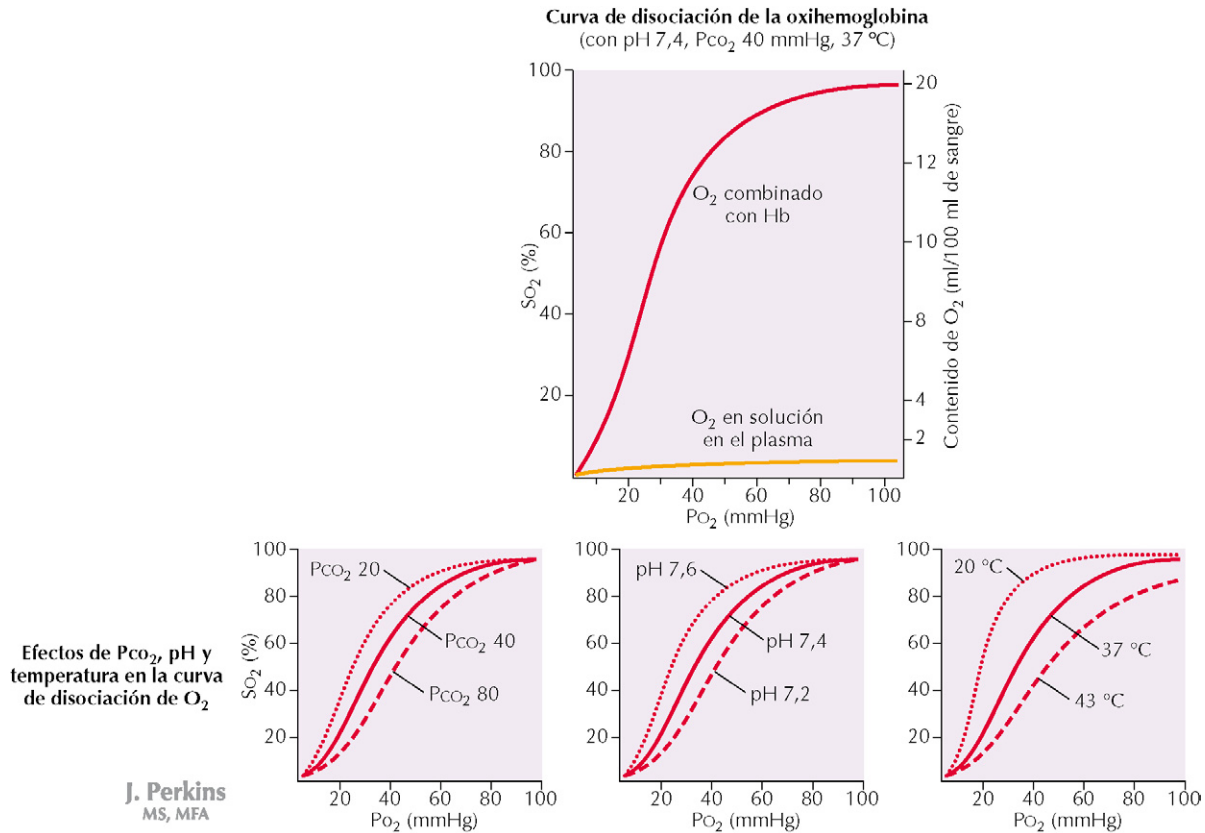


Figura 15-2 Curvas de disociación de oxihemoglobina. La curva de unión de la oxihemoglobina describe la relación entre la presión parcial de oxígeno y la saturación de oxígeno de la hemoglobina. La saturación de la hemoglobina es casi del 100% (97,5%) cuando la PO_2 es de 100 mmHg. La forma sigmoidea de esta curva permite un alto grado de saturación de la sangre al pasar por los capilares alveolares y una importante disociación del oxígeno de la hemoglobina a las concentraciones de PO_2 a las que se expone la sangre que perfunde por los capilares sistémicos. Los valores dados para el contenido de oxígeno en la gráfica son los esperados a una concentración normal de hemoglobina de 15 g/100 ml de sangre. Obsérvese que la cantidad de hemoglobina disuelta en sangre es muy pequeña a lo largo de un amplio intervalo de PO_2 . Una PCO_2 elevada, un pH bajo y una temperatura elevada desplazan la curva de disociación oxihemoglobínica hacia la derecha, lo que facilita la disociación del oxígeno de la hemoglobina en los capilares que irrigan tejidos metabólicamente activos.

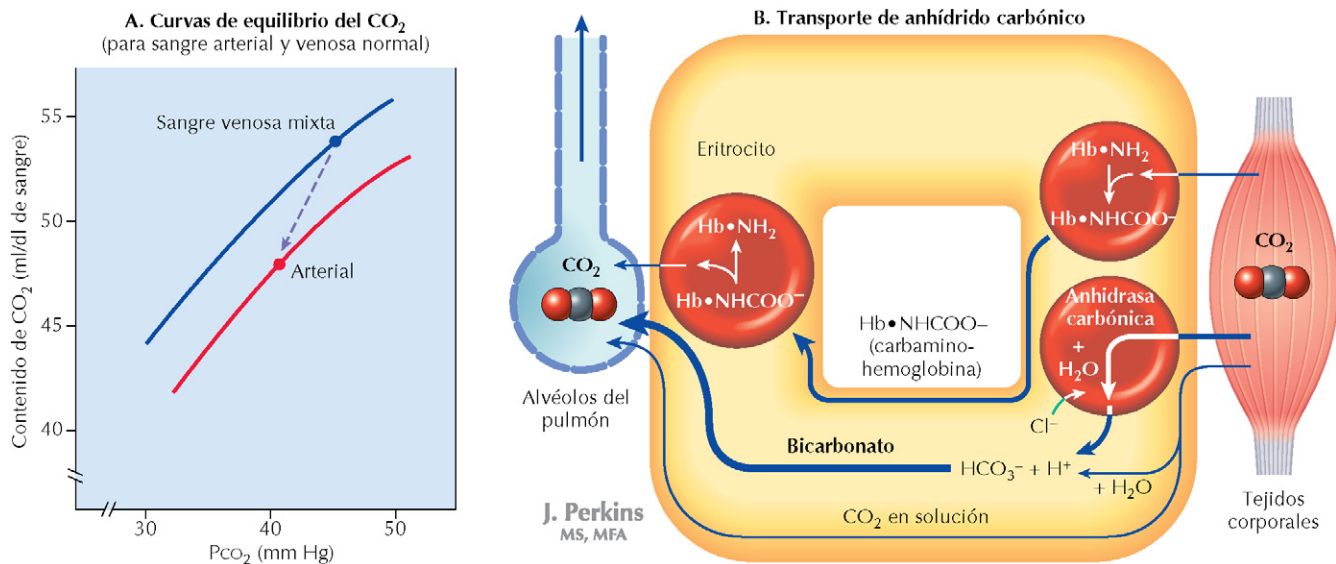
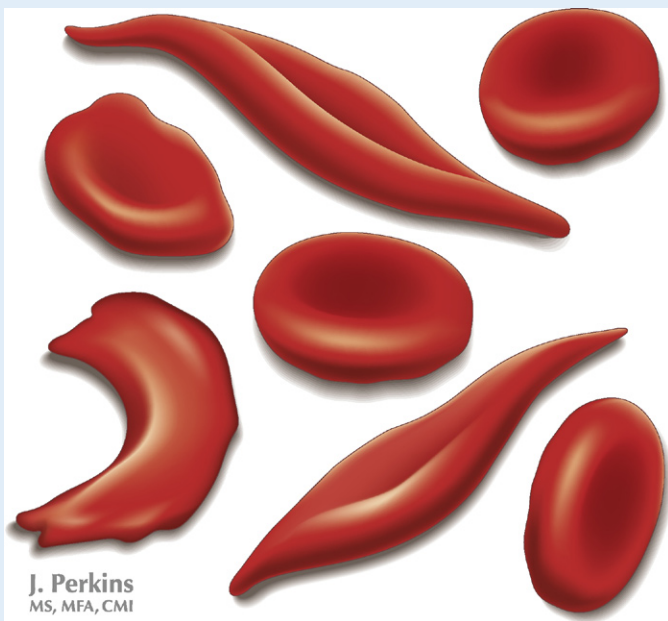


Figura 15-3 Transporte de anhídrido carbónico. El anhídrido carbónico se transporta en la sangre en forma de ion bicarbonato (aproximadamente el 70%), carbaminohemoglobina (aproximadamente el 23%) y CO₂ disuelto (aproximadamente el 7%). La curva de equilibrio del CO₂ (disociación) (A) es pendiente y lineal, a diferencia de la curva de disociación de la oxihemoglobina, presenta sólo una diferencia relativamente pequeña en la PCO_2 entre la sangre arterial y la venosa (40 mmHg frente a 45 mmHg). Obsérvese también que la curva de disociación está desplazada a la izquierda cuando la hemoglobina se encuentra en forma de desoxihemoglobina, como en la sangre venosa (el efecto Haldane).

CORRELACIÓN CLÍNICA

Anemia falciforme

Los pacientes que sufren anemia falciforme (drepanocitosis) tienen una variante de hemoglobina que se llama hemoglobina S. El alelo que causa la enfermedad es recesivo y es muy frecuente entre la población de origen subsahariano. La hemoglobina S tiene tendencia a polimerizarse cuando se desoxigena, lo que provoca que los eritrocitos adopten la forma de una hoz. En una «crisis de anemia falciforme», los eritrocitos se presentan en la microcirculación, donde causan isquemias dolorosas e infarto hístico. La anemia falciforme confiere resistencia a la malaria, un parásito que ataca a los eritrocitos, y se cree que evoluciona y persiste en la África subsahariana por la ventaja evolutiva asociada a su resistencia a la malaria.



Eritrocitos falciformes

el plasma es relativamente alta (20 veces la solubilidad del O_2), la forma disuelta de CO_2 desempeña un cometido importante en su transporte.

- Hasta un 23% del CO_2 se puede combinar con proteínas, que incluyen la hemoglobina (como la **carbaminohemoglobina**, que da a la sangre venosa un tinte azulado). El CO_2 se une a un terminal de los grupos amino de las proteínas plasmáticas.
- Cerca del 70% del CO_2 en la sangre se transporta en forma de **anión bicarbonato** (HCO_3^-).

Transporte de anhídrido carbónico en forma de ion bicarbonato

La mayor parte del CO_2 se transporta en forma de HCO_3^- . Dentro de los eritrocitos, (v. fig. 15-3) el CO_2 disuelto en la sangre reacciona con el H_2O para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que a su vez se disocia para formar H^+ y HCO_3^- :



En la sangre venosa normal, la presión parcial del anhídrido carbónico y del oxígeno son parecidas (aproximadamente 45 y 40 mmHg, respectivamente). Según la ley de Henry, la concentración del gas disuelto en una solución es directamente proporcional a su presión parcial. Aunque esta ley se aplica tanto al oxígeno como al anhídrido carbónico, debido a que la solubilidad del anhídrido carbónico es 20 veces la del oxígeno, a igualdad de presiones, se encuentra mucho más anhídrido carbónico en forma disuelta que de oxígeno.

A pesar de los valores aproximados proporcionados anteriormente para el transporte de CO_2 como gas disuelto, la carbaminohemoglobina y el ion bicarbonato son las formas que se citan como más importantes en la bibliografía y en los libros de texto. El valor de la carbaminohemoglobina probablemente se haya exagerado bastante, porque los estudios originales del transporte de CO_2 en la sangre se realizaron en ausencia de 2,3-DPG, que se une con mayor afinidad a la hemoglobina que el CO_2 .



Esta reacción, que normalmente es lenta, es catalizada por el enzima **anhidrasa carbónica** de los eritrocitos. A medida que se forma el HCO_3^- , difunde fuera de las células a la par que el Cl^- difunde hacia el interior de la célula para mantener el equilibrio electroquímico. Este proceso se conoce como **desplazamiento del cloruro**. La mayor parte del H^+ formado es tamponado en el interior de los eritrocitos al unirse a la hemoglobina. La reacción que forma el H_2CO_3 se traslada a los capilares sanguíneos, a medida que el CO_2 difunde de los tejidos a la sangre. En los pulmones tiene lugar la reacción inversa, a medida que el CO_2 se exhala hacia el exterior.

Efecto Haldane

Si bien la curva de disociación de la oxihemoglobina tiene forma sigmoidea, la curva de disociación de CO_2 en la sangre es lineal (v. fig. 15-3). Sin embargo, se desplaza hacia la izquierda cuando la hemoglobina se encuentra en forma de desoxihemoglobina, como en la sangre venosa. Esto se conoce como **efecto Haldane**. Como resultado de este efecto, a medida que la hemoglobina se desoxigena en los capilares sistémicos, su afinidad por el CO_2 aumenta, lo que facilita el transporte del CO_2 . La afinidad de unión por H^+ (generado en los eritrocitos junto con el ion HCO_3^-) también aumenta. En la circulación pulmonar, cuando se oxigena la hemoglobina, se reduce su afinidad por el CO_2 , y como resultado se facilita la transferencia del CO_2 de la sangre al aire alveolar.

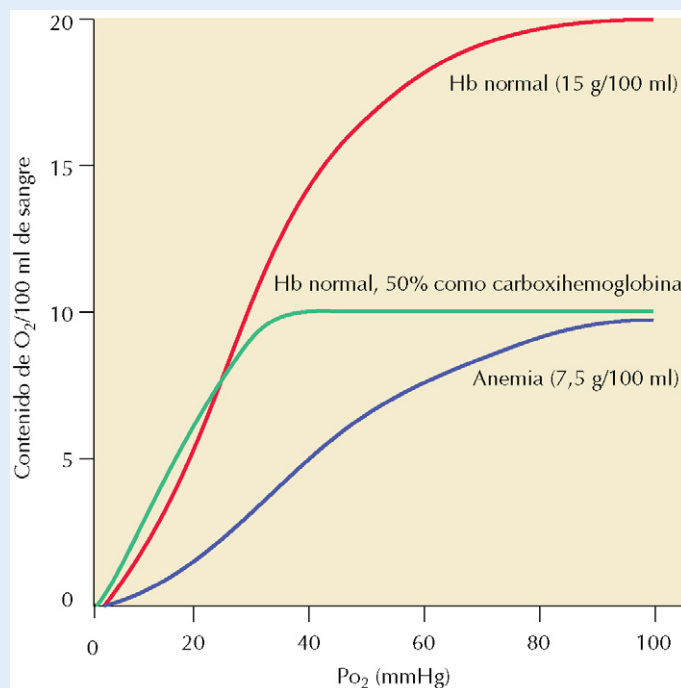
TRANSPORTE DEL ANHÍDRIDO CARBÓNICO Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

El pH normal de la sangre es de aproximadamente 7,4 y se regula dentro de márgenes estrechos (7,35 a 7,45) por mecanismos renales, respiratorios y por varios sistemas tampón (fig. 15-4 y cap. 20). Una desviación significativa fuera de su margen normal es

CORRELACIÓN CLÍNICA**Intoxicación por monóxido de carbono**

El monóxido de carbono (CO) es un compuesto tóxico producido durante la combustión de la gasolina, el gas propano, el carbón, el gas natural y otros combustibles. La exposición prolongada a un aire que contenga concentraciones tan bajas como 0,04% puede ser letal. El CO se une a la hemoglobina, la mioglobina y a la citocromoxidasa y causa así sus efectos tóxicos. Su afinidad por la hemoglobina es 240 veces mayor que la del oxígeno y, como consecuencia, el CO desplaza al oxígeno en su unión con la hemoglobina, formando carboxihemoglobina y reduciendo la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina (obsérvense los efectos de una baja concentración de CO en la curva de disociación de la oxihemoglobina, comparado con los efectos de la anemia grave). Además, puesto que la unión en los puntos de unión del oxígeno con la hemoglobina presenta cooperatividad positiva, la presencia de CO ligado a la hemoglobina aumenta la afinidad de

la hemoglobina por el oxígeno (la curva de disociación de oxihemoglobina se desplaza a la izquierda), comprometiendo la disociación del oxígeno de la hemoglobina y así su aporte a los tejidos a pH normal. La intoxicación por monóxido de carbono se trata haciendo respirar al paciente oxígeno al 100%. También se utiliza oxígeno hiperbárico (se coloca a los pacientes en cámaras de alta presión donde respiran oxígeno puro), aunque el grado de beneficio derivado de este tratamiento es discutible. En el entorno clínico se utiliza el pulsioxímetro para controlar la SO_2 arterial que se basa en determinaciones colorimétricas, pero como la carboxihemoglobina, al igual que la oxihemoglobina, son de color rojo, pueden obtenerse resultados elevados de SO_2 falsos cuando se usan estos instrumentos en pacientes intoxicados por CO. En otras palabras, la prueba del pulsioxímetro del dedo o del lóbulo de la oreja no puede diferenciar entre carboxihemoglobina y oxihemoglobina. La intoxicación por CO produce síntomas de hipoxia, pero sin la característica apariencia azulada.



Contenido de oxígeno en la sangre: efectos del monóxido de carbono y la anemia. El contenido en oxígeno de la sangre arterial normal que tiene 15g Hb/100 ml sangre, es aproximadamente de 20ml/100ml. En la anemia grave, si la hemoglobina se reduce a la mitad, el contenido en oxígeno a una saturación del 100% también se reduce a la mitad. En la intoxicación por CO, éste se une firmemente a la hemoglobina, reduciendo el número de sitios disponibles para la unión con el oxígeno, y también desplazando la curva de oxihemoglobina hacia la izquierda. En el ejemplo que se muestra, la mitad de los lugares de unión del oxígeno han sido ocupados por el CO, formando la carboxihemoglobina. Así, a pesar de una concentración de hemoglobina normal, el contenido de oxígeno se reduce a la mitad en la sangre arterial a una Pa_{O_2} de 100mmHg. Debido al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación, el aporte de O₂ se ve muy afectado a un pH y PO_2 histicos normales, y por eso la PO_2 venosa está muy reducida.

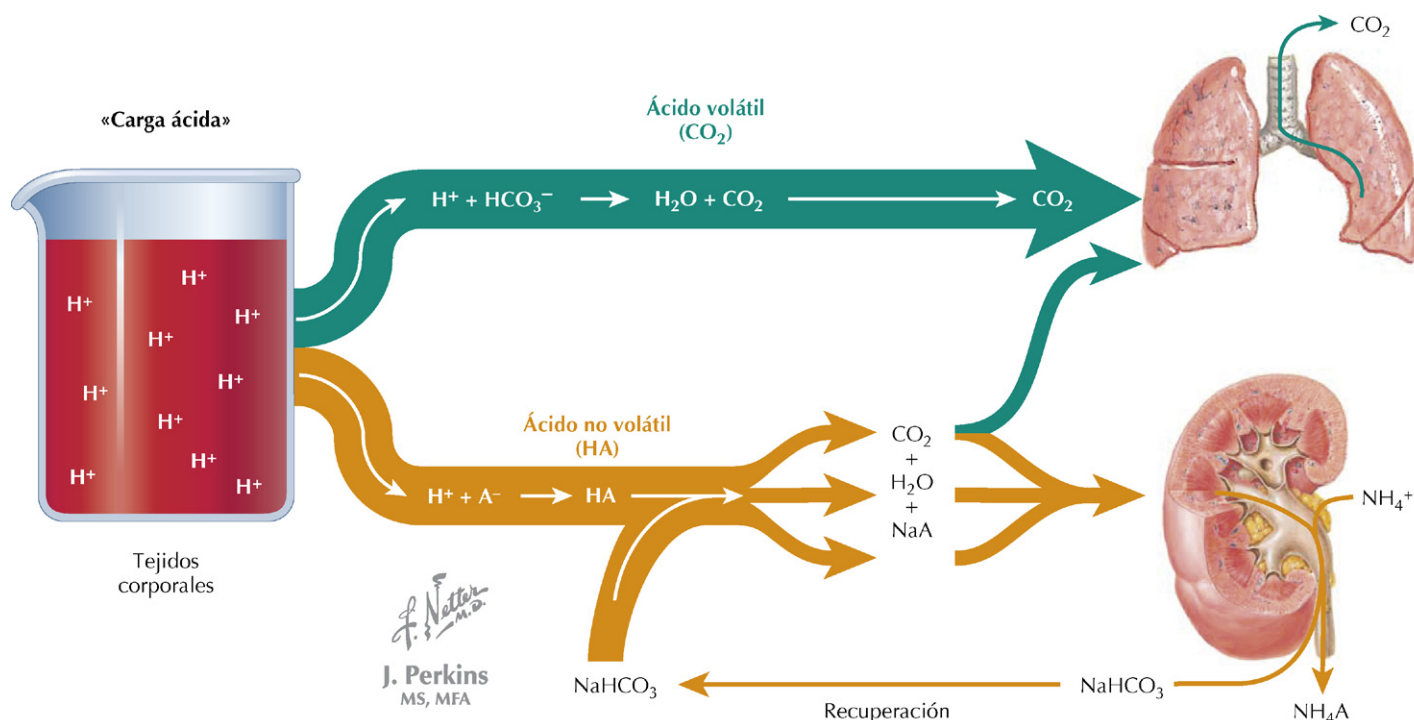


Figura 15-4 Cometido de los pulmones y de los riñones en el equilibrio ácido-básico. Los pulmones y los riñones tienen un cometido fundamental en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico necesario frente a la carga ácida creada por el metabolismo celular de los nutrientes. El anhídrido carbónico («ácido volátil») producido por el metabolismo oxidativo de los carbohidratos y de las grasas se elimina eficazmente por la respiración en los pulmones para mantener un pH equilibrado, mientras que los ácidos no volátiles se tamponan preferentemente con ion bicarbonato en el líquido extracelular y con las proteínas intracelulares; a la vez que los riñones reabsorben el anión bicarbonato y excretan ácido. El ion H^+ también se elimina por la orina a medida que se regenera el bicarbonato. Cuando sucede un trastorno metabólico del equilibrio ácido-base, los sistemas de tamponamiento intracelulares y extracelulares (que afectan primariamente a proteínas y bicarbonato, respectivamente) constituyen la primera línea de defensa, junto con la rápida compensación por los pulmones, que ajusta el grado de eliminación de CO_2 (ácido volátil). Durante un período más prolongado (horas a días), los mecanismos renales compensan ajustando la secreción ácida y la regeneración de bicarbonato. Cuando ocurre un desequilibrio ácido-base de origen respiratorio, la compensación es principalmente renal.

incompatible con la vida, ya que se afecta la estructura de las proteínas y se altera la función enzimática. El transporte de CO_2 juega un papel importante en el mantenimiento del **equilibrio ácido-base**. La «carga ácida» del cuerpo consiste en ácidos volátiles, que son el CO_2 en sus diversas formas, y los ácidos no volátiles, como el ácido láctico y los aminoácidos. Los ácidos no volátiles son tamponados mediante mecanismos intracelulares y extracelulares; en este aspecto, el sistema de tamponamiento del bicarbonato del líquido extracelular, incluida la sangre, es muy importante. El equilibrio ácido también se mantiene por la excreción renal de ácidos (los mecanismos renales se tratan en el cap. 20). Normalmente, el CO_2 formado durante el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos se elimina pronto por el aparato respiratorio, pero los trastornos respiratorios pueden provocar desequilibrio ácido-base, porque los cambios en la eliminación del CO_2 afectarán directamente las concentraciones de ácido carbónico. Además, ajustando la respiración, el aparato respiratorio puede compensar los desequilibrios del pH causados por los trastornos metabólicos.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch

El pH de los sistemas tampón puede calcularse por la ecuación de **Henderson-Hasselbalch**:

$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

donde K es la constante de disociación ácida. Para el sistema tampón del bicarbonato,

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

El pK de este sistema es 6,1. El H_2CO_3 existe a concentraciones bajas en los líquidos extracelulares, pero se encuentra en equilibrio con el CO_2 disuelto y, por tanto, $0,03 \times PCO_2$ ($0,03 \text{ mmol/l/mmHg}$ es el coeficiente de solubilidad para PCO_2) puede ser sustituido por $[H_2CO_3]$ y la ecuación queda así:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PCO_2}$$

Sustituyendo los valores normales de $[HCO_3^-]$ y PCO_2 arteriales y nos da un pH normal de 7,4:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[24]}{0,03 \times 40} = 7,4$$

Tabla 15-1 Trastornos ácido-base

Trastorno	pH	Alteración primaria	Mecanismos de defensa
Acidosis metabólica	↓	↓ $[\text{HCO}_3^-]$	Tampones, ↓ Pco_2 , ↑ ENA
Alcalosis metabólica	↑	↑ $[\text{HCO}_3^-]$	Tampones, ↑ Pco_2 , ↓ ENA
Acidosis respiratoria	↓	↑ Pco_2	Tampones y ↑ ENA
Alcalosis respiratoria	↑	↓ Pco_2	Tampones y ↓ ENA

ENA: excreción neta de ácido.

(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

A partir de estas ecuaciones, se ve como los cambios de PCO_2 causarán alteraciones en el pH. Si por ejemplo, una hipovenilación causa una elevación de la PaCO_2 alveolar, el aumento que la acompaña de la PaCO_2 conducirá a un descenso del pH sanguíneo.

TRASTORNOS ÁCIDO-BASE

Los trastornos ácido-base se tratan brevemente en este punto y en el capítulo 20 con más detalle. La **acidemia** se define como aumento de la acidez de la sangre (pH por debajo de

7,35) y la **alcalemia** es aumento de la alcalinidad de la sangre (pH por encima de 7,45). Técnicamente, **acidosis** y **alcalosis** son términos más habitualmente empleados para referirse a un pH bajo y a un pH alto, respectivamente, en los líquidos y tejidos corporales, pero se emplean habitualmente como sinónimos de acidemia y alcalemia. Las alteraciones del pH causadas por alteraciones respiratorias se denominan **acidosis respiratoria** o **alcalosis respiratoria**. La alcalosis respiratoria se debe a la hiperventilación, mientras que la acidosis respiratoria está causada por la hipovenilación (por causa aguda, como la obstrucción de la vía aérea o la depresión del sistema nervioso central, o por una enfermedad pulmonar crónica). Por el contrario, cuando la causa primaria del desequilibrio ácido-base es metabólica, por ejemplo debida a una enfermedad metabólica o a una alteración de la función renal, se habla de **acidosis metabólica** o **alcalosis metabólica**. La compensación de la acidosis o la alcalosis respiratoria se realiza por mecanismos renales, y los ajustes respiratorios permiten compensar la acidosis o alcalosis metabólica (tabla 15-1). La figura 15-4 muestra el papel general del riñón y pulmones en el equilibrio ácido-base.

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Si bien la respiración puede controlarse voluntariamente (p. ej., durante la apnea o la hiperventilación), básicamente es un proceso involuntario que controla muy de cerca la PaO_2 y la PaCO_2 . Los cambios tanto en la intensidad como en la frecuencia de la respiración participan en este proceso. Los tres componentes esenciales del sistema de control involuntario son los siguientes:

- Centros respiratorios del tronco encefálico.
- Quimiorreceptores periféricos y centrales.
- Mecanorreceptores de los pulmones y las articulaciones.

Al final, las señales que intervienen en el control de la respiración son integradas por el **centro respiratorio bulbar**, lo que resulta en la regulación de la actividad de los músculos respiratorios (v. fig. 14-1), afectando al volumen corriente, a la frecuencia y al patrón respiratorios. En el bulbo, el control respiratorio se consigue por:



La diferenciación entre causas metabólicas y respiratorias de la alcalosis o de la acidosis es normalmente un proceso relativamente sencillo. Para identificar el trastorno:

- Primero examine el pH. Los valores por debajo de 7,35 definen la acidosis; un pH por encima de 7,45 es alcalosis por definición.
- Después examine la PaCO_2 . Si el trastorno del pH es de origen respiratorio, la concentración de PaCO_2 será anormal e indicador del cambio del pH. En otras palabras, en la acidosis respiratoria, la PaCO_2 estará elevada por encima de 40 mmHg, y en la alcalosis respiratoria (causada por hiperventilación), la PaCO_2 será inferior a 40 mmHg. Si el proceso es agudo, la concentración de HCO_3^- será normal; si la enfermedad respiratoria es crónica, el HCO_3^- estará elevado en la acidosis y bajo en la alcalosis, reflejando la compensación renal. Debido a la compensación, el pH estará más cerca de su valor normal en la acidosis o la alcalosis crónica que el que cabría esperar por un cambio en la PaCO_2 sola.
- Si la concentración de PaCO_2 es anormal en la dirección opuesta a la que cabría esperar por la alteración primaria, el trastorno es metabólico. El examen de HCO_3^- revelará si su concentración es compatible con un trastorno metabólico primario: el HCO_3^- estará elevado en la alcalosis metabólica y reducido en la acidosis metabólica. Las concentraciones de PaCO_2 serán bajas en la acidosis metabólica y elevadas en la alcalosis metabólica, reflejando la compensación respiratoria. Por esta compensación, el pH estará más cerca de su valor normal de lo que cabría esperar por el cambio del HCO_3^- solo.

- **Grupo respiratorio ventral**, que incluye el núcleo retro-ambiguo, el núcleo ambiguo y el núcleo retrofacial e inerva tanto los músculos inspiratorios como los espiratorios. Participa en la regulación de la fuerza inspiratoria y en la espiración voluntaria.
- **Grupo respiratorio dorsal** dentro del núcleo del tracto solitario que inerva los músculos inspiratorios.

El centro respiratorio bulbar recibe entradas de dos áreas importantes de la protuberancia:

- El **centro neumotáxico**, que regula la frecuencia y profundidad de la respiración por inhibición cíclica de la inspiración. Este centro recibe entradas de la corteza cerebral.
- El **centro apnéustico**, que estimula la inspiración. Es antagonista del centro neumotáxico.

Una lesión de la protuberancia o del bulbo raquídeo superior puede causar **apneusia** (respiración caracterizada por esfuerzos inspiratorios prolongados y exhalaciones breves e intermitentes). Experimentalmente, la apneusia se origina por la ablación del centro neumotáxico y sección del nervio vago.

Papel de los quimiorreceptores centrales y periféricos

La información sensorial a partir de quimiorreceptores centrales y periféricos es importante para la regulación de la respiración por el tronco encefálico. Los **quimiorreceptores centrales** situados en la superficie ventrolateral del bulbo responden indirectamente a cambios de la P_{CO_2} arterial y desempeñan un cometido fundamental en la regulación aguda de la Pa_{CO_2} . La barrera hematoencefálica es muy impermeable al HCO_3^- y H^+ , pero el CO_2 se difunde fácilmente a través de la barrera y al líquido cefalorraquídeo (LCR), donde afecta a

su pH (por el mecanismo discutido anteriormente). Así, si se altera la Pa_{CO_2} , se va a ver afectada la respiración:

- Una elevación de la Pa_{CO_2} causa un descenso del pH del LCR, que será detectado por los quimiorreceptores centrales y da lugar a un aumento de la frecuencia respiratoria.
- Una caída de la Pa_{CO_2} determina un aumento del pH del LCR, que será detectado por los quimiorreceptores centrales y originará una disminución de la ventilación.

Los **quimiorreceptores periféricos** situados en los cuerpos carotídeos y en el cayado aórtico (v. sección 3) también envían información de la calidad de la sangre arterial al centro respiratorio en el tronco encefálico, afectando por tanto la respiración. A diferencia de los quimiorreceptores centrales, estos receptores responden directamente a cambios de Pa_{CO_2} y Pa_{O_2} así como del pH. La ventilación se estimula a través del mecanismo de los quimiorreceptores periféricos de la siguiente forma:

- Descenso de la Pa_{O_2} : los efectos ventilatorios de los cambios de la Pa_{O_2} son relativamente pequeños cuando la Pa_{O_2} es superior a 60 mmHg, pero los quimiorreceptores periféricos son muy sensibles cuando la Pa_{O_2} cae por debajo de esa concentración.
- Aumento de la Pa_{CO_2} : los cambios en la Pa_{CO_2} afectan a la respiración a través de los quimiorreceptores tanto centrales como periféricos, aunque el receptor central es más importante en estos cambios.
- Descenso del pH: los cambios en la concentración de H^+ en sangre arterial afectan directamente a los quimiorreceptores periféricos, independientemente de los efectos de la Pa_{CO_2} .

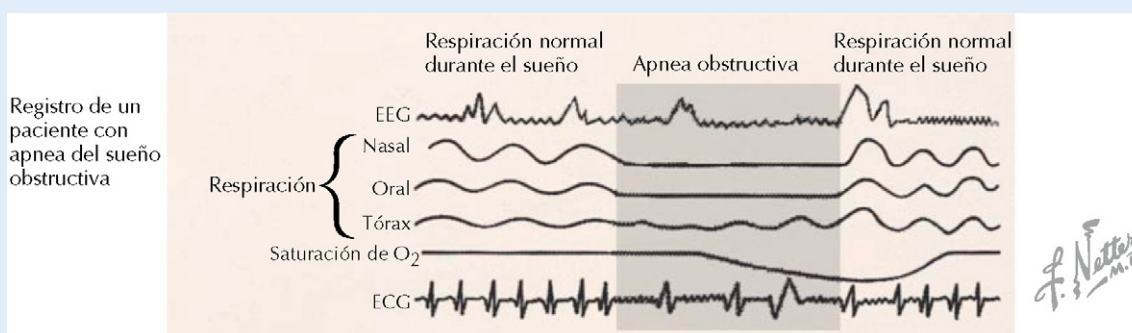
El control químico de la respiración por la Pa_{O_2} y la Pa_{CO_2} se muestra en la figura 15-5.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Apnea del sueño

La apnea del sueño es un trastorno en el que la respiración normal se ve periódicamente interrumpida durante el sueño; las pausas en la respiración pueden tener una duración de dos o tres respiraciones, y durante estos episodios hay una reducción significativa del transporte de gases. La apnea del sueño puede ser central,

obstructiva o mixta (central y obstructiva). En la apnea central, los centros cerebrales están mal regulados, lo que motiva una falta de esfuerzo para respirar; en la apnea de sueño obstructiva, aunque el esfuerzo respiratorio es normal, la obstrucción impide el flujo aéreo. Son síntomas frecuentes el sueño alterado y la fatiga. Una apnea del sueño crónica con frecuencia origina enfermedad cardíaca e ictus.

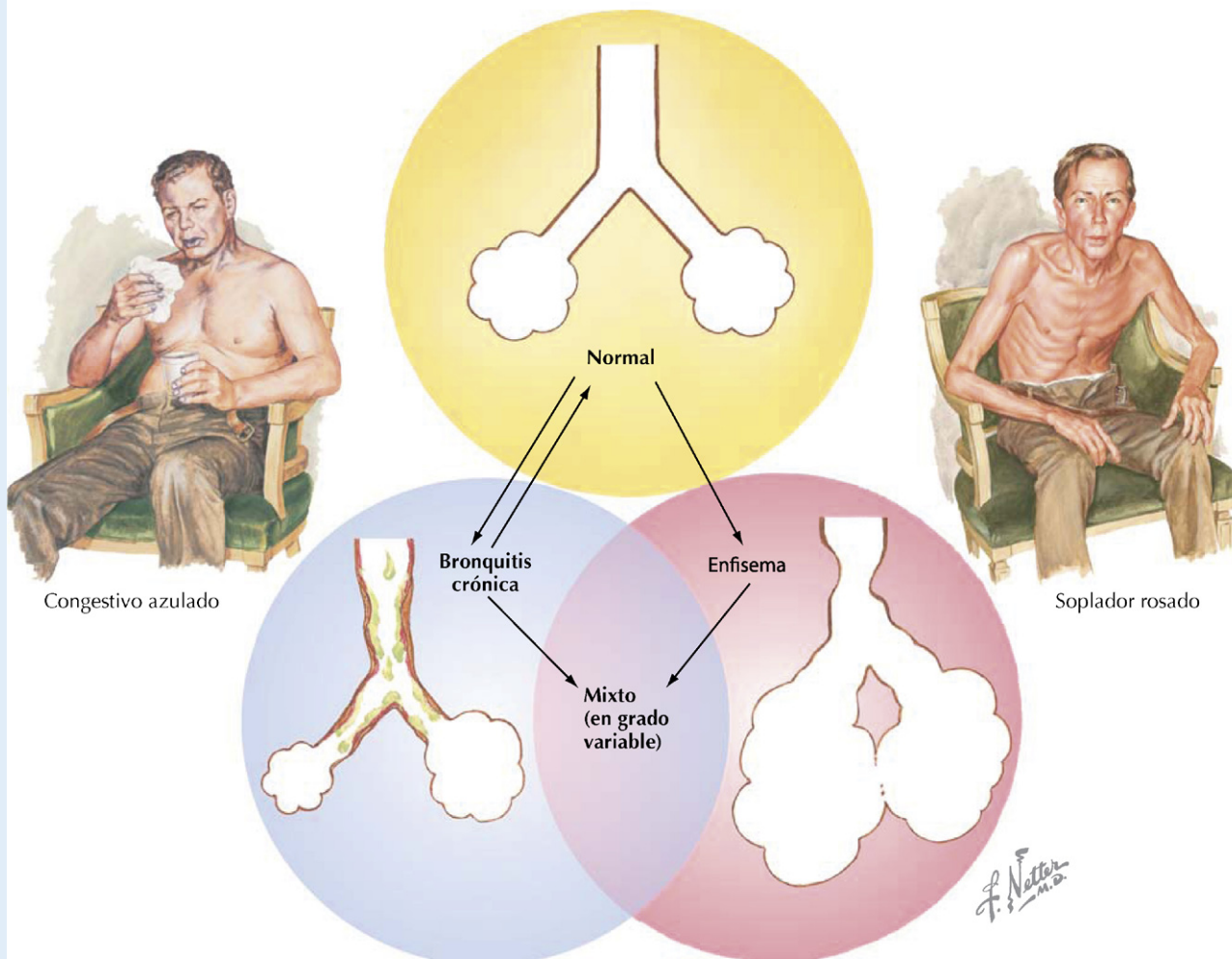


CORRELACIÓN CLÍNICA**Control respiratorio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia sobre todo al hábito de fumar tabaco y puede aumentarse en la exposición frecuente en el trabajo a la polución. Se caracteriza por bronquitis crónica (tos con expectoración) y enfisema (destrucción de las paredes alveolares, lo que se asocia a un menor número de alvéolos y más «ensanchados», con una reducción de la superficie aérea total para la difusión de gas). Como resultado, los pacientes con esta enfermedad se vuelven hipóxicos e hipercápnicos (P_{aO_2} menor de la normal y la P_{aCO_2} elevada); el pH es algo inferior al normal, si bien hay una compensación importante por elevación del HCO_3^- a través de mecanismos renales. En otras palabras, los pacientes sufren de acidosis respiratoria, con com-

pensación metabólica. En esta situación de hipercapnia crónica, se mantiene un pH normal en el LCR por elevación del HCO_3^- . El SNC se encuentra crónicamente expuesto a una alta PCO_2 , y los quimiorreceptores centrales se vuelven insensibles al CO_2 . Así, los pacientes con EPOC desarrollan un «impulso respiratorio hipoxémico»; es decir, su impulso respiratorio está mediado principalmente por la respuesta de los quimiorreceptores periféricos a una P_{aO_2} baja. Si a un paciente así se le administra oxígeno sin cuidado en el momento de una exacerbación aguda, el resultado puede ser catastrófico e incluso fatal: la P_{aO_2} aumentará, pero el impulso respiratorio fallará, dando lugar a una caída de la ventilación por minuto y a una mayor elevación de la P_{aCO_2} . El soporte ventilatorio con oxígeno suplementario a baja concentración es beneficioso, pero hay que evitar la supresión del impulso respiratorio.

Interrelación entre bronquitis crónica y enfisema



La EPOC se caracteriza por bronquitis crónica y enfisema. Los pacientes con EPOC generalmente sufren de ambas afecciones en mayor o menor intensidad y se clasifican según la sintomatología dominante. Los «sopladores rosados» sufren principalmente enfisema y tienen una complexión delgada y una frecuencia respiratoria elevada; los «congestivos azulados» sufren bronquitis crónica, con hipoxemia, cianosis (labios y piel azules) y a menudo síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, incluida hinchazón de pies y tobillos («hinchados»).

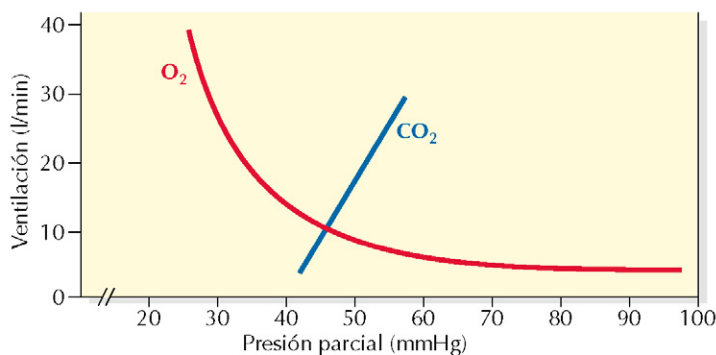
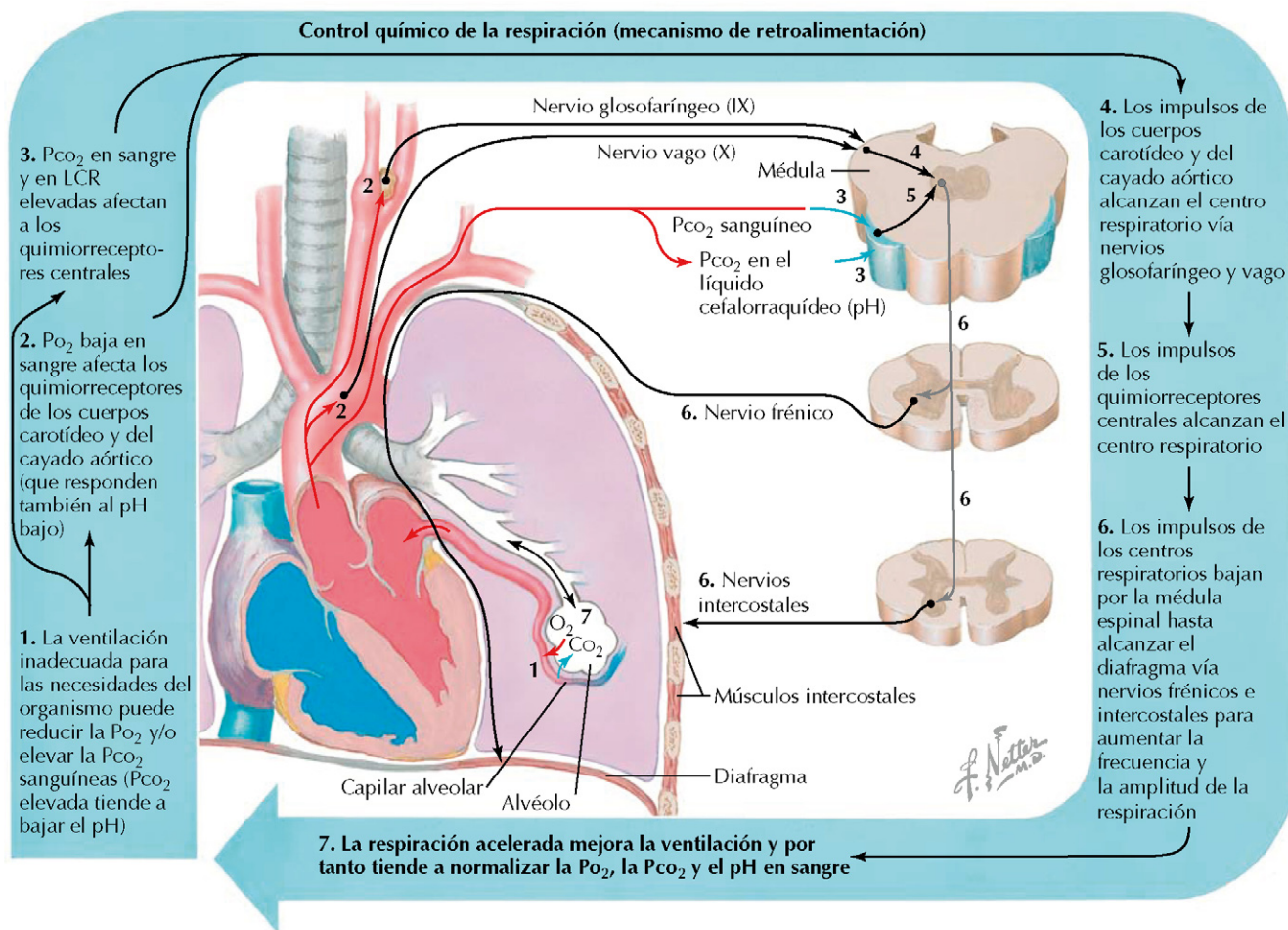


Figura 15-5 Control de la respiración. Los quimiorreceptores centrales y periféricos regulan la respiración en respuesta a las concentraciones de gases arteriales. Los quimiorreceptores centrales responden principalmente a cambios de la P_{CO_2} arterial que se difunde al LCR y altera su pH (la barrera hematoencefálica es muy impermeable al HCO_3^- y a H^+), mientras que los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeo y del cayado aórtico responden a cambios de la P_{aO_2} y también de la P_{aCO_2} y del pH. Los centros respiratorios del tronco encefálico ajustan la frecuencia y la profundidad de la respiración, originando cambios en P_{aO_2} y P_{aCO_2} (por tanto en el pH). La gráfica ilustra los efectos de P_{aCO_2} y P_{aO_2} en el volumen minuto.

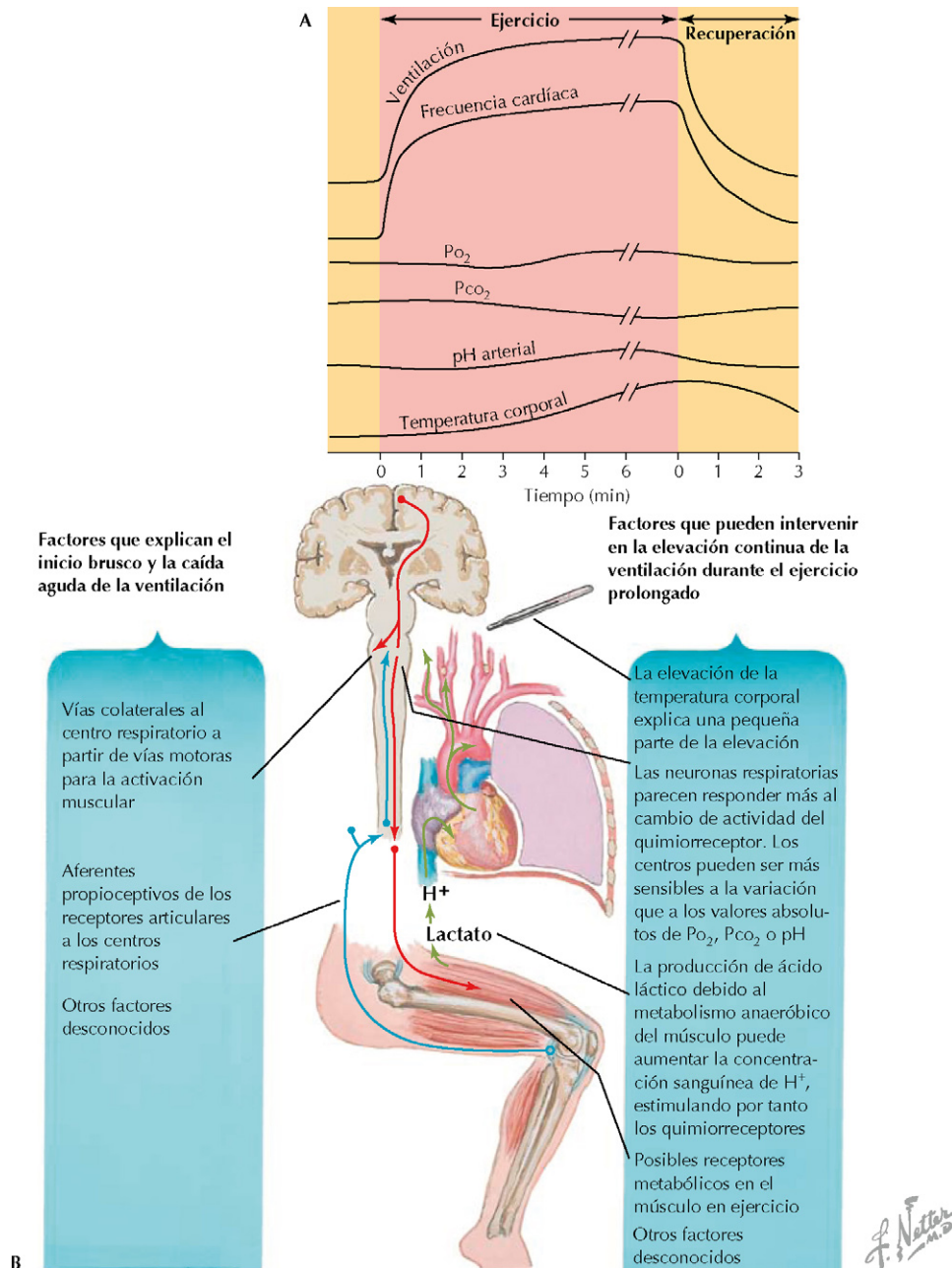


Figura 15-6 Respuesta respiratoria al ejercicio. El aumento del consumo de oxígeno y de producción de anhídrido carbónico durante el ejercicio requiere el ajuste del gasto cardíaco y de la respiración (A). En (B) se ilustran los factores que responden al rápido ajuste de la respiración al inicio y al final del ejercicio, así como los mecanismos de retroalimentación durante el ejercicio continuado.

Mecanismos adicionales del control de la respiración

La respiración también se controla mediante diversos mecanismos periféricos adicionales:

- Los **mecanorreceptores pulmonares** responden a una distensión excesiva si se hincha mucho el pulmón y dan lugar a la terminación de la inspiración. Las señales aferentes de estos receptores situados en la musculatura lisa de las paredes de las vías aéreas se transmiten a través

del nervio vago a la médula, donde inhiben el centro apnéustico, finalizando así la inspiración. Esta respuesta a la distensión pulmonar se conoce como el **reflejo de Hering-Breuer** (específicamente, el reflejo inhibitorio de la inspiración de Hering-Breuer).

- Los **receptores irritantes** en las vías aéreas superiores que responden a gases nocivos y a partículas, por ejemplo, el humo de cigarrillos. La activación de estos receptores da lugar a señales aferentes hacia el SNC, principalmente por el nervio vago, causando broncoconstricción refleja y tos.

- Los **receptores yuxtacapilares** (receptores J) en los alvéolos son estimulados por el hinchado de los pulmones y varios estímulos químicos; provocan una respiración refleja rápida y superficial.
- Los **mecanorreceptores articulares y musculares** que se estimulan durante el movimiento de articulaciones y músculos, produciendo un aumento de la frecuencia respiratoria.

Control de la respiración durante el ejercicio

El control de la respiración es un componente fundamental de la **respuesta integrada al ejercicio** (fig. 15-6). Durante el ejercicio dinámico (aeróbico), el consumo de oxígeno aumenta desde un valor medio en reposo de 250 ml O₂/min hasta uno de hasta 4 l O₂/min, sin cambios sustanciales en PaO₂ y PaCO₂. Al inicio del ejercicio dinámico hay un aumento rápido de la respiración por mecanismos neurales y reflejos, aunque los mecanismos de control no han sido completamente aclarados. La activación de las vías motoras produce la activación colateral del centro respiratorio, y la respiración se estimula más aún por señales aferentes procedentes de músculos y articulaciones y otros factores desconocidos. En el ejercicio continuado adquieren importancia los mecanismos de retroalimentación. La elevación de la temperatura corporal y la producción de ácido láctico (y la concentración plasmática de H⁺) contribuyen a aumentar aún más y de forma gradual la ventilación. Aunque la PaO₂ y la PaCO₂ sólo cambian de forma discreta (excepto a niveles muy altos de ejercicio), los sistemas de control respiratorio pueden ser más sensibles a estos cambios durante el ejercicio. Cuando acaba el ejercicio, la ventilación disminuye rápidamente al principio, pero se precisa más tiempo para llegar a su situación de reposo debido a la continua activación de los mecanismos de retroalimentación, hasta que reversion las alteraciones metabólicas asociadas al ejercicio (incluida la elevación del ácido láctico).

Adaptación a grandes altitudes

El control de la respiración es importante también en la **adaptación a las grandes altitudes**. A una presión atmosférica menor, como la que se da en las grandes altitudes, la PO₂ del aire inspirado está reducida, causando hipoxemia. La caída de la PaO₂ estimula la ventilación por los quimiorreceptores periféricos, pero este efecto se modula por la caída de la PaCO₂ resultante y por la alcalosis acompañante, que inhibe la ventilación por los mecanismos quimiorreceptores centrales y periféricos. Después de un tiempo, los mecanismos de compensación renal originan una elevación del HCO₃⁻ del plasma, el pH vuelve a ser normal, y la ventilación aumenta de nuevo. Además de una ventilación aumentada, los factores que contribuyen a la adaptación a las grandes altitudes son los siguientes:

- La hipoxemia estimula la producción de eritrocitos; la **policitemia** resultante (y una hemoglobina elevada en plasma) aumenta la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.
- La elevación de la **2,3-DPG** causa un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina y por tanto, el oxígeno se disocia más fácilmente de la hemoglobina en los tejidos.

CORRELACIÓN CLÍNICA

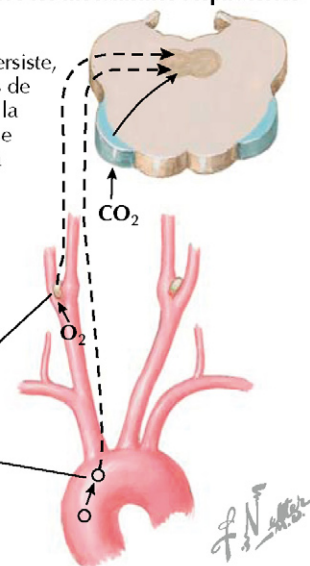
Mal de altura agudo

El mal de altura agudo es una respuesta relativamente común a las grandes altitudes (más de 2.430 metros sobre el nivel del mar) sufrido por personas acostumbradas a vivir en altitudes bajas, especialmente cuando la ascensión se hace de forma rápida. Los síntomas incluyen cefalea, taquicardia, disnea, náuseas y vómitos, pérdida de apetito, confusión mental leve y cansancio. En la mayoría de casos, los síntomas son leves y se resuelven en unos días después de conseguir la aclimatación. En casos infrecuentes y extremos, aparece edema pulmonar o cerebral grave que puede poner en riesgo la vida. El edema pulmonar es el resultado de la vasoconstricción pulmonar y del aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. Como se ha señalado antes, la vasoconstricción pulmonar es una respuesta normal a la hipoxia alveolar, pero se exagera en el edema pulmonar de gran altitud. La causa del edema cerebral de gran altitud no ha quedado bien establecida, pero probablemente se deba a vasodilatación cerebral en respuesta a la hipoxemia, lo que causa una elevación de la presión capilar hidrostática. El descenso a una altitud baja es el mejor tratamiento en estos casos graves.

Efectos de la altitud elevada sobre los mecanismos respiratorios

La respuesta a la hipercapnia persiste, manteniendo así unas tensiones de gases en sangre normales; pero la respuesta al CO₂ puede perderse bajo anestesia, provocando una hipoxemia peligrosa

La respuesta respiratoria a la hipoxemia está disminuida o perdida



Preguntas de revisión

CAPÍTULO 13: VENTILACIÓN, PERFUSIÓN PULMONAR Y DIFUSIÓN DE GASES

1. La reducción de las resistencias vasculares pulmonares que aparece cuando aumenta la presión arterial pulmonar se debe principalmente a:

- A. Reclutamiento y distensión de los capilares pulmonares.
- B. Autorregulación por mecanismos miogénicos.
- C. Redistribución del flujo sanguíneo pulmonar.
- D. Vasodilatación metabólica.
- E. Vasodilatación activa de las arteriolas pulmonares.

2. ¿Cuál de los siguientes volúmenes o capacidades pulmonares **NO** puede medirse sólo por espirometría?

- A. Volumen corriente.
- B. Volumen de reserva espiratorio.
- C. Volumen de reserva inspiratorio.
- D. Capacidad pulmonar total.
- E. Capacidad vital.

3. Con respecto a la ventilación, a la perfusión o a la relación ventilación-perfusión en las regiones pulmonares en una persona sentada:

- A. La perfusión es mayor en los vértices pulmonares.
- B. La ventilación es menor en las bases del pulmón.
- C. La relación ventilación-perfusión es mayor en los vértices pulmonares.
- D. La relación ventilación-perfusión tiende a infinito en áreas de derivación.
- E. La relación ventilación-perfusión es cero en las áreas del espacio muerto.

4. La difusión de gas a través de una membrana:

- A. Es inversamente proporcional al área de superficie de difusión.
- B. Es directamente proporcional a la diferencia en la presión parcial del gas a cada lado de la membrana.
- C. Requiere un transporte activo.
- D. Es inversamente proporcional a la constante de difusión del gas.
- E. Es directamente proporcional al grosor de la membrana.

5. En la zona 2 del pulmón (en una persona de pie):

- A. Tanto la presión arterial pulmonar como la presión venosa son mayores que la presión alveolar.
- B. Las presiones pulmonares arterial y venosa son menores a la presión alveolar.

- C. La presión alveolar es más alta que la presión venosa pulmonar, pero menor que la arterial.
- D. La relación ventilación-perfusión tiende a cero.
- E. La relación ventilación-perfusión tiende a infinito.

CAPÍTULO 14: MECÁNICA DE LA RESPIRACIÓN

6. El sistema mecánico que produce la respiración se encuentra en reposo (la presión de retracción elástica hacia fuera de la pared torácica es igual y opuesta a la presión de retracción elástica hacia dentro de los pulmones) a nivel de:

- A. Volumen residual.
- B. Capacidad residual funcional.
- C. El 60% de la capacidad pulmonar total.
- D. El 70% de la capacidad pulmonar total.
- E. Capacidad pulmonar total.

7. En el aparato respiratorio en conjunto, la mayor resistencia al flujo aéreo se da en:

- A. Bronquiolos respiratorios.
- B. Bronquiolos terminales.
- C. Vías aéreas de mediano tamaño.
- D. Bronquios.
- E. Tráquea.

8. La compresión dinámica de las vías aéreas es responsable de:

- A. La independencia al esfuerzo del flujo espiratorio.
- B. La capacidad vital del pulmón.
- C. El volumen corriente normal en reposo.
- D. La capacidad pulmonar total que se consigue con la inspiración.
- E. El flujo máximo espiratorio.

9. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

- A. La distensibilidad pulmonar está reducida.
- B. La retracción elástica del pulmón está reducida.
- C. La capacidad pulmonar total está reducida.
- D. La capacidad residual funcional está reducida.
- E. El volumen residual está reducido.

10. ¿Cuál de las siguientes **NO** es una característica o una función del surfactante?

- A. Disminuye la distensibilidad pulmonar.
- B. Reduce el trabajo respiratorio.
- C. Reduce la tensión superficial de los alvéolos y las vías aéreas pequeñas.
- D. Es deficiente en el síndrome de dificultad respiratoria.
- E. Contiene dipalmitoil fosfatidil-colina.

CAPÍTULO 15: TRANSPORTE DE OXÍGENO, ANHÍDRIDO CARBÓNICO Y CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

11. ¿Cuál de los siguientes cambios dará lugar a un mayor incremento del contenido en oxígeno de la sangre arterial, asumiendo una concentración de oxígeno alveolar normal?

- A. Un aumento del hematocrito de 40 a 45.
- B. Un aumento en la concentración de oxígeno alveolar de 100 a 150 mmHg.
- C. Un aumento del 10% en la concentración sanguínea de 2,3-DPG.
- D. Una caída del pH sanguíneo de 7,4 a 7,35.
- E. Un aumento del 10% en la ventilación alveolar.

12. Las pruebas de laboratorio revelan que el paciente tiene un pH de 7,3, una PCO_2 arterial elevada y una concentración de bicarbonato arterial ligeramente alta. El estado ácido-básico es:

- A. Acidosis metabólica.
- B. Alcalosis metabólica.
- C. Acidosis respiratoria.
- D. Alcalosis respiratoria.
- E. Imposible determinarlo con estos datos.

13. El principal mecanismo de adaptación pulmonar a largo plazo a la altitud elevada es:

- A. El aumento de la frecuencia cardíaca.
- B. La frecuencia respiratoria elevada.
- C. La reducción de 2,3-DPG en sangre.
- D. La policitemia.
- E. La reducción del bicarbonato plasmático.

14. En el control de la respiración, los quimiorreceptores centrales responden principalmente a cambios en:

- A. pH arterial.
- B. PCO_2 arterial.
- C. 2,3-DPG en sangre.
- D. HCO_3^- arterial.
- E. O_2 arterial.

15. El ajuste rápido de la frecuencia respiratoria al inicio del ejercicio está mediado en parte por:

- A. Una caída del pH arterial.
- B. Una elevación de la PCO_2 arterial.
- C. 2,3-DPG en sangre.
- D. Mecanorreceptores articulares.
- E. Un aumento de la temperatura corporal.

Sección **5**

FISIOLOGÍA RENAL

Los riñones proporcionan la principal vía de regulación del líquido extracelular (LEC) y de homeostasis de los electrolitos. Su «trabajo» consiste en regular el volumen apropiado de LEC y la composición de solutos en cada momento. Eso se consigue mediante fuerzas físicas renales y sistemas de retroalimentación, así como con la colaboración de los sistemas nervioso y endocrino. Al mismo tiempo, los riñones excretan desechos (exceso de líquido y electrolitos, urea, bilirrubina, fármacos y toxinas) y desempeñan funciones endocrinas fundamentales.

Capítulo 16 **Generalidades, filtración glomerular y aclaramiento renal**

Capítulo 17 **Procesos del transporte renal**

Capítulo 18 **Mecanismos de concentración y dilución de la orina**

Capítulo 19 **Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular**

Capítulo 20 **Regulación del equilibrio ácido-básico por los riñones**

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 16

Generalidades, filtración glomerular y aclaramiento renal

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

Los riñones realizan multitud de funciones, entre ellas las siguientes:

- Regulación del equilibrio de líquidos y electrolitos: los riñones regulan el volumen de líquido extracelular a través de la reabsorción y excreción de NaCl y agua. También regulan las concentraciones plasmáticas de otras sustancias fundamentales (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , H^+ , glucosa, aminoácidos, Ca^{2+} , fosfatos). Los procesos renales básicos que permiten la regulación de las sustancias circulantes son los siguientes:
 - *Filtración* de líquido y solutos del plasma en las nefronas.
 - *Reabsorción* de líquido y solutos desde los túbulos renales hacia los capilares peritubulares.
 - *Secreción* de sustancias seleccionadas desde los capilares peritubulares hacia el líquido tubular, lo que facilita la excreción de las sustancias; tanto las sustancias endógenas (p. ej., K^+ , H^+ , creatinina, acetilcolina, noradrenalina) como las exógenas (p. ej., paraaminohipurato, ácido salicílico, penicilina) todas ellas pueden ser secretadas en la orina.
 - *Excreción* del exceso de líquido, electrolitos y otras sustancias (p. ej., urea, bilirrubina, ácido [H^+]).
- Regulación de la osmolaridad del plasma: la abertura y el cierre de canales específicos para el agua en los túbulos colectores renales producen orina concentrada y diluida (respectivamente) y permiten la regulación de la osmolaridad plasmática y del volumen de líquido extracelular (LEC).
- Excreción de productos metabólicos de desecho: se eliminan con la orina urea (del metabolismo de las proteínas), creatinina (del metabolismo muscular), bilirrubina (del catabolismo de la hemoglobina), ácido úrico (del catabolismo de los ácidos nucleicos), ácidos metabólicos y sustancias extrañas como los fármacos.
- Producción/conversión de hormonas: el riñón produce **eritropoyetina** y **renina**. La eritropoyetina estimula la producción de hematíes en la médula ósea. La **renina**, una enzima proteolítica que es segregada hacia la sangre, convierte el angiotensinógeno en angiotensina I (que

es convertida después en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina [ECA] en los pulmones y en otros tejidos). El sistema renina-angiotensina es fundamental para la homeostasis de los líquidos y los electrolitos y para la regulación a largo plazo de la presión arterial. Los túbulos renales también convierten la 25-hidroxivitamina D en **1,25-dihidroxivitamina D** activa, capaz de actuar sobre el riñón, el intestino y el hueso para regular la homeostasis del calcio.

- Metabolismo: la **amoniogénesis** renal tiene un papel importante en la homeostasis ácido-básico (se trata con más detalle en el capítulo 20). Durante el ayuno, el riñón también tiene la capacidad de producir glucosa a través de la **gluconeogénesis**.

Los riñones son órganos retroperitoneales bilaterales que reciben suministro de sangre de las arterias renales (fig. 16-1A). Cada riñón tiene el tamaño aproximado de un puño y está rodeado por una cápsula fibrosa. El parénquima se divide en corteza, médula externa y médula interna. La corteza contiene corpúsculos que son los **capilares glomerulares**, rodeados por la **cápsulas de Bowman**. Los corpúsculos están conectados con las **nefronas**, formadas por túbulos y consideradas las unidades funcionales de los riñones. La parte exterior de la médula externa contiene las asas de Henle ascendentes gruesas y los túbulos colectores, mientras que la parte interna contiene los vasos rectos, las asas de Henle ascendentes gruesas y finas y los túbulos colectores (fig. 16-2). Esos túbulos vacían la orina en los cálices y en último término en el uréter, que conduce a la vejiga. Así, una parte de la fracción plasmática de la sangre que entra en el riñón se filtra a través de la **membrana capilar glomerular hacia el espacio de Bowman**, fluye por las nefronas y se convierte en líquido tubular. El líquido tubular es procesado en la neurona y el resto (orina) fluye a través de los túbulos colectores y sale a las pirámides renales en los cálices menores. Los cálices menores se combinan para formar los cálices mayores que desembocan en el uréter (v. fig. 16-1B). Los uréteres conducen a la vejiga donde la orina se almacena hasta el momento de su expulsión (micción).

Nefrona

Cada riñón contiene más de un millón de nefronas. Existen dos poblaciones de nefronas, **corticales** (o superficiales) y

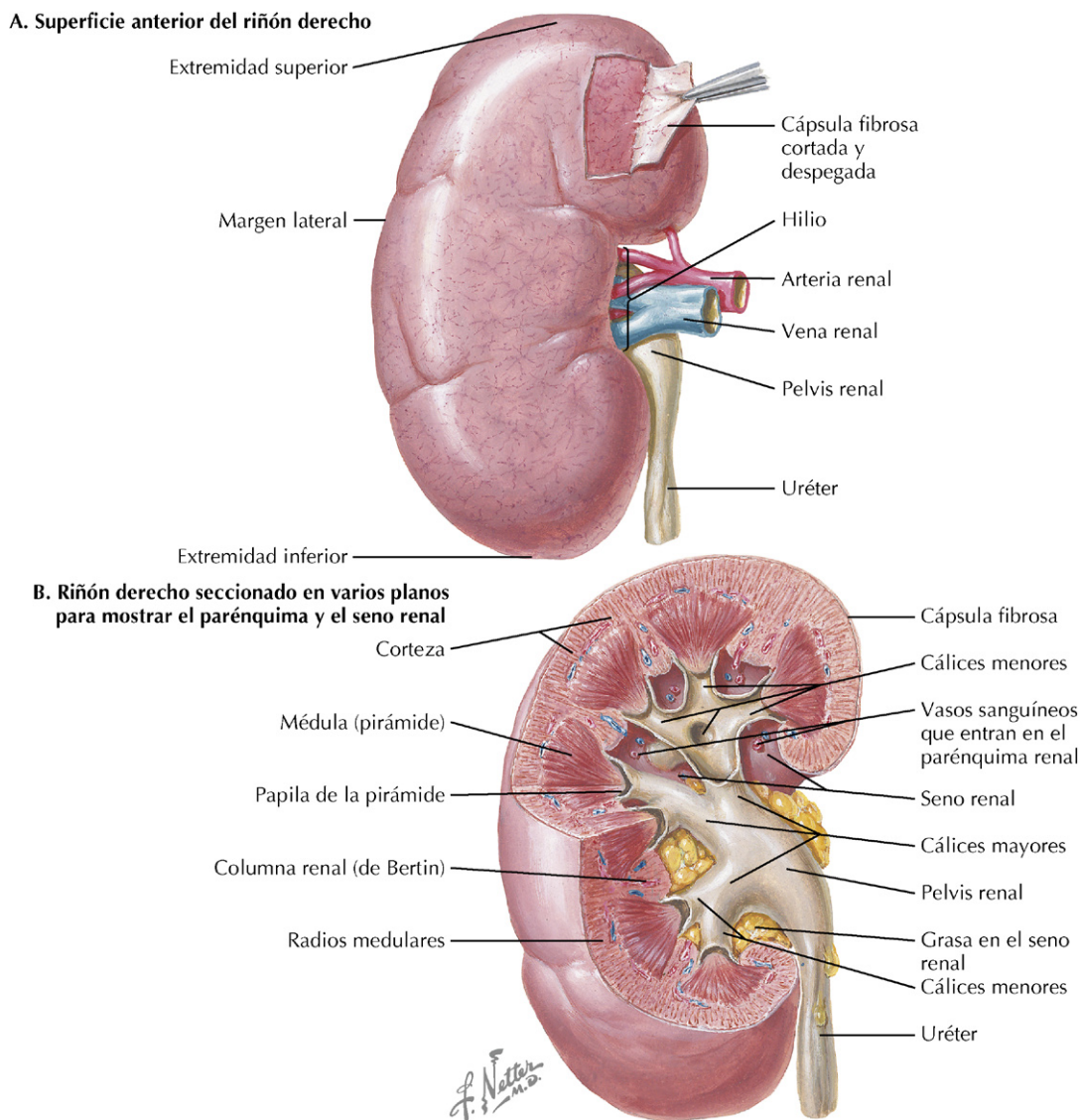


Figura 16-1 Anatomía del riñón. Los riñones son órganos bilaterales que reciben sangre arterial procedente de la aorta abdominal a través de las arterias renales (A). El plasma se filtra en los glomérulos, que están situados en la corteza. Alrededor del 20% del gasto cardíaco entra en el riñón (~1 l/min), y el exceso de líquido y solutos se excreta como orina. La orina se recolecta en las papilas renales y sale del riñón a través del uréter (B), que conduce a la vejiga, para almacenarla hasta el momento de eliminarla.

yuxtamedulares (o profundas). La mayoría de las nefronas son corticales (~80%), mientras que ~20% son yuxtamedulares. Sus estructuras son similares, pero difieren en su localización dentro del riñón y en la longitud de los segmentos. Las nefronas corticales salen de los glomérulos de las regiones superior y media de la corteza; sus asas de Henle son cortas y se extienden sólo a la parte interna de la médula externa (v. fig. 16-2). Los glomérulos de las nefronas yuxtamedulares están situados a mayor profundidad en la corteza (hacia la unión medular) y tienen asas de Henle largas que se extienden hasta la parte más profunda de la médula interna, formando las papilas.

Como ya se ha mencionado, todas las nefronas tienen las mismas estructuras básicas, pero varían en la localización y la longitud de los segmentos específicos, con consecuencias importantes. Los segmentos principales de la nefrona se

enumeran por orden secuencial en la [tabla 16-1](#), con sus funciones y características distintivas.

Flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo de los riñones (**flujo sanguíneo renal, FSR**) es de aproximadamente 1 l/min (o ~20% del gasto cardíaco). La sangre entra en los riñones a través de las arterias renales y sigue la vía mostrada:

- Arterias interlobares.
- Arterias arqueadas (en la unión corticomedular).
- Arterias radiales interlobares/corticales.
- Arteriola aferente (lugar de regulación).
- **Capilares glomerulares.**
- Arteriola eferente.

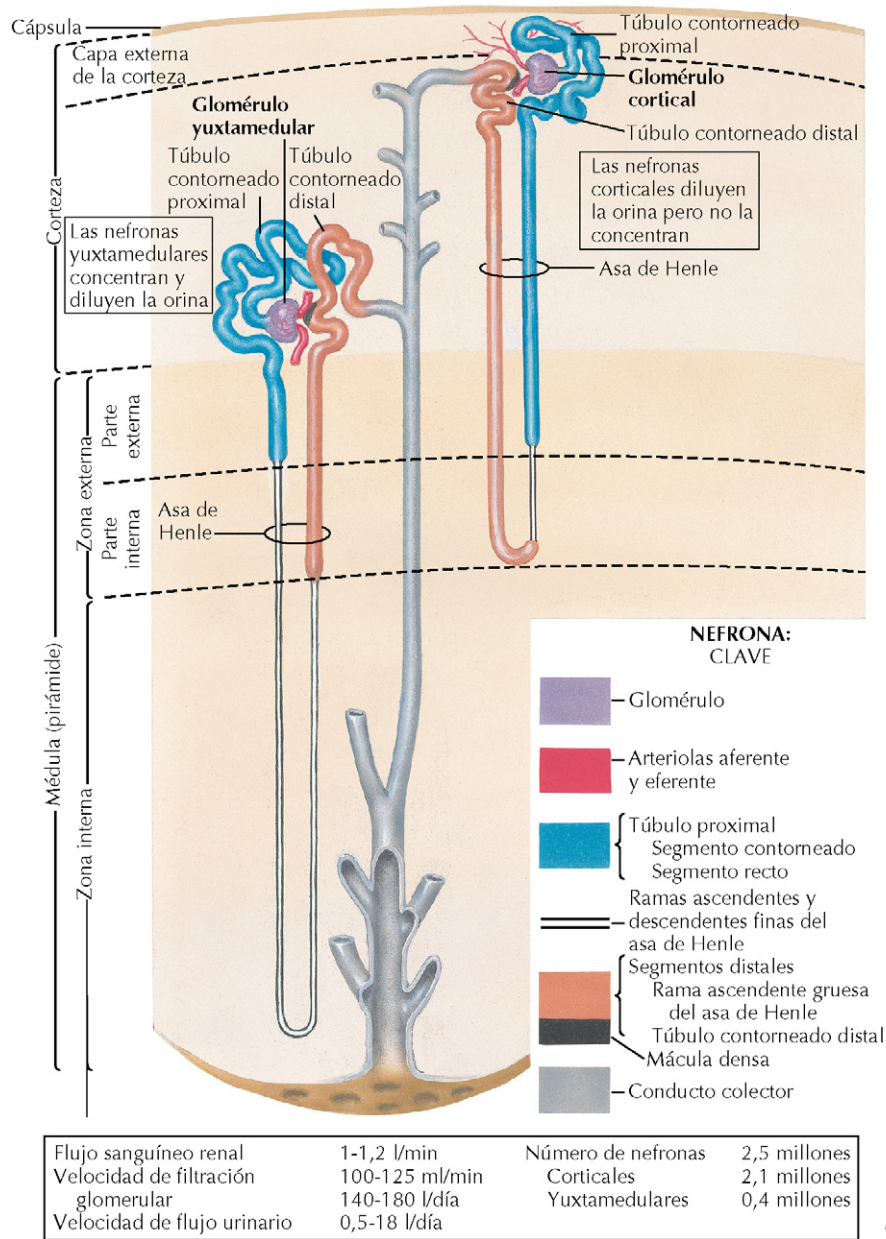


Figura 16-2 Estructura de la nefrona. La nefrona es la unidad funcional del riñón y su estructura difiere según la localización del glomérulo. Los glomérulos de las nefronas corticales (superficiales) se encuentran en la zona cortical superior del riñón y tienen asas de Henle que se extienden sólo a la zona exterior de la médula. Los glomérulos de las nefronas yuxtamedulares (profundas) están en la unión corticomedular y tienen asas de Henle que se extienden en la médula interna. En el riñón humano hay ~5 veces más nefronas corticales que yuxtamedulares.

- Capilares peritubulares corticales (y vasos rectos en las nefronas profundas).
- Vénulas.
- Venas.

La fracción plasmática de la sangre es filtrada en el **glomérulo**. La sangre entra en el capilar por la **arteriola aferente** y sale del capilar por la **arteriola eferente**. Las arteriolas eferentes de las nefronas corticales conducen a los **capilares peritubulares**, que recogen el material reabsorbido en las nefronas; las arteriolas eferentes de las nefronas yuxtamedulares conducen a los

vasos rectos, que recogen el material reabsorbido en los túbulos medulares.

Glomérulo

El glomérulo es un sistema capilar en el que el ultrafiltrado del plasma pasa al espacio de Bowman (fig. 16-3). El capilar glomerular tiene un endotelio fenestrado y una **membrana basal** que impiden la filtración de hematíes, proteínas y la mayoría de las macromoléculas al ultrafiltrado glomerular. El glomérulo está rodeado de células epiteliales (**podocitos**)

Tabla 16-1 Segmentos de la nefrona: funciones generales y diferencias entre los segmentos de las nefronas corticales yuxtamedulares

Segmentos	Descripción y funciones generales del segmento	Características de las nefronas corticales	Características de las nefronasuxtamedulares
Glomérulo	El sistema capilar neto que filtra el plasma y produce ultrafiltrado. Al entrar en el túbulo proximal, el ultrafiltrado se conoce como líquido tubular	Localización superficial, en la corteza exterior y media; las arteriolas eferentes dan lugar a capilares peritubulares	Localización profunda en la corteza hacia la unión medular; las arteriolas eferentes dan lugar a los vasos rectos, que acompañan a las nefronas profundas y ayudan a concentrar la orina
Túbulo contorneado proximal	Tiene una membrana con borde en cepillo y es la zona principal de reabsorción de solutos y agua	Más corto que los túbulos contorneados proximales de las nefronasuxtamedulares	Más largo que en las nefronas corticales, con lo que permite una reabsorción relativamente mayor de solutos
Túbulo recto proximal	Reabsorción adicional	Mucho más largo que en las nefronas profundas	Más corto que en las nefronas corticales
Rama descendente fina del asa de Henle (RDLAH)	Impermeable a los solutos pero permeable al agua; así, <i>concentra</i> el líquido tubular por difusión hacia fuera del agua	Mucho más corta que en las nefronas profundas	Muy larga y forma pirámides, cruciales para la concentración del líquido tubular
Rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGAH)	Impermeable al agua, pero tiene transportadores de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ que reabsorben más solutos y <i>diluyen</i> el líquido tubular. Establece y mantiene el gradiente de concentración intersticial	Más larga que en las nefronas profundas, diluye el líquido tubular	Diluye el líquido tubular e indispensable para producir un mayor gradiente de concentración en la médula interna
Túbulo contorneado distal	Modificaciones de los electrolitos; la aldosterona actúa en los segmentos distales	Similar en las nefronas corticales y profundas	Similar en las nefronas corticales y profundas
Túbulos colectores (TC)	Sitio de reabsorción del agua libre a través de canales de agua (acuaporinas) controlados por ADH. Los TC también son importantes para el equilibrio ácido-básico: las células intercalares α permiten la secreción de H^+ ; las células intercalares β tienen intercambiadores $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$ que permiten la secreción de HCO_3^- cuando es necesaria	Los túbulos colectores corticales (TCC) reabsorben algo de Na^+ y Cl^- y segregan K^+ (por medio de las células principales sensibles a la aldosterona). Menos efecto sobre la concentración de orina que las nefronas profundas, debido a que los túbulos no se extienden lejos en la médula. Los TCC tienen también células intercalares α y β para la regulación del equilibrio ácido-básico	Debido a que se extienden hasta la profundidad de la médula, la concentración final de la orina tiene lugar aquí. Los túbulos colectores de la médula interna (TCMI) tienen células principales (con canales de Na^+ y K^+ sensibles a la aldosterona), así como células intercalares (igual que TCC). Los TC medulares son un sitio clave para la reabsorción de urea dependiente de la ADH, que contribuye a la osmolaridad alta del líquido intersticial medular

ADH: hormona antidiurética.

que forman una sola capa gruesa y contribuyen a la barrera de filtración. La filtración en el glomérulo ocurre de acuerdo con el tamaño y la carga; puesto que la membrana basal y los podocitos tienen carga negativa, la mayoría de las proteínas (también con carga negativa) no pueden ser filtradas. También existen **células mesangiales** que proporcionan soporte al glomérulo y que pueden contraerse, con lo que disminuyen el área superficial disponible para la filtración.

Aparato yuxtaglomerular

Otro componente estructural y funcional importante es el aparato yuxtaglomerular, la zona donde el túbulo contorneado distal vuelve a su glomérulo «original». En ese sitio, las células especializadas de la **mácula densa** están en contacto con el túbulo contorneado distal y la arteriola aferente para formar el **aparato yuxtaglomerular** (v. fig. 16-3). Las células de la mácula densa del aparato yuxtaglomerular son impor-

CORRELACIÓN CLÍNICA

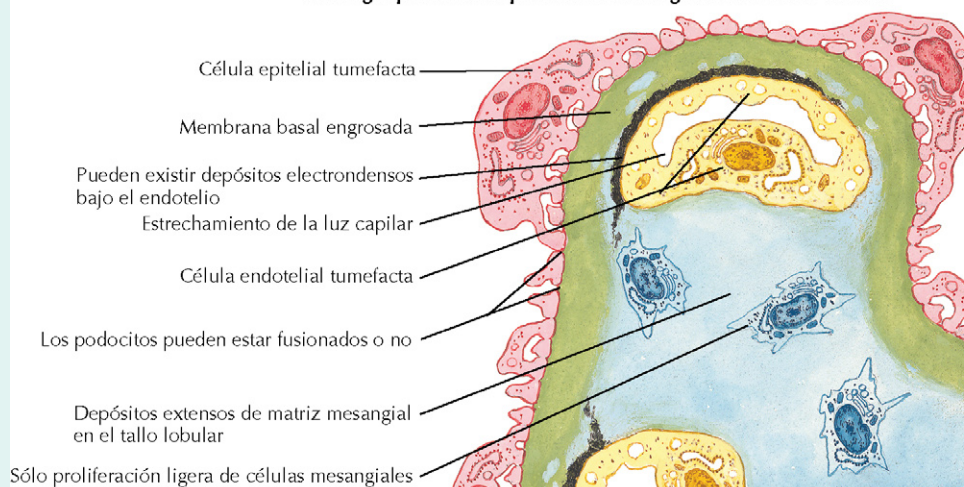
Glomerulonefritis

El glomérulo es un sitio clave para el daño renal. Las enfermedades y los fármacos que dañan la membrana basal glomerular reducen la carga negativa y permiten la filtración de proteínas grandes (especialmente albúmina). Puesto que en la nefrona no existen mecanismos para reabsorber las proteínas grandes, éstas son excretadas en la orina (proteinuria). Además, las enfermedades (como la diabetes) que aumentan el depósito de matriz mesangial, elevan la rigidez y disminuyen el área de filtración del glomérulo, con lo que reducen la función renal.

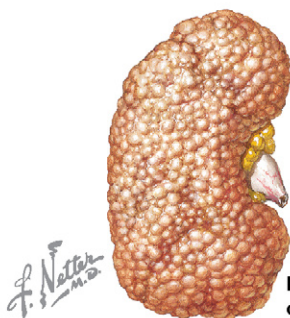
La **glomerulonefritis aguda** suele estar causada por factores diferentes en los niños y en los adultos. La infección estreptocócica es una causa común en los niños. En los adultos, la glomerulonefritis aguda puede aparecer como una complicación de reacciones a fármacos, neumonía, trastornos inmunitarios y parotiditis. La glomerulonefritis aguda puede ser asintomática (~50% de los casos) o cursar con edema, oliguria, cefalea, náuseas y dolor articular. El tratamiento está destinado a reducir la inflamación, usualmente con esteroides o fármacos inmunosupresores, mientras se determina y se resuelve la causa, si es posible. La recuperación es completa en la mayoría de los casos.

Sin embargo, la **glomerulonefritis crónica** cursa con inflamación a largo plazo de los capilares glomerulares que conduce a engrosamiento de las membranas basales, tumefacción de las células epiteliales y estrechamiento de la luz capilar. Las causas principales de glomerulonefritis crónica son la diabetes, la nefritis lúpica, la glomeruloesclerosis segmentaria local y la nefropatía IgA. La velocidad de progresión desde el daño renal hasta la insuficiencia renal crónica (VFG inferior a 10-15 ml/min) oscila mucho y puede variar entre algo menos de 5 años a más de 30 años, según la causa global del proceso inflamatorio. La glomerulonefritis crónica puede conducir a otras complicaciones sistémicas importantes, como hipertensión, insuficiencia cardíaca, uremia y anemia. El tratamiento depende de la causa del daño; en el caso de la enfermedad inducida por diabetes, son beneficiosos para frenar el daño renal los bloqueadores del receptor de la angiotensina II o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Conforme la lesión progresa hacia la insuficiencia renal en estadio terminal, la VFG se hace insuficiente para eliminar los desechos corporales y uno de los resultados es la uremia. La hemodiálisis se suele iniciar cuando la VFG es inferior a 20 ml/min. La diálisis se puede seguir durante años, aunque muchos pacientes optan por el trasplante renal, que es un procedimiento frecuente.

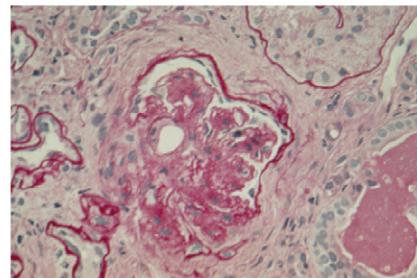
Hallazgos por microscopia electrónica en glomerulonefritis crónica



Fase tardía de la glomerulonefritis crónica



Riñón contraído, pálido, con gránulos gruesos



Glomérulos en varias fases de atrofia. Depósito de material teñido con el PAS, hialinización, formación de semilunas fibrosas, atrofia tubular, fibrosis intersticial

Glomerulonefritis crónica. La imagen superior ilustra las principales características del daño glomerular crónico, que incluyen tumefacción de las células epiteliales, fuerte engrosamiento de la membrana basal, fusión de los podocitos y aumento de proteínas de la matriz. Esas alteraciones destruyen las barreras de filtración normales. La imagen inferior izquierda representa los efectos de la glomerulonefritis grave sobre el conjunto del riñón y la imagen inferior derecha muestra una micrografía representativa de los glomérulos dañados.

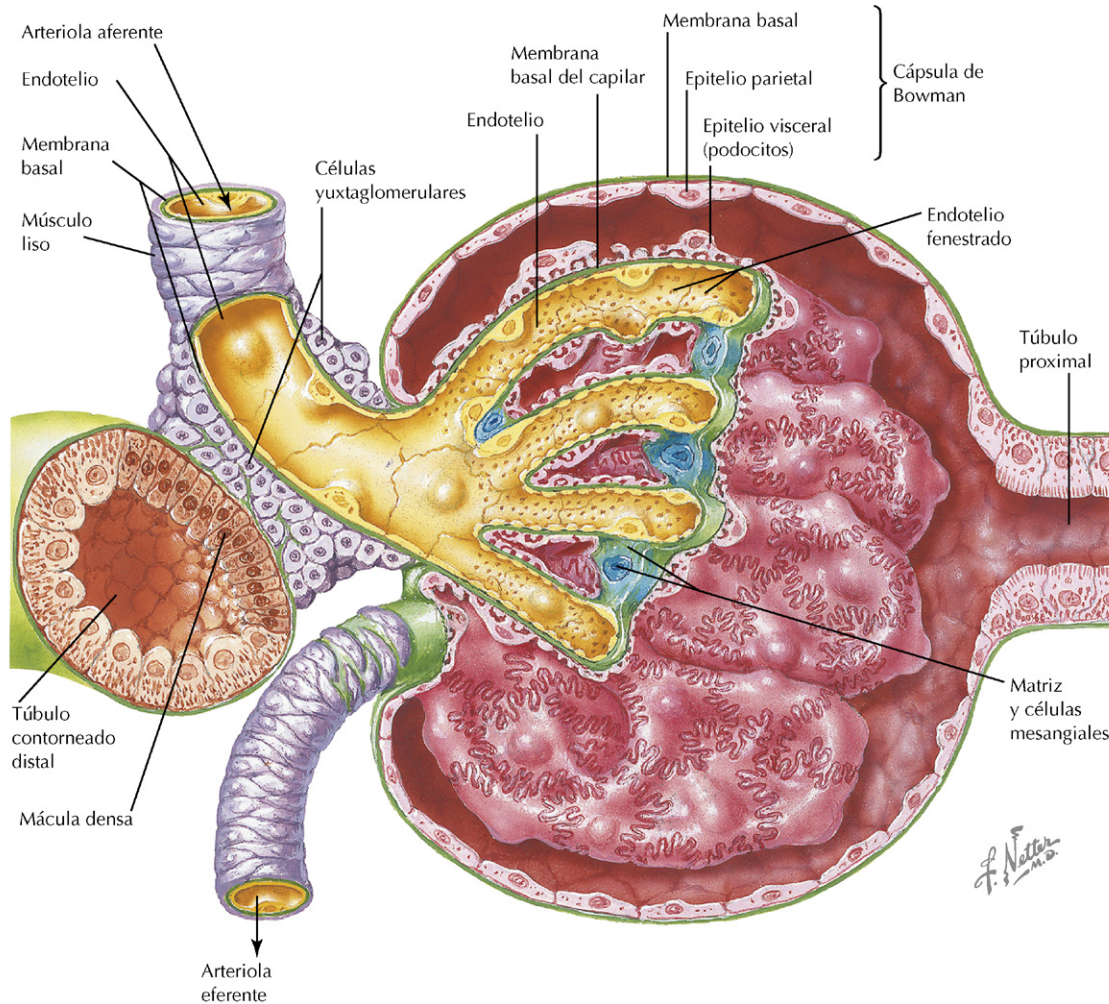


Figura 16-3 Anatomía del glómulo. El plasma se filtra desde los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman y después el ultrafiltrado fluye por el túbulo proximal. La barrera endotelial glomerular evita la filtración de los elementos celulares de la sangre, de forma que el ultrafiltrado no contiene células sanguíneas ni proteínas plasmáticas. Las células de la mácula densa están en contacto con la arteriola aferente a través de las células yuxtaglomerulares, formando el aparato yuxtaglomerular. La mácula densa monitoriza el suministro de NaCl al túbulo distal y regula el flujo plasmático renal (autorregulación).

tantes para detectar el flujo de líquido tubular y el suministro de sodio a la nefrona distal, y gracias a su proximidad con la arteriola aferente, las células de la mácula densa pueden regular el flujo plasmático renal y la **velocidad de filtración glomerular (VFG)** (autorregulación). Las células de la mácula densa participan también en la regulación de la liberación de la enzima **renina** desde las células yuxtaglomerulares adyacentes a las arteriolas aferentes. La secreción de renina contribuye a la homeostasis de líquido y electrolitos (v. cap. 19). Las células de la mácula densa reciben también información de los nervios adrenérgicos a través de receptores β_1 .

Flujo plasmático renal

Aunque en las arterias renales entra sangre completa, sólo el *plasma* se filtra en los capilares glomerulares y por tanto, cuando se estudia la filtración glomerular, el **flujo plasmático**

renal (FPR) es un factor importante. El FPR se puede determinar mediante la ecuación siguiente:

$$\text{FPR} = \text{FSR} \times (1 - \text{IH})$$

En el hombre adulto sano, $\text{FSR} = \sim 1 \text{ l/min}$ y hematocrito (IH) $\sim 40\%$ (0,4). Así:

$$\text{FPR} = 1 \text{ l/min} \times 0,6 = 600 \text{ ml/min}$$

Para determinar el **flujo plasmático renal efectivo (FPR_e)** o flujo plasmático que entra en los glomérulos y está disponible para filtración, se usa el aclaramiento plasmático del ácido inorgánico **paraaminohipúrico (PAH)**. El PAH se filtra en los glomérulos y en condiciones normales, el PAH restante en los capilares tubulares es *segregado* en el túbulo proximal, de forma que prácticamente no llega PAH a la vena renal (fig. 16-4, Aplicación clínica: «Análisis de la función renal»).

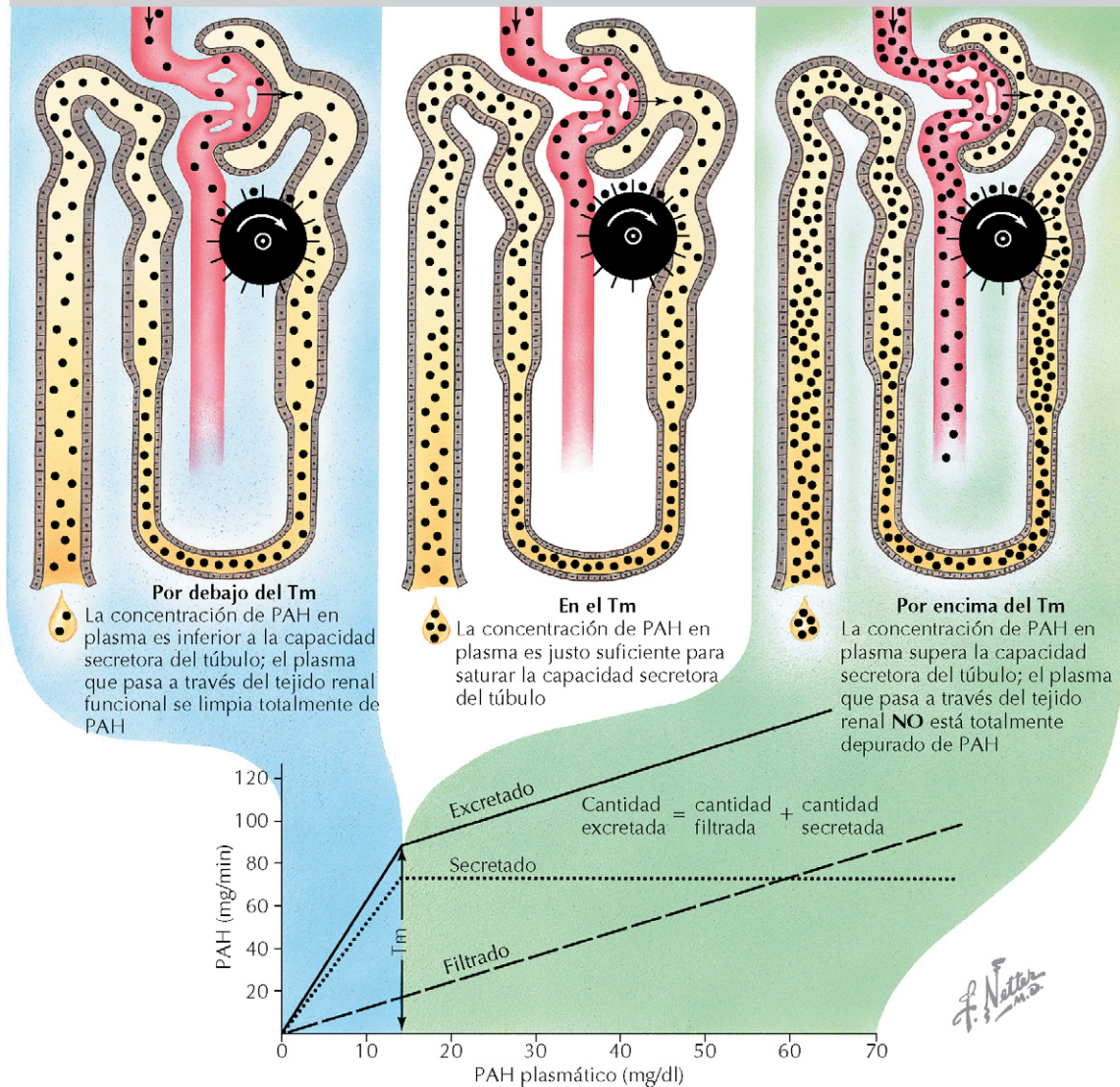
PRINCIPIO DE LA LIMITACIÓN DE LA SECRECIÓN TUBULAR (T_m), UTILIZANDO COMO EJEMPLO EL PARAAMINOHIPURATO (PAH)

Figura 16-4 Control renal del paraaminohipurato (PAH). El PAH se filtra en el glomérulo y también se segrega en el túbulo proximal. Cuando la concentración plasmática de PAH es inferior al transporte máximo (T_m) tubular, el PAH se elimina con eficacia desde la sangre que entra en el riñón. Sin embargo, si la concentración plasmática supera al T_m , el PAH no se elimina totalmente y se encuentra en la vena renal.

FILTRACIÓN GLOMERULAR: FACTORES FÍSICOS Y FUERZAS DE STARLING

La filtración glomerular está determinada por las fuerzas de Starling y la permeabilidad de los capilares glomerulares a los solutos presentes en el plasma. En general, con la excepción de los elementos formes (hematíes, leucocitos, plaquetas) y de la mayoría de las proteínas, el plasma se encuentra disponible para filtración en los capilares glomerulares. Puesto que las moléculas deben atravesar varias barreras para moverse desde la luz capilar hasta el espacio de Bowman (epitelio fenestrado → membrana basal → entre los podocitos → hendidura de filtración → espacio de Bowman), existen limitaciones de tamaño, en último término el tamaño efectivo del poro es $\sim 30 \text{ \AA}$. Las moléculas pequeñas como las de agua, glucosa, sacarosa, creatinina y urea se filtran con libertad. Conforme aumenta su

tamaño o con carga negativa neta de las moléculas (p. ej., las proteínas), la filtración se hace cada vez más limitada.



La mioglobina, una proteína pequeña liberada desde el músculo después de lesión, sólo mide 20 \AA , pero su forma reduce el paso libre y sólo se filtra en alrededor del 75%. La mayoría de las proteínas tienen carga negativa o un peso molecular alto y no se filtran a no ser que exista daño en las barreras glomerulares o que la carga negativa de la proteína se altere por procesos víricos o bacterianos. En esos casos, las proteínas entran en el túbulo renal y se excretan en la orina (proteinuria).

Las fuerzas de Starling gobiernan el movimiento de líquido de entrada y salida de los capilares (v. cap. 1). Las presiones que determinan la dinámica de la filtración glomerular son la presión

hidrostática capilar glomerular (P_{GC}), que fuerza el líquido fuera de los capilares, la presión oncótica capilar glomerular (π_{GC}), que atrae el líquido hacia el capilar glomerular, la presión hidrostática del espacio de Bowman (P_{BS}), que se opone a la presión hidrostática capilar, y la presión oncótica del espacio de Bowman (π_{BS}), que atrae el líquido hacia ese espacio (normalmente existe una cantidad mínima de proteínas en el espacio de Bowman, por lo que π_{BS} no es significativa). Así, si asumimos que π_{BS} es cero:

$$\text{Presión neta de filtración} = (P_{GC} - P_{BS}) - \pi_{GC}$$

Los capilares glomerulares son diferentes de otros capilares (que muestran una reducción significativa de la presión en el extremo distal) debido a que la arteriola eferente (en el otro extremo del glomérulo) se puede contraer y mantener la presión en el capilar glomerular. Así, existe muy poca reducción de la P_{GC} a lo largo del capilar y la filtración se puede mantener en toda su longitud. La resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes puede ser controlada por influencias nerviosas, hormonas circulantes (angiotensina II), regulación biogénica y señales de retroalimentación tubuloglomerulares, que permiten el control de la filtración glomerular mediante mecanismos intrínsecos y extrínsecos.

Velocidad de filtración glomerular

La **velocidad de filtración glomerular** (VFG) se considera el parámetro de referencia de la función renal. La VFG es la cantidad de plasma (sin proteínas ni células) filtrada por todos los glomérulos de los riñones por unidad de tiempo. En un adulto sano, la VFG es de $\sim 100\text{--}125\text{ ml/min}$, y la cifra es mayor en los hombres que en las mujeres. Hay muchos factores que contribuyen a la regulación de la VFG que se puede mantener en un nivel bastante constante a pesar de las fluctuaciones de la presión arterial media (PAM) entre 80 y 180 mmHg (fig. 16-5).

La VFG está determinada por la presión de filtración neta y por factores físicos relacionados con los glomérulos o **Kf** (coeficiente de filtración y área total de la superficie, que refleja el número de nefronas y su tamaño). La ecuación es:

$$VFG = Kf [(P_{GC} - P_{BS}) - \pi_{GC}]$$

El mantenimiento de la VFG normal tiene una importancia fundamental para eliminar el exceso de líquido y electrolitos de la sangre y mantener la homeostasis global. La alteración significativa de cualquiera de los parámetros de la ecuación anterior puede afectar a la VFG. Por ejemplo, una hemorragia que reduce la PAM por debajo de 80 mmHg puede disminuir la P_{GC} lo suficiente para descender en forma drástica o detener la filtración. La filtración también puede disminuir si aumenta la P_{BS} (p. ej., durante el bloqueo distal debido a cálculos renales) o si disminuye el **Kf** (p. ej., en la glomerulosclerosis).

En general, las nefronas realizan funciones de filtración, reabsorción, secreción y excreción:

- La **carga tubular** (Ctx) de una sustancia (cantidad de una sustancia específica filtrada por unidad de tiempo) es igual a la concentración plasmática de la sustancia

(Px) multiplicada por VFG:

$$Ctx = Px \times VFG$$

- La **excreción urinaria** (Ex) de una sustancia es la concentración de la sustancia en orina (U_x) multiplicada por el volumen de orina producido por unidad de tiempo (\dot{V}):

$$Ex = U_x \times \dot{V}$$

- La mayoría de las sustancias son reabsorbidas (en cierta cantidad); la velocidad de reabsorción de una sustancia (R_x) es igual a la carga filtrada de la sustancia (Ctx) menos su excreción urinaria (Ex):

$$R_x = Ctx - Ex$$

- Determinadas sustancias se excretan activamente (p. ej., creatinina, PAH, H^+ , K^+). La velocidad de secreción de una sustancia (S_x) es equivalente a la velocidad de excreción menos la carga filtrada de la sustancia:

$$S_x = Ex - Ctx$$

El control renal de las sustancias más importantes se estudia en el capítulo 17.

ACLARAMIENTO RENAL

Puesto que la VFG es una medida importante de la función renal, se mide de forma habitual. La medida se puede hacer de varias formas. Experimentalmente se pueden medir los factores físicos y las presiones, pero no resulta práctico hacerlo en los humanos. En su lugar se utiliza el principio del **aclaramiento renal**, que es el *volumen de plasma depurado de una sustancia por unidad de tiempo*. La ecuación del aclaramiento incorpora las concentraciones urinaria y plasmática de la sustancia y el flujo urinario, y se suele expresar en ml/min o l/día:

$$Cx = (U_x \times \dot{V}) / P_x$$

Esa ecuación se puede usar para determinar con facilidad la VFG: el aclaramiento de una sustancia es igual a la VFG si la sustancia se filtra libremente pero no se reabsorbe, ni se secreta. En ese caso, *la cantidad filtrada será igual a la cantidad excretada* [$Ctx = Ex$] y por tanto:

$$\text{Puesto que } Ctx = Px \times VFG \text{ y } Ex = U_x \times \dot{V} \\ \text{cuando } Ctx = Ex$$

quiere decir que:

$$Px \times VFG = U_x \times \dot{V}$$

y reordenando la ecuación:

$$VFG = (U_x \times \dot{V}) / P_x$$

Así, para tal sustancia $VFG = Cx$.

Aunque no existe ninguna sustancia endógena que cumpla exactamente esos requisitos (es decir, la sustancia se filtra con libertad pero no es absorbida ni secretada, y por tanto $Ctx = Ex$), la molécula de polisacárido de fructosa **inulina**, cumple esos criterios. No experimenta catabolismo en la sangre, se filtra con libertad y no

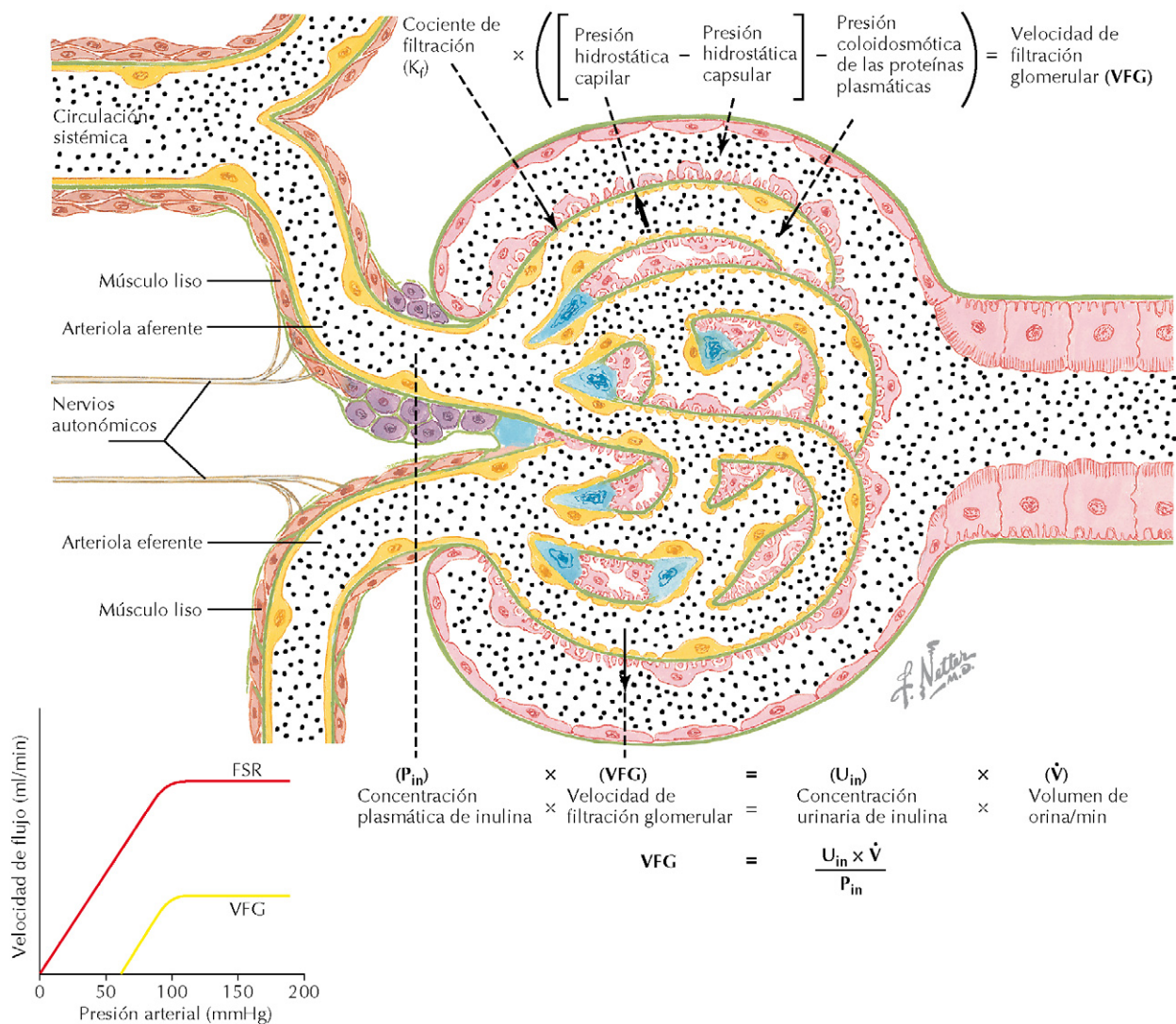


Figura 16-5 Filtración glomerular. La sangre entra en los capilares glomerulares por las arteriolas aferentes y ~20% del fluido se filtra en las nefronas (fracción de filtración). La velocidad de filtración glomerular (VFG) se puede describir sobre la base de las fuerzas que gobiernan la filtración (*ecuación superior*), o por el aclaramiento de inulina (*ecuación inferior*). La gráfica ilustra que el flujo sanguíneo renal (FSR) y la VFG permanecen bastante constantes para un amplio intervalo de presiones arteriales medias (PAM); eso ocurre gracias a la autorregulación y la retroalimentación tubuloglomerular.



El FPR llega a los capilares glomerulares, pero no todo el plasma presente en los capilares se filtra. La fracción de filtración (FF) es la proporción del FPR que se convierte en filtrado glomerular:

$$FF = VFG / FPR$$

En el adulto sano, $FF = (125 \text{ ml/min} \div 600 \text{ ml/min}) \times 100 = \sim 20\%$; o sea que se filtra ~20% del plasma que entra en los riñones. En las nefronas individuales, el plasma no filtrado sale por la arteriola eferente hacia los capilares peritubulares.

es reabsorbida ni secretada por el riñón. Para medir el aclaramiento de inulina (y determinar así la VFG), se infunde inulina intravenosa y cuando alcanza una concentración plasmática estable, se hacen recogidas de orina cronometradas. El aclaramiento de inulina calculado se puede considerar igual a la VFG (v. fig. 16-5):



Si el aclaramiento de inulina (C_{in}) es 100 ml/min, quiere decir que 100 ml de plasma son depurados completamente de inulina cada minuto. Sin embargo, el aclaramiento de glucosa es de 0 ml/min en una persona sana, lo que indica que el plasma no se limpia de glucosa (y que por tanto no existe glucosa en la orina). Es posible calcular el aclaramiento renal de cualquier sustancia filtrada y cuando el aclaramiento se compara con la VFG, proporciona una idea general de si existe reabsorción neta o secreción neta de esa sustancia, puesto que la VFG es la velocidad total de filtración que está ocurriendo en un determinado momento.

- Si el aclaramiento de X es inferior a la VFG, existe reabsorción neta.
- Si el aclaramiento de X es mayor que la VFG, existe secreción neta, puesto que la cantidad de plasma limpiado es mayor que la atribuible a la VFG sola.

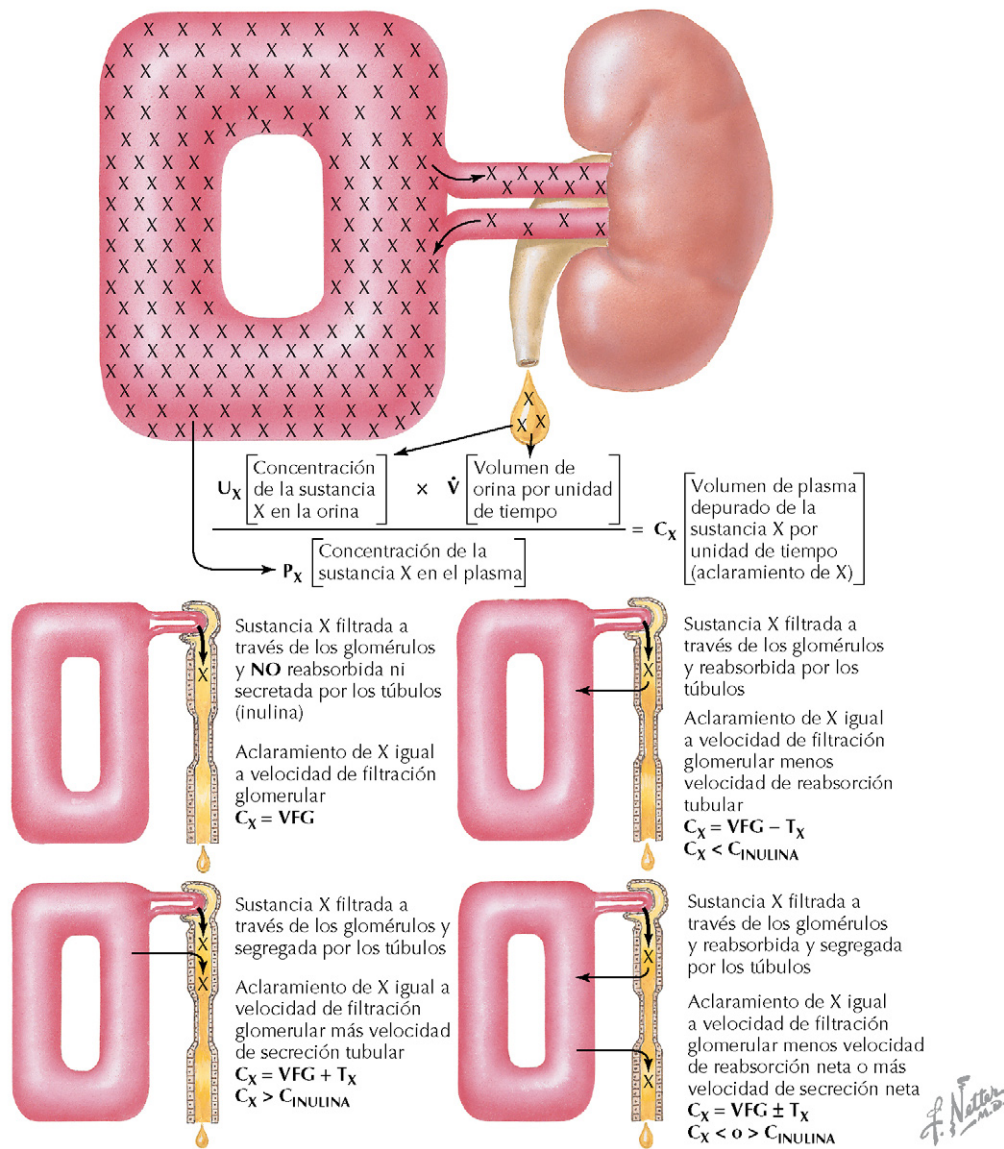


Figura 16-6 Principio del aclaramiento renal. El término «aclaramiento» describe el volumen de plasma que es depurado de una sustancia por unidad de tiempo. El aclaramiento renal de una sustancia proporciona información sobre el modo como el riñón controla esa sustancia. Puesto que la inulina se filtra libremente y no se reabsorbe ni secreta, toda la inulina filtrada es excretada en la orina. Así, C_{in} es igual a la velocidad de filtración glomerular (VFG), y el control neto de otras sustancias se puede determinar según que el aclaramiento sea mayor (secreción neta), menor (reabsorción neta) o igual a C_{in} .



La creatinina plasmática se utiliza clínicamente para estimar la VFG. En la mayoría de los casos, el cuerpo produce creatinina a una velocidad constante, por lo que la velocidad de excreción es también constante. Puesto que la VFG es igual al aclaramiento de creatinina [$VFG = (U_{Cr} \times \dot{V}) \div P_{Cr}$], si la excreción de creatinina ($U_{Cr} \times \dot{V}$) es constante, la VFG será proporcional a $1/P_{Cr}$. Así, cuando disminuye la VFG, se filtra y se excreta menos creatinina y se acumula la creatinina en plasma. Para fines clínicos, eso permite un cálculo aproximado rápido de la VFG mediante la simple determinación de la P_{Cr} . La P_{Cr} normalmente es de ~ 1 mg%, por lo que la VFG es proporcional a $1/1$, o 100%. Si la P_{Cr} aumenta a 2, la VFG será $\frac{1}{2}$ o 50%, y así sucesivamente.

$$C_{inulina} = VFG$$

Habitualmente no se usa la infusión de inulina para determinar el aclaramiento debido a la naturaleza agresiva del procedimiento. En su lugar se usa el aclaramiento renal de la sustancia *endógena*, la **creatinina**, para estimar en aproximación la VFG. La creatinina es un producto de degradación del metabolismo muscular y se filtra con libertad en los riñones. No se reabsorbe, pero existe secreción de $\sim 10\%$ en los túbulos renales desde los capilares peritubulares, y por tanto el aclaramiento de creatinina sobrevalora la VFG en $\sim 10\%$ (fig. 16-6).

REGULACIÓN DE LA HEMODINÁMICA RENAL

La regulación de la VFG ocurre por cambios del flujo sanguíneo de los glomérulos a través de sistemas de retroalimentación intrínsecos, hormonas, sustancias vasoactivas y nervios simpáticos renales.

Los sistemas intrínsecos comprenden el mecanismo miogénico y la retroalimentación tubuloglomerular (RTG). Por medio del **mecanismo miogénico**, las arterias y las arteriolas renales responden de forma directa al aumento de la presión arterial sistémica mediante constricción, con lo que mantienen una presión de filtración constante en los capilares glomerulares. La **retroalimentación tubuloglomerular (RTG)** es un mecanismo regulador en el que participa la mácula densa del aparato yuxtaglomerular. Sólo en el riñón los capilares glomerulares tienen arteriolas (vasos de resistencia) en *ambos extremos* de la red capilar. La constricción de las arteriolas aferentes o eferentes puede provocar efectos inmediatos sobre la P_{GC} y controlar así la VFG. Puesto que el aparato yuxtaglomerular relaciona funcionalmente el túbulo distal con la arteriola aferente, el flujo tubular más allá de la mácula densa puede controlar la resistencia arteriolar aferente (v. fig. 16-3). La disminución del flujo y de la concentración de sodio en el líquido tubular del túbulo distal disminuirá la resistencia arteriolar aferente y aumentará la VFG en esa nefrona; a la inversa, si el flujo tubular distal o la osmolaridad son altos, la RTG aumentará la resistencia arteriolar aferente y disminuirá la VFG. Esos sistemas permiten la regulación continuada de la VFG dentro de un amplio intervalo de presiones arteriales sistémicas (PAM entre 80 y 180 mmHg).

Son muchas las sustancias (entre ellas el óxido nítrico y la endotelina) que regulan la hemodinámica renal, pero esta sección se centra en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el péptido natriurético auricular (PNA), las catecolaminas de los nervios simpáticos y las prostaglandinas intrínsecas. Aunque la angiotensina II y el sistema nervioso simpático se activan para conservar la presión arterial sistémica, los riñones responden a la constricción excesiva con autorregulación intrínseca para conservar el flujo sanguíneo de los glomérulos. Ese equilibrio entre control extrínseco e intrínseco es necesario para mantener la VFG correcta.

El control de la hemodinámica renal se obtiene a través de los siguientes mecanismos neurohumorales y paracrinós:

- El **sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)** se activa en respuesta a un bajo flujo vascular renal. Los barorreceptores vasculares renales estimulan la secreción de **renina** por las células yuxtaglomerulares en los extremos de las arteriolas aferentes. Esto, además de la modu-

lación de la secreción de renina por la mácula densa, activa el SRAA (v. descripción detallada en el cap. 19). La renina actúa localmente y a través de la circulación sistémica para producir angiotensina II y controlar así la VFG.

- La **angiotensina II** ejerce efectos tanto directos como indirectos sobre la VFG. Es un vasoconstrictor y en los riñones actúa directamente sobre las arterias renales y, en mayor medida, sobre las *arteriolas* aferentes y eferentes para aumentar la resistencia, reducir la P_{GC} y disminuir la VFG; en realidad, la angiotensina II tiene mayor efecto sobre la arteriola eferente que sobre la aferente. Al mismo tiempo, puede contraer las células mesangiales *glomerulares* para reducir el Kf y por tanto la VFG.
- El **péptido natriurético auricular (PNA)** es liberado por los miocitos de la aurícula derecha del corazón en respuesta al estiramiento (volumen sanguíneo alto). Para regular la VFG, el PNA dilata la arteriola aferente y constricción la arteriola eferente, con lo que aumenta la P_{GC} y, por tanto, la VFG. El flujo aumentado eleva la excreción de sodio y de agua con lo que reduce el volumen sanguíneo.
- Los **nervios simpáticos** y la **secreción de catecolaminas** (adrenalina y noradrenalina) se estimulan en respuesta a la reducción de la presión arterial sistémica y causan vasoconstricción de las arterias y las arteriolas renales. A niveles tónicos de actividad nerviosa simpática, los sistemas intrínsecos contrarrestan ese efecto para asegurar que los vasos renales permanecen dilatados y se conserva la VFG. En caso de actividad nerviosa simpática alta (hemorragia, ejercicio extenuante), la actividad nerviosa simpática anula los mecanismos reguladores intrínsecos y reduce el flujo sanguíneo renal y la VFG.
- Las **prostaglandinas intrínsecas** (PGE_2 y prostaciclina [PGI_2]) son vasodilatadoras y sirven para contrarrestar de forma primaria la vasoconstricción mediada por la angiotensina II al actuar sobre las arteriolas y las células mesangiales glomerulares. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina bloquean la síntesis de prostaglandinas y restringen la vasodilatación renal compensadora.



En caso de pérdida de sangre por hemorragia, se activan el sistema nervioso simpático (SNS) y los sistemas hormonales (SRAA, hormona antidiurética [ADH], aldosterona) para conservar la presión arterial sistémica y prevenir la pérdida de líquido. Si la PAM cae por debajo de 80 mmHg, el nivel alto de vasoconstricción anulará la regulación intrínseca de la VFG y ésta disminuirá. Esa caída puede dar lugar a insuficiencia renal aguda ($VFG < 25 \text{ ml/min}$) si el volumen sanguíneo no se restaura con rapidez.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Análisis de la función renal

Esta aplicación se centrará en la variedad de cálculos relacionados con la función renal y proporciona ejemplos de su solución.

Se infundió una cantidad constante de inulina (en solución salina isotónica) por vía intravenosa a un hombre sano de 25 años de edad. Al cabo de 3 h, el sujeto vació por completo la vejiga y la orina se recogió después de otras 2 h. Se obtuvo una muestra de sangre en el momento de recoger la orina. Se analizaron la sangre y la orina y se obtuvieron los resultados mostrados. Se realizaron análisis de varios parámetros de la función renal.

	Orina	Plasma
Concentración de inulina	1.000 mg%	20 mg%
Concentración de creatinina	1.375 mg%	25 mg%
Concentración de PAH	300 mg%	1 mg%
Concentración de sodio	2,5 mEq/l	140 mEq/l
Volumen de orina (VU) = 240 ml		
Tiempo de recogida de orina = 2 h		
Hematocrito (IH) = 0,42		

Se calcularon los parámetros siguientes:

Velocidad de flujo urinario (\dot{V}), la velocidad a la que se produce orina. El flujo de orina depende de la homeostasis general de los líquidos y de la ingesta de líquidos. En condiciones normales, si aumenta la ingesta de líquidos también aumenta el flujo de orina. Si una persona ingiere ~3 l de líquido entre la comida y la bebida, las pérdidas de orina serán ligeramente menores y el equilibrio se completa con las pérdidas insensibles (respiración, sudoración).

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \text{volumen de orina/tiempo} \\ &= 240 \text{ ml}/120 \text{ min} \\ &= 2 \text{ ml/min}\end{aligned}$$

Velocidad de filtración glomerular (VFG), el volumen de plasma filtrado por los glomérulos por unidad de tiempo. La VFG normal en un adulto es ~100 ml/min o ~144 l/día. La VFG de los hombres normalmente es más alta que la de las mujeres.

La VFG se determina por el aclaramiento de inulina:

$$\begin{aligned}C_{in} &= (U_{in} \times \dot{V})/P_{in} \\ &= (1.000 \text{ mg}\% \times 2 \text{ ml/min})/20 \text{ mg}\% \\ &= 100 \text{ ml/min}\end{aligned}$$

La VFG también se puede determinar por el aclaramiento de creatinina, que sobreestima la VFG en ~10% a causa de la secreción de creatinina:

$$\begin{aligned}C_{cr} &= (U_{cr} \times \dot{V})/P_{cr} \\ &= (1.375 \text{ mg}\% \times 2 \text{ ml/min})/25 \text{ mg}\% \\ &= 110 \text{ ml/min}\end{aligned}$$

Flujo plasmático renal efectivo (FPre), la fracción del flujo plasmático renal que entra en los glomérulos y está disponible para filtración.

El FPre es igual al aclaramiento de PAH:

$$\begin{aligned}FPre &= C_{PAH} \\ &= (300 \text{ mg}\% \times 2 \text{ ml/min})/1 \text{ mg}\% \\ &= 600 \text{ ml/min}\end{aligned}$$

Flujo sanguíneo renal efectivo (FSRe), la fracción del flujo sanguíneo renal que entra en los glomérulos. Suele ser ~20% del gasto cardíaco.

$$\begin{aligned}FSRe &= (FPre)/(1 - IH) \\ &= 600 \text{ ml/min}/(1 - 0,42) \\ &= 1.034 \text{ ml/min o } 1,034 \text{ l/min}\end{aligned}$$

Fración de filtración (FF), la fracción del flujo plasmático renal filtrada por unidad de tiempo.

$$\begin{aligned}FF &= VFG/FPR \\ &= (100 \text{ ml/min})/(600 \text{ ml/min}) \\ &= \text{El } 0,17 \text{ o } 17\% \text{ del FPR que entra en los riñones fue filtrado por minuto}\end{aligned}$$

Carga tubular de sodio (Ct_{Na}), cantidad de sodio plasmático filtrada por unidad de tiempo.

$$\begin{aligned}Ct_{Na} &= Na_{\text{plasmático}} \times VFG \\ &= 140 \text{ mEq/l} \times 100 \text{ ml/min} \\ &= 14 \text{ mEq/min}\end{aligned}$$

Excreción urinaria de sodio (UV_{Na} o E_{Na})

$$\begin{aligned}UV_{Na} &= \text{Concentración urinaria de Na} \times \dot{V} \\ &= 2,5 \text{ mEq/l} \times 2 \text{ ml/min} \\ &= 0,005 \text{ mEq/min}\end{aligned}$$

Sodio reabsorbido (R_{Na})

$$\begin{aligned}R_{Na} &= Ct_{Na} - UV_{Na} \\ &= 14 \text{ mEq/min} - 0,005 \text{ mEq/min} \\ &= 13,995 \text{ mEq/min}\end{aligned}$$

Fración de excreción de sodio (FE_{Na}), la fracción de sodio filtrado que se excreta. Normalmente se reabsorbe el 99% del sodio filtrado, por lo que se excreta menos del 1% de la cantidad filtrada.

$$\begin{aligned}FE_{Na} &= [(U/P)_{Na}/(U/P)_{in}] \times 100 \\ &= [(2,5/140)/(1.000/20)] \times 100 \\ &= 0,035\%\end{aligned}$$

Fración de reabsorción de sodio (FR_{Na}), la fracción del sodio filtrado reabsorbida hacia los capilares.

$$\begin{aligned}FR_{Na} &= [1 - (E_{Na}/FL_{Na})] \times 100 \\ &= [1 - (0,005/14)] \times 100 \\ &= 99,97\%\end{aligned}$$

CAPÍTULO 17

Procesos del transporte renal

VISIÓN GENERAL DEL TRANSPORTE RENAL

El proceso de reabsorción comienza cuando el plasma filtrado hacia el espacio de Bowman entra en el túbulo proximal. En general, las nefronas reabsorben la mayoría del líquido y los solutos que pasan a través de ellas; el túbulo proximal tiene la mayor función reabsortiva y las regiones distales se encargan de la regulación fina del proceso. Además, existe secreción de sustancias seleccionadas desde los capilares peritubulares hacia los diferentes segmentos del túbulo renal.

El túbulo proximal (TP) es el lugar de reabsorción máxima de líquido y nutrientes. Se compone de tres segmentos (S1, S2 y S3), que difieren en la profundidad del borde en cepillo y en la cantidad de mitocondrias en las células del TP. Estas características proporcionan una alta capacidad de reabsorción. Desde los segmentos S1 a S3, el borde en cepillo se hace progresivamente más profundo y la alta concentración de mitocondrias observada en las células del segmento S1 va disminuyendo. El elevado número de mitocondrias en S1 está de acuerdo con una tasa alta de transporte activo en este segmento. Conforme el filtrado se reabsorbe y va quedando en los segmentos siguientes del túbulo, al tener el borde en cepillo más profundo, aumenta la superficie, lo que favorece la reabsorción continuada.

TRANSPORTE DE SOLUTOS DEPENDIENTE DE SODIO

Sodio, cloro y agua

El sodio es el principal catión extracelular y la regulación de sus niveles es necesaria para mantener la homeostasis general de los líquidos y los electrolitos (cap. 1). Como sucede en la absorción intestinal de nutrientes esenciales (v. sección 6), el sodio es también una fuerza impulsora fundamental para la reabsorción renal de líquidos, electrolitos y diversos nutrientes. Cuando los transportadores de sodio transportan el sodio y otros solutos, generan la fuerza impulsora para la reabsorción de agua. Cuando el agua sale del túbulo, aumenta la concentración de electrolitos y solutos adicionales en el líquido tubular, proporcionando gradientes para su difusión hacia la célula.



En general, del filtrado total que llega a las nefronas el túbulo proximal reabsorbe:

- 65-70% del Na^+ y el H_2O .
- 80-85% del K^+ .
- 65 del Cl^- .
- 75-80% del fosfato.
- 100% de la glucosa.
- 100% de los aminoácidos.

Después de esta reabsorción masiva, en los segmentos siguientes de la nefrona tiene lugar un «ajuste fino» de la reabsorción.

Aproximadamente, del 65 al 70% del agua del líquido tubular se reabsorbe en el túbulo proximal hacia los capilares peritubulares, sobre todo siguiendo la reabsorción de sodio. La carga tubular (CT) de sodio a través de los glomérulos es alta ($\sim 25.000 \text{ mEq/día}$), y para mantener la homeostasis de los líquidos corporales, más del 99% de la CT_{Na} debe reabsorberse otra vez hacia la sangre. Eso se consigue mediante transporte activo secundario luminal del sodio a favor de un gradiente de concentración establecido por las bombas $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPasa}$ basolaterales. La figura 17-1 ilustra los sitios primarios y los transportadores para reabsorción de sodio a lo largo de diferentes segmentos de la nefrona.

- **Túbulo contorneado proximal (segmentos S1 y S2):** el flujo masivo ocurre por cotransporte activo secundario de sodio con varias sustancias, entre ellas **glucosa, aminoácidos, fosfato y ácidos orgánicos**. El túbulo proximal también tiene **antiportes Na^+/H^+** , que permiten la secreción de H^+ en el líquido tubular renal proximal.
- **Túbulo recto proximal (segmento S3):** los **antiportes Na^+/H^+** continúan reabsorbiendo sodio y segregando H^+ en el líquido tubular. La reabsorción de sodio y líquido también proporciona el gradiente electroquímico que facilita la reabsorción de **cloro**. La concentración de Cl^- aumenta a lo largo de los segmentos del túbulo proximal conforme se reabsorbe el agua. El cloro entra en las células del segmento S3 a favor de su gradiente electroquímico por medio de antiportes, lo que conduce a secreción luminal de aniones como OH^- , HCO_3^- , SO_4^- y oxalato. La reabsorción de Cl^- ocurre también por vía paracelular o entre las células. (El TP total reabsorbe ~ 65 -70% de la CT_{Na} .)

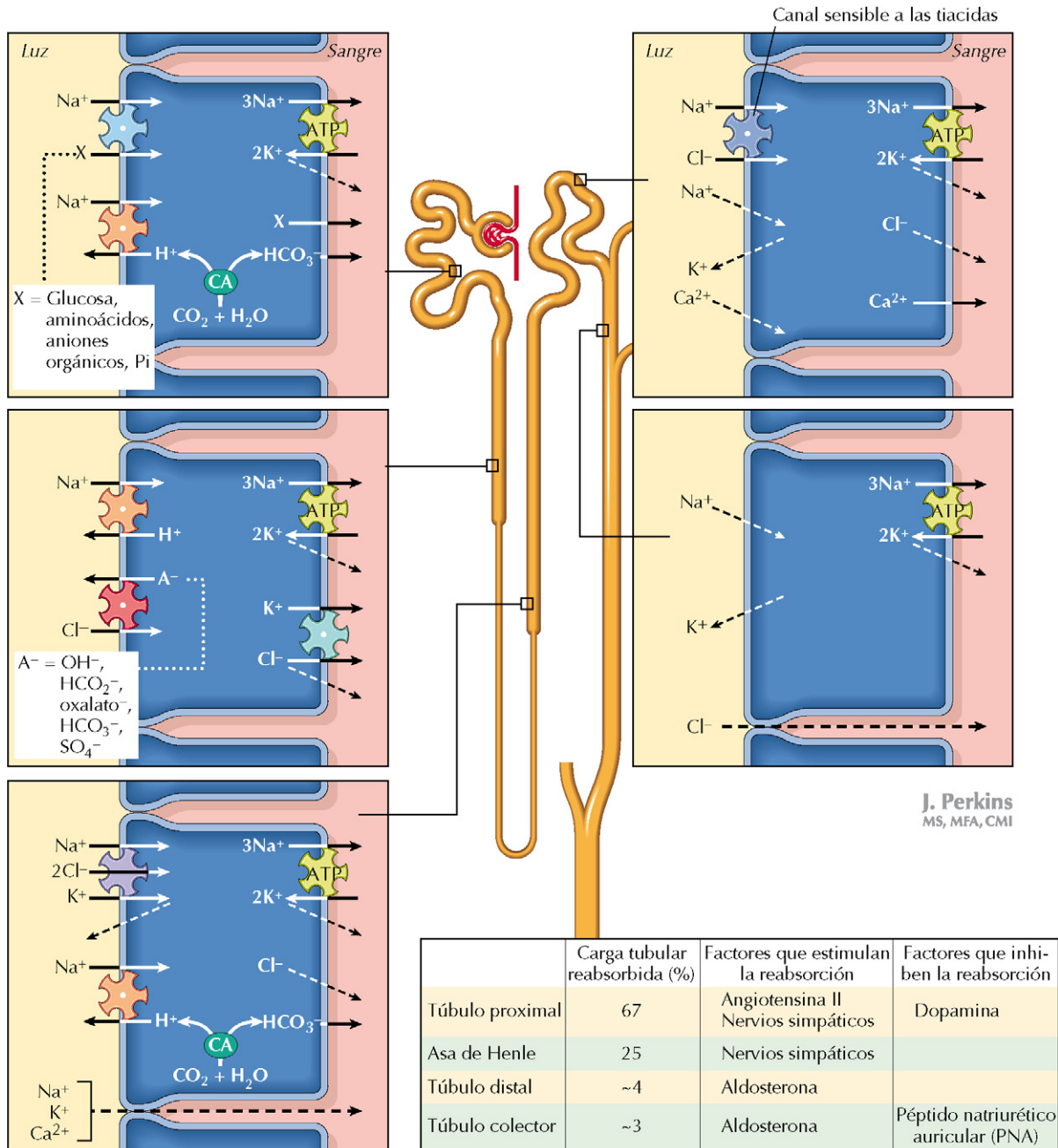


Figura 17-1 Porciones de la nefrona en las que se reabsorbe sodio. La reabsorción de sodio tiene gran importancia para la homeostasis de líquido y electrolitos. Más del 99% de la carga tubular es reabsorbida por medio de diversos mecanismos de transporte. El gradiente para el transporte de sodio en las células es mantenido por las bombas Na^+/K^+ ATPasa basolaterales.

- **Rama descendente fina del asa de Henle (RDFH):** este segmento es impermeable al sodio y a la mayoría de los demás solutos, pero es permeable al agua en presencia de hormona antidiurética (ADH) y, por tanto, *concentra* el líquido tubular (v. también cap. 18).
- **Rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH):** este segmento es impermeable al agua, pero los **cotransportes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$** luminales especializados facilitan la reabsorción de electrolitos y la *dilución* del líquido tubular que entra en el túbulo distal. Esos transportadores son las dianas de los **diuréticos del asa** como la **furosemida** y la **bumetadina**. Además existe una fuga

retrógrada de K^+ fuera de las células en la luz, que crea una diferencia de potencial transepitelial positiva en la luz (comparada con el líquido intersticial). Eso permite el movimiento paracelular de cationes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+) fuera de la luz tubular. Además del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, existen también **antiportes Na^+/H^+** que reabsorben Na^+ y segregan H^+ en el túbulo. (La RAGH reabsorbe ~20 a 25% de la CT_{Na} .)

- **Túbulo distal (TD):** la primera parte del TD tiene **cotransportes Na^+/Cl^-** que pueden ser inhibidos por los **diuréticos tiacídicos**. La última parte del TD tiene canales de Na^+ (y de K^+) que aumentan bajo el efecto

de la hormona **aldosterona**, lo que conduce a mayor reabsorción de Na^+ y agua. Ese canal de sodio epitelial (CNAE) sensible a la aldosterona es bloqueado por la amilorida, un diurético ahorrador de potasio (v. más adelante). La aldosterona también responde al K^+ plasmático elevado y aumenta la secreción de K^+ en los túbulos distales y colectores. (El TD reabsorbe $\sim 4\%$ de la CT_{Na^+} .)

- **Túbulo colector:** como la última parte del TD, el túbulo colector tiene canales de Na^+ (y de K^+) que son potenciados por la aldosterona. (El TC reabsorbe $\sim 3\%$ de la CT_{Na^+} .)

Transporte de glucosa

Debido a que la CT_{Na} es grande, la reabsorción de sodio no es un paso limitante en la velocidad de reabsorción de otros solutos. Para muchos solutos, el paso limitante de la velocidad es el número de transportadores específicos propios disponibles. La glucosa proporciona un buen ejemplo de este concepto. Los transportadores de sodio-glucosa tienen un **transporte máximo (T_m)** alto y, en condiciones normales, la carga tubular de glucosa es suficientemente baja para que los transportadores puedan transportar todo el soluto de vuelta a la sangre, sin que quede nada en el líquido tubular ni en la orina (fig. 17-2). Así, el aclaramiento renal de glucosa normalmente es cero.

Sin embargo, si la CT de glucosa es alta, puede existir demasiada glucosa en el líquido tubular y los transportadores pueden saturarse. El umbral renal determina el punto en el que las primeras nefronas superan su T_m , lo que conduce a la aparición de glucosa en la orina (**glucosuria**). Cuando la concentración de glucosa en plasma (y por tanto la carga tubular de glucosa) es inferior al umbral renal para la reabsorción, se reabsorberá toda la glucosa en el líquido tubular (v. fig. 17-2). Sin embargo, cuando la concentración supera el umbral, se saturan los transportadores (se supera el T_m) y aparece glucosa en la orina.



La concentración plasmática con la que se supera el umbral renal para la reabsorción de glucosa (y se observa glucosuria) es $\sim 250 \text{ mg\%}$. Sin embargo, el umbral plasmático calculado es de 300 mg\% . Esa diferencia entre el valor real y el calculado se explica por heterogeneidad de las nefronas (llamada también dispersión), ya que las diferentes poblaciones de nefronas tienen T_m más altos y más bajos para la glucosa. El T_m medio (de ambos riñones) proporciona la base para calcular el umbral de las concentraciones plasmáticas de glucosa (a los que aparece glucosuria), a pesar de que algunas nefronas tienen un T_m más bajo que será superado con una glucosa plasmática por encima de $\sim 250 \text{ mg\%}$.

Este concepto es importante en la diabetes mellitus, en la que la incapacidad para transportar con eficacia la glucosa en los tejidos conduce a concentraciones plasmáticas elevadas. La glucosa plasmática basal (en ayunas) es mucho más alta de lo normal en los diabéticos (superior a 130 mg\% , comparados con $80\text{--}90 \text{ mg\%}$), por lo que aumenta la CT de la glucosa. Con las comidas, las concentraciones plasmáticas pueden superar fácilmente el T_m de algunas nefronas, produciendo glucosuria. Además, puesto que la glucosa es una sustancia osmóticamente activa, la glucosuria se asociará a diuresis (pérdida de agua por aumento del volumen de orina).

REGULACIÓN DEL BICARBONATO

El **bicarbonato** plasmático es necesario para la homeostasis ácido-básica. Con un balance normal del pH corporal total se reabsorbe eficazmente el 100% del bicarbonato (HCO_3^-) filtrado. Sin embargo, eso ocurre *de forma indirecta* a través de un proceso en el que interviene la secreción de H^+ (mediante intercambio de cationes y bombas de H^+ activas). En la luz tubular, el HCO_3^- filtrado y el H^+ segregado forman CO_2 y H_2O (una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica [AC] del borde en cepillo) que se difunde hacia las células (fig. 17-3). Una vez en la célula, el CO_2 y la H_2O se convierten de nuevo en ácido carbónico (por la AC intracelular); el HCO_3^- se transporta fuera de la célula a través de los intercambiadores $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ basolaterales o los cotransportadores $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$, dependiendo del segmento de la nefrona. El H^+ generado por ese proceso es secretado de nuevo hacia la luz tubular y puede usarse para reabsorber más HCO_3^- o ser neutralizado y excretado (v. cap. 20). Ese mecanismo está presente en tres segmentos de la nefrona y facilita la reabsorción del bicarbonato filtrado en el TP (80% de la carga tubular), la RAGH (15%) y el TC (5%).

El aclaramiento renal de HCO_3^- es 0 en condiciones normales, lo que significa que el catión no existe en la orina. La regulación de la excreción del bicarbonato es una parte integral de la homeostasis ácido-básica y se trata en el capítulo 20.

REGULACIÓN DEL POTASIO

Como el de todos los electrolitos principales, el equilibrio del potasio es importante para la homeostasis corporal, y su ingesta en la dieta debe ser compensada por la excreción urinaria y fecal. La concentración plasmática de K^+ debe mantenerse en cifras relativamente bajas ($3\text{--}5 \text{ mEq/l}$) y es regulada por los riñones. El potasio se bombea hacia las células (a través de la Na^+/K^+ ATPasa, que es estimulada por la insulina y la adrenalina), y el exceso existente en el líquido extracelular (LEC) se excreta con la orina. La figura 17-4 ilustra el control del potasio a lo largo de la nefrona y los efectos de la ingesta de K^+ .

El control del potasio varía a lo largo de la nefrona:

- **Túbulo proximal:** se reabsorbe el potasio por **movimiento paracelular**, no por entrada en las células. La reabsorción ocurre al principio por **arrastre por solvente**, iniciado por la reabsorción de agua. En los segmentos S2 y S3, el potencial positivo de la luz tubular permite la reabsorción de potasio (paracelular) por **difusión** a favor del gradiente electroquímico (eso representa $\sim 70\%$ de la reabsorción del potasio filtrado).
- **Rama ascendente gruesa del asa de Henle:** los cotransportadores $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ en el RAGH utilizan los gradientes de sodio y de cloruro para facilitar el transporte de K^+ ($\sim 20\%$ del potasio filtrado).
- **Última parte de los túbulos distales:** es posible la secreción de potasio en los TD a través de canales de K^+ sensibles a la aldosterona.

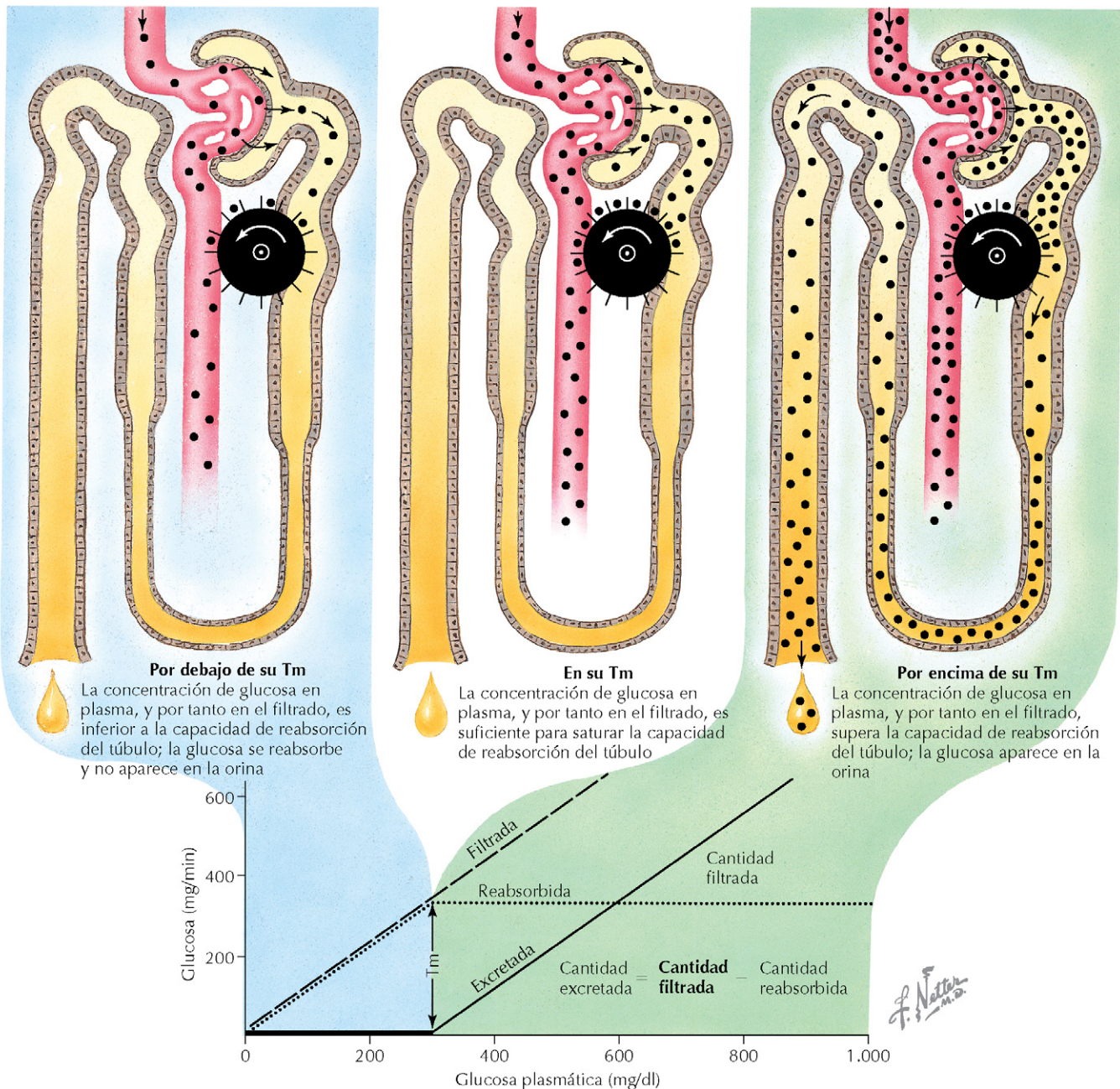


Figura 17-2 Regulación renal de glucosa. La glucosa se filtra libremente en el glomérulo, y el 100% es reabsorbida en los túbulos proximales por cotransportes sodio-glucosa. Sin embargo, cuando aumentan las concentraciones de glucosa, como en la diabetes, se supera la velocidad de reabsorción tubular máxima (T_m) y la glucosa aparece en la orina (*ilustración del extremo derecho*).

■ **Túbulos colectores:** el potasio se segrega en los túbulos colectores a través de canales de K^+ lumbales sensibles a la aldosterona en las células principales. El K^+ también es segregado en los túbulos colectores por las células intercalares α en intercambio por H^+ . En condiciones normales existe una secreción neta de K^+ . Se puede producir reabsorción neta durante la depleción dietética de K^+ .



Los diuréticos del asa como furosemida y bumetanida inhiben los cotransportes $Na^+-K^+-2Cl^-$ y causan natriuresis/diuresis, que es beneficiosa para controlar la hipertensión. El uso prolongado puede causar pérdida urinaria de K^+ y se debe vigilar el K^+ plasmático. Los diuréticos ahorradores de potasio, como los antagonistas de la aldosterona, actúan sobre los cotransportes Na^+-Cl^- del túbulo distal y controlan las pérdidas de potasio.

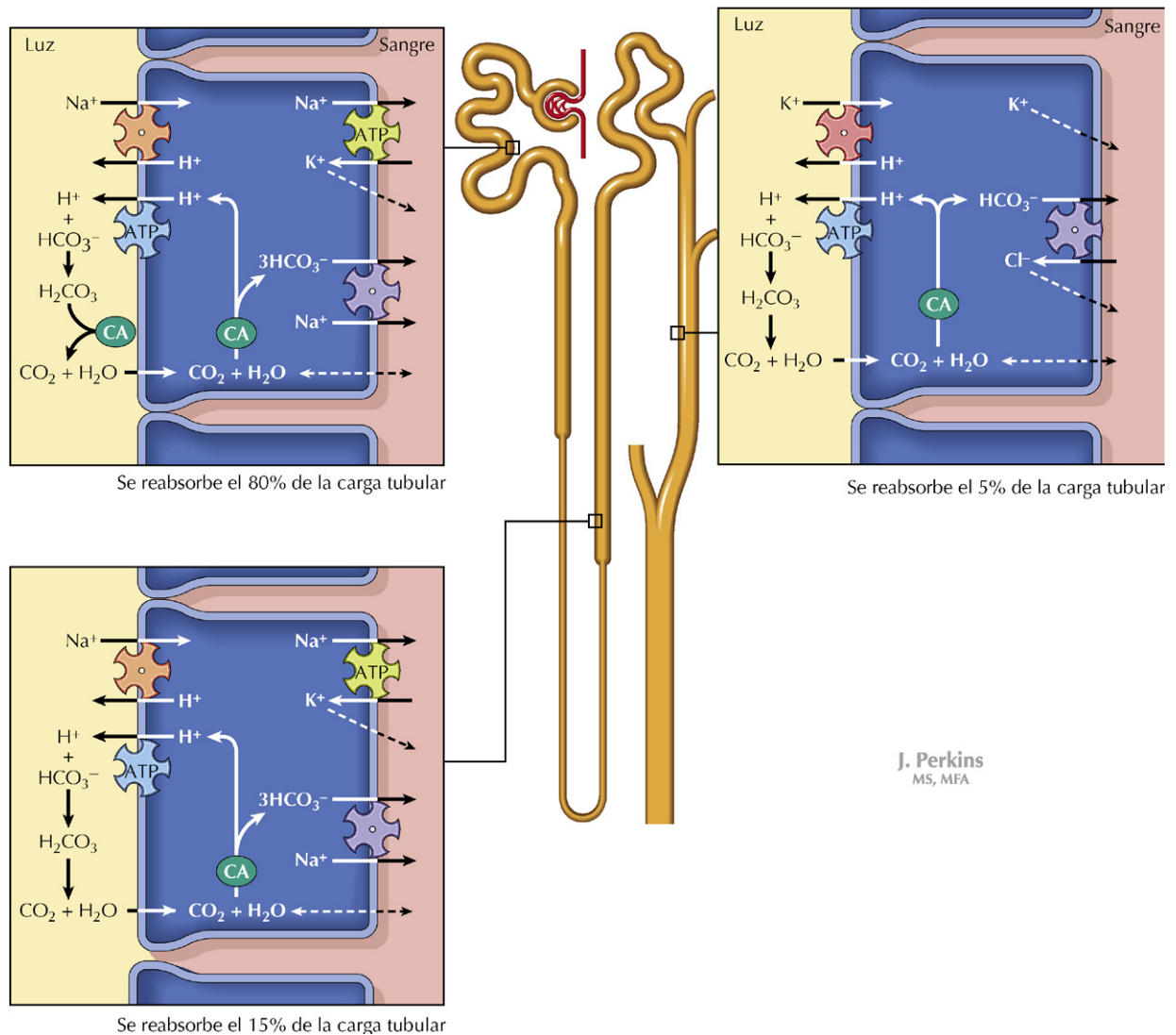


Figura 17-3 Reabsorción renal del HCO_3^- . El bicarbonato se filtra libremente en el glomérulo y se reabsorbe a lo largo de la nefrona por medio de un proceso que conlleva secreción de H^+ . En condiciones normales se reabsorbe el 100% del bicarbonato filtrado.

El control renal del potasio se modifica por los siguientes factores:

- **Ingesta de potasio en la dieta:** el aumento de la absorción intestinal de K^+ eleva la concentración plasmática de K^+ . El mineralocorticoide aldosterona aumenta la actividad Na^+/K^+ ATPasa basolateral y bombea más K^+ en las células (v. cap. 19). El K^+ se segrega después en los túbulos colectores a través de canales luminales de las células principales. Cuando la ingesta dietética de K^+ es baja, se inhibe la secreción de K^+ por las células principales y predomina la reabsorción de K^+ por las células intercalares α de los túbulos colectores.
- **Volumen plasmático:** además de responder al aumento de las concentraciones plasmáticas de K^+ , la aldosterona se libera también en respuesta a la disminución del volumen

plasmático, como parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La aldosterona aumenta la Na^+/K^+ ATPasa, los antiportes Na^+/H^+ y los cotransportes Na^+/Cl^- en la porción final de los túbulos distales y en los TC, con independencia de las concentraciones plasmáticas de potasio. Eso aumenta la secreción de K^+ en los túbulos renales, como ya se ha indicado.

- **Estado ácido-básico:** con el fin de compensar la acidosis, las células principales pueden secretar H^+ en los túbulos colectores, mientras se reabsorbe K^+ . Por el contrario, durante la alcalosis se retiene H^+ y el K^+ lo segregan las células intercalares α de los TC (v. cap. 20).
- **Velocidad de flujo del líquido tubular:** cuando el flujo de líquido tubular es alto, el gradiente de concentración del K^+ (entre las células del túbulo colector y la luz) es elevado y aumenta la secreción de K^+ .

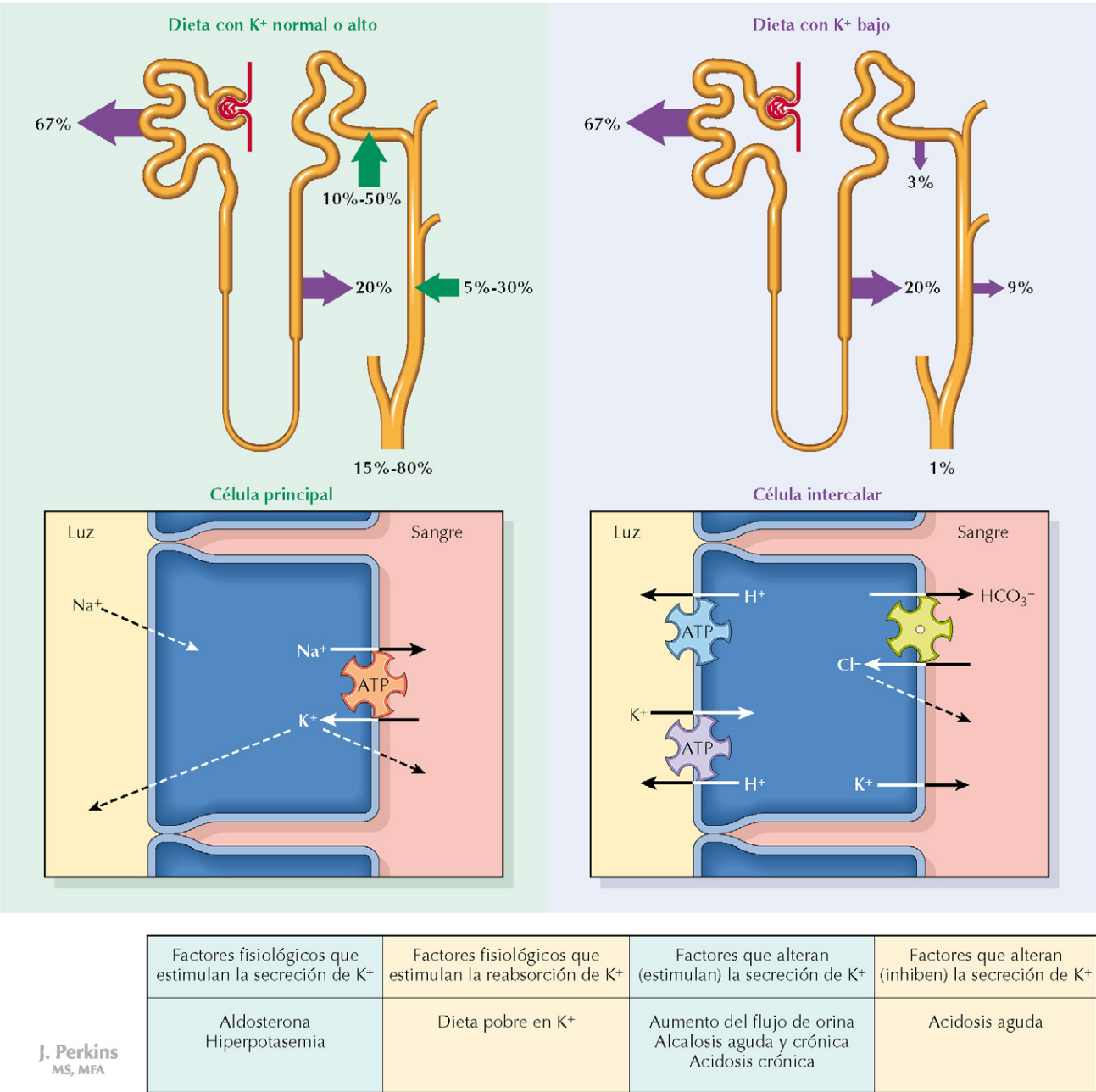


Figura 17-4 Control renal del potasio. El riñón debe controlar la excreción de K⁺ para mantener una concentración plasmática normal de K⁺ (3,5-5 mEq/l), y la cantidad de K⁺ excretada cambia con la ingesta dietética. Las dietas pobres en K⁺ estimulan la reabsorción de K⁺ a través de la nefrona, mientras que las dietas ricas en K⁺ estimulan la secreción distal de K⁺ (en verde).

TRANSPORTE DE CALCIO Y FOSFATO

El calcio y el fosfato son importantes durante el desarrollo fetal e infantil para el crecimiento del hueso y los tejidos, y continúan siendo importantes en el adulto para el mantenimiento óseo. El riñón controla las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato mediante la regulación de su velocidad de reabsorción. La mayor parte del calcio y el fosfato del cuerpo (99 y 85%, respectivamente) se encuentran en la matriz ósea. La reabsorción renal de calcio y fosfato está regulada por la PTH (v. cap. 30).

Regulación del calcio

Alrededor del 40% del Ca²⁺ plasmático está unido a proteínas, lo que deja el 60% libre para filtración en los glomérulos. Los riñones reabsorben ~99% del Ca²⁺ filtrado en diversos puntos de la nefrona (fig. 17-5A):

- **Túbulo proximal:** la reabsorción de Ca²⁺ es paracelular, a través de arrastre por solvente iniciado por la reabsorción masiva de Na⁺ y agua. Ese mecanismo representa ~70% de la reabsorción de Ca²⁺.

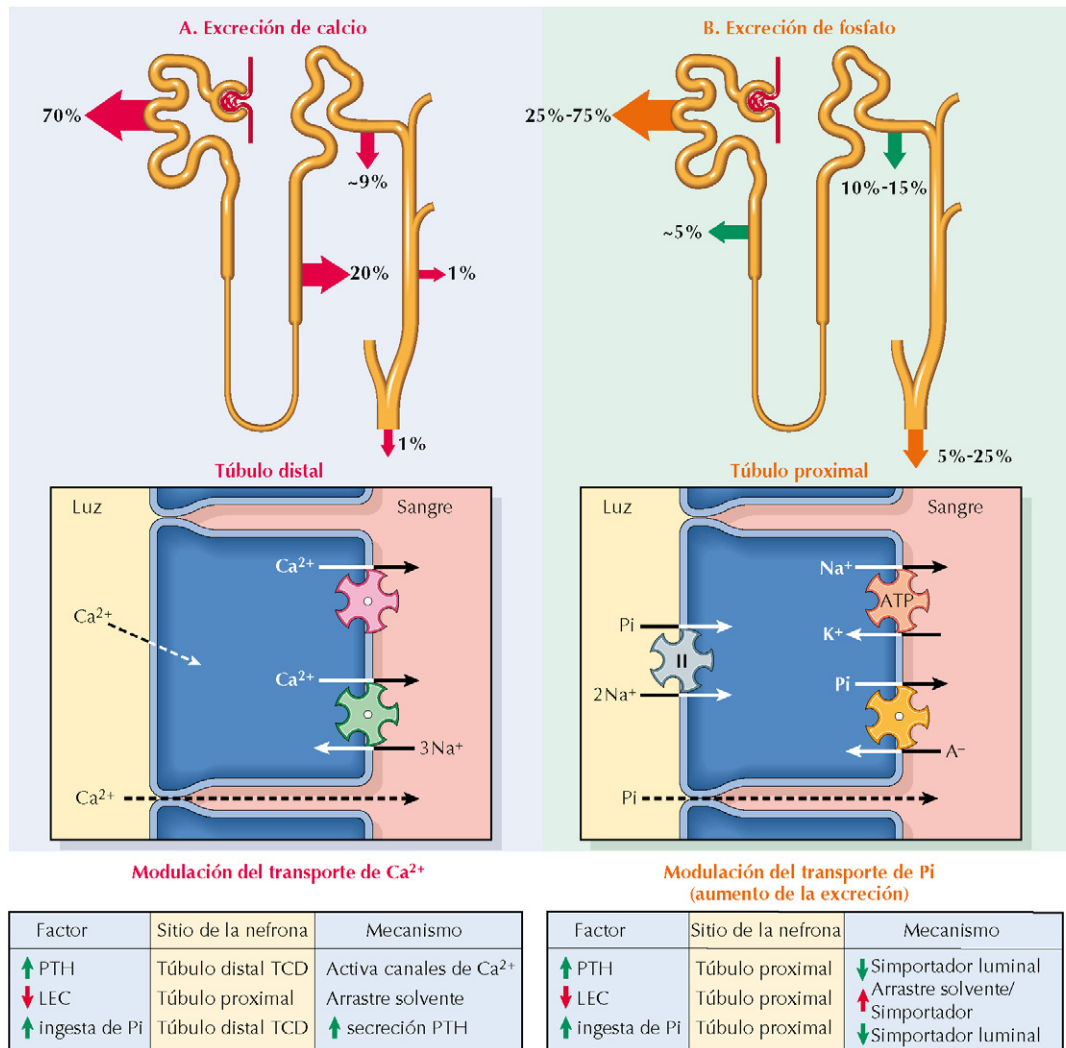


Figura 17-5 Control renal de calcio y fósforo. El calcio es reabsorbido en gran parte de la nefrona y se excreta muy poco. La reabsorción distal de calcio está regulada por la hormona paratiroidea (PTH), que abre canales de calcio luminales. En condiciones normales, ~75% de la carga tubular de fósforo se reabsorbe y toda la reabsorción tiene lugar en el túbulo proximal a través de cotransportes Na^+ - Pi . Esa reabsorción depende en gran medida de la ingesta de fósforo, así como de las concentraciones de PTH. En respuesta a la PTH se inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal y aumenta la excreción de fósforo. Esto ocurre también con dietas ricas en fósforo. Las dietas bajas en fósforo aumentan de forma significativa la reabsorción de Pi mediante reclutamiento de transportadores en zonas distales al túbulo contorneado proximal (verde), lo que puede reducir la excreción de fósforo hasta el 5-10%.

- **Rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH):** la reabsorción es paracelular, también en paralelo con la reabsorción de Na^+ . Además, el potencial transepitelial positivo de la luz favorece la reabsorción paracelular de cationes divalentes en este segmento (~20% de reabsorción). Puesto que el Ca^{2+} sigue a la reabsorción de sodio, los cambios de la reabsorción de sodio (como los inducidos por los diuréticos del asa) reducen también la reabsorción de Ca^{2+} .
- **Túbulo distal:** aunque este segmento es responsable de sólo ~8-9% de la reabsorción de Ca^{2+} , en él tiene lugar el control hormonal. El transporte es transcelular y está facilitado por el alto gradiente electroquímico desde el

túbulo hasta la célula. Una vez en la célula, el transporte al intersticio se hace por medio de la acción de la ATPase Ca^{2+} y de intercambiadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ en la membrana basolateral (v. fig. 17-5A). Los transportadores del túbulo distal se encuentran bajo control hormonal por la hormona paratiroidea (PTH).

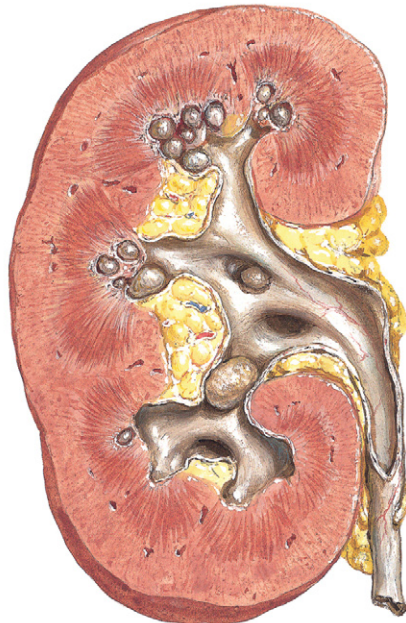
El control renal del Ca^{2+} está regulado por los efectos de la PTH sobre los transportadores de calcio. El Ca^{2+} plasmático bajo estimula directamente la liberación de PTH por las glándulas paratiroides (v. cap. 30). La PTH activa los canales de calcio luminales y estimula los transportadores de Ca^{2+} basolaterales en el túbulo distal.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Cálculos renales (litiasis renal)

Los cálculos renales son agregados sólidos de minerales que se forman en el riñón (nefrolitiasis) o en los uréteres (urolitiasis). El tamaño de los cálculos es variable y los cálculos muy pequeños se eliminan a través de los uréteres y la uretra sin problemas. Sin embargo, si los cálculos son suficientemente grandes (2-3 mm), pueden bloquear el uréter y causar dolor intenso y vómitos. Los

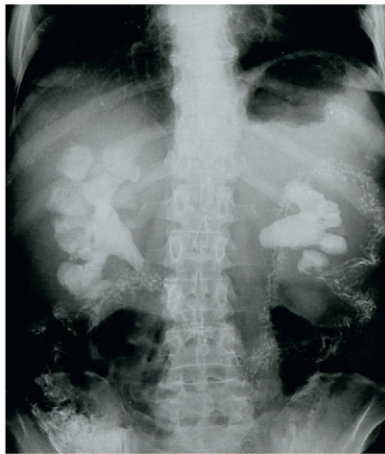
cálculos más comunes son los de oxalato cálcico, y es la presencia de oxalato (no la de calcio) la que impulsa la precipitación del mineral. El tratamiento depende del tamaño del cálculo y de la duración del bloqueo. En los casos normales, a no ser que los síntomas sean intensos, los cálculos pequeños se dejan salir; sin embargo, el bloqueo prolongado (más de 30 días) puede conducir a insuficiencia renal. Se puede practicar una intervención mediante la colocación de una endoprótesis y láser o ultrasonidos.



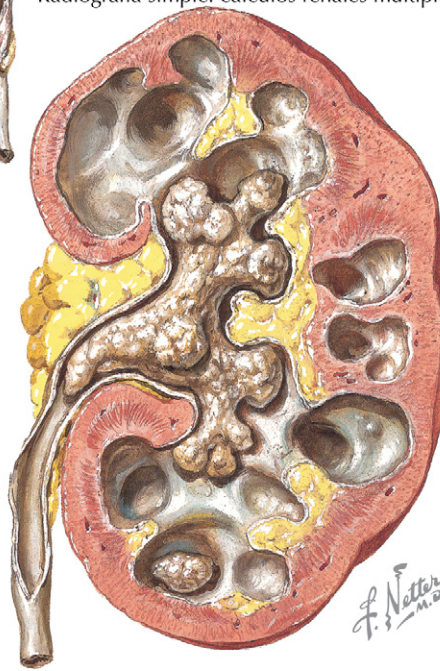
Cálculos pequeños múltiples



Radiografía simple: cálculos renales múltiples



Cálculos en asta de ciervo bilaterales



Cálculo en asta de ciervo más cálculos pequeños

Cálculos renales

Regulación del fosfato

Los fosfatos son necesarios para la formación de matriz ósea, así como para los mecanismos de alta energía intracelulares (p. ej., formación y utilización del ATP). La mayor parte del fosfato plasmático (P_i) (más del 90%) se encuentra disponible para filtración, y la reabsorción y excreción del P_i depende en gran

medida de la dieta y la edad. Como en el caso de la glucosa, el P_i tiene un T_m que puede ser saturado. En condiciones de dieta normal, los transportadores sólo están presentes en los túbulos proximales y ~75% del fosfato filtrado es reabsorbido por los cotransportadores Na^+-P_i luminales (v. fig. 17-5B). El 25% restante de la carga de P_i se excreta; parte del P_i se puede usar para tamponar el H^+ , formando ácidos titulables (v. cap. 20).

En los niños durante el crecimiento y con dietas bajas en Pi, hay también cotransportes Na^+ -Pi en los túbulos rectos proximales y en los túbulos distales que facilitan la reabsorción de hasta el 90% del Pi filtrado.

La reabsorción renal de Pi está controlada fundamentalmente por la dieta y la hormona paratiroidea (PTH), que regulan el número de cotransportadores Na^+ -Pi en las membranas lumenales:

- **Dieta:** la dieta rica en Pi causa reducción del número de cotransportes Na^+ -Pi en la membrana luminal, con el correspondiente aumento de la excreción de Pi. Por el contrario, una dieta pobre en Pi aumenta los transportadores del borde en cepillo del túbulo proximal, así como en sitios distales al túbulo proximal. Eso permitirá la captación ávida de Pi y reducirá su excreción urinaria.

- **PTH:** la PTH es segregada por las glándulas paratiroides en respuesta a altas concentraciones plasmáticas de Pi o bajas concentraciones plasmáticas de calcio. La hormona disminuye los cotransportes Na^+ -Pi lumenales, con lo que reduce la reabsorción y aumenta la excreción urinaria de Pi.

La regulación del Ca^{2+} y la del fósforo en plasma están relacionadas debido a la resorción y el depósito constante en el hueso. En respuesta al Ca^{2+} plasmático bajo, la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, y la PTH induce resorción ósea; ambas acciones aumentan el Ca^{2+} y el fósforo en el LEC. En los riñones, la PTH aumenta la reabsorción de calcio, pero compensa el fósforo adicional en el LEC mediante la disminución de los transportadores de fósforo y el aumento de la excreción urinaria de fósforo. Así, mediante ese mecanismo los riñones regulan las concentraciones extracelulares de Ca^{2+} y fósforo.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Hiponatremia

La **hiponatremia** se define como un estado de sodio plasmático bajo (menos de 135 mEq/l). Se puede deber a varios mecanismos que originan concentraciones bajas de sodio y osmolaridad plasmática reducida. Durante la hiponatremia el líquido entra en las células, lo que tiende a restablecer la osmolaridad normal del LEC, pero causa tumefacción celular. Esa tumefacción puede tener efectos importantes, sobre todo en los tejidos encefálicos que están encerrados dentro de un espacio limitado por hueso y que son incapaces de tolerar la hinchazón:

- El paso rápido de líquido a las células puede ser un problema grave, dado que la tumefacción cerebral aguda puede conducir a desorientación, convulsiones, coma y muerte. En esos casos es necesario reducir el LEC para extraer líquido de las células. Se emplean la restricción de agua y/o los antagonistas de la ADH (V1) para aumentar la excreción urinaria de agua libre.
- Si la hiponatremia se instaura a lo largo del tiempo (p. ej., en la enfermedad de Addison), los tejidos encefálicos compensan las desviaciones del líquido mediante disminución del contenido intracelular de osmolitos (solutos orgánicos como el inositol y la glutamina). Esto reduce la fuerza osmótica que arrastraría líquido hacia las células y permite que éstas mantengan su volumen normal. Por esta causa, el tratamiento de la hiponatremia debe incluir restauración lenta del equilibrio de sal y líquido hasta concentraciones normales. De lo contrario, las células encefálicas se encogerán, con inducción de un desequilibrio intracelular agudo y potencialmente grave. La corrección gradual de este tipo de hiponatremia permitirá que los osmolitos aumenten en las células encefálicas.

La **hiponatremia relacionada con el ejercicio (HRE)** puede ser el resultado de las pérdidas de líquido y electrolitos a través de la sudoración durante el ejercicio prolongado (maratón, triatlón). Aunque la mayoría de las personas no sufren una caída importante de la concentración de Na^+ en LEC, los casos graves de HRE se pueden deber a una combinación de lo siguiente:

- Un desequilibrio inicial de líquido y electrolitos debido a sobrehidratación durante el ejercicio.

- **Síndrome agudo de secreción inapropiada de ADH (SIADH)**, que puede ocurrir a causa de grandes pérdidas de líquido. Tanto el aumento de la osmolaridad como las pérdidas de líquido pueden estimular la ADH, pero el sistema es más sensible a los cambios en la osmolaridad del LEC que a los cambios del volumen de líquido. Sin embargo, si la pérdida de volumen continúa e intensifica, cuando el atleta deshidratado bebe demasiado líquido hipotónico, el aumento de ADH origina una reabsorción excesiva de agua libre por los túbulos colectores, con disminución rápida de la concentración de sodio en el LEC. En ese escenario, se impone la necesidad de compensar el volumen de las concentraciones de sodio, continúa la secreción de ADH y el Na^+ plasmático puede caer hasta niveles graves (inferiores a 125 mEq/l).

Los síntomas precoces incluyen meteorismo, náuseas, vómitos y cefalea, y pueden progresar hasta la desorientación, las convulsiones y la muerte si no se tratan de forma inmediata. La hiponatremia se puede prevenir mediante restricción de la ingesta de agua (beber sólo para calmar la sed). Aunque la sobrehidratación durante el ejercicio es una causa directa de hiponatremia, los factores de riesgo para desarrollo de HRE son peso corporal bajo, sexo femenino e inexperiencia en las carreras de larga distancia. Para tratar la hiponatremia grave se emplean antagonistas del receptor V2 de la ADH.

La hiponatremia aguda **posquirúrgica** ocurre con frecuencia en pacientes ancianos. El estrés de la cirugía puede causar un síndrome agudo de SIADH, con aumento rápido de la reabsorción de agua libre y reducción de la concentración de Na^+ en el LEC. Como ya se ha dicho, el tratamiento debe comenzar de forma inmediata, con restricción de agua (para evitar la mayor retención de líquido) y un antagonista V2. La corrección de la hiponatremia restaura la función normal.

La **seudohiponatremia** ocurre cuando tiene lugar una medida incorrectamente baja del sodio en plasma debida a condiciones que cursan con concentraciones elevadas de lípidos o proteínas (p. ej., hiperlipidemia, hiperproteinemia) en sangre. En ese caso, disminuye el líquido plasmático total y aunque la cantidad de sodio es normal, la medida clínica puede ser falsamente baja. Así, en realidad no existe hiponatremia y el tratamiento se centra en reducir los lípidos y/o las proteínas.

CAPÍTULO 18

Mecanismos de concentración y dilución de la orina

ASA DE HENLE Y CÉLULAS DE LOS TÚBULOS COLECTORES

En último término, la regulación de la osmolaridad y del volumen del plasma es responsabilidad del asa de Henle, los túbulos colectores (TC) y los vasos rectos. Los cambios en la permeabilidad del asa de Henle para los solutos y el agua permiten la concentración y la dilución del líquido tubular, y hacen posible que los riñones sean capaces de regular el agua total y la reabsorción de solutos. La reabsorción se facilita por los vasos rectos que rodean a los túbulos medulares y los túbulos colectores.

Las ramas descendentes y ascendentes de las asas de Henle tienen características de permeabilidad específicas:

- *Las ramas descendentes de las asas de Henle son segmentos concentradores:* permeables para el agua e impermeables para la reabsorción de solutos (la urea puede secretarse en el túbulo, lo que concentra aún más el líquido tubular).
- *Las ramas ascendentes gruesas de las asas de Henle son segmentos diluyentes:* impermeables para el agua, pero los transportadores $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ reabsorben electrolitos, con lo que diluyen en líquido tubular.

Con esos mecanismos en funcionamiento, el líquido tubular que entra en el túbulo distal tiene una osmolaridad $\sim 100 \text{ mosm/l}$; el ajuste fino de la concentración de la orina tiene lugar en los túbulos colectores. En las células del túbulo existen canales de agua sensibles a la **hormona antidiurética (ADH)** que permiten la reabsorción de agua sin solutos y la concentración del líquido tubular hipoosmótico. Sin embargo, esa concentración sólo se puede conseguir si existe un gradiente osmótico entre la luz tubular y el espacio intersticial.

MECANISMO DE CONCENTRACIÓN DE LA ORINA

Intersticio medular

La capacidad para reabsorber agua libre de solutos en la rama descendente del asa de Henle y en los túbulos colectores es posible gracias al gradiente de concentración osmolar dentro

del líquido intersticial medular y a la presencia de canales específicos para el agua en las células del túbulo colector. El agua sólo puede moverse cuando existe un gradiente osmótico; los factores que contribuyen al movimiento del agua se indican con números rojos en la **figura 18-1**. Con ese gradiente intersticial la osmolaridad es $\sim 300 \text{ mosm/l}$ en el límite corticomedular y aumenta hasta $\sim 1.200 \text{ mosm/l}$ en la parte más profunda de la médula. Gracias a este gradiente, si existen canales de agua ésta difunde con facilidad desde los túbulos hacia el intersticio (que tiene una concentración osmolar más alta) y después a la red de vasos rectos.

Multiplicador de contracorriente medular

El gradiente osmolar intersticial desde la corteza hasta la médula interna es creado y mantenido por los esfuerzos coordinados de las ramas ascendentes y descendentes de las asas de Henle y su permeabilidad selectiva para los solutos. Los factores más importantes que contribuyen al establecimiento y la conservación del gradiente son los transportadores $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la *rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH)*, la absorción de agua en la rama descendente del asa de Henle, el flujo constante de líquido tubular a través de las asas y el reciclado de la urea (reabsorción desde los túbulos colectores y difusión desde el intersticio medular hacia la rama fina del asa de Henle). La creación del gradiente comienza del modo siguiente:

- Los transportadores $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la RAGH transportan solutos en el intersticio, con lo que aumenta la osmolaridad del líquido intersticial y disminuyen la osmolaridad del líquido tubular.
- El aumento de la osmolaridad intersticial favorece la reabsorción de agua libre desde la rama descendente del asa de Henle, lo que eleva la osmolaridad del líquido tubular en la rama descendente (rama concentradora).
- Conforme el líquido tubular fluye desde la rama descendente, el líquido tubular más concentrado fluye en la RAGH y los solutos son transportados al intersticio a través de transportadores $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, con lo que aumenta todavía más la osmolaridad del líquido intersticial. La osmolaridad intersticial más alta facilita la reabsorción de más agua libre desde la rama descen-

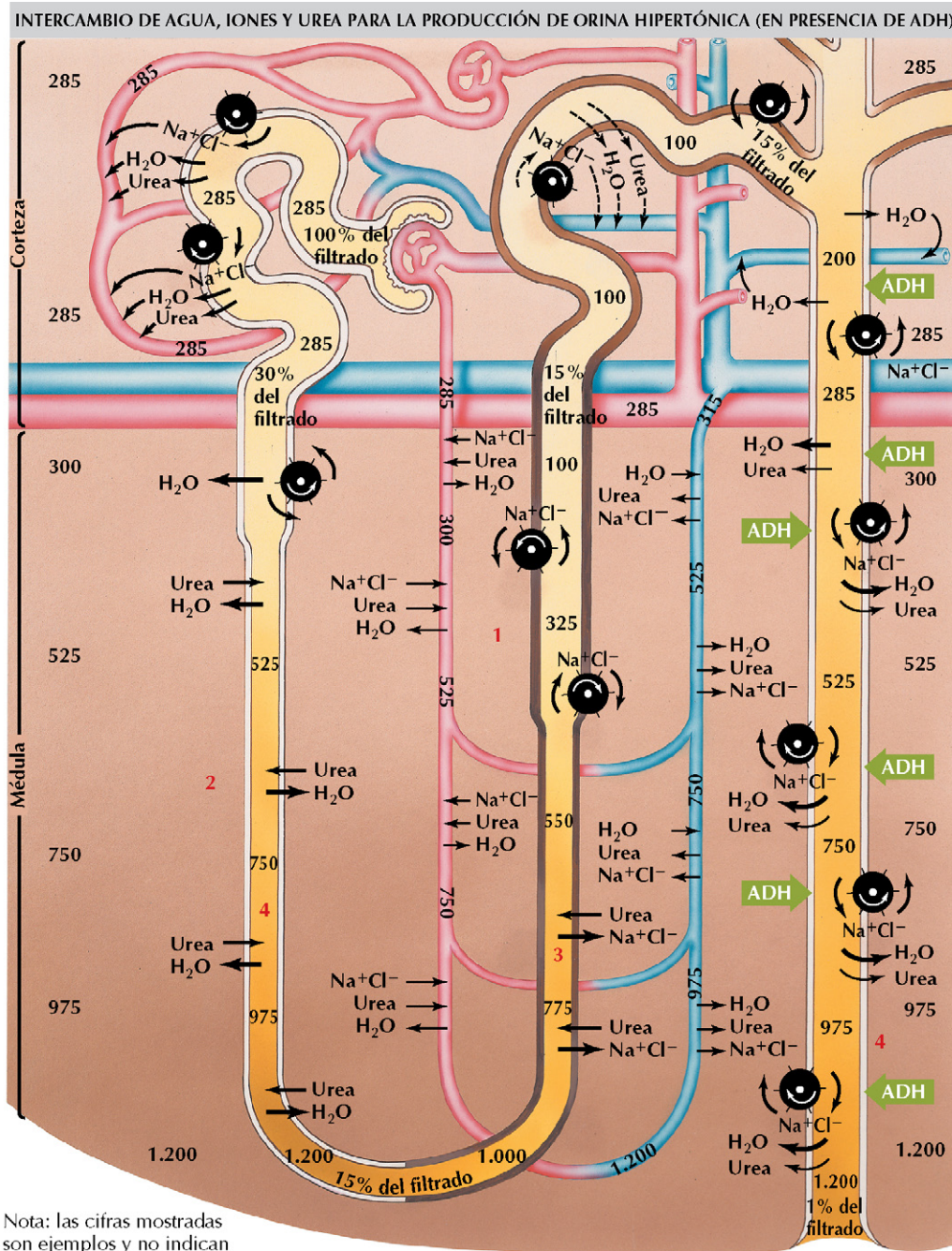


Figura 18-1 Gradientes de concentración medular en el túbulo e intersticio. El gradiente de concentración se establece por (1) transporte de solutos, pero no de agua, fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH) por medio de los transportadores $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (rama dilutora); (2) reabsorción de agua libre desde la rama descendente del asa de Henle, que aumenta la osmolaridad del líquido tubular en la rama descendente (rama concentradora); (3) según fluye más líquido tubular desde la rama descendente hacia la RAGH, el líquido tubular más concentrado permite mayor transporte de solutos hacia el intersticio, y (4) el reciclado de la urea contribuye al gradiente, puesto que la urea permanece en el líquido tubular del asa de Henle y contribuye a la osmolaridad del líquido tubular mientras que el agua se reabsorbe desde la rama descendente y, en presencia de ADH, aumenta la reabsorción de agua y de urea en los túbulos colectores (TC) medulares; la urea es reciclada hacia la médula interna.

dente, con lo que se concentra el líquido tubular. Ese ciclo (movimiento de líquido tubular concentrado en la RAGH, transporte de solutos por los transportadores $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en el intersticio y movimiento del agua hacia fuera de la rama descendente del asa de Henle) se repite hasta establecer el gradiente intersticial completo (concepto de «multiplicador a contracorriente»). La concentración osmolar del intersticio en la profundidad de la médula depende de la longitud de las asas de Henle (cuanto más largas sean las asas, mayor será la capacidad de concentración). En los humanos, la concentración intersticial más alta (en la profundidad de la médula interna) es ~ 1.200 mosm/l. Eso permite que el líquido tubular alcance una concentración de ~ 1.200 mosm/l en lo más profundo del asa de Henle (v. fig. 18-1).

- Por último, el *reciclado de la urea* contribuye al desarrollo y mantenimiento del gradiente osmolar intersticial, puesto que:
 - La urea permanece en el líquido tubular mientras el agua es reabsorbida en la rama descendente, lo que contribuye a la osmolaridad del líquido tubular.
 - La ADH aumenta la reabsorción de agua y urea en los túbulos colectores (TC) medulares, pero no en los corticales; la urea se recicla en la médula interna, con lo que contribuye al gradiente de concentración intersticial.



La capacidad para concentrar la orina difiere entre las especies. Los animales que viven en regiones desérticas (ratones del desierto, camellos) tienen asas de Henle excepcionalmente largas y pueden concentrar la orina hasta más de 2.000 mosm/l, lo que permite una gran retención de líquidos. El intersticio medular de esos animales parece contener sustancias osmóticas adicionales ($\sim 20\%$ de «osmólitos» extras, como sorbitol y mioinositol) para contribuir a obtener ese efecto.

Concentración de la orina

Como se comentó en el capítulo 1, para mantener la osmolaridad plasmática (y por tanto la celular) es necesario controlar el volumen de líquido. Un aumento pequeño de la osmolaridad plasmática ($\sim 1\%$) o una disminución significativa (mayor del 10%) del volumen plasmático (debida, por ejemplo, a hemorragia o deshidratación intensa) causarían liberación de hormona antidiurética (ADH, llamada también vasopresina) por la hipófisis posterior. Esa hormona se une a receptores V2 en las células principales de los túbulos colectores renales (fig. 18-2). La ADH aumenta los canales de agua luminales o **acuaporinas** (en las células principales, AQP-2) que permiten la reabsorción sólo de agua, con lo que concentran de forma eficaz los solutos en el líquido tubular, que a partir de ese punto se considera orina.

El mecanismo de concentración de la orina depende de la concentración plasmática de ADH y de la concentración osmolar del líquido intersticial que rodea a los túbulos colectores. La ADH plasmática está estrechamente regulada, y los canales de agua se insertan continuamente y se eliminan de las membranas luminales de las células de los TC, para mantener el equilibrio de líquido extracelular a través de la retención y la excreción reguladas de agua en orina. La capacidad de la ADH para favorecer con eficacia la reabsorción de agua depende del gradiente de concentración medular. El reciclado de urea dependiente de la ADH interpreta un papel importante en la capacidad para concentrar la orina, puesto que la urea adicional añadida al intersticio cuando la ADH está elevada contribuye a mantener el gradiente intersticial para la reabsorción de agua. Por tanto, deshidratación \rightarrow osmolaridad plasmática más alta \rightarrow niveles de ADH más altos \rightarrow aumento de las AQP y reabsorción de agua \rightarrow orina más concentrada. En condiciones extremas, la orina se puede concentrar hasta un máximo de 1.200 mosm/l, con una mínima pérdida de agua en la orina.

DILUCIÓN DE LA ORINA

Cuando existe exceso de líquido extracelular disminuye la osmolaridad plasmática y se inhibe la liberación de ADH por la hipófisis. Esto afecta a la reabsorción de agua en la rama descendente del asa de Henle y en los TC. Si se absorbe menos agua del líquido tubular en la rama descendente, el líquido tubular no puede concentrarse a un nivel alto y, por tanto, aumenta el flujo de líquido tubular hasta la RAGH, lo que reduce la cantidad de solutos que pueden transportarse al intersticio. Esta reducción altera eficazmente el gradiente intersticial, como se ilustra en la figura 18-3. La disminución de la ADH conduce a menos canales de agua en los TC, menos reabsorción de agua y urea en la médula y la diuresis consiguiente (producción aumentada de orina hipotónica). Una vez excretado el exceso de líquido aumentará la osmolaridad plasmática, se estimulará la secreción de ADH y el gradiente de concentración intersticial se restablecerá al cabo de varias horas.



La micción es el proceso de vaciamiento de la vejiga. Se encuentra bajo control voluntario, ya que el esfínter externo de la vejiga es músculo esquelético. Sin embargo, el reflejo de la micción se encuentra bajo control tanto simpático como parasimpático. Mientras se llena la vejiga, los nervios simpáticos relajan el músculo liso de la pared de la vejiga que se adapta a la cantidad de orina, y contraen el músculo liso del esfínter uretral interno. Cuando la vejiga se llena, los mecanorreceptores inician un arco reflejo espinal que estimula la contracción parasimpática de la vejiga (músculo detrusor) y la relajación de los esfínteres internos. El esfínter uretral externo es un músculo esquelético y se relaja voluntariamente para permitir la micción.

REGULACIÓN DEL VOLUMEN Y LA CONCENTRACIÓN DE ORINA POR LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

La ADH se produce en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y desciende a lo largo de fibras nerviosas hasta la neurohipófisis, donde se almacena para su posterior liberación

La osmolaridad y el volumen de sangre se modifican con la ingesta de líquidos (oral o parenteral); el agua y los electrolitos se intercambian con los tejidos de forma normal o patológica (edema); pérdida a través del intestino (vómitos, diarrea); pérdida hacia cavidades corporales (ascitis, derrames), o pérdidas externas (hemorragia, sudoración)

La liberación de ADH aumenta por la alta osmolaridad sanguínea que afecta a los osmorreceptores hipotalámicos y por el volumen sanguíneo bajo que afecta a los receptores de volumen torácicos y carotídeos; la osmolaridad baja y el volumen sanguíneo alto inhiben la liberación de ADH

En presencia de ADH disminuye el flujo de sangre a la médula renal, con lo que aumenta la hipertonía del intersticio medular al minimizar la pérdida de solutos a través del torrente sanguíneo

La ADH aumenta la permeabilidad de las paredes de los túbulos colectores para el agua, y por tanto permite el equilibrio osmolar y la absorción de agua hacia el intersticio hipertónico; se excreta un volumen pequeño de orina muy concentrada

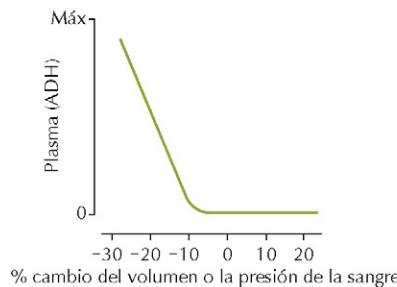
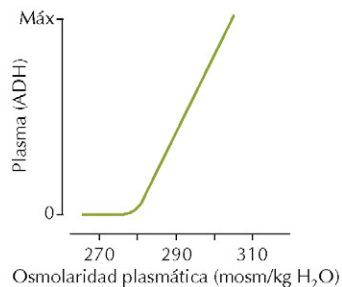


Figura 18-2 Respuesta renal a la secreción de ADH. El esquema ilustra la liberación y la acción de la hormona antidiurética (ADH). En respuesta a la deshidratación, la hipófisis posterior segrega la ADH hacia la circulación. Actúa sobre los riñones para aumentar los canales de agua en los túbulos colectores, lo que permite la absorción de agua sin solutos, y también aumenta la reabsorción de urea en los túbulos colectores medulares. Se añade más urea al intersticio de la médula interna que contribuye a la concentración osmolar intersticial alta.

ACLARAMIENTO DE AGUA LIBRE

El aumento de la producción de orina como respuesta a la expansión del volumen plasmático conlleva excreción tanto de sodio (natriuresis) como de agua (diuresis). La capacidad de excretar orina hipotónica es tan importante para la homeos-

tasis de los líquidos como la capacidad para excretar orina concentrada, y la alteración de ese mecanismo puede poner en peligro la vida del individuo (v. hiponatremia inducida por el ejercicio). El concepto de aclaramiento de agua libre es útil para cuantificar la excreción de agua durante la diuresis; se define como la excreción de agua por encima de la requerida

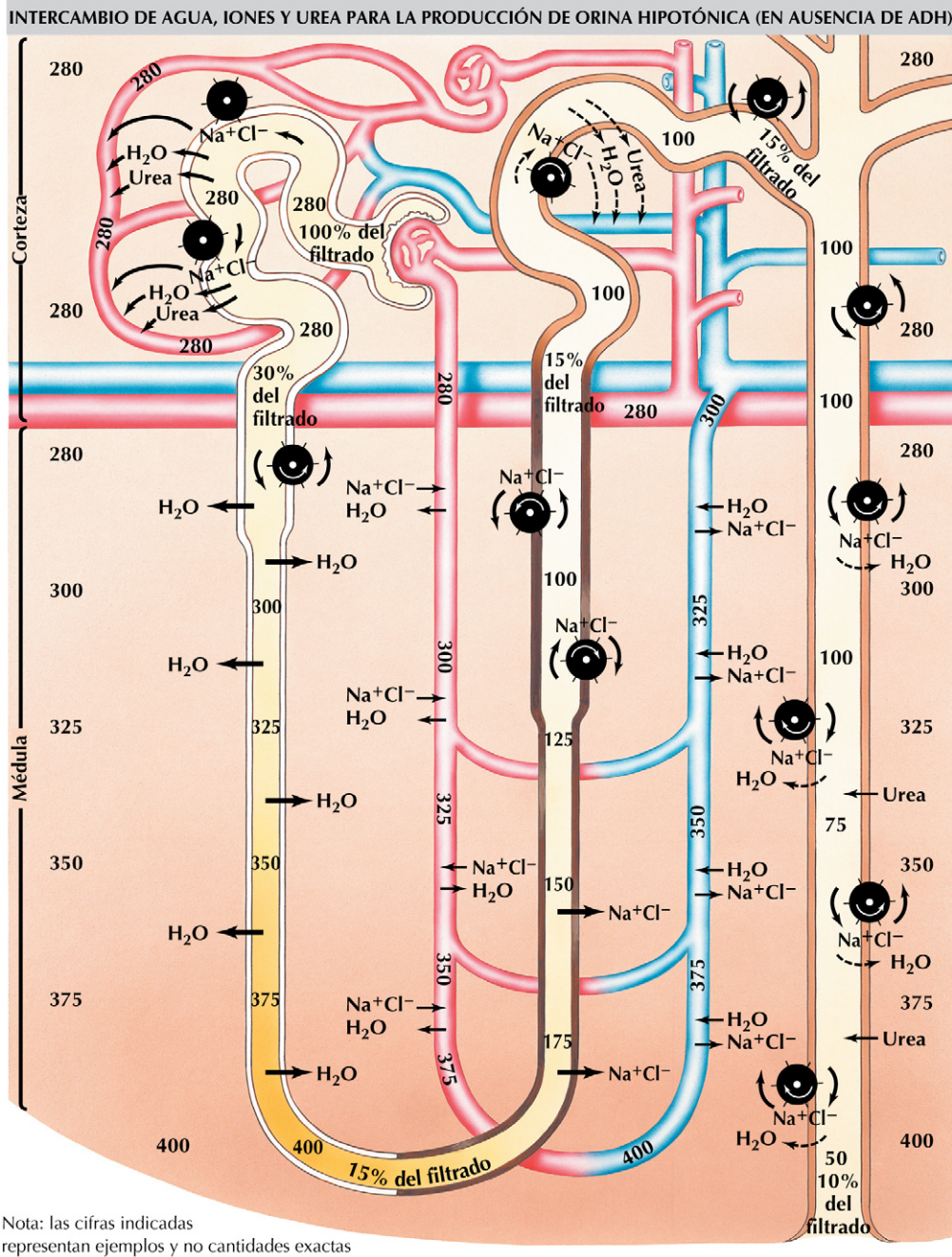


Figura 18-3 Dilución de la orina. El exceso de líquido extracelular (LEC) disminuye la secreción de hormona antidiurética (ADH) y reduce los canales de agua en los túbulos colectores. La alteración del gradiente de concentración intersticial y la falta de canales de agua producen diuresis.

para la excreción isoosmótica de los solutos presentes en la orina. El aclaramiento de agua libre se determina mediante diferencia entre el aclaramiento osmolar de la velocidad de flujo urinario.

$$C_{H_2O} = \dot{V} - (U_{osm}/P_{osm}) \times \dot{V}$$

Así, con orina diluida (es decir, U/P inferior a 1), el C_{H_2O} es un número positivo, lo que implica excreción de agua. Por el contrario, si la orina está concentrada (es decir, U/P superior a 1), el C_{H_2O} es negativo, lo que implica retención de agua. Si la osmolaridad urinaria es igual a la plasmática, C_{H_2O} es igual a cero.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Pielonefritis crónica**

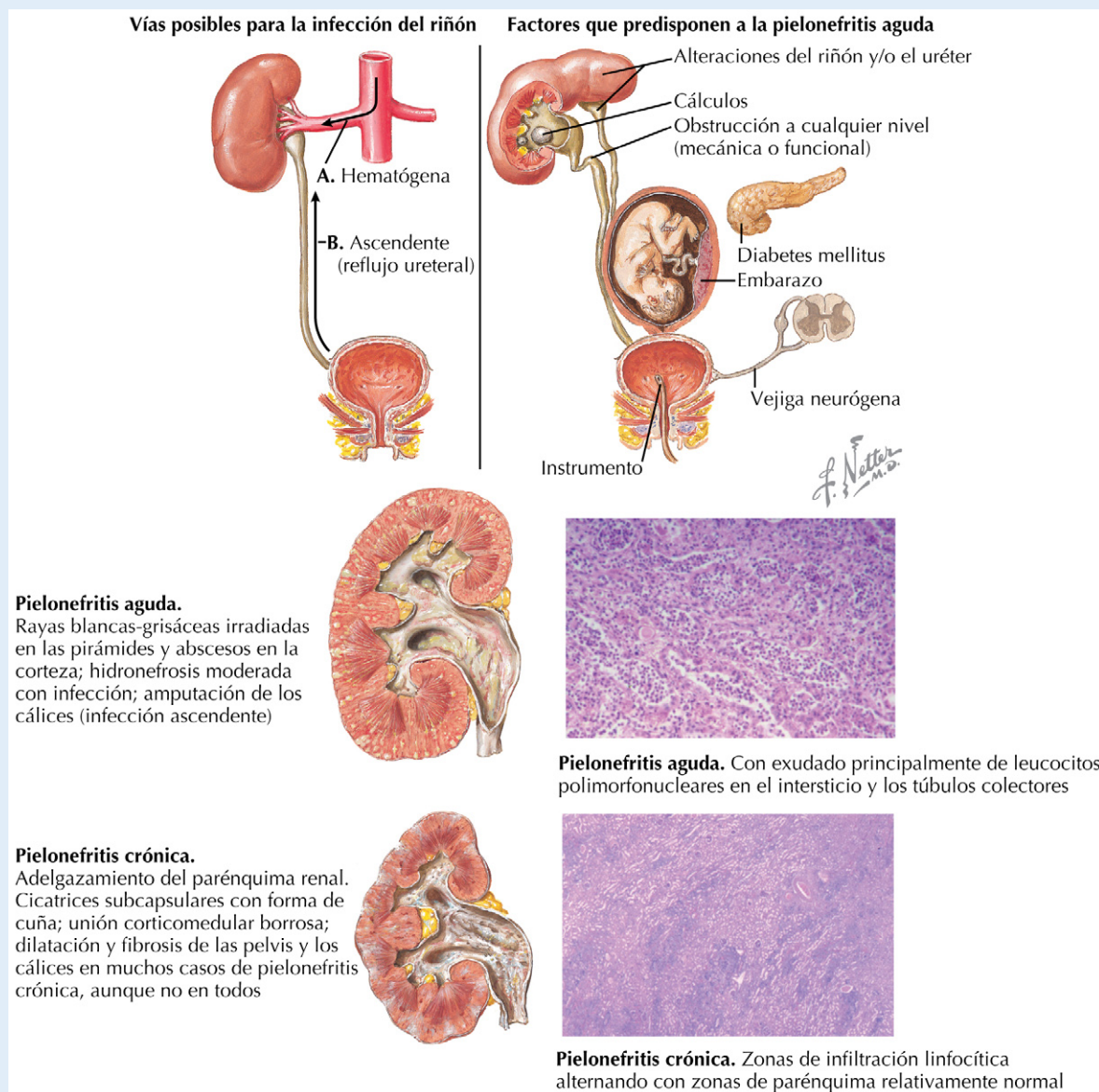
La **pielonefritis** es la inflamación de la pelvis renal causada por infección bacteriana. Aunque las infecciones renales agudas suelen estar originadas por infecciones del tracto urinario (ITU), pueden ser recurrentes y causar mayor daño del riñón con cada recidiva. Las ITU se deben normalmente a contaminación por microorganismos intestinales, aunque en el caso de infecciones recurrentes que alcanzan al riñón se debe considerar la posibilidad de causas subyacentes como cálculos renales u otras alteraciones anatómicas. El aumento del riesgo de pielonefritis guarda relación con la diabetes, el embarazo, el agrandamiento de la próstata, la inmunidad reducida, la conducta sexual y uso de espermicidas.

Las complicaciones provocadas por la **pielonefritis crónica** guardan relación con el área infectada. El tapizado de músculo liso de la pelvis renal muestra actividad peristáltica que ayuda a dirigir la orina recién recogida hacia los uréteres para que pase a la vejiga

urinaria. La infección causa abscesos y necrosis del tejido pélvico, lo que puede conducir a fibrosis y cicatrización.

Cuando las infecciones repetidas dañan cada vez más la médula (túbulos y parénquima), se afecta la capacidad para mantener el gradiente de concentración intersticial. Puesto que la alta osmolaridad intersticial proporciona el gradiente que hace posible la reabsorción de agua libre dependiente de la ADH y la concentración de orina, la pérdida del gradiente profundo restringe la capacidad para excretar orina concentrada y por tanto puede causar poliuria a pesar de la restricción de agua en la dieta. La pérdida de túbulos también reduce la tasa de filtración glomerular (TFG) y por tanto disminuye el conjunto de la función renal.

La pielonefritis se trata con antibióticos a lo largo de un período de varias semanas. Se recomienda aumentar la ingesta de líquidos para arrastrar las posibles bacterias del tracto urinario inferior gracias al aumento de la producción de orina.

**Pielonefritis crónica y aguda**

CAPÍTULO 19

Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular

REGULACIÓN RENAL DE LA REABSORCIÓN DE SODIO Y DE AGUA

El control renal del sodio está estrechamente regulado como parte del importante proceso de la homeostasis del líquido extracelular (LEC). Un número de factores renales intrínsecos pueden alterar la reabsorción de sodio (y por tanto de líquido) en respuesta a los cambios de estado del volumen sistémico:

- **Velocidad de filtración glomerular (VFG):** el aumento de la VFG elevará la carga de sodio filtrada, y debido a que el porcentaje de sodio reabsorbido en el túbulo proximal no cambia, sube la cantidad absoluta de sodio que entra en el asa de Henle. Si se asume que la reabsorción fraccionada de sodio en los segmentos distales no varía, se excretará más sodio. Por el contrario, si disminuye la VFG, bajará la cantidad absoluta de sodio que llega al asa de Henle, así como la excreción de sodio (si no cambia la reabsorción fraccionada en los segmentos posteriores).
- **Velocidad de flujo del líquido tubular:** aunque la velocidad de flujo del líquido tubular puede cambiar, dentro del riñón existen mecanismos compensadores para mantenerla en límites normales. Esa compensación es necesaria debido a que las velocidades de flujo bajas conducen a disminución del suministro de sodio al asa de Henle, gradiente osmolar bajo en el intersticio y poca capacidad para reabsorber agua en el túbulo colector. Por otra parte, las velocidades altas de flujo tubular eliminan el gradiente osmolar en el intersticio medular. Por esa razón los mecanismos de retroalimentación tubuloglomerulares tienen importancia para controlar la velocidad de flujo. Cuando el flujo tubular es rápido, las células de la mácula densa del aparato yuxtaglomerular secretan una sustancia vasoactiva (adenosina o ATP) al líquido intersticial adyacente a la arteriola aferente. La arteriola aferente se contrae, lo que reduce el HP_{GC} y por tanto disminuye la presión de filtración, con el descenso consiguiente de la VFG y el flujo tubular.
- Los **barorreceptores** localizados en las paredes de las arteriolas aferentes responden a los cambios de la presión arterial. Cuando son estirados, estimulan las células yuxtaglomerulares y liberan renina (se trata de un meca-

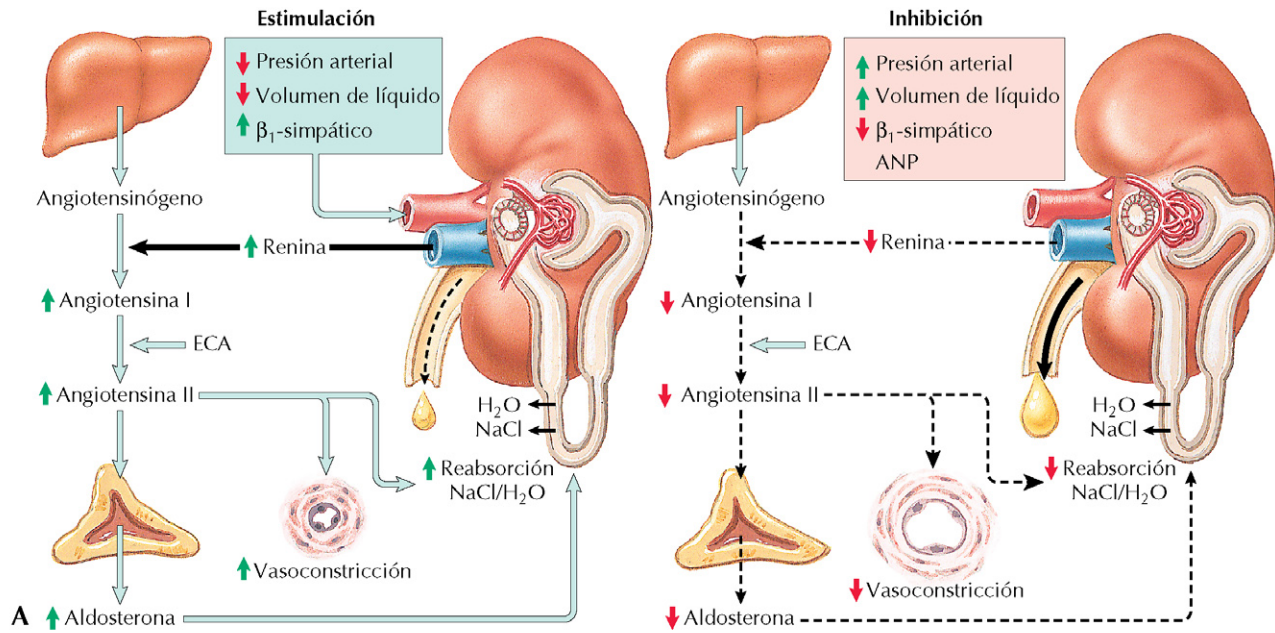
nismo intrínseco en el que no interviene el centro vasomotor del SNC).

- **Flujo sanguíneo medular:** si aumenta el flujo sanguíneo de los vasos rectos, disminuye el gradiente de concentración del intersticio medular, lo que origina un descenso de la reabsorción de solutos ($Na^+ - K^+ - 2Cl^-$) en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH) y una disminución de la reabsorción de agua en la rama descendente fina del asa de Henle (RDFH). La reducción de la reabsorción de sodio en el asa de Henle aumenta el flujo de sodio y de líquido a los túbulos distales y los conductos colectores (TC). Puesto que el gradiente de concentración disminuye, la orina no se concentrará con eficacia y se producirán natriuresis y diuresis.

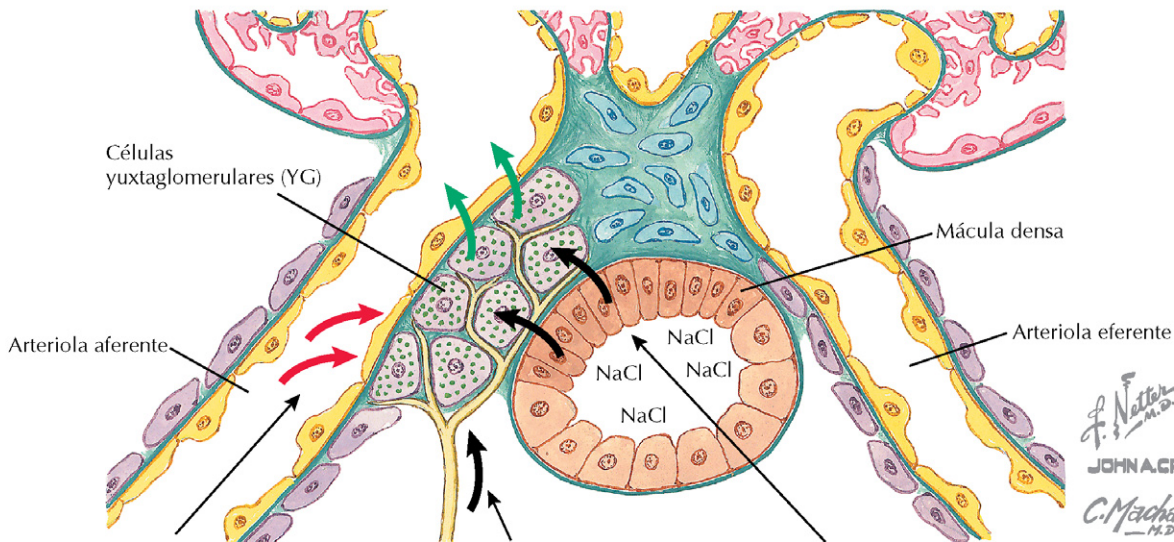
CONTROL NEUROENDOCRINO DE LA REABSORCIÓN RENAL DE SODIO

Los riñones responden constantemente a los cambios de la presión arterial y del estado de volumen de LEC, y esa regulación se obtiene por el control intrínseco descrito antes, así como por varios mecanismos importantes nerviosos y hormonales:

- La **inervación simpática** aumenta la reabsorción de sodio a través de varios mecanismos. Estas neuronas inervan las arteriolas aferentes y eferentes (sobre receptores α -adrenérgicos). Las arteriolas se contraen durante la estimulación simpática, con lo que disminuyen la VFG y, por tanto, la excreción de sodio. También existe innervación simpática directa del túbulo proximal y el asa de Henle, cuya activación estimula la reabsorción de sodio.
- El **sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)** interpreta un papel importante en la regulación de la retención renal de sodio y de agua, y por tanto en la regulación del volumen de LEC y en la composición de solutos. En respuesta a la concentración baja de sodio tubular y al flujo lento de líquido tubular, las células yuxtaglomerulares producen la enzima proteolítica **renina** y la segregan a las arteriolas aferentes (fig. 19-1). La renina escinde el angiotensinógeno (una proteína plasmática segregada por el hígado) en angiotensina I (A-I), que es convertida en



Mecanismos de liberación de la renina

**Mecanismo barorreceptor:**

El aumento de presión en la arteriola aferente inhibe la liberación de renina por las células YG (flechas rojas); la disminución de la presión favorece la liberación de renina (flechas verdes).

Mecanismo nervioso simpático:

Los nervios β_1 -adrenérgicos estimulan la liberación de renina (flechas verdes).

Mecanismo de la mácula densa:

El aumento de NaCl en la nefrona distal inhibe la liberación de renina (flechas rojas); la disminución de la carga favorece la liberación de renina (flechas verdes).

Figura 19-1 Mecanismo de la secreción de renina y factores que regulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La renina es secretada por las células yuxtaglomerulares en respuesta a la disminución de la concentración de sodio y del flujo en el túbulo distal (B). La cascada de fenómenos iniciada para favorecer la reabsorción de sodio y agua se ilustra en A.

A-II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el pulmón (y en otros tejidos); la A-II estimula la liberación del mineralocorticoide aldosterona por la médula suprarrenal. La A-II tiene un doble efecto en el riñón: estimula directamente la reabsorción de sodio (y por tanto de agua) en el túbulo proximal y ejerce una acción vasoconstrictora sobre las arteriolas aferentes y eferentes, lo que conduce a descenso de la VFG y retención de sodio.

- La **aldosterona** se une a los receptores de mineralocorticoides citoplásmicos en la última parte de los túbulos

distales y en los conductos colectores, y estimula la retención de Na^+ y agua (y la secreción de K^+). La aldosterona aumenta los canales de Na^+ apicales y los antiporters Na^+/H^+ , y eleva la actividad Na^+/K^+ ATPasa basolateral. Este efecto aumenta todavía más la retención de sodio y agua, y limita las pérdidas urinarias.

- El **péptido natriurético auricular (PNA)** se produce principalmente en los miocitos de la aurícula derecha del corazón, y se libera hacia la sangre en respuesta al estiramiento auricular (cuando aumenta el volumen

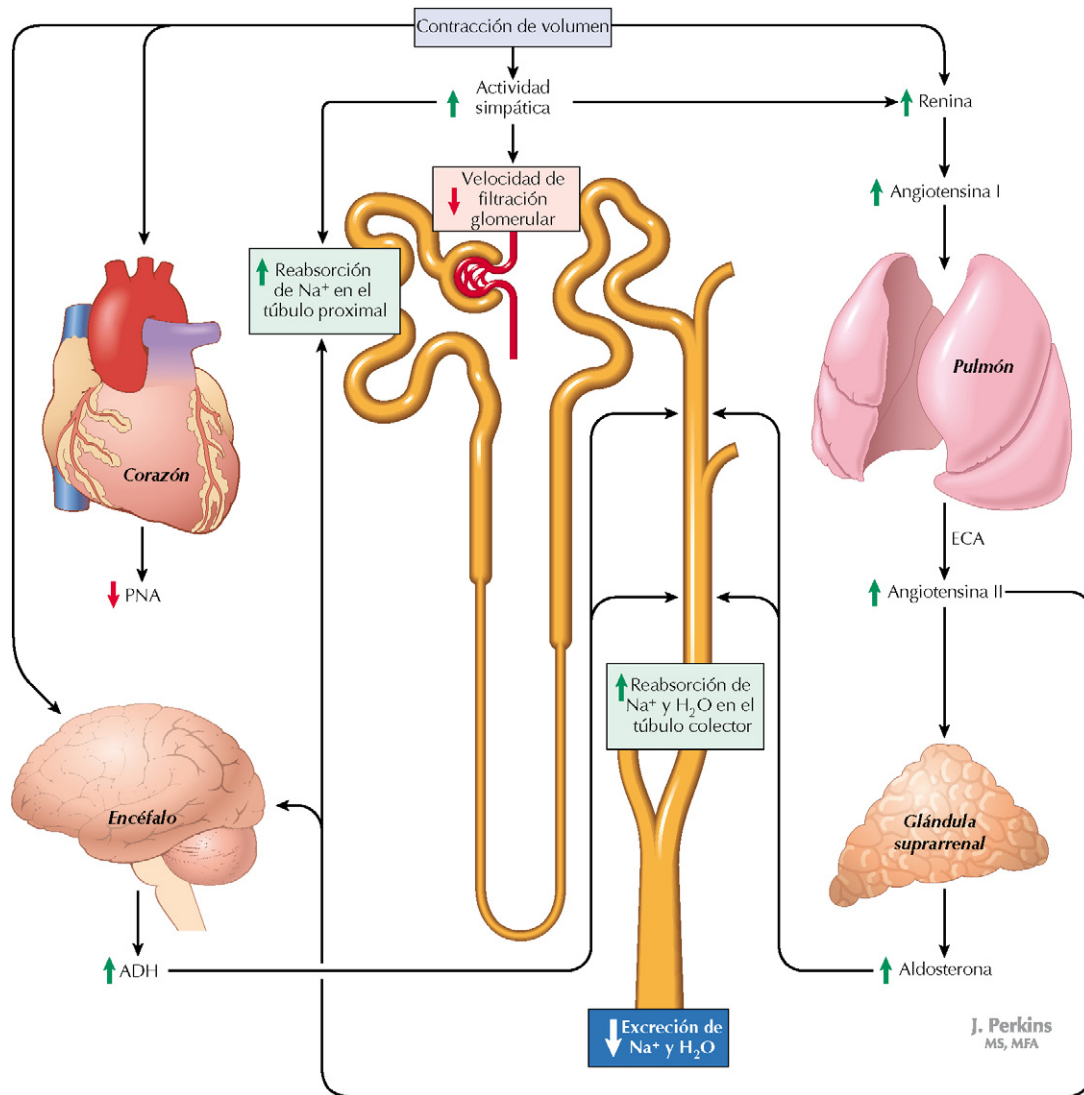


Figura 19-2 Respuesta renal a la contracción de volumen. El sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa en respuesta a la reducción de volumen (deshidratación), con estimulación de la retención de sodio y líquido; se activa la secreción de hormona antidiurética de la hipófisis anterior para aumentar la reabsorción de agua en los conductos colectores renales, y se estimulan los nervios simpáticos para aumentar la reabsorción renal de sodio y disminuir la velocidad de filtración glomerular.

sanguíneo). El PNA se opone a las acciones de la A-II al aumentar la VFG e inhibir la reabsorción de Na⁺ en el túbulo colector. El PNA causa natriuresis y diuresis, con lo que reduce el volumen de LEC.

- La **urodilatina** es un péptido natriurético relacionado con el PNA; lo producen las células tubulares renales y se segrega en los túbulos (no se encuentra en la sangre). El péptido actúa en los túbulos colectores para disminuir la reabsorción de Na⁺, lo que conduce a natriuresis/diuresis.

RESPUESTA RENAL A LOS CAMBIOS DEL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL PLASMA

Como ya se ha indicado, el control del LEC es un proceso continuo, de forma que los cambios de la osmolaridad y el volumen del plasma envían señales a múltiples sistemas nerviosos y hor-

monales para regular la concentración y dilución de orina por los riñones. La integración de estos sistemas se ilustra en la respuesta general al aumento o disminución del volumen de LEC (figs. 19-2 y 19-3). Cuando disminuye el volumen de plasma, se activan los sistemas de conservación de líquido y sodio. Durante la disminución del volumen, los riñones responden a:

- La mayor actividad del sistema nervioso simpático (SNS), que aumenta la resistencia vascular renal y disminuye la VFG; aumenta la reabsorción de sodio (y de agua) en el túbulo proximal.
- La activación del SRAA, que aumenta la A-II y la aldosterona, lo que potencia la reabsorción de sodio (y de agua) en los túbulos proximales y en los TC, respectivamente.
- El aumento de hormona antidiurética (ADH), que incrementa los canales de agua en los TC y por tanto potencia la absorción de agua libre de solutos.

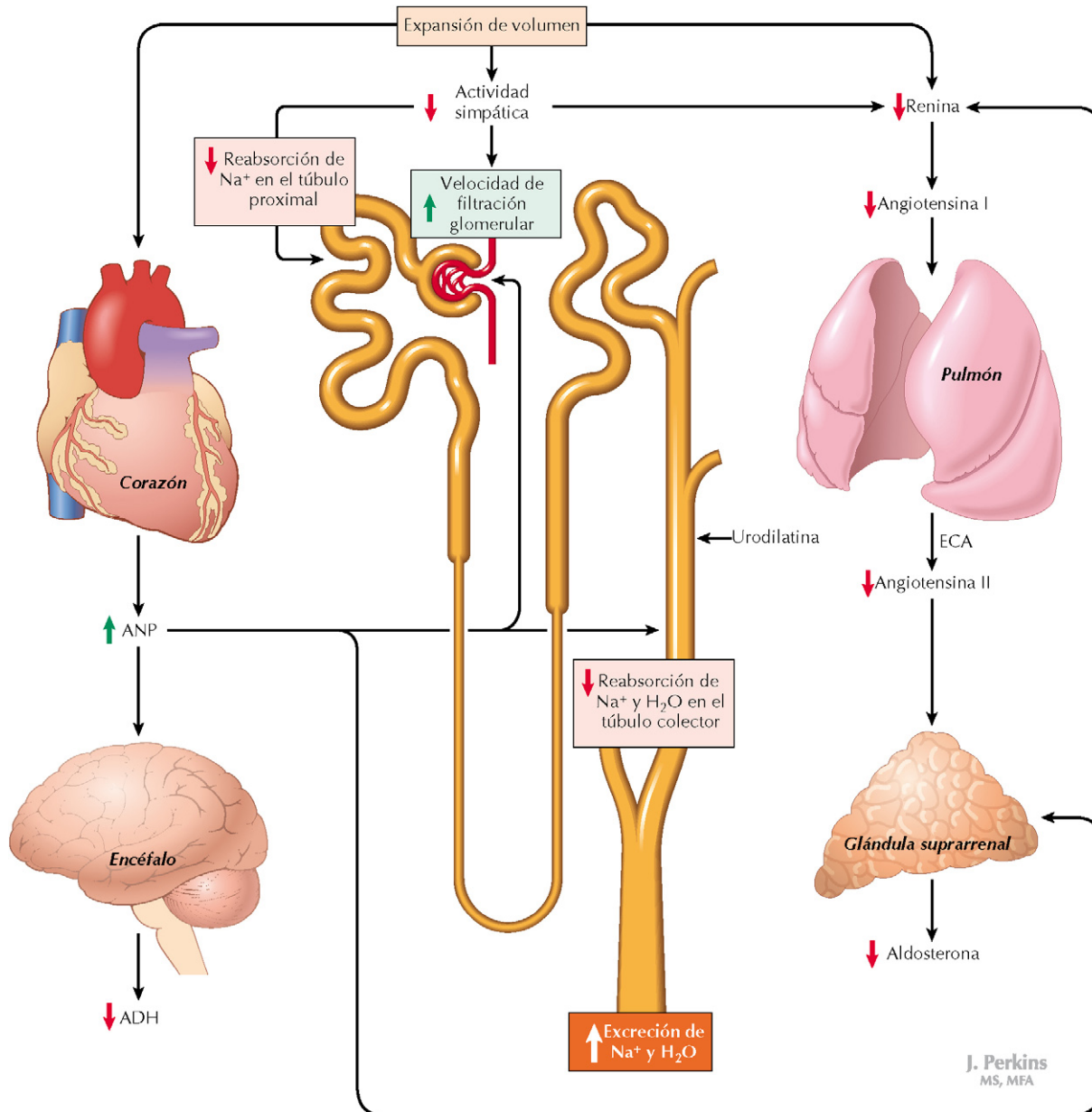


Figura 19-3 Respuesta renal al aumento de volumen. En respuesta al aumento de volumen disminuyen los mecanismos de retención de sodio y de líquido (SRAA, ADH), y el aumento de la distensión de la aurícula derecha cardíaca hace que se libere péptido natriurético auricular, que actúa en los riñones para disminuir la retención de sodio y de agua, favorecer la diuresis y la natriuresis y eliminar el exceso de líquido.



Debido a los potentes efectos vasoconstrictores y de retención de sodio de la angiotensina II en el riñón, la inhibición de la A-II es una intervención terapéutica importante para control de la hipertensión. Los **inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)** (p. ej., captopril, enalapril) evitan la conversión de la A-I en A-II, mientras que los **bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA)** (p. ej., losartán, candesartán) bloquean los receptores AT₁ de la A-II. Ambas intervenciones disminuyen la resistencia vascular sistémica y aumentan la excreción urinaria de sodio y agua.



Para mantener la homeostasis se debe reabsorber casi todo el sodio filtrado (la pérdida de incluso un porcentaje pequeño del sodio filtrado puede conducir a deficiencia grave de sodio). Aunque el ajuste fino por la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio en sólo alrededor del 2-3%, en la insuficiencia de aldosterona (enfermedad de Addison) esas pérdidas pueden conducir a disminución intensa del sodio en el LEC, contracción del volumen de LEC y colapso circulatorio.

Estos sistemas limitan aún más la contracción de volumen al disminuir la pérdida de líquido en la orina. Cuando el volumen de plasma aumenta, estos sistemas se invierten para permitir la eliminación de líquido y la reducción del volumen plasmático y el LEC (fig. 19-3). Además, el aumento de PNA procedente de la aurícula derecha del corazón tiene un papel clave en la producción de natriuresis y diuresis por:

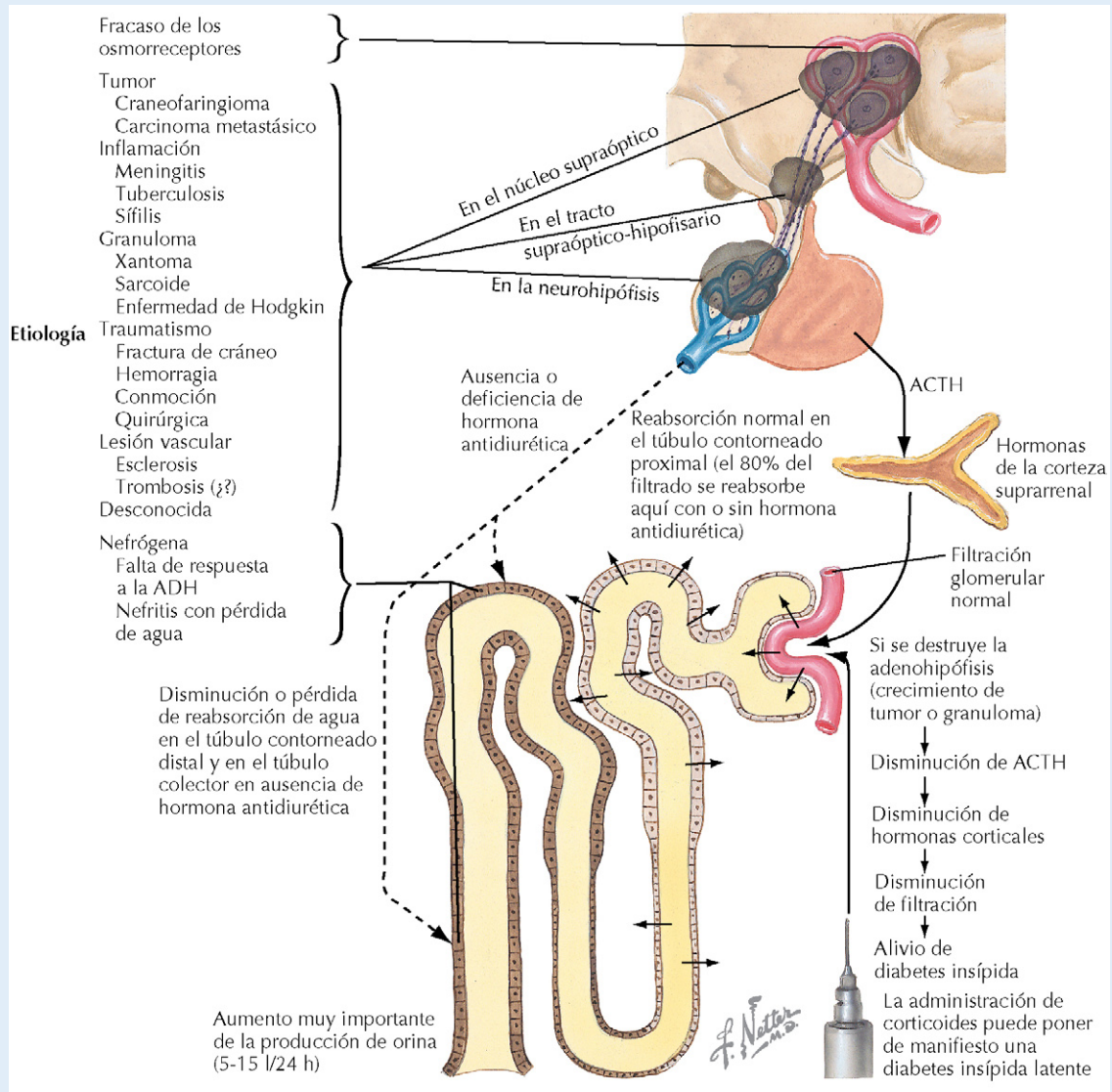
- Inhibición de la secreción de aldosterona.
- Disminución de la ADH.
- Aumento de la VFG por relajación de las células mesangiales (y también a través de efectos renovasculares).
- Disminución de la reabsorción de sodio (y de agua) en los TC por reducción de los canales de Na^+ (ENaC).

CORRELACIÓN CLÍNICA

Diabetes insípida

La ADH hace posible que los riñones concentren la orina. La insuficiencia de la secreción de ADH conduce a **diabetes insípida (DI)**, una enfermedad en la que se excretan grandes volúmenes de orina hipotónica. La **diabetes insípida central** suele estar causada por traumatismo, enfermedad o cirugía de la hipófisis posterior o el hipotálamo. La **diabetes insípida nefrógena** es infrecuente y conlleva la reducción de los receptores V2 de la ADH o de los canales de agua AQP2 en los conductos colectores del riñón, lo que disminuye la sensibilidad de las células a la ADH.

La ingesta de líquido debe aumentar para compensar las pérdidas urinarias, que pueden oscilar entre 3 y 18 l al día. La mortalidad es infrecuente, aunque los niños y los ancianos tienen un riesgo mayor debido a deshidratación grave, colapso cardiovascular e hipernatremia. Para tratar la DI central se utilizan análogos de la ADH como la DDAVP (p. ej, desmopresina). Los análogos actúan como la ADH endógena y aumentan los canales de agua en los conductos colectores. La DI nefrógena puede responder a la indometacina y a la dihidroclorotiazida, un diurético que tiene el efecto paradójico de aumentar la reabsorción de agua en la DI.



Diabetes insípida central. Este esquema muestra las causas de la diabetes insípida central y sus efectos sobre los riñones.

CAPÍTULO 20

Regulación del equilibrio ácido-básico por los riñones

CONTROL DEL pH DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

¿Por qué es importante el estado ácido-básico sistémico y qué papel desempeñan los riñones? Como se trató en el capítulo 15, el pH de la sangre (y el del líquido extracelular [LEC]) debe mantenerse dentro de límites estrechos (7,35-7,45) para permitir el funcionamiento normal de las células. Este intervalo de pH fisiológico corresponde a un intervalo limitado en la concentración de H^+ (45-35 nM/l). La limitada amplitud fisiológica para la concentración de H^+ demuestra la necesidad de control estricto del pH en todo momento.

Puesto que el equilibrio de ácido es fundamental para controlar el pH del LEC, la entrada diaria de H^+ en el LEC debe ser igual a la salida. La ganancia neta de H^+ puede deberse a ingestión de ácidos contenidos en los alimentos (bebidas ácidas, proteínas), metabolismo de las células y de las proteínas, hipoventilación y diarrea (la pérdida de HCO_3^- conduce a ganancia de H^+ , según veremos más adelante). La pérdida neta de ácido puede deberse a hiperventilación, vómitos y, como es natural, a la excreción urinaria de ácido. En condiciones normales, la entrada diaria de ácido por el metabolismo normal (ácido sulfúrico, ácido fosfórico, cetoácidos, etc.) y la dieta (proteínas) será igual a la excreción de ácido por la orina. El CO_2 es un ácido volátil y puede ser excretado por los pulmones, pero se encuentra disuelto en la sangre y contribuye a la cantidad total de ácido. La figura 20-1 muestra un esquema general.

En condiciones normales ingerimos y producimos ~40-80 milimoles (mM) de ácido cada día. Esa cantidad es enorme comparada con el nivel ~40 nanomolar (a pH 7,4) mantenido en el LEC. El exceso de ácido debe ser:

- **Neutralizado** para evitar una caída del pH por debajo del valor del nivel fisiológico (es decir, por debajo de 7,35).
- **Excretado** en la orina, una función realizada por los riñones.

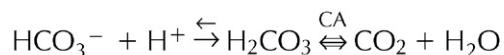
Neutralización del ácido

El cuerpo controla el exceso de ácido utilizando tampones intracelulares y extracelulares, en una «danza» reguladora

continua, de forma que el ácido se mueve hacia dentro y fuera de las células y a través de la sangre hasta llegar a los riñones para ser excretado.

Neutralización extracelular

El bicarbonato (HCO_3^-) es el tampón principal del LEC disponible para consumir H^+ libre a través de la siguiente reacción:



El ácido carbónico puede ser convertido en CO_2 y H_2O , en presencia de la anhidrasa carbónica (AC). Eso ocurre en el LEC y en los tejidos, y permite la difusión del CO_2 y el H_2O hacia dentro y hacia fuera de los tejidos. El CO_2 no contribuye normalmente a la *ganancia neta* de ácido (puesto que el H^+ ganado en la reacción anterior es utilizado con formación de agua en los pulmones y eliminación del CO_2 durante la respiración). Sin embargo, el CO_2 contribuye a la ganancia neta de ácido en caso de **hipoventilación**.

Como se mencionó en el capítulo 15, la reacción de **Henderson-Hasselbalch** describe la relación entre estado ácido-básico y pH del modo siguiente:

$$pH = 6,1 + \log[\text{base/ácido}]$$

donde la base es el bicarbonato plasmático (normalmente ~24 mM/l de LEC) y el ácido es la $PCO_2 \times 0,03$ (constante de solubilidad) (normalmente 40 mmHg $\times 0,03 = 1,2$ mM/l de LEC). Por tanto, en condiciones normales,

$$pH = 6,1 + \log[24/1,2] \\ pH = 7,4$$

Los riñones controlan la cantidad de base (bicarbonato libre) en el LEC. El control se consigue mediante generación de bicarbonato nuevo o excreción del exceso de bicarbonato (en la alcalosis). Aunque la cantidad de ácido se controla también por la excreción urinaria de ácido, la respiración contribuye a regular el ácido del LEC en casos de acidosis o alcalosis. Los

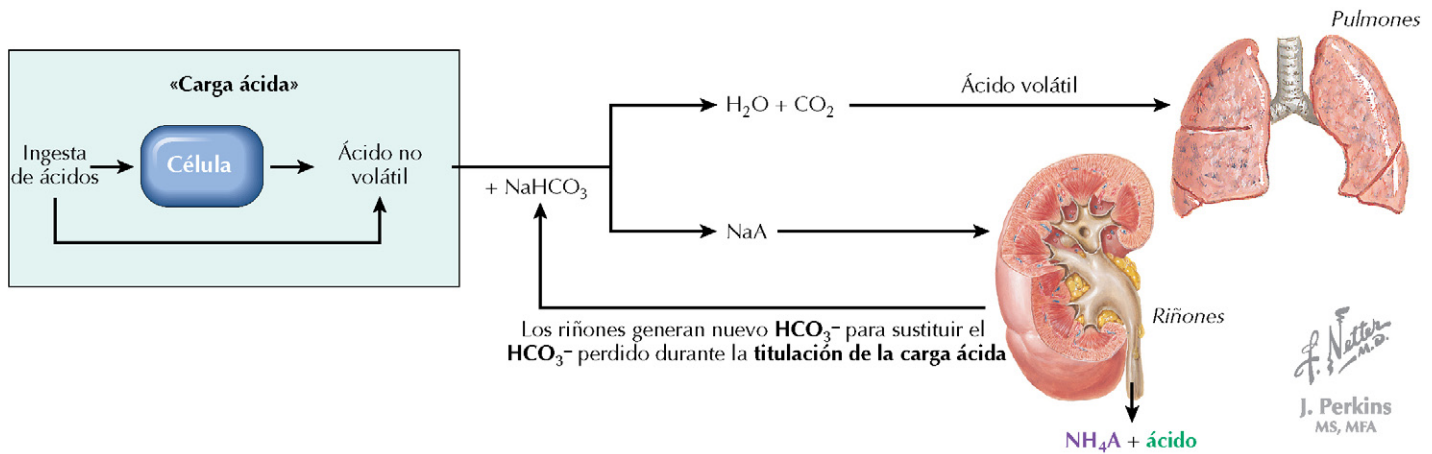


Figura 20-1 Esquema general de la eliminación del exceso de ácido. Diariamente se añaden ácidos nuevos procedentes de la dieta y el metabolismo, que deben ser tamponados (sobre todo por el bicarbonato del LEC) y después excretados con la orina.

fosfatos y las proteínas del LEC también contribuyen a la regulación, pero en cuantía muy pequeña.



¿Cuáles son las características de un buen tampón? Los tampones buenos tienen un pK cercano al pH fisiológico de 7,4. El mejor tampón del LEC podría ser el fosfato (HPO_4^{2-}), que tiene un pK de 6,8 (que con un pH de 7,4 supone un cociente base y ácido de 4:1 [HPO_4^{2-} : H_2PO_4^-]). Sin embargo, en el LEC existe relativamente poco fosfato ($\sim 1 \text{ mM/l}$), por lo que esa sustancia no es un tampón eficaz del LEC. Por el contrario, el bicarbonato (pK=6,1; cociente base y ácido de 20:1 [HCO_3^- : H_2CO_3]) a pH de 7,4) es el principal tampón del LEC a causa de su concentración alta ($\sim 24 \text{ mEq/l}$). La gran cantidad de bicarbonato libre permite neutralizar con facilidad una carga de ácido adicional.

Neutralización intracelular

Aunque los fosfatos suponen una menor neutralización del LEC, cuando es necesario proporcionan capacidad neutralizante importante *dentro* de las células debido a su alta concentración. Además, las proteínas celulares contribuyen al proceso de neutralización. El movimiento de H^+ hacia dentro y fuera de las células ocurre a través del intercambio de cationes (por antiportes H^+/K^+ y Na^+/H^+). El proceso de neutralización minimiza los efectos del ácido generado e ingerido sobre el pH del LEC y permite la llegada de ácido a los riñones, donde puede ser excretado.

CONTROL DEL HCO_3^- Y EL H^+ A TRAVÉS DEL TÚBULO RENAL

HCO_3^-

Como ya se ha descrito, el proceso de reabsorción de bicarbonato ocurre en el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH) y el conducto colector, y depende de la secreción de H^+ hacia la luz tubular (v. fig. 17-3). Ese

ciclo recupera con eficacia el 100% del bicarbonato filtrado hacia el LEC y en condiciones normales no existe excreción urinaria de bicarbonato.

La excepción a esta regla se da en caso de alcalosis, cuando el equilibrio ácido-básico depende de la eliminación de HCO_3^- . Esa eliminación se produce en los túbulos colectores (TC), donde las **células intercalares β** tienen la capacidad de secretar HCO_3^- hacia el túbulo para excreción, por medio de antiportes $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$. Este mecanismo transportador sólo actúa en la alcalosis, cuando su activación conduce a la pérdida de HCO_3^- y a la acumulación de H^+ .

H^+

Los hidrogeniones se segregan en los segmentos distales de la nefrona cuando hay exceso de bicarbonato filtrado, y se produce secreción significativa en las **células intercalares α** de los túbulos colectores (v. fig. 17-3, *arriba a la derecha*). Esas células tienen bombas ATPasa H^+ luminales y segregan activamente H^+ en el líquido tubular. Una de las bombas es la H^+/K^+ , descrita en el capítulo 17, que contribuye a la reabsorción neta de potasio cuando hay descenso del potasio. La H^+/K^+ ATPasa es sensible a la aldosterona. Las membranas basolaterales tienen intercambiadores $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ que transportan el HCO_3^- al intersticio para que pase a la sangre. El exceso de ácido segregado a lo largo de la nefrona debe ser tamponado (para permitir la secreción continuada de H^+) y excretado. La tabla 20-1 presenta los factores que regulan la secreción de H^+ en la nefrona.

MECANISMOS RENALES QUE CONTRIBUYEN A LA EXCRECIÓN NETA DE ÁCIDO

La carga de ácido ingerida/generada es siempre tamponada en el plasma y después dissociada desde los tampones en los riñones, a través del metabolismo del bicarbonato. El H^+ libre

Tabla 20-1 Factores que modifican la secreción de H^+ por la nefrona

Factor	Sitio de acción principal
SECRECIÓN AUMENTADA DE H ⁺ -PRIMARIA	
↓Concentración de HCO ₃ ⁻ (↓pH)	Nefrona completa
↑PCO ₂ arterial	Nefrona completa
SECRECIÓN AUMENTADA DE H ⁺ -SECUNDARIA	
↑Carga filtrada de HCO ₃ ⁻	Túbulo proximal
↓Volumen LEC	Túbulo proximal
↑Angiotensina II	Túbulo proximal
↑Aldosterona	Conducto colector
Hipopotasemia	Túbulo proximal
SECRECIÓN DISMINUIDA DE H ⁺ -PRIMARIA	
↑Concentración de HCO ₃ ⁻ (↑pH)	Nefrona completa
↓PCO ₂ arterial	Nefrona completa
SECRECIÓN DISMINUIDA DE H ⁺ -SECUNDARIA	
↓Carga filtrada de HCO ₃ ⁻	Túbulo proximal
↑Volumen de LEC	Túbulo proximal
↓Aldosterona	Túbulo colector
Hiperpotasemia	Túbulo proximal

(Reproducido con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

es segregado a la luz tubular (túbulo proximal, asa de Henle y distal), donde se une al fosfato (para convertirse en **ácido titulable**) o al **amoníaco** (para convertirse en **amonio**). Ese proceso neutraliza el ácido y controla el pH de la orina.

Un concepto clave afirma que se genera un nuevo ion bicarbonato por cada ion H^+ excretado, siempre en una relación de 1:1 (1 HCO_3^- reabsorbido por cada 1 H^+ excretado). Eso se debe a que la secreción de H^+ en el túbulo renal y la excreción de amonio (NH_4^+) conducen a la reabsorción de HCO_3^- (fig. 20-2). Si el H^+ segregado termina siendo excretado como ácido titulable o amonio, la cantidad excretada es igual a la generación de bicarbonato nuevo.

Producción de ácidos titulables

La forma primaria de ácido titulable es el ácido fosfórico ($H_2PO_4^-$). Conviene recordar que el fosfato es un tampón fuerte (pK 6,8) pero no disponible con facilidad en el LEC, debido a su concentración baja (~ 1 mM/l). Sin embargo, en el líquido

tubular la cantidad de fosfato filtrado (CtPi) es significativa [$CtPi = 1 \text{ mM/l} \times \sim 140 \text{ l/día (VFG)} = \sim 140 \text{ mM Pi/día}$], y parte de él se puede emplear para neutralizar y excretar H^+ (el bicarbonato no se puede utilizar, debido a que se reabsorbe por completo). La cantidad de fosfato disponible para formar ácido titulable depende de (1) cantidad de fosfato básico (HPO_4^{2-}) disponible para unión con H^+ y (2) manejo renal del fosfato.

- **Neutralización del fosfato:** de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch, con un pH sanguíneo de 7,4 existirá una cantidad cuatro veces mayor de base (HPO_4^{2-}) que de ácido ($H_2PO_4^-$), y esa base estará disponible para neutralizar el exceso de H^+ . Así, los $\sim 140 \text{ mM/día}$ de fosfato filtrado comprenden alrededor de 116 mM/día de HPO_4^{2-} que se pueden usar como un tampón; sin embargo, no toda esa cantidad se encuentra disponible debido al manejo tubular del fosfato.
- **Control renal del fosfato:** en el adulto normal, $\sim 75\%$ del fosfato filtrado es reabsorbido y por tanto no está disponible para la generación de ácido titulable. Así, sólo el 25% del HPO_4^{2-} filtrado se puede usar, o $\sim 29 \text{ mM/día}$ ($116 \text{ mM/día} \times 0,25 = 29 \text{ mM/día}$).

La formación de ácidos titulables tiene lugar en las células intercalares α de los CC. En ese punto de la nefrona se completa la reabsorción de fosfato y está ocurriendo la reabsorción final de HCO_3^- . Así pues, el exceso de H^+ secretado de forma activa se puede unir al HPO_4^{2-} y crear el ácido titulable $H_2PO_4^-$, que después se excreta. En condiciones normales los ácidos titulables son la fuente principal de excreción de ácido, pero su tasa máxima de excreción es fija, puesto que la formación de ácido titulable depende de la cantidad de la reabsorción de fosfato, y esa cantidad no es suficiente para eliminar la carga diaria de ácido. El ácido restante es neutralizado por el NH_3 , y cuando aumenta la carga de ácido se estimula la amoniogénesis para hacer frente al aumento.

Amoniogénesis

Las células del túbulo proximal son capaces de producir amoníaco a partir de la glutamina, del líquido tubular y de la sangre capilar peritubular. El amoníaco puede neutralizar H^+ mediante la formación de amonio (NH_4^+), que en último término puede ser excretado con la orina. Un aspecto clave de esa reacción es que la excreción de NH_4^+ produce nuevo HCO_3^- que es reabsorbido hacia el plasma.

La glutamina es hidrolizada en las células tubulares proximales para producir glutamato y una molécula de NH_3 . El glutamato es nuevamente metabolizado hasta α -cetoglutarato, con lo que produce otra molécula de NH_3 . Las dos moléculas de NH_3 se combinan inmediatamente con dos H^+ para formar dos NH_4^+ . El metabolismo adicional del α -cetoglutarato produce dos HCO_3^- . Así, una sola molécula de glutamina genera dos HCO_3^- , que son reabsorbidos como HCO_3^- nuevo, y dos NH_4^+ , que se segregan en el líquido tubular (v. fig. 20-2, arriba a la derecha).

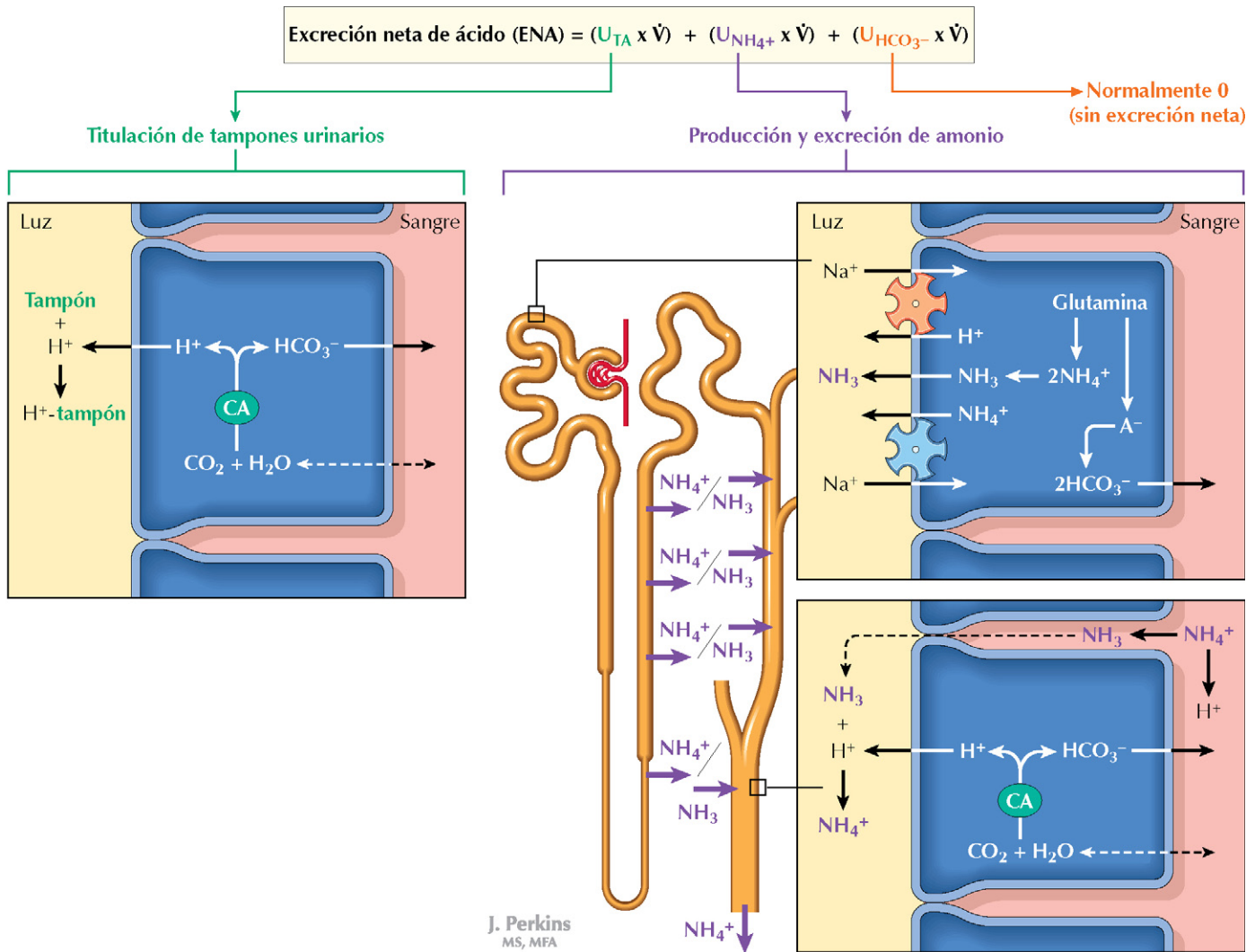


Figura 20-2 Control renal de la excreción de ácido. El H^+ es excretado como ácidos titulables (principalmente ácido fosfórico) y amonio (NH_4^+). Por cualquiera de los dos mecanismos, la excreción de un H^+ conduce a generación de un nuevo HCO_3^- que pasa a la sangre.

El NH_4^+ producido en el túbulo proximal no se excreta directamente. Por el contrario, se reabsorbe intercambiándose con K^+ por los transportadores $Na^+-K^+-2Cl^-$. El NH_3 permanece en el líquido intersticial, con lo que aumenta su concentración en el intersticio medular. El H^+ disociado lo segrega el asa de Henle intercambiándose por Na^+ . El gradiente de NH_3 favorece la secreción de NH_3 en la luz de los túbulos colectores; el NH_3 se une inmediatamente al H^+ libre en esos conductos, con lo que se vuelve a formar NH_4^+ , que es excretado con la orina (v. fig. 20-2, *abajo a la derecha*).

Excreción neta de ácido

El equilibrio de ácido está determinado por la diferencia entre la ingesta de ácido y su excreción urinaria. En condiciones normales, la ingesta es igual a la excreción. El término **excreción neta de ácido (ENA)** describe la cantidad total de ácido excretado con la orina:

$$ENA = AT + NH_4^+ - HCO_3^-$$

donde AT es la acidez titulable. En la mayoría de los casos, el HCO_3^- urinario es cero (todo el HCO_3^- se reabsorbe normalmente). Sin embargo, la aparición de HCO_3^- en la orina implica la adición de H^+ al LEC (recuerde la relación 1:1 entre el bicarbonato reabsorbido o excretado y el H^+ transportado en dirección opuesta). En la ecuación anterior, el HCO_3^- es sustraído de la AT y el NH_4^+ para compensar el ácido acumulado recientemente. La excreción de HCO_3^- indica alcalosis o acidosis tubular renal, y en ambos casos existe una ganancia equimolar de ácido por el HCO_3^- excretado.

pH de la orina

El pH de la orina normalmente oscila entre 4,4 y 8 de acuerdo con el estado ácido-básico, con valores medios de alrededor de 5,5 a 6,5. El pH mínimo de la orina es 4,4, lo que representa

Tabla 20-2 Ejemplos de equilibrios ácido-básico descompensados

	pH	Pco ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mM o mEq/l)
Acidosis respiratoria primaria	7,32	50	24
Acidosis metabólica primaria	7,32	40	18
Alcalosis respiratoria primaria	7,54	28	24
Alcalosis metabólica primaria	7,54	40	34

una concentración de H⁺ mil veces mayor en la orina que en la sangre con pH de 7,4. Ésa es la mayor diferencia de concentración a la que las bombas de H⁺ pueden segregar con eficacia H⁺. Ese nivel máximo de acidez urinaria sólo se obtiene en caso de acidosis metabólica grave.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS

Cuando el pH se sitúa fuera del intervalo fisiológico normal, se produce acidosis (pH inferior a 7,35) o alcalosis (pH superior a 7,45). El trastorno se designa como:

- **Respiratoria** (acidosis o alcalosis) si está causada por CO₂ anormal.
- **Metabólica** (acidosis o alcalosis) si el cambio del pH se debe a variación del HCO₃⁻.

El estado ácido-básico es evaluado por los valores plasmáticos de pH, PCO₂ y HCO₃⁻ (*gases en sangre arterial*), que son los componentes básicos de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. En condiciones normales, esos valores son en sangre arterial:

	pH	PCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mM)
Normal	7,4	40	24

Si el pH está alterado, es posible identificar el trastorno primario mediante determinación del componente (PCO₂ o HCO₃⁻) anormal en la dirección del cambio del pH. La PCO₂ aumentada o el HCO₃⁻ disminuido producirán acidosis respiratoria o metabólica, respectivamente; la disminución de la PCO₂ o el aumento del HCO₃⁻ causarán alcalosis respiratoria o metabólica, respectivamente (tabla 20-2 y fig. 20-3).

En general, la compensación de los trastornos metabólicos incluirá alteración de la frecuencia respiratoria: hiperventilación para eliminar el exceso de CO₂ en la acidosis, o hipoventilación para retener CO₂ en la alcalosis (v. cap. 15). La compensación para los trastornos respiratorios incluirá alteración de la regulación renal del bicarbonato y ácido. La **compensación metabólica** se produce durante varias horas mediante la excreción renal de

ácido (en la acidosis) o de bicarbonato (en la alcalosis) para normalizar el pH. Los ejemplos de la tabla 20-2 corresponden a trastornos *descompensados*. Los párrafos siguientes se centrarán principalmente en los trastornos metabólicos.

Acidosis

La acidosis se puede deber a la ganancia de ácido o a la pérdida de bicarbonato. La ganancia neta de ácido puede tener su origen en disminución de la respiración (aumento de CO₂) o en la acumulación de ácidos procedentes del metabolismo (**acidosis metabólica**):

- Cetoácidos procedentes de la oxidación β de ácidos grasos, que tiene lugar durante el ayuno y en la diabetes mal controlada.
- Ácido fosfórico en la insuficiencia renal, como resultado de la imposibilidad de excretar ácidos por VFG baja.
- Ácido láctico liberado por los tejidos dañados durante la hipoxia o la insuficiencia cardíaca.
- Ingestión de sustancias como anticongelantes (etilen-glicol) y Sterno® (un combustible compuesto de etanol y alcohol gelatinoso y que contiene metanol).

Las pérdidas de bicarbonato están causadas siempre por trastornos metabólicos y se deben principalmente a:

- Aumento de la eliminación fecal en caso de diarrea prolongada, puesto que el HCO₃⁻ se segrega como un tampón y se pierde con otros constituyentes del quimo (incluido el HCO₃⁻, que también se segrega en el íleon y el colon).
- Aumento de la excreción urinaria debido a reabsorción insuficiente de HCO₃⁻ en el túbulo proximal.
- Secreción elevada de H⁺ en los túbulos colectores; causa secreción de HCO₃⁻ por las células intercalares β de los túbulos colectores para neutralizar la orina (acidosis tubular renal distal).

Tanto si se debe a adición de ácido como a pérdida de bicarbonato, la carga ácida resultante debe ser tamponada en la circulación sistémica y después excretada por los riñones. Para compensar la ganancia de ácido cae la concentración plasmática de bicarbonato libre, ya que se forma H₂CO₃ para neutralizar el ácido libre. Cuando el pH disminuye a menos de 7,35, aumenta la respiración para eliminar CO₂ y reducir la carga de ácido. A largo plazo, la compensación principal tiene lugar en los riñones (aumento de la secreción de ácido en los túbulos renales); el ácido se combina con fosfatos y amoníaco para formar ácidos titulables y amonio, que son excretados (v. fig. 20-2).

Aunque puede existir un aumento inmediato de los ácidos titulables debido a la presencia de un exceso de HPO₄²⁻, la capacidad de excretar ácidos titulables está limitada por la cantidad de fosfato reabsorbida. El principal tampón urinario de H⁺ es el amoníaco (para formar NH₄⁺). La amoniogénesis aumenta en caso de acidosis a lo largo de un período de horas o días, lo que permite un gran aumento de la excreción de

Papel de los pulmones y los riñones en la regulación del equilibrio ácido-básico

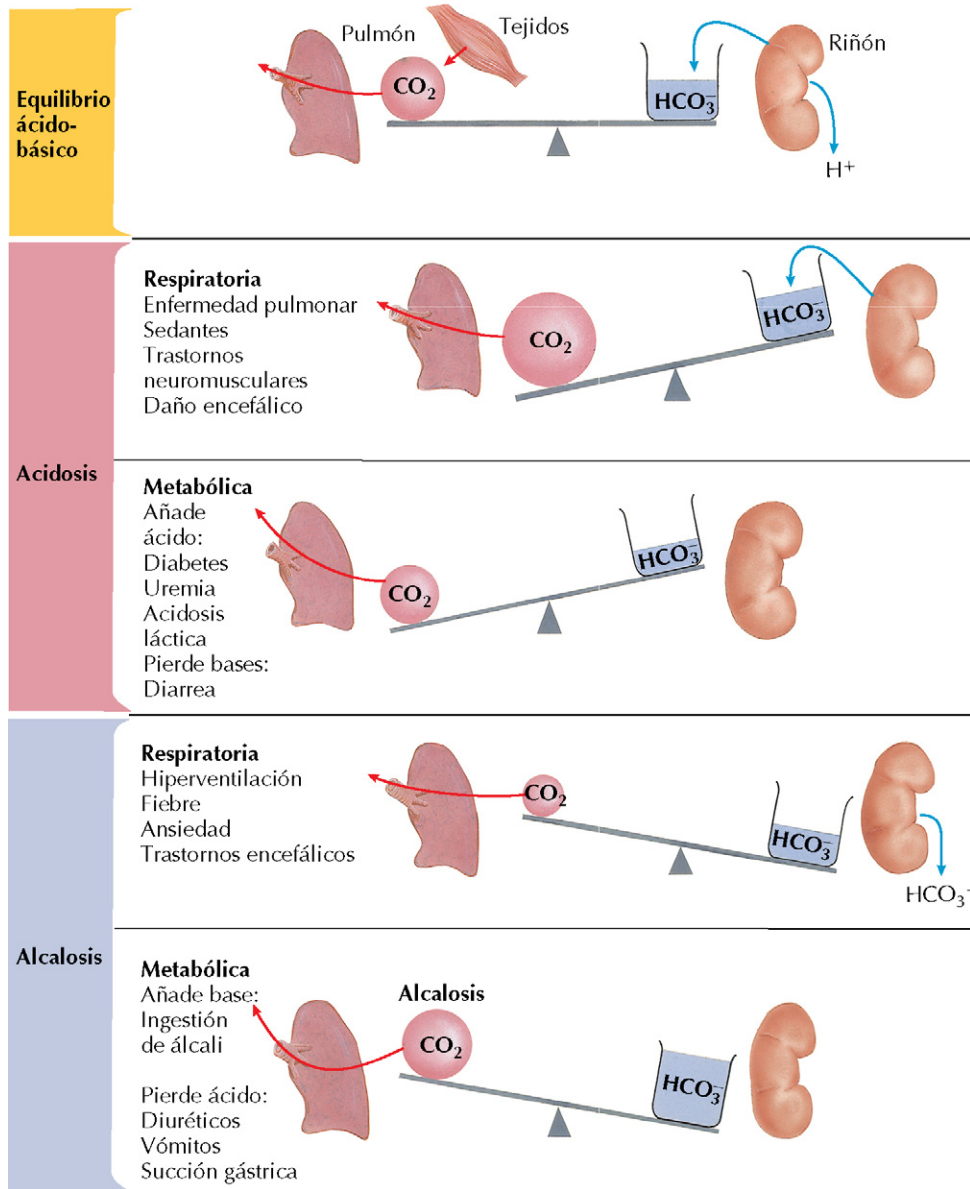


Figura 20-3 Papel del pulmón y los riñones en la regulación del equilibrio ácido-básico. Este esquema ilustra los cambios del estado ácido-básico en los trastornos respiratorios y metabólicos primarios. En condiciones normales (*imagen superior*), el estado ácido-básico permanece en equilibrio, de forma que los riñones absorben todo el HCO_3^- filtrado y la ganancia diaria de ácido es excretada por los riñones. En los desequilibrios tanto respiratorios como metabólicos, la ganancia (acidosis) o la pérdida (alcalosis) de ácido son compensadas por la excreción renal de ácido o de HCO_3^- , respectivamente. Cuando el pH sanguíneo se sale de los valores fisiológicos (inferior a 7,35 o superior 7,45), existe también compensación respiratoria mediante hiperventilación o hipoventilación.

amonio. El aumento de la ENA elevará el pH hacia valores normales, aunque en casos graves de cetoacidosis diabética los riñones quizás no sean capaces de obtener valores normales de pH hasta que se restaure la cifra de glucosa en sangre.

LA BRECHA ANIÓNICA

La brecha aniónica (*anion gap*) se usa para diferenciar entre la acidosis causada por ganancia de ácido y la debida a la

pérdida de bicarbonato. Este instrumento diagnóstico utiliza el hecho de que la única forma de perder bicarbonato es a través del intercambio $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ en las células intercalares β de los túbulos colectores y en el tracto gastrointestinal inferior. Así, si se pierde HCO_3^- , se gana Cl^- , y este hecho se refleja en las concentraciones plasmáticas de esos aniones. La brecha aniónica (AG, del inglés *anion gap*) es la diferencia de concentración entre el catión principal, Na^+ , y los aniones plasmáticos principales, Cl^- y HCO_3^- . Cuando las

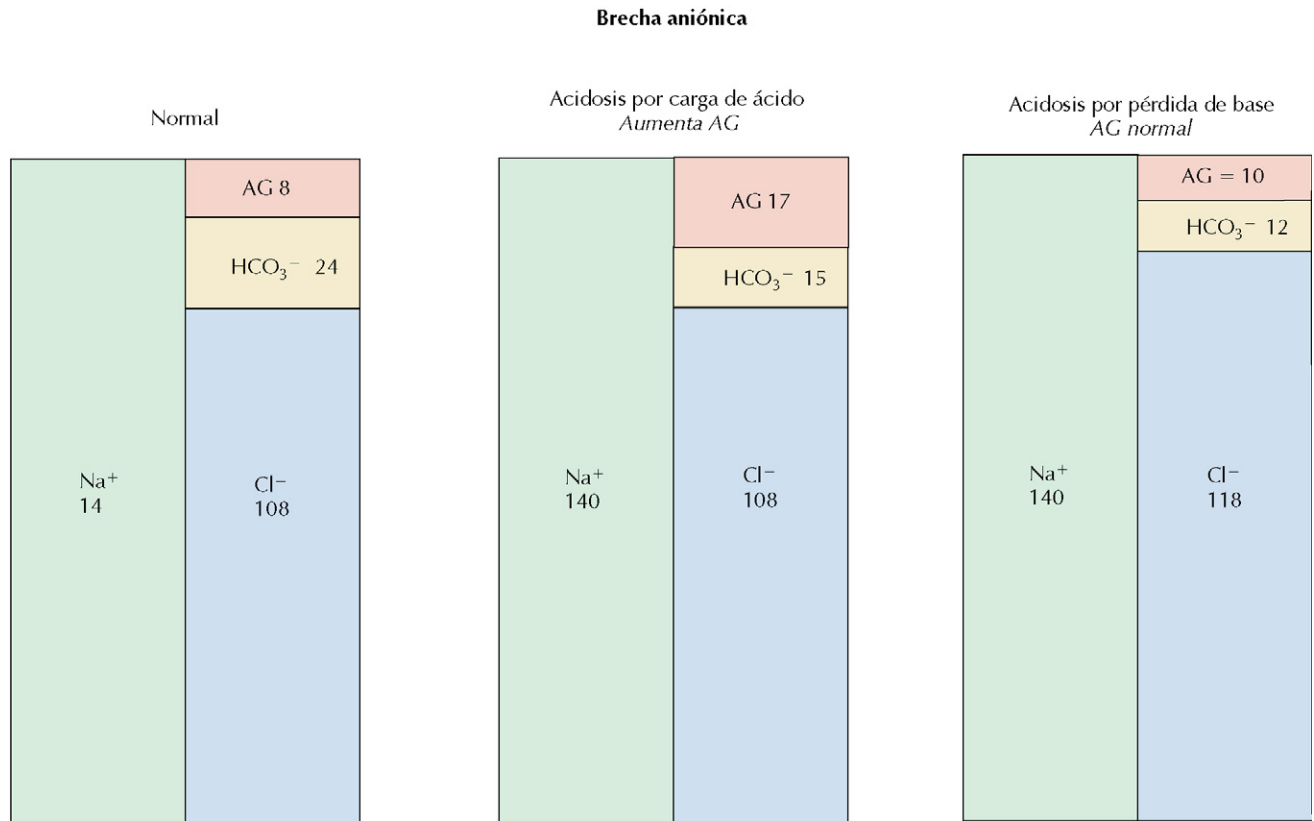


Figura 20-4 Brecha aniónica plasmática. En casos de acidosis metabólica, la medición de la brecha aniónica (AG) revelará si la alteración del pH se debe a carga de ácido o a la pérdida de base.

concentraciones de Cl^- y HCO_3^- son sustraídas de la concentración de Na^+ , la «brecha aniónica» normalmente es de ~8-12 mEq/l. La brecha aniónica representa la suma de las concentraciones de aproximadamente 10 aniones presentes en el plasma e incluye proteínas, lactato, citrato, fosfatos, sulfatos, etc.:

$$\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Como se ilustra en la figura 20-4 (*panel central*), cuando la acidosis se debe a carga de ácido aumenta la brecha aniónica como resultado del descenso del bicarbonato plasmático (usado para neutralizar el ácido). Sin embargo, cuando se pierde HCO_3^- , es sustituido por Cl^- , y la brecha aniónica permanece normal (v. fig. 20-4, *panel derecho*). Así, la brecha aniónica puede contribuir a determinar la causa de la acidosis metabólica, aunque seguirá sin aclarar la causa específica de la carga de ácido o la pérdida de base.

Alcalosis

La alcalosis se debe a la pérdida de ácido fijo o a la ganancia de HCO_3^- . La hiperventilación crónica (p. ej., a gran altura)



¿Por qué no funcionan siempre los intercambiadores renales $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ en casos de alcalosis?

Es importante recordar que en condiciones normales no están activos los intercambiadores $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ de las células intercalares β , puesto que el HCO_3^- es retenido y no excretado. Sin embargo, esos intercambiadores se expresan durante la alcalosis y dependen de la concentración luminal de Cl^- para transportar con eficacia el HCO_3^- en el túbulo. La importancia del Cl^- luminal distal se ilustra en la alcalosis por contracción, por ejemplo en caso de vómitos crónicos y depleción de volumen.

En respuesta a la alcalosis causada por pérdida de H^+ durante los vómitos, se expresan los intercambiadores renales $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, pero no pueden funcionar debido a la baja concentración de Cl^- en el líquido del conducto colector. El Cl^- bajo es resultado de los mecanismos de retención de líquido y sodio (p. ej., sistema nervioso simpático [SNS], sistema renina-angiotensina, aldosterona y hormona antidiurética [ADH]) estimulados en respuesta al descenso de volumen. El cloruro se reabsorbe con avidez junto con el sodio y el agua, lo que deja poca cantidad en las áreas distales de la nefrona. El problema se puede corregir mediante sustitución con líquido isotónico, que disminuirá la activación del SNS y el sistema renina-angiotensina y la liberación de aldosterona y ADH, y aumentará el suministro de Na^+ y Cl^- a los túbulos colectores. De ese modo podrá funcionar el intercambiador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, se excretará el exceso de HCO_3^- y se corregirá la alcalosis.

ocasionará la pérdida de CO_2 y originará alcalosis respiratoria. La **alcalosis metabólica** se puede deber a:

- Vómitos, que provocan pérdida de cantidades significativas de H^+ en forma de HCl y contracción de volumen.
- Sobredosis de bicarbonato sódico.
- Uso de diuréticos a largo plazo, que puede causar hipopotasemia, contracción de volumen, exceso de aldoste-

rona y reducción de cloruro, todo asociado a la alcalosis.

Durante la alcalosis se activa el intercambio $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ por los transportadores en las células intercalares β de los túbulos colectores renales, lo que permite la secreción y excreción de bicarbonato hasta que se restaura un pH normal.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Cetoacidosis metabólica

La diabetes mal controlada es una causa común de cetoacidosis. Cuando la glucosa no es capaz de entrar con eficacia en las células, se producen dos consecuencias inmediatas: glucemia elevada y aumento en las células de la β -oxidación de los ácidos grasos para obtener una fuente alternativa de energía en ausencia de glucosa intracelular. Si la tasa de oxidación es alta, los metabolitos, entre ellos los cetoácidos (o cuerpos cetónicos) pasan a la sangre y disminuyen el pH. Tienen lugar varias alteraciones:

- **Acidosis:** los cetoácidos son filtrados en los glomérulos y eliminados en la orina, pero la producción supera mucho la excreción. El bicarbonato plasmático puede no ser suficiente para neutralizar la carga ácida; en casos graves, el bicarbonato libre se consume de forma intensa y el pH sanguíneo bajará peligrosamente (es decir, por debajo de 7,2). Contribuye al problema que los cuerpos cetónicos interfieren con la producción de amoníaco a partir de la glutamina en la nefrona, con lo que disminuye la generación de bicarbonato nuevo (y se reducen aún más las concentraciones plasmáticas de bicarbonato).

- **Glucosuria:** la glucosa se excreta con la orina debido a que la elevación de la carga de glucosa supera a los transportadores de sodio-glucosa. La glucosa arrastra consigo agua y genera poliuria (volumen alto de orina).
- **Hipervolemia y contracción celular:** cuando la glucosa aumenta en sangre, ejerce una fuerza osmótica adicional que mantiene el agua en el espacio vascular. Eso expande el LEC a la vez que disminuye el líquido intracelular. Puede aumentar la presión arterial, mientras que se diluye la concentración de otros constituyentes plasmáticos, entre ellos electrolitos y proteínas. En último término, la cetoacidosis diabética puede causar deshidratación por diuresis osmótica y vómitos.
- **Toxicidad:** los cetoácidos de la sangre son tóxicos y pueden acabar causando coma y muerte si no se corrige el nivel de glucosa en sangre. Las consecuencias más graves se ven sobre todo en la diabetes tipo 1 (dependiente de la insulina), mientras que la muerte por coma cetoacidótico es inusual en las personas con diabetes tipo 2 (resistente a la insulina). El tratamiento con insulina reduce la β -oxidación de los ácidos grasos y por tanto la producción de cetoácidos, y la excreción urinaria es capaz de eliminar el exceso de ácido.

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 16: GENERALIDADES, FILTRACIÓN GLOMERULAR Y ACLARAMIENTO RENAL

1. Si el aclaramiento de una sustancia filtrada libremente es **inferior** al aclaramiento de inulina, la sustancia:

- A. Es filtrada y reabsorbida completamente.
- B. Es filtrada y segregada completamente.
- C. Experimenta reabsorción neta.
- D. Experimenta secreción neta.
- E. No es secretada y reabsorbida.

2. La nefropatía diabética cursa con engrosamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares. La disminución de la tasa de filtración glomerular se debe a:

- A. Reducción del flujo sanguíneo renal.
- B. Reducción de la presión hidrostática capilar glomerular.
- C. Reducción de la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular.
- D. Aumento de la presión hidrostática capilar glomerular.
- E. Aumento de la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular.

3. Los riñones realizan todas las funciones siguientes EXCEPTO:

- A. Producción de aldosterona.
- B. Excreción del exceso de ácido corporal.
- C. Regulación de la homeostasis de líquido y electrolitos.
- D. Activación de la vitamina D.
- E. Amoniogénesis.

4. Un hombre joven tiene un flujo sanguíneo renal (FSR) de 11/min. Si su aclaramiento de inulina es 125 ml/min y el hematocrito es 0,4 ¿cuál es la fracción de filtración renal?

- A. 15%
- B. 20%
- C. 25%
- D. 30%
- E. 35%

CAPÍTULO 17: PROCESOS DEL TRANSPORTE RENAL

5. La reabsorción de glucosa tiene lugar en:

- A. El túbulo proximal.
- B. La rama descendente fina del asa de Henle.

- C. La rama ascendente gruesa del asa de Henle.
- D. El túbulo distal.
- E. El conducto colector.

6. El control renal del potasio se ve afectado por todos los factores siguientes EXCEPTO:

- A. Potasio dietético.
- B. Concentración plasmática de potasio.
- C. Aldosterona plasmática.
- D. Hormona antidiurética plasmática.
- E. Acidosis.

7. Los «diuréticos del asa», como la furosemida o la bumetanida, causan diuresis al actuar sobre alguno de los transportadores siguientes:

- A. Cotransporte de Na^+ -glucosa.
- B. Antiporte de Na^+/H^+ .
- C. ATPasa Na^+/K^+ .
- D. Cotransporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$.
- E. Cotransporte de $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$.

CAPÍTULO 18: MECANISMOS DE CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN DE LA ORINA

8. Los canales de agua sensibles a la hormona antidiurética (acuaporinas) están localizados en:

- A. El túbulo proximal.
- B. La rama descendente fina del asa de Henle.
- C. La rama ascendente gruesa del asa de Henle.
- D. El túbulo distal.
- E. El túbulo colector.

9. Todos los factores siguientes contribuyen al establecimiento o la conservación del gradiente de concentración intersticial medular EXCEPTO:

- A. Reabsorción de sodio en el túbulo distal.
- B. Cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.
- C. Reabsorción de agua sin solutos en la rama descendente del asa de Henle.
- D. Efecto multiplicador a contracorriente.
- E. Reciclado de la urea.

10. Un paciente con pielonefritis crónica tiene los siguientes valores de laboratorio:

Flujo de orina = 3 ml/min $P_{\text{osm}} = 300 \text{ mosm/l}$
 $U_{\text{osm}} = 200 \text{ mosm/l}$.

El aclaramiento de agua libre de esa persona es:

- A. -3.
- B. -1.
- C. 0.
- D. +1.
- E. +3.

CAPÍTULO 19: REGULACIÓN DEL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

11. Seleccione la frase **correcta en relación** al sistema renina-angiotensina-aldosterona:

- A. La secreción de renina es estimulada por la concentración alta de sodio en el líquido tubular.
- B. La angiotensina I es convertida en angiotensina II exclusivamente en la circulación pulmonar.
- C. La angiotensina II estimula directamente la reabsorción de sodio en el túbulo proximal.
- D. La alta tasa de líquido en el túbulo distal estimula la secreción de renina.
- E. La aldosterona estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal.

12. En un paciente con deshidratación grave ingresado en urgencias. ¿Cuál de los factores siguientes **NO** debe estar elevado en ese sujeto?

- A. Péptido natriurético auricular (PNA) en plasma.
- B. Renina plasmática.
- C. Hormona antidiurética (ADH) en plasma.
- D. Actividad del sistema nervioso simpático.
- E. Aldosterona plasmática.

13. La diabetes insípida:

- A. Cursa usualmente con reducción de los receptores V2 para la hormona antidiurética (ADH).
- B. Cursa con aumento de los canales de agua (acuaporinas) en los túbulos colectores.
- C. Conduce a la excreción de grandes cantidades de orina hipertónica.
- D. Se encuentra principalmente en niños.
- E. Conduce a la excreción de grandes cantidades de orina hipotónica.

CAPÍTULO 20: REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO POR LOS RIÑONES

14. La secreción de hidrógeno por los túbulos renales *aumenta*:

- A. Cuando aumenta el volumen de LEC.
- B. Cuando disminuye la PCO_2 arterial.
- C. Cuando la concentración plasmática de bicarbonato es baja a causa de acidosis metabólica.
- D. Cuando la aldosterona plasmática es baja.
- E. Cuando la hormona antidiurética es baja en plasma.

15. La excreción neta de ácido (ENA) depende de todos los factores siguientes **EXCEPTO**:

- A. Excreción de amonio.
- B. Excreción de bicarbonato.
- C. Excreción de sodio.
- D. Excreción de ácidos titulables.
- E. Secreción distal de H^+ .

16. Determinar el trastorno ácido-básico según los valores sanguíneos siguientes:

pH	PCO_2	HCO_3^-	Na^+	K^+	Cl^-
7,28	26 mmHg	14 mEq/l	136 mEq/l	5,0 mEq/l	100 mEq/l

- A. Alcalosis metabólica.
- B. Acidosis metabólica por ganancia de ácido.
- C. Acidosis metabólica por diarrea.
- D. Acidosis respiratoria.
- E. Alcalosis respiratoria.

17. En comparación con los valores normales, en la *alcalosis respiratoria descompensada aguda* el plasma muestra:

- A. pH y PCO_2 altos y HCO_3^- normal.
- B. pH y PCO_2 bajos y HCO_3^- alto.
- C. pH alto y PCO_2 y HCO_3^- bajos.
- D. pH alto, PCO_2 baja y HCO_3^- normal.
- E. pH alto, PCO_2 baja y HCO_3^- alto.

18. Los principales ácidos titulables (AT) excretados con la orina son:

- A. H_2PO_4^- .
- B. Ácido láctico.
- C. K_2PO_4 .
- D. H_2CO_3 .
- E. Cetoácidos.

Sección **6**

FISIOLOGÍA GASTROINTESTINAL

¿Qué es lo que hace interesante el tracto gastrointestinal (GI)? Se trata de una zona de nuestro organismo de la que somos conscientes muchas veces a lo largo del día. Notamos sensación de hambre o nos sentimos «llenos», tenemos sed, oímos ruidos intestinales, expulsamos gases y sentimos ganas de defecar. Por otra parte, las alteraciones y la patología del tracto GI se encuentran entre las causas más frecuentes de consulta médica. La homeostasis de todo el organismo depende de la entrada de nutrientes (recuperación de agua, electrolitos y nutrientes), de modo que el tracto GI es un elemento básico en el aporte nutricional.

Capítulo 21 **Generalidades del tracto gastrointestinal**

Capítulo 22 **Motilidad a través del tracto gastrointestinal**

Capítulo 23 **Secreciones gastrointestinales**

Capítulo 24 **Función hepatobiliar**

Capítulo 25 **Digestión y absorción**

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 21

Generalidades del tracto gastrointestinal

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN GENERAL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

El tracto GI puede considerarse como un largo tubo con una entrada (boca) y una salida (ano), con áreas especializadas y con comunicaciones directas con los órganos asociados (hígado, páncreas y vesícula biliar) (fig. 21-1). A lo largo del tracto GI hay esfínteres que separan las secciones principales de este tubo, permiten el paso de un órgano a otro y su aislamiento fisiológico en determinadas etapas, como es el caso de la regulación de la salida del quimo (comida y jugos digestivos) del estómago al intestino.

Un breve viaje a lo largo del tracto revela las siguientes partes:

- **Boca:** la digestión mecánica tiene lugar mediante la **masticación** y la digestión química se inicia sobre el hidrato de carbono predominante en la dieta, el **almidón** y, en menor grado, sobre los **lípidos**. Las glándulas salivales secretan saliva, que actúa como tampón digestivo y lubricante de la comida, de modo que pueda ser deglutida.
- **Esófago:** durante la deglución, el bolo alimenticio entra en el esófago gracias a la relajación del esfínter esofágico superior. El esófago es un tubo que permite el paso del bolo alimenticio hasta el estómago a través del tórax. Al final del esófago se encuentra el **esfínter esofágico inferior (EEI)**, que se relaja para permitir el paso del bolo al estómago.
- **Estómago:** se trata de una dilatación del conducto digestivo que está especializada en el almacenamiento de la comida, la secreción de enzimas digestivas y de ácido clorhídrico (HCl), y la mezcla de la comida con los jugos digestivos para formar el **quimo**. El **esfínter pilórico**, situado en el extremo distal del estómago, regula el paso del quimo al intestino delgado.
- **Intestino delgado:** el intestino delgado está constituido por tres secciones de diferente longitud. Son el **duodeno** (~30 cm), el **yeyuno** (~240 cm) y el **íleon** (~300 cm). Las secreciones procedentes del hígado, de la vesícula biliar y del páncreas entran en el intestino delgado por el duodeno, a través del colédoco común, atravesando el esfínter de Oddi. Una cualidad fundamental del intestino delgado es la presencia de proyecciones digitiformes de la mucosa intestinal (**vellosidades intestinales**), que incre-

mentan el área de absorción. En el tracto GI solamente hay una capa de células epiteliales intestinales o **enterocitos** (que presentan un acusado borde en cepillo en la membrana luminal), se encuentran entre la luz del tracto y el sistema circulatorio. Mientras que la mucosa mantiene los contenidos lumenales en el intestino delgado de manera eficaz, cuando tiene lugar la absorción hay un rápido y eficaz movimiento de nutrientes hacia la sangre. Sin embargo, los enterocitos son vulnerables al ambiente agresivo de la luz intestinal y necesitan protección. Esta protección depende del moco y de las sustancias tampón intestinales. A pesar de esta protección, las células intestinales mueren y se desprenden, y son reemplazadas por nuevas células cada 3 o 4 días. La mayor parte de la digestión se realiza en el yeyuno por acción de las enzimas pancreáticas. La absorción tiene lugar cuando se digieren los nutrientes, convirtiéndose en elementos constituyentes esenciales (p. ej., monosacáridos, monoglicéridos, aminoácidos, etc.). La absorción tiene lugar a lo largo de todo el intestino delgado, pero la mayor parte de los nutrientes se absorben en el yeyuno medio. La **región del íleon terminal** es la localización específica para la absorción de vitamina B₁₂ y la reabsorción para el reciclado de la bilis. El quimo que permanece en el tracto abandona el intestino delgado a través del **esfínter ileocecal** y pasa al interior del intestino grueso (colon).

- **Intestino grueso:** no tiene borde en cepillo y sus funciones principales consisten en la deshidratación del quimo para formar las heces y el almacenamiento posterior de las mismas hasta el momento de la defecación. El intestino grueso está constituido por el ciego, el apéndice, el colon, el recto y el canal anal. Al final del recto, los **esfínteres anales interno y externo** regulan la expulsión de heces.

Otro aspecto importante del tracto GI es que está recubierto de musculatura constituida por fibra muscular lisa, a excepción de la boca, la porción superior del esófago y el esfínter anal externo, que presentan musculatura esquelética. El músculo esquelético permite el control voluntario de la entrada (masticación, deglución) y de la salida (defecación). El resto del tracto GI posee bandas **longitudinales** y **circulares** de músculo liso que permiten la propulsión y la mezcla del quimo. La figura 21-2 muestra estas capas musculares, así

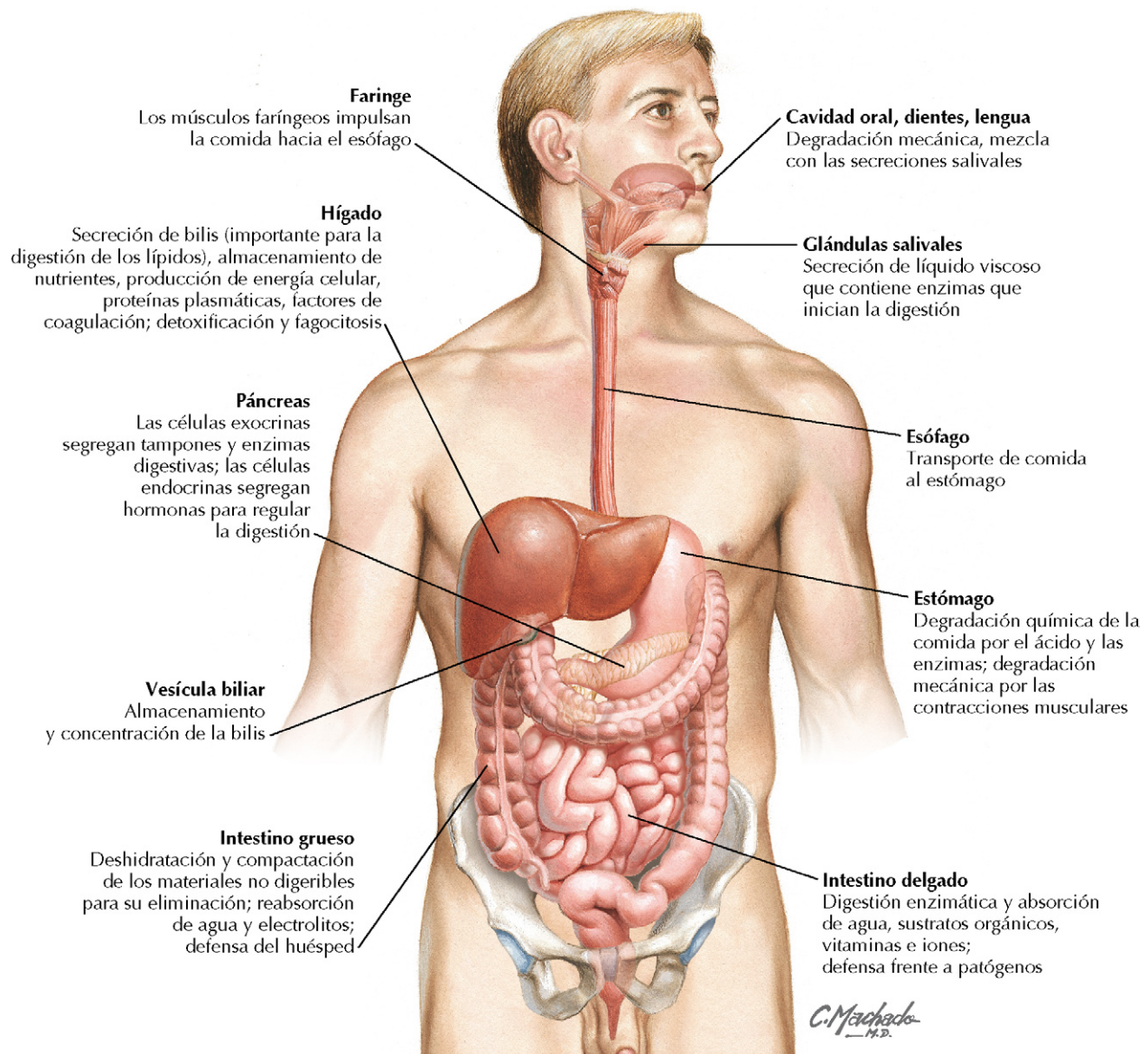


Figura 21-1 Vista general del tracto gastrointestinal. El tracto GI empieza en la boca y está constituido por áreas diferenciadas que ayudan a la digestión y a la absorción de nutrientes. Cada zona del tracto GI contribuye al adecuado procesamiento de los nutrientes. Estas zonas incluyen los órganos asociados al tracto GI (hígado, páncreas), que aportan importantes secreciones, como la bilis, las enzimas y los tampones.

como la capa **oblicua**, que se encuentra únicamente en el estómago. Esta capa oblicua ayuda en la mezcla de componentes, un fenómeno importante en la función gástrica.

Además de lo anterior, el tracto GI se caracteriza por la existencia de una extensa red de vasos sanguíneos y linfáticos, por la secreción de sustancias de sus diversas glándulas y por un sistema nervioso intrínseco del propio tracto GI (fig. 21-3).

Riego sanguíneo

El tracto GI tiene un abundante riego sanguíneo para realizar de manera precisa sus funciones de propulsión, digestión y absorción. La sangre aporta el oxígeno, los nutrientes y las hormonas necesarias para realizar las funciones secretoras, absorptivas y propulsivas del sistema. Además, la absorción eficaz de nutrientes a

través de las células intestinales requiere un elevado flujo sanguíneo que asegure la existencia constante de un gradiente favorable a la entrada de los nutrientes en el torrente sanguíneo.



Durante la digestión activa, el flujo sanguíneo dirigido al tracto GI se incrementa hasta ~3 veces el normal con objeto de facilitar los requerimientos metabólicos y digestivos. Esta redistribución de sangre desde otros tejidos (especialmente desde el músculo esquelético) hacia el intestino puede alterar de manera significativa el reparto del gasto cardíaco. En la sección 3 (cap. 8) se describen los porcentajes de gasto cardíaco dirigidos a la perfusión de diferentes tejidos en reposo. El estado posprandial altera estos porcentajes, ya que requiere un mayor aporte de sangre al tracto GI.

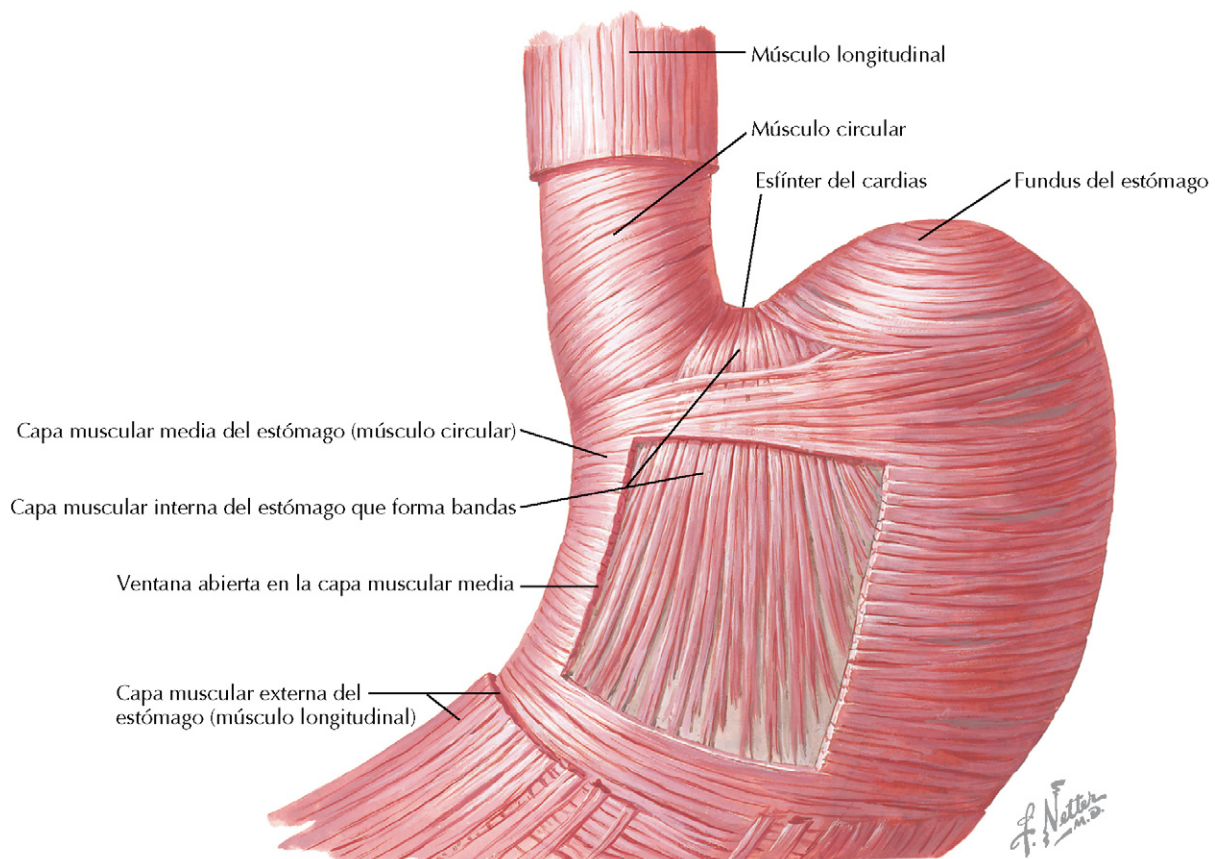


Figura 21-2 Musculatura del estómago. El estómago presenta tres capas musculares: longitudinal, circular y oblicua. La capa oblicua ayuda a mezclar y moler el quimo.

La perfusión sanguínea del tracto GI procede del lecho esplácnico (arterias mesentéricas superior e inferior), con un sistema capilar que se extiende por el interior de todas las vellosidades. El flujo sanguíneo sale del tracto GI a través del **sistema portal**, directamente hacia el hígado (fig. 21-4). Este es el efecto de «**primer paso**», mediante el cual las sustancias absorbidas se dirigen directamente hacia el hígado, donde se realizan importantes procesamiento de las mismas (sin entrar en la circulación general).

Secreciones glandulares

Para mover y digerir el quimo con eficacia, se secreta una enorme cantidad de sustancias al interior de la luz del tracto GI. Las glándulas producen litros de saliva, moco, tampones y enzimas para facilitar el proceso.

Linfáticos

A lo largo del intestino se encuentran los capilares linfáticos; estos vasos se extienden por el interior de las vellosidades del intestino delgado y permiten la absorción de lípidos. El sistema linfático también implica al hígado, que reabsorbe fluidos y proteínas y los transporta hacia el sistema venoso. El transporte linfático de proteínas contribuye de manera sustancial a mantener la presión oncótica del plasma y proporciona proteínas

de transporte para la circulación de diferentes sustancias, entre las que están las hormonas, el calcio y el hierro.

Funciones generales del tracto GI

- **Digestión:** la digestión tanto mecánica como química tiene lugar en el tracto GI. La digestión **mecánica** consiste en la destrucción física de la comida por efecto de la masticación y, posteriormente, del molido en el interior del estómago. La digestión **química** es producto de la acción específica de las enzimas y el ácido gástrico (HCl).
- **Endocrina:** en las células asociadas al tracto GI se produce un gran número de hormonas (desde el estómago, el intestino, el páncreas y el hígado). Algunas de estas hormonas entran en la circulación general y actúan sobre otras partes del tracto GI, así como también sobre otros órganos. También se producen hormonas que actúan sobre los tejidos adyacentes del tracto GI de forma paracrina. De hecho, la primera sustancia identificada como «hormona circulante» fue la hormona GI **secretina**.
- **Expulsión:** después de la absorción de nutrientes a través del tracto GI, la materia fecal (fibra, material no digerido, bacterias, grasa de las células desprendidas) se elimina mediante la defecación.

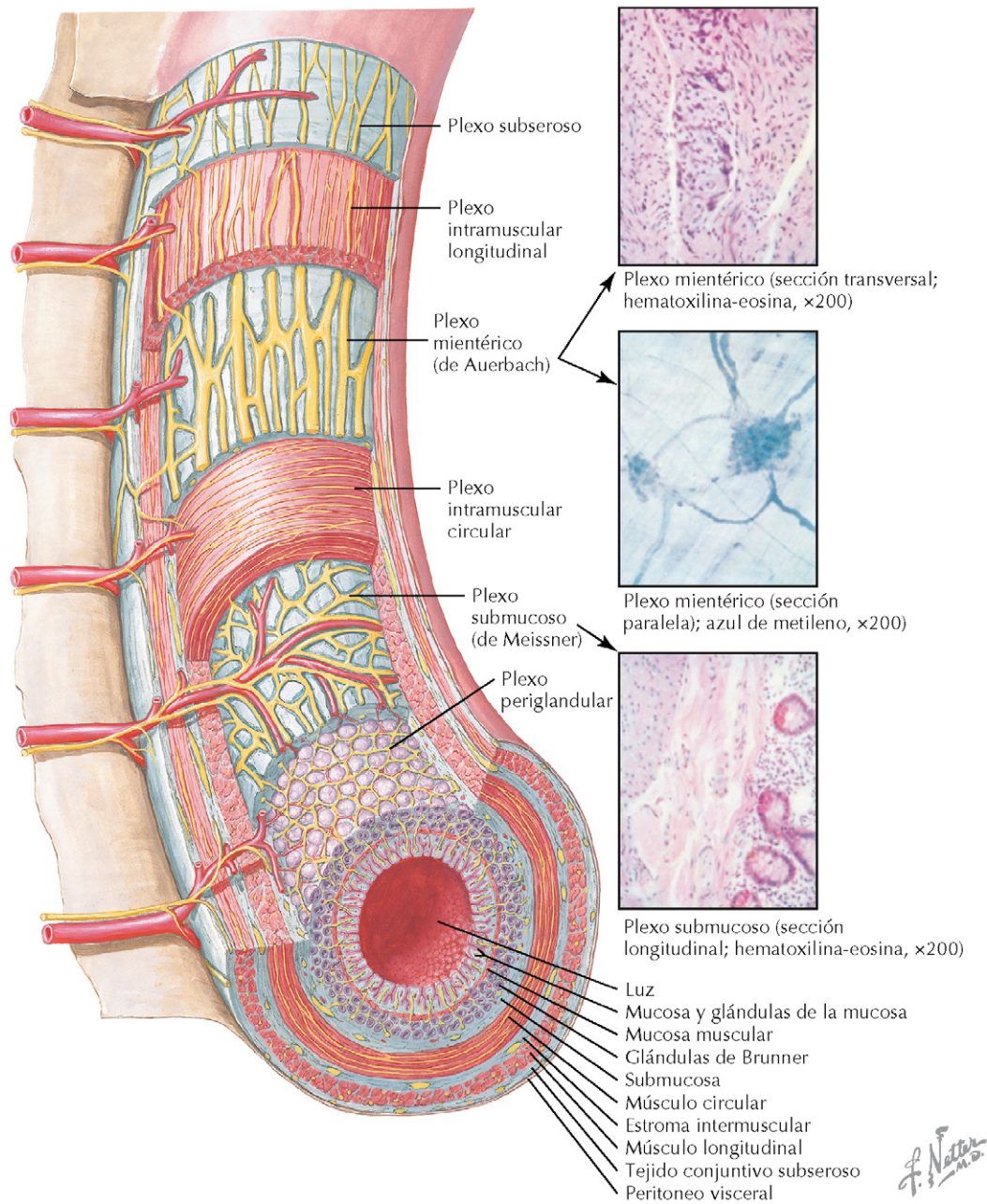


Figura 21-3 Sistema nervioso entérico. El plexo mientérico (red nerviosa) se encuentra entre las capas musculares longitudinal y circular del tracto GI. La estimulación de estos nervios afecta a la contracción muscular. El plexo submucoso se encuentra entre el músculo circular y la submucosa, y su estimulación regula las secreciones GI. Los nervios entéricos pueden funcionar sin la acción de nervios extrínsecos, mediante mecanismos locales.

- **Protección:** constantemente ingerimos bacterias y antígenos; el tracto GI mantiene la situación bajo control gracias a la degradación mediante el HCl gástrico, así como mediante la actividad inmunitaria (IgA y placas de Peyer).
- **Motilidad:** el quimo tiene que ser impulsado a través del tracto GI para que se realice la digestión, la absorción y la expulsión. Existen varias formas de propulsión a través del tracto GI. Si un área del tracto GI pierde la capacidad de movilizar el quimo, puede desencadenarse una patología grave.
- **Absorción:** el último objetivo del sistema GI es obtener los nutrientes e introducirlos en el organismo. Los intestinos absorben la mayoría de los nutrientes que son digeridos y la mayor parte de la absorción se produce en la primera mitad del intestino delgado (a lo largo del yeyuno). Ello se consigue gracias a la gran superficie que proporciona la existencia de microvellosidades en los enterocitos del intestino delgado.
- **Secreción:** la secreción de moco, tampones, hormonas y enzimas facilita la lubricación, digestión, motilidad y absorción a lo largo del tracto GI.

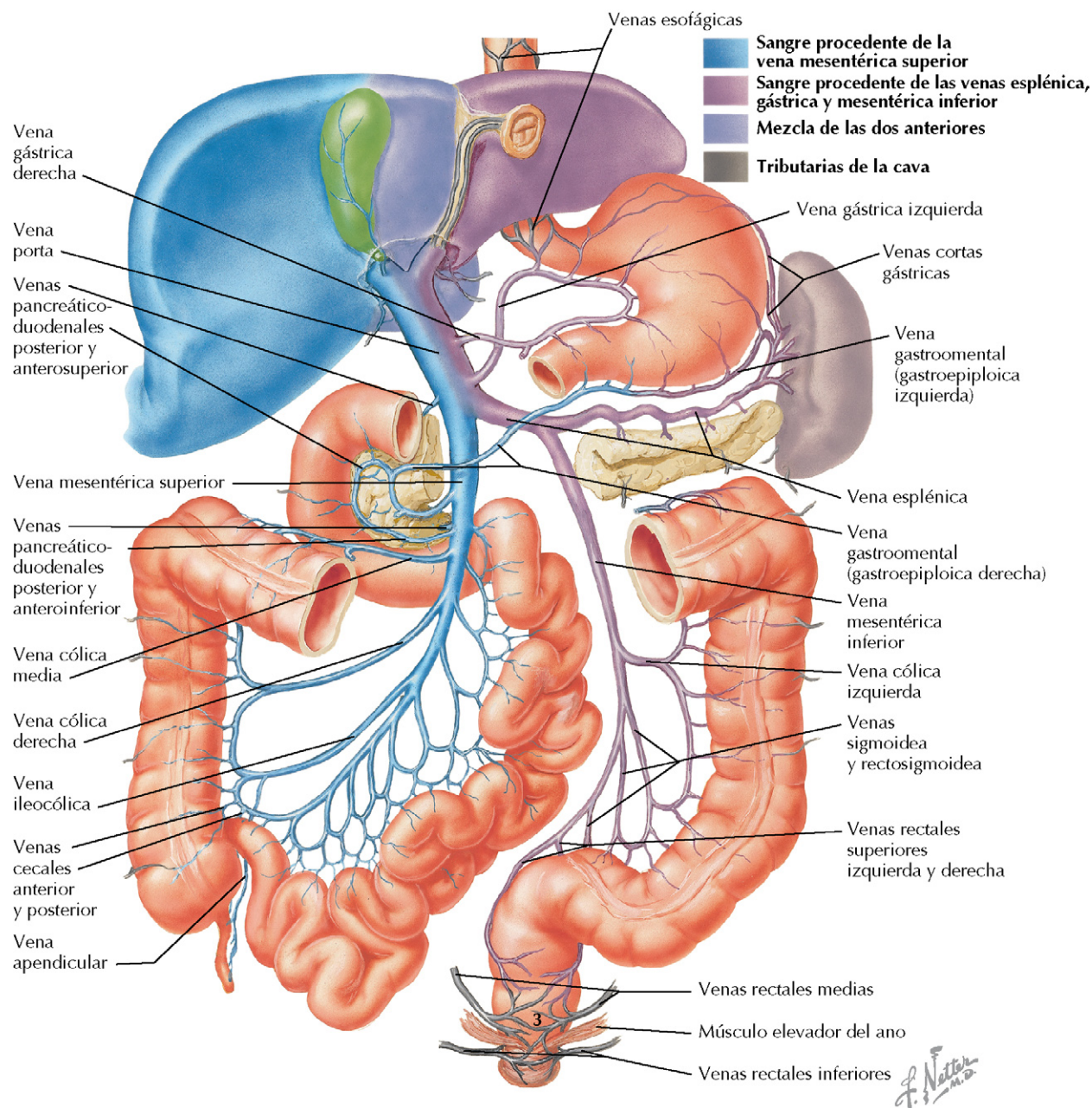


Figura 21-4 Sistema portal. Los vasos portales llevan sangre venosa directamente desde el intestino hasta el hígado a través de la vena porta.

- **Almacenamiento:** tanto el estómago como el intestino grueso actúan como lugares de almacenamiento. El estómago almacena la comida mientras se está mezclando con el ácido gástrico y las enzimas, lo que ocasiona una degradación de la comida, que se transforma en quimo, que es lo suficientemente pequeño para pasar a través del esfínter pilórico hacia el duodeno. Este almacenamiento está facilitado por la **relajación receptiva**, mediada por el nervio vago (v. cap. 22). Si la relajación no tuviese lugar, al llenarse el estómago se limitaría enormemente la cantidad de alimento que se puede ingerir en una comida. En el otro extremo del conducto digestivo, el intestino grueso deshidrata el quimo para formar las heces; el tipo

de motilidad de esta región permite que las heces se retengan hasta el momento de la defecación.

SED Y HAMBRE: RESPUESTAS DE CONDUCTA PARA MANTENER EL MEDIO INTERNO

Sed

La homeostasis del medio interno se mantiene gracias a ciertas conductas que aseguran una adecuada ingesta de líquidos y nutrientes: la sed y el hambre. La **sed** es una respuesta a la deshidratación celular y vascular que ocasiona una elevación en la osmolaridad del plasma. La pérdida de fluidos puede ser

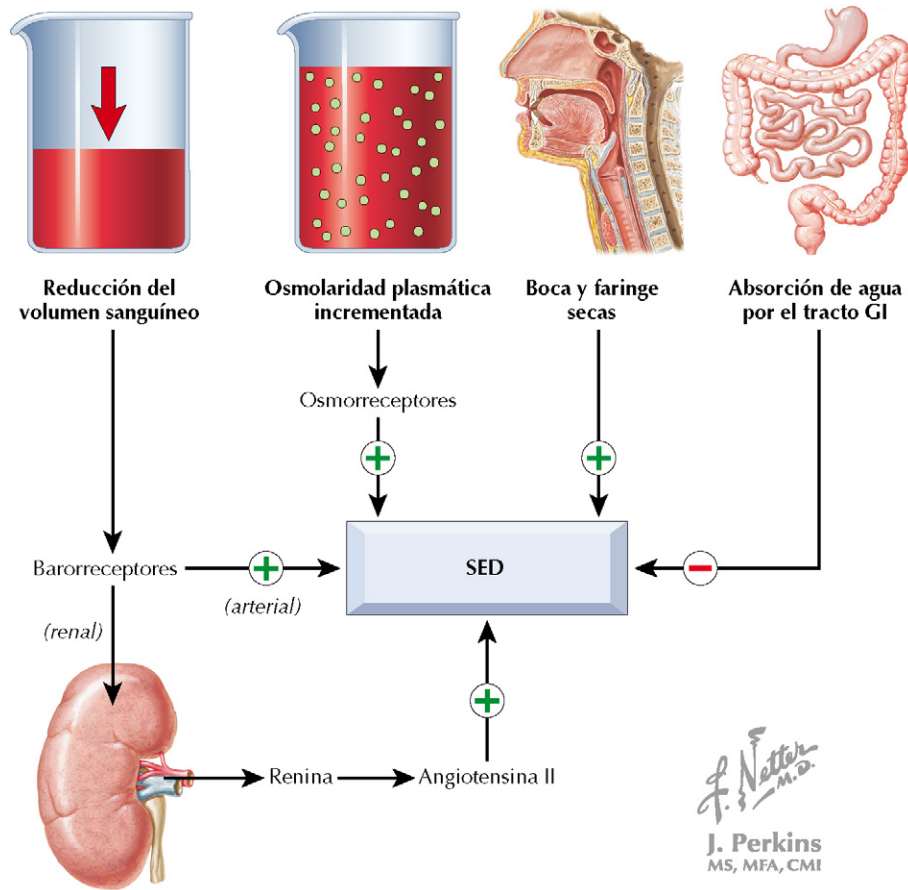


Figura 21-5 Sed. La sensación de sed se inicia o bien por un pequeño incremento en la osmolaridad del plasma (1-2%) o una reducción significativa en el volumen sanguíneo (~10%). En esta ilustración se describe el mecanismo. (Modificado de Widmaier E, Raff H, Strang K: *Vander, Sherman, and Luciano's Human Physiology*, 9th ed., New York, Mc-Graw Hill, 2003.)

el resultado de la pérdida de líquidos por la orina o por las heces, así como de las **pérdidas insensibles** de agua por el sudor y la respiración (fig. 21-5). La sensación de sed puede aparecer cuando los osmorreceptores hipotalámicos detectan una elevación en la osmolaridad del plasma o cuando los barorreceptores arteriales detectan una presión arterial baja (a menudo asociada con la reducción del volumen de líquido extracelular). Tanto los barorreceptores como los osmorreceptores estimulan la sed (a través del hipotálamo) y la liberación de **hormona antidiurética (ADH)**, también conocida como **vasopresina**. La ADH tiene efectos sobre la reabsorción renal de agua (v. sección 5) y sobre la contracción del músculo liso vascular (v. sección 3). La sed se controla tanto a nivel central como local. Las molestias ocasionadas por la boca seca se pueden aliviar momentáneamente mojando la mucosa oral con un líquido; sin embargo, si la causa es la deshidratación, la sensación de sed reaparece enseguida.

Apetito y hambre

Aunque los mecanismos implicados en el hambre no se conocen con tanta claridad como los de la sed, se sabe que el hambre es una potente respuesta de conducta que asegura la entrada de

nutrientes (fig. 21-6). Al igual que ocurre con la sed, el principal centro de control reside en el hipotálamo, que contiene tanto el centro del hambre como de la sed. La regulación de este centro se produce a través de la acción de nutrientes esenciales, como la glucosa y los ácidos grasos. El apetito puede estimularse tanto por la presencia de bajas concentraciones de glucosa en sangre, como a través de aferencias sensoriales (p. ej., oler o ver comida). El tracto GI interviene liberando hormonas que estimulan (ghrelina, galanina, orexina) o que reducen el hambre (colecistocinina, péptido YY) actuando sobre el hipotálamo. Un factor fundamental en la saciedad es la hormona leptina, que puede ser liberada por los tejidos adiposos como respuesta a la insulina. En el hipotálamo existen receptores para la leptina (y en



El control de la osmolaridad del plasma es tan importante que un pequeño cambio (2%, p. ej., desde 300 a 306 mosm/l) puede despertar sed y la secreción de ADH. Sin embargo, es necesario un descenso de entre el 12 y el 15% del volumen de líquido extracelular (LEC) para estimular la misma respuesta de ADH, si no se ha modificado la osmolaridad. Así, la deshidratación estimula la sed cuando se ha perdido tanta cantidad de líquido como para elevar la osmolaridad y estimular la ADH.

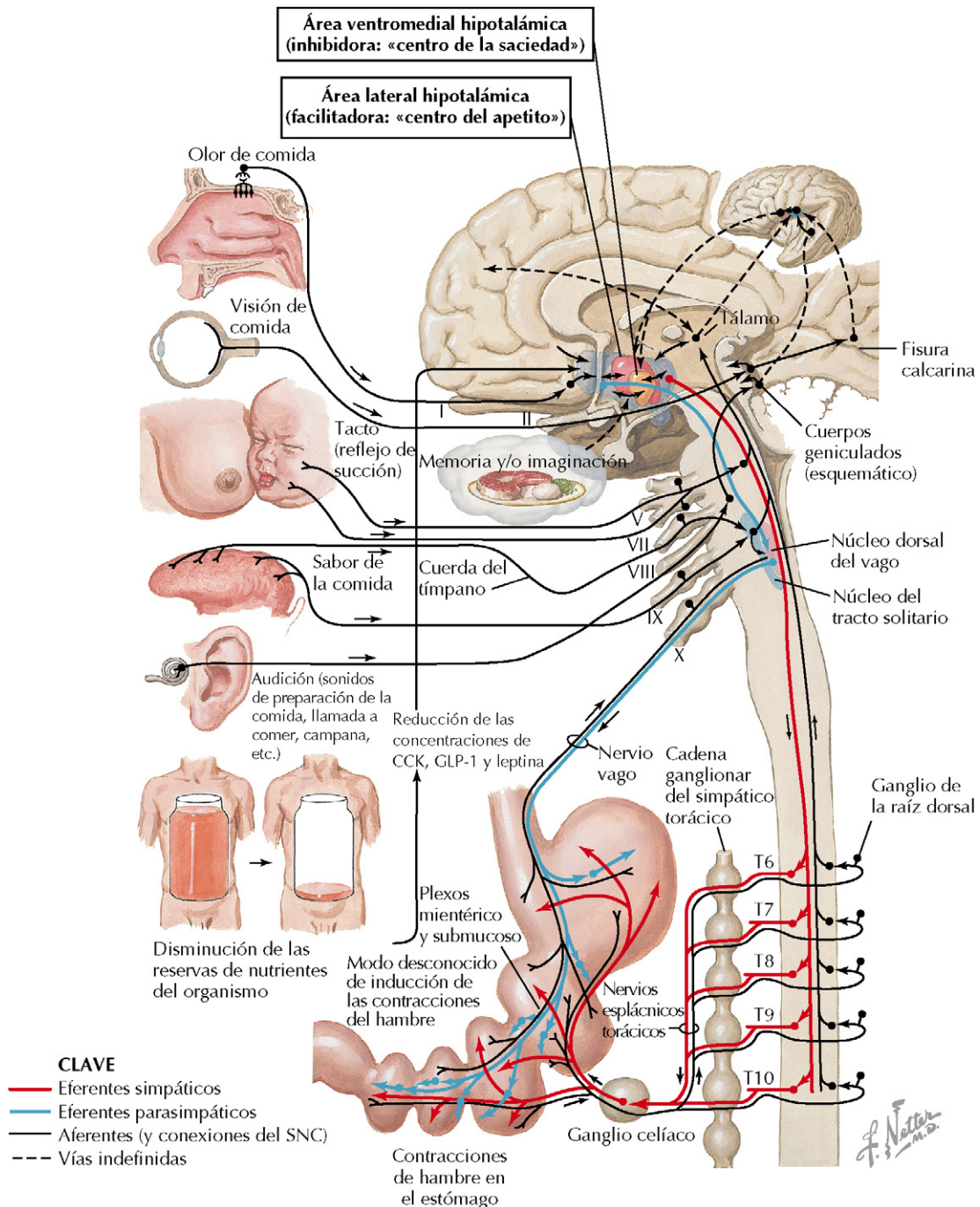


Figura 21-6 **Apetito y hambre.** Las sensaciones de hambre y de saciedad no se comprenden completamente. Las vías principales se describen en la figura. El hipotálamo (v. cap. 26) tiene un cometido importante tanto en el hambre como en la saciedad (zona hipotalámica ventromedial) y responde a aferencias endocrinas y nerviosas. Hay múltiples sistemas hormonales que facilitan la sensación de saciedad: colecistocinina, péptido YY y GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Se liberan como respuesta a la comida ingerida y reducen el hambre. Además, la hormona leptina se libera como respuesta a la insulina y actúa en el centro de la saciedad del hipotálamo. Por el contrario, las contracciones del hambre se originan por la estimulación vagal sobre los nervios entéricos. La liberación de otras hormonas GI, incluidas la ghrelina y la orexina, estimulan el centro del apetito del hipotálamo. CCK: colecistocinina.



El **sudor** es hipoosmótico. Su concentración de sales (de sodio y cloro principalmente) es inferior a la del plasma. Por ello, la sudoración disminuye el volumen de líquido en el compartimento extracelular (LEC) en mayor medida que de sales, lo que aumenta la osmolaridad plasmática. Ello estimula la sed y reduce las pérdidas de líquidos por el riñón y el colon, ayudando al mantenimiento de la presión arterial (v. fig. 21-5).

otros tejidos), donde la leptina estimula el centro de la saciedad. Además de los anteriores factores específicos, en el hambre influye la masa corporal, que permite el aporte de nutrientes para cubrir los gastos energéticos.

INTERCAMBIO DE LÍQUIDOS Y DE PH A LO LARGO DEL TRACTO GI

Aunque se ingieren ~2 l de líquido a lo largo del día, el flujo total de entrada y salida en el tracto GI es de alrededor de 9 l. Esto es necesario para la digestión del quimo; sin embargo, las secreciones deben ser reabsorbidas de vuelta al torrente circulatorio con la adición de los nutrientes (fig. 21-7). Debido a las secreciones, el pH del quimo cambia. En el estómago, el ácido gástrico ocasiona un pH de ~2, lo que permite una digestión indiscriminada de la comida. Para proteger el intestino delgado de los efectos corrosivos del ácido, se produce la secreción de tampones (pH ~8) procedentes del hígado, el páncreas y la vesícula biliar, y de las propias células de las criptas intestinales. Estas secreciones elevan el pH del quimo hasta ~5 en los primeros centímetros del duodeno. La adición de los tampones a través del tracto eleva el pH del quimo hasta ~7,4 en el yeyuno proximal. Éste es el pH óptimo para la acción de las enzimas pancreáticas.

Mientras que las secreciones salivales que ocurren con anticipación o durante la comida son perceptibles, el flujo del resto de líquidos resulta inapreciable, aunque en ocasiones pueden oírse los sonidos intestinales, denominados **borborigmos**, que son el resultado de la presencia de líquido y gas en la luz intestinal.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

El tracto GI es único en cuanto a que dispone de un sistema nervioso intrínseco, constituido por los **plexos mientérico y submucoso** (v. fig. 21-3). Este **sistema nervioso entérico** (SNE) puede funcionar de manera independiente, utilizando aferencias procedentes de mecanorreceptores, quimiorreceptores y osmorreceptores localizados en el epitelio luminal del tracto GI. El SNE recibe aferencias del sistema nervioso central (SNC), del autónomo (SNA) y de hormonas, que pueden ayudar a la regulación fina del SNE. Sin inervación autónoma, el SNE seguiría funcionando, pero con menos coordinación.

El **plexo mientérico (de Auerbach)** se encuentra entre las capas musculares circular y longitudinal y regula la contracción y la relajación de la musculatura, ocasionando la motilidad y la

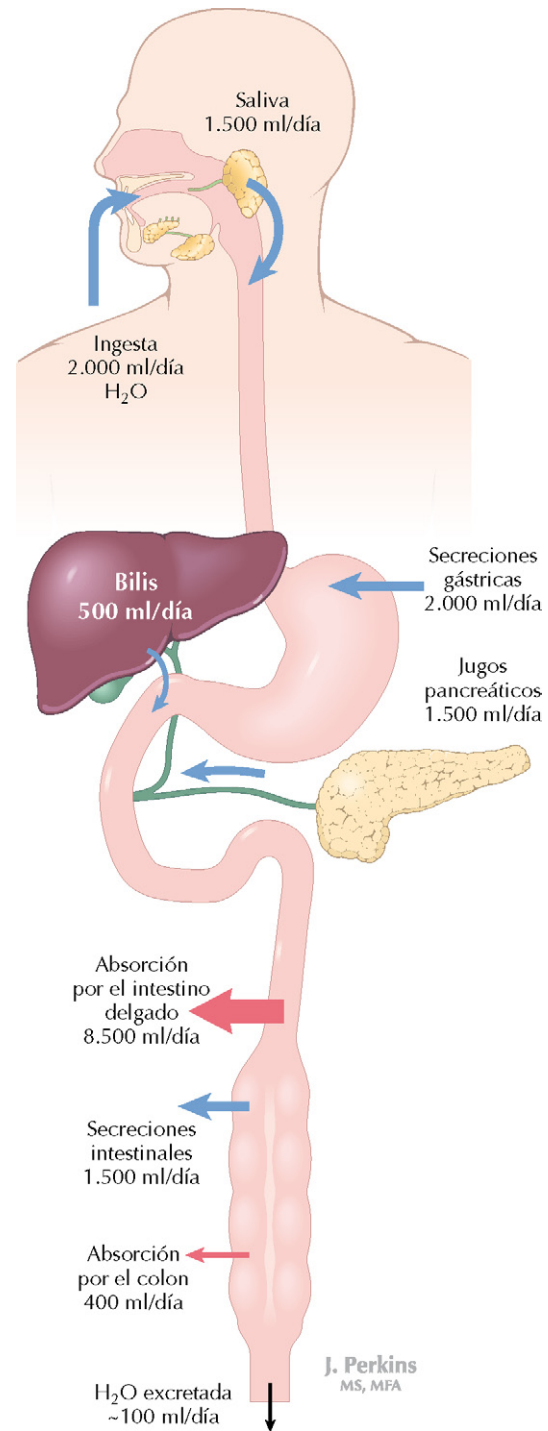


Figura 21-7 Intercambio de líquido a través del tracto GI. Mientras que ingerimos ~2 l de líquido con la comida y la bebida de cada día, el tracto GI añade ~8 l de secreciones para facilitar la digestión y la absorción de nutrientes. Estas secreciones, incluidos los tampones, ácido y enzimas, se devuelven de nuevo a la sangre (principalmente por absorción en el intestino delgado) de modo que sólo se excretan ~200 ml de líquido en las heces cada día.

mezcla de los contenidos luminales. El **plexo submucoso (de Meissner)** se encuentra entre la capa muscular circular y la submucosa, y regula las secreciones locales de líquidos.

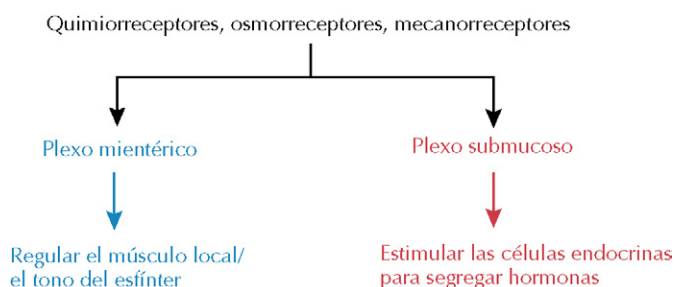
EL TRACTO GI COMO ÓRGANO ENDOCRINO

Las células endocrinas del epitelio gástrico e intestinal sintetizan y liberan al torrente circulatorio diversas hormonas. Las hormonas actúan en otras regiones del sistema gastrointestinal (como el hígado y el páncreas), además de sobre el estómago y el intestino. Estas hormonas regulan la función GI, así como la sensación de hambre, la saciedad y la secreción de insulina. Además, algunas actúan sobre los órganos adyacentes de forma paracrina. Un ejemplo de ello es la acción de la somatostatina (producida en las células de las criptas gástricas) sobre las células parietales adyacentes. Las hormonas GI se tratan en el capítulo 23.

REGULACIÓN INTEGRADA DE LA FUNCIÓN GI

La función GI adecuada es el resultado de las respuestas integradas de los factores centrales y locales, que incluye:

- **Sistema nervioso central (SNC):** la aferencia sensorial del SNC proporciona el estímulo inicial para la secreción salival y gástrica, formando parte integral de múltiples reflejos. La simple olfacción o la vista de comida iniciará una respuesta central. El SNC actúa a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.
- **Sistema nervioso entérico (SNE):** los plexos nerviosos mientérico y submucoso son únicos y específicos del tracto GI. Estas redes nerviosas reciben aferencias del SNS y del SNPS, así como de hormonas, péptidos y receptores luminales que detectan la composición química del quimo.
- **Sistema nervioso parasimpático (SNPS):** en general, el SNPS promueve la secreción y la motilidad en el tracto GI y muchas de sus acciones se realizan a través del nervio vago.
- **Sistema nervioso simpático (SNS):** el SNS reduce la secreción y la motilidad en el tracto GI. Piénsese en lo que ocurre en las reacciones de «lucha o huida», en las que es precisa más cantidad de sangre fluyendo hacia el músculo esquelético, lo que reduce la perfusión en la zona intestinal.
- **Receptores luminales:** el tracto GI consta de diferentes receptores que reaccionan ante la presencia del quimo en la luz del tracto y que actúan localmente sobre el SNE regulando la motilidad y las secreciones mediante el siguiente esquema general:



- **Mecanorreceptores:** perciben el estiramiento del músculo liso y generan una señal que opera a través del plexo mientérico, estimulando las contracciones.
- **Quimiorreceptores:** perciben la composición química del quimo y regulan la motilidad y secreción de tampones para controlar el pH luminal durante la entrada del quimo ácido en el duodeno.
- **Osmorreceptores:** perciben la osmolaridad del quimo en el intestino delgado. Esto es importante, dado que sólo existe una barrera unicelular entre el quimo en la luz del intestino delgado y los capilares, y el quimo hipertónico puede ejercer una presión osmótica que extraiga líquido de las células (y finalmente plasma). Así, los osmorreceptores controlan la cantidad de quimo que entra en el intestino delgado y también la cantidad de secreciones necesarias para tamponar el quimo.
- **Hormonas:** como se ha comentado antes, el tracto GI produce diversos factores endocrinos, paracrinós y autocrinos que refuerzan el sistema (actúan tanto sobre la motilidad como sobre las secreciones).

Finalmente, mientras que todo esto es importante en la función coordinada del tracto GI, hay que tener en cuenta que los **nervios parasimpáticos**, principalmente el **vago**, son responsables de múltiples efectos iniciales en el proceso digestivo. Algunas de las acciones que estimulan o en las que participan son las siguientes:

- Inicio de la salivación al ver, oler o saborear comida durante la fase cefálica de la salivación (a través de los nervios facial y glossofaríngeo).
- Inicio de la producción de ácido cuando la comida está en la boca durante las fases cefálica y gástrica de la secreción de jugo gástrico (vago).
- Estimulación de la secreción enzimática pancreática durante las fases cefálica y gástrica de la secreción pancreática (vago).
- Estimulación de la secreción enzimática y neutralizante pancreática durante la fase intestinal de la secreción pancreática (vago).
- Estimulación primaria (centro de la deglución del bulbo y vago) y secundaria del peristaltismo esofágico (vago, con los plexos entéricos).
- Relajación inicial del esfínter de Oddi durante las fases cefálica y gástrica (vago).
- Relajación receptiva del estómago y del duodeno (vago) para acomodar la entrada de comida/quimo.
- Estimulación de la síntesis de bilis por el hígado (vago).
- Estimulación de la motilidad intestinal (motilidad ileal y movimientos colónicos masivos; vago para el colon superior, nervios pélvicos para el colon inferior, junto con la gastrina y la colecistocinina [CCK]).

Así, la alteración de la innervación vagal de estas zonas hace que se modifique la regulación de los procesos de digestión y propulsión.

CAPÍTULO 22

Motilidad a través del tracto gastrointestinal

POTENCIALES ELÉCTRICOS

La **motilidad** en el tracto gastrointestinal (GI) implica tanto movimientos de mezcla como de propulsión y es consecuencia de la actividad mecánica del músculo liso intestinal. El movimiento sirve para mezclar, transportar y eliminar los contenidos. Para conseguir la contracción muscular deben generarse potenciales eléctricos.

La actividad eléctrica en el tracto GI es única. A diferencia de otros tejidos, existen variaciones en el **potencial de membrana en reposo** (conocido como **ondas lentas**) que son generadas por las **células intersticiales de Cajal (CIC)**. Las CIC se localizan a lo largo del tracto GI entre las capas musculares longitudinal y circular, y las oscilaciones en su potencial de reposo probablemente están causadas por pequeños cambios en las cargas de la membrana resultado de la actividad Na^+/K^+ ATPasa. Las CIC actúan como marcapasos, determinando el número de ondas que se producen por minuto a lo largo de los diferentes segmentos del tracto GI. Las ondas lentas (también denominadas **ritmo eléctrico básico [REB]**) pueden propagarse a lo largo de segmentos relativamente largos del tracto debido a la existencia de uniones en hendidura entre las células.

En condiciones de reposo, las ondas lentas oscilan entre -70 y -80 milivoltios (mV) y no ocasionan contracciones. Sin embargo, si las ondas lentas son despolarizadas (se hacen menos negativas) por la actividad nerviosa o por las hormonas circulantes, aumenta la amplitud de las ondas y, si los picos de las ondas lentas sobrepasan el umbral de -40 mV, las células generan uno o más **potenciales de acción (espigas o potenciales en espiga)**.

Los neurotransmisores como la acetilcolina (ACh) y la sustancia P (taquicina) liberados por las terminaciones de los nervios parasimpáticos sobre el plexo mientérico despolarizan las ondas lentas, generando potenciales de acción y causando contracciones (figs. 22-1 y 22-2). Cuanto mayor sea la liberación de neurotransmisores, mayor será la amplitud de las ondas y la despolarización producida será mayor. Esto da como resultado una mayor cantidad de potenciales de acción,



Los **potenciales de acción (PA)** generados por la despolarización de las ondas lentas están ocasionados por la entrada de **calcio** en el interior del músculo liso a través de los canales limitados por voltaje. El calcio se une a la calmodulina e inicia los acontecimientos que producen la contracción del músculo liso.

Tabla 22-1 Ondas lentas

Zona	Frecuencia de ondas lentas	Acciones generales con la despolarización por encima del umbral
Estómago	3/min	Mezcla
Duodeno	12/min	Propulsión
Íleon	10/min	Propulsión
Colon proximal	3/h	Formación de haustras y almacenamiento
	11/min	Movimientos en masa y propulsión
Colon distal	10/h	Formación de haustras y almacenamiento
	17/min	Movimientos en masa y propulsión

incrementando la fuerza de la contracción. Algunas hormonas GI (colecistocinina [CCK], gastrina) también pueden despolarizar las ondas lentas, causando contracciones. Además, los mecanorreceptores locales que detectan el estiramiento (o los quimiorreceptores), sensibles a la composición del quimo, proporcionan señales al plexo mientérico disparando las neuronas motoras excitadoras, que despolarizan las ondas lentas ocasionando la contracción (fig. 22-3). La frecuencia característica de las ondas lentas de cada sección del tracto GI determina la velocidad máxima a la que pueden producirse las contracciones y, por ello, el REB establece la velocidad de propulsión máxima posible (tabla 22-1).

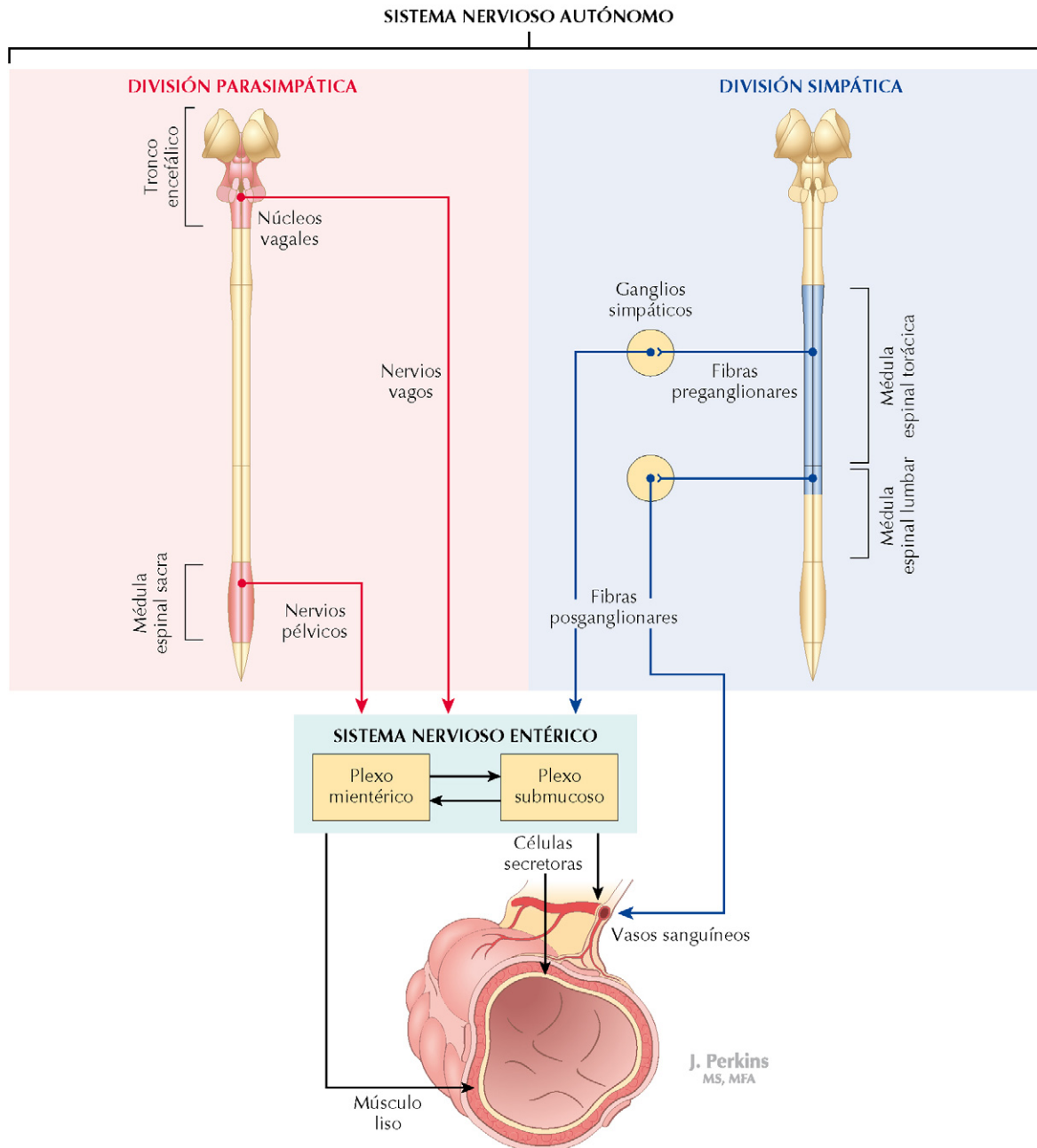
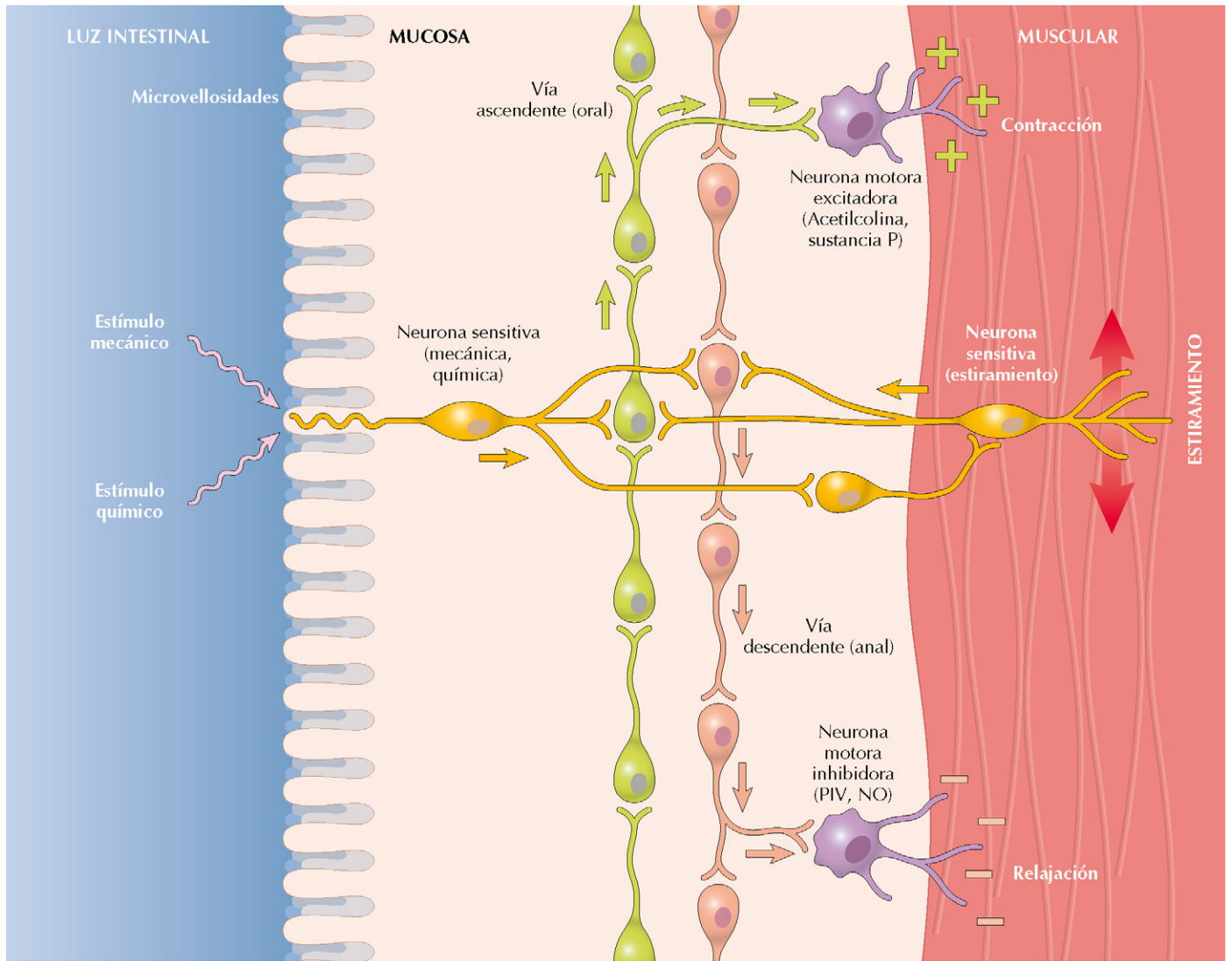


Figura 22-1 Regulación del sistema nervioso entérico por el sistema nervioso autónomo. Este esquema ilustra las principales conexiones entre el sistema nervioso entérico (plexo mientérico y submucoso) y el sistema nervioso autónomo. En general, la estimulación procedente de los nervios parasimpáticos incrementa la motilidad y las secreciones mediadas por el SNE, mientras que la estimulación simpática reduce la motilidad y las secreciones.

También existen motoneuronas inhibitoras que son estimuladas por los nervios simpáticos y que liberan **péptido intestinal vasoactivo (PIV)** y óxido nítrico (NO), que hiperpolarizan las ondas lentas (haciéndolas más negativas), relajando la fibra muscular lisa (v. fig. 22-3). La interacción entre las neuronas motoras excitadoras e inhibitoras da como resultado diversos movimientos de propulsión y de mezcla en el tracto GI (v. «Propulsión específica de localización»).

MANTENIMIENTO INTERDIGESTIVO: EL COMPLEJO DE MIGRACIÓN MIOELÉCTRICO

El ayuno o estado interdigestivo se caracteriza por largos períodos de quiescencia, con cortos períodos de ondas de contracción. Estas contracciones, denominadas **complejo motor migratorio (CMM)**, se originan en el área media del estómago y continúan hacia el íleon terminal en cada uno de los ciclos, sirviendo para barrer hacia el colon el material no digerido y las bacterias fuera del estómago y del intestino delgado. Esto protege al delicado



J. Perkins
MS, MFA

Figura 22-2 Control local de la motilidad. En respuesta a la presencia de quimo en la luz del intestino delgado, los mecanorreceptores y los quimiorreceptores emiten señales hacia las neuronas ascendentes y descendentes. La vía ascendente (*verde*) se dirige hacia las motoneuronas excitadoras por detrás del bolo de quimo, estimulando la despolarización de las ondas lentas, generando un potencial de acción y una contracción. Al mismo tiempo, la vía descendente (*naranja*) finaliza en neuronas motoras inhibitorias, que hiperpolarizan las ondas lentas en el músculo, ocasionando la relajación distal al bolo. El resultado final es una contracción peristáltica, que moviliza el bolo en dirección al ano.

tracto GI superior (intestino delgado) de lesiones y confina a la mayoría de las bacterias al interior del colon, un medio menos favorable para el crecimiento bacteriano.

Existen cuatro fases de actividad contráctil del CMM, que se presentan durante el ayuno, en ciclos de 75 a 120 min. Las fases I, II y IV muestran escasa actividad. La fase III es la más importante de las cuatro, debido a la liberación de la hormona **motilina** a la circulación, desde las células Mo del intestino delgado. La motilina estimula fuertes contracciones secuenciales, propulsando las bacterias y el material no digerido desde el área media del estómago hasta el colon, atravesando

todo el intestino delgado. La fase III sólo dura entre 6 y 10 min en cada ciclo. La motilina actúa a través de los nervios entéricos y autónomos estimulando las contracciones, que se prolongan a lo largo de unos centímetros en sentido distal y luego se reinician en un punto ligeramente inferior al precedente. Este patrón se repite hasta que el complejo alcanza el íleon terminal, y en este momento se inicia un nuevo complejo en el estómago.

Estos ciclos empiezan alrededor de 3 h tras la última ingesta y se repiten hasta que tiene lugar una nueva comida. En este momento se reinicia el patrón propulsivo normal.

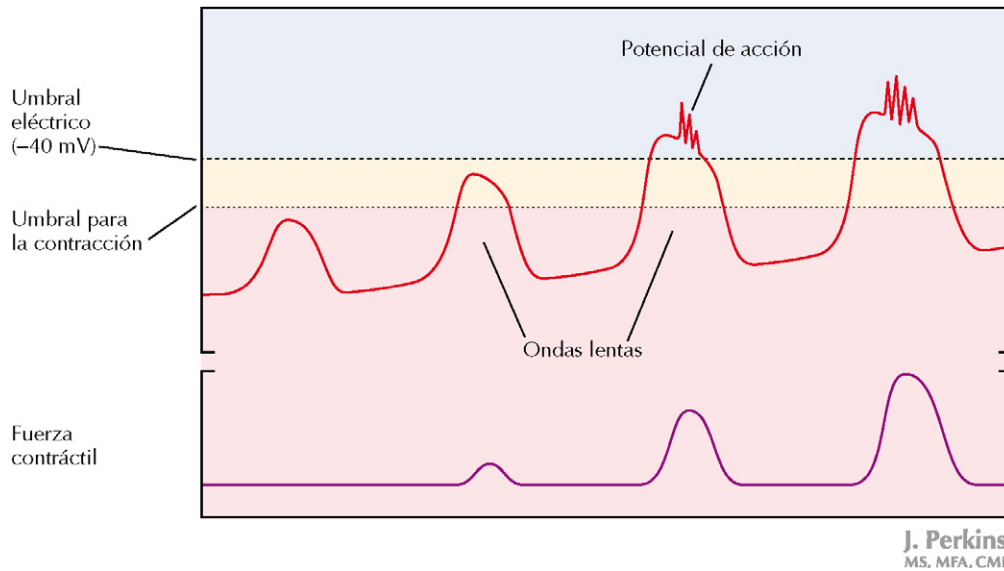


Figura 22-3 Ondas lentas. Las ondas lentas están presentes desde la zona media del estómago hasta el recto y corresponden al potencial de reposo de la membrana de las células musculares lisas GI. La despolarización de las ondas lentas por encima de -40 mV estimula los potenciales de acción, lo que causa la contracción del músculo liso.

PROPULSIÓN ESPECÍFICA DE LOCALIZACIÓN

Boca y esófago

El movimiento inicial de la comida es la masticación y el siguiente, la **deglución**. Existen tres fases en la deglución.

En la fase voluntaria **oral**, el bolo alimenticio se desplaza hasta la parte posterior de la boca hacia la región faríngea, estimulado por el contacto con los receptores táctiles e iniciando el reflejo de la deglución (tabla 22-2). En la fase **faríngea**, el bolo alimenticio pasa a la parte posterior de la faringe y la laringe se desplaza hacia la epiglotis con objeto de evitar que la comida entre en la tráquea. En este momento, el esfínter esofágico superior se relaja. Los músculos faríngeos se contraen, impulsando el bolo a través del esfínter esofágico superior hacia el esófago. Durante la fase faríngea, el reflejo de la deglución inhibe la respiración. La última fase es la **esofágica**. Cuando el bolo entra en el esófago, se pierde el control voluntario del movimiento. El centro de la deglución del bulbo genera una onda **peristáltica esofágica primaria** (los nervios eferentes vagales terminan en el plexo mientérico → señal excitadora → despolariza las ondas lentas → contracción). La contracción y relajación alternantes ayudan a transportar el bolo alimenticio a lo largo del esófago hasta el estómago.

Durante la deglución, si el bolo está seco y no se mueve rápidamente a través del esófago, los mecanorreceptores locales sensibles al estiramiento inician el **peristaltismo esofágico secundario**. El **esfínter esofágico inferior** presenta un tono muscular elevado en reposo para prevenir el reflujo de ácido gástrico. La acción de los nervios entéricos, las hormonas y las fibras vagales colinérgicas mantiene el tono basal. La estimulación simpática puede incrementar el tono. A medida que el bolo se acerca al esfínter esofágico inferior, actúan fibras vagales no

colinérgicas sobre las interneuronas inhibitorias, liberando PIV y NO, lo que causa la relajación del esfínter (fig. 22-4). El bolo llega al estómago. La incapacidad de relajarse del esfínter esofágico inferior puede dar lugar a una patología (v. «Enfermedades del músculo liso: acalasia y enfermedad de Hirschsprung», Correlación clínica). Además, al igual que el resto del tracto, el esófago está muy vascularizado, por lo que una lesión de los capilares esofágicos (reflujo ácido, hipertensión portal) puede ocasionar una hemorragia esofágica, con posibles consecuencias mortales (v. «Hipertensión portal y varices esofágicas en la enfermedad hepática obstructiva», Correlación clínica, cap. 24).

Estómago

A medida que el bolo entra en el estómago, la **relajación receptiva** incrementa el tamaño del estómago, lo que permite la acomodación de la comida. El vago es responsable de este fenómeno, mediante la liberación de PIV. A medida que el estómago se llena, el estiramiento y el contenido químico estimulan las contracciones, lo que permite la mezcla de la comida con las secreciones gástricas y la formación del quimo. A medida que éste se mezcla, los contenidos se separan. Los hidratos de carbono y las sustancias fácilmente digeribles quedan en la parte inferior del estómago (antro), los fragmentos grandes, en el cuerpo del estómago, y los elementos más grasos, flotando en la parte superior. El **tiempo de tránsito** a través del estómago depende de la cantidad y del tipo de comida ingerida. Las comidas ligeras, fácilmente digeribles (ricas en hidratos de carbono, como la pasta y el azúcar) pasan rápidamente a través del estómago (30-60 min). Las comidas con alimentos más consistentes (carnes) y con alto contenido graso (fritos) tardan mucho más en salir del estómago (3-4 h).

CORRELACIÓN CLÍNICA**Cirugía bariátrica**

La **relajación receptiva** es crucial para la función de almacenamiento del estómago, ya que permite que los contenidos se mezclen adecuadamente con el ácido gástrico y las enzimas, produciéndose el inicio de la digestión. Si se pierde la innervación vagal del fundus, no tiene lugar la acomodación y la presión del estómago aumenta rápidamente, causando una sensación de «plenitud» y la incapacidad para alojar más cantidad de comida en el estómago. La reducción de la capacidad de almacenamiento del estómago es la base de la cirugía de derivación gástrica y el grapado del estómago en personas con obesidad mórbida.

■ La **banda gástrica ajustable** reduce el tamaño del píloro, de modo que solamente pueden entrar en el estómago pequeñas cantidades de comida sin exceso de presión. Ello reduce la ingesta de comida por la molestia que genera, pero permite que la comida entre en el estómago intacto.

■ La **gastroplastia con banda vertical** era un procedimiento frecuente que implicaba tanto el grapado del estómago como la aplicación de una banda para generar un pequeño bolsillo, dejando intacto el resto del tracto. Actualmente se considera un procedimiento peligroso y se aplica con menor frecuencia.

■ La **derivación gástrica** es una intervención frecuente que implica mantener sólo una pequeña parte del fundus, fijándolo al yeyuno proximal. Ello deja poco espacio para la comida (alrededor de una cucharada). En este procedimiento, el cuerpo principal del estómago se excluye por «grapado» y el duodeno se reinserta en el yeyuno, permitiendo que los jugos digestivos (principalmente procedentes del páncreas y del hígado) se mezclen con la comida. El efecto global es una reducción en la ingesta, lo que ocasiona la pérdida de peso.

La cirugía bariátrica no carece de riesgos: puede asociarse con vómitos, diarrea, reflujo, formación de fístulas de las anastomosis e infección. Solamente se recomienda en pacientes obesos mórbidos.

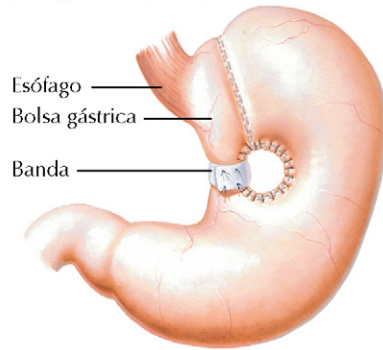
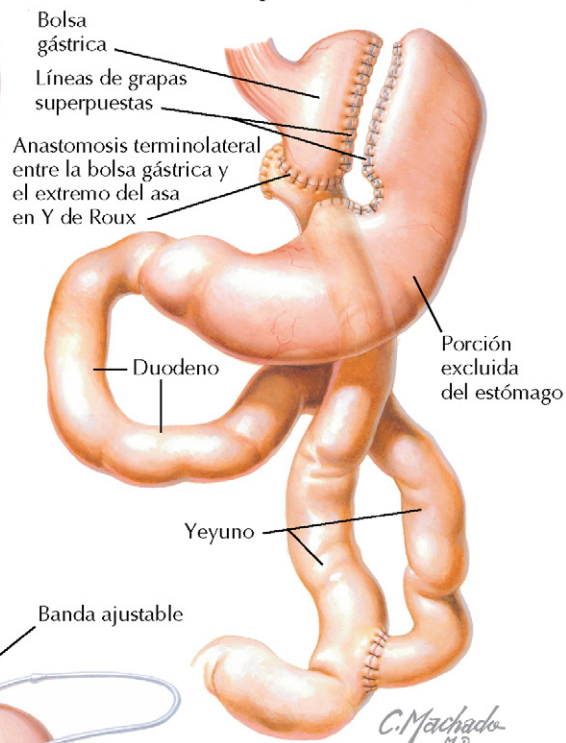
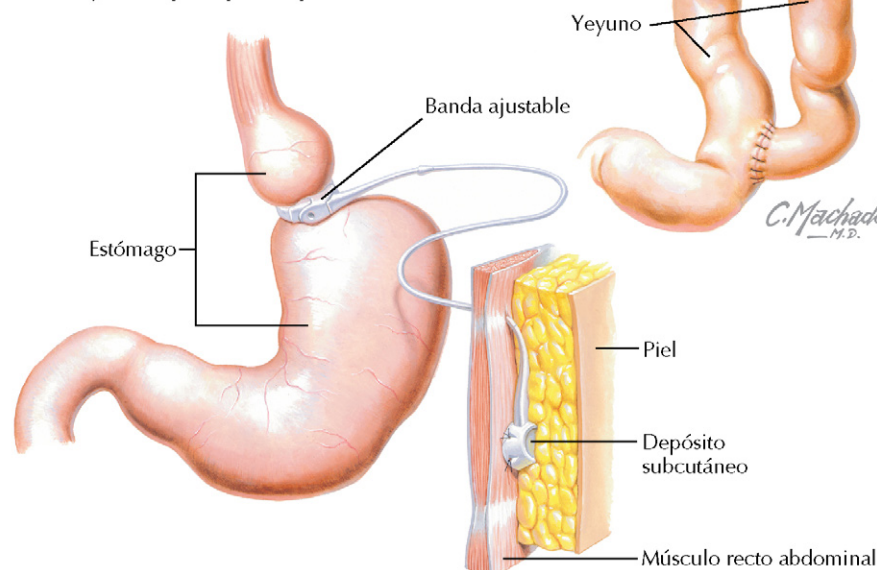
Grapado gástrico (gastroplastia con banda vertical)**Derivación gástrica (en Y de Roux)****Banda ajustable por laparoscopia**

Tabla 22-2 Reflejos principales a lo largo del tracto GI

Reflejo	Acción	Mediado por
Deglución	Contracción de la faringe y del esófago superior, inhibición de la respiración	Rectores táctiles en la faringe hacia el centro de la deglución del bulbo; de vuelta a la faringe a través de los nervios craneales y hacia el resto del esófago a través de los nervios vagales
Relajación refleja del estómago y del duodeno	El fundus y el cuerpo gástrico se relajan en presencia de alimentos, agua o gas. Esto también ocurre en el duodeno cuando entra el bolo	Liberación de PIV por fibras vagales
Vómito	Expulsión de contenidos gástricos y del intestino proximal por peristaltismo inverso	Irritación de la faringe, esófago, estómago o intestinos, vía vagal y aferencias simpáticas hacia el centro del vómito o estimulación de la zona desencadenante quimiorreceptora (en el bulbo, cerca del área postrema) hacia el centro del vómito
Peristaltismo	Contracción detrás del bolo, relajación delante del mismo	Mecanorreceptores y acción hormonal sobre los nervios entéricos
Gastrocólico	Movimientos masivos en el colon después de las comidas	SNP y hormonas (CCK, gastrina)
Gastroileal	Incremento de la segmentación en respuesta al vaciamiento gástrico	SNP y hormonas (CCK, gastrina)
Ileogástrico	La presencia de quimo en el íleon disminuye el vaciamiento gástrico	Nervios entéricos y autónomos
Enteroentérico (o intestinointestinal)	Si un área del ID está muy distendida (p. ej., por infección bacteriana) el resto del ID se relaja, ocasionándose un cese de la motilidad	Nervios entéricos y autónomos
Colonocolónico	La distensión de una zona del colon ocasiona la relajación de otras áreas	Nervios entéricos y simpáticos
Rectoesfinteriano (o reflejo de la defecación)	Las heces que entran en el recto ocasionan peristaltismo y relajan el esfínter anal interno	Sistema nervioso local (nervios entéricos) y SNP
Estos reflejos no actúan con un mecanismo de «todo o nada». Muchos actúan al mismo tiempo para generar un movimiento eficiente del quimo		

CCK: colecistocinina; ID: intestino delgado; PIV: péptido intestinal vasoactivo; SNP: sistema nervioso parasimpático.

Tabla 22-3 Efectos de los nervios y de las hormonas sobre el vaciamiento gástrico

Efector	Acción sobre el esfínter pilórico
Nervios simpáticos	Constricción
Nervios vagales parasimpáticos Acción excitadora vía neurona motora ACh Acción inhibitoria vía motoneurona PIV	Constricción Relajación
Hormonas (gastrina, GIP, CCK, secretina)	Constricción

ACh: acetilcolina; PIV: péptido intestinal vasoactivo; PIG: péptido insulino-trófico de la glucosa; CCK: colecistocinina.

La figura 22-5 muestra las ondas contráctiles que se inician en la parte media del estómago y movilizan el quimo hacia el antro y el píloro (que actúa como esfínter). La regulación del tono del esfínter pilórico se realiza mediante mecanismos nerviosos y hormonales (tabla 22-3).

Durante la mayor parte del tiempo, el tono pilórico es alto, de modo que a medida que el estómago se llena y las contracciones tienen lugar, la mayor parte del quimo ácido que pasa al antro sufre una retropulsión, alejándose del esfínter (v. fig. 22-5B, 1 y 2). Cuando las ondas de contracción progresan hacia el antro, tiene lugar el denominado **ciclo antral**, que causa la relajación del esfínter y la eyección de algo de quimo en el bulbo duodenal (v. fig. 22-5B, 3). Este ciclo (eyección en el interior del duodeno) se encuentra bajo un estrecho control y cuando el quimo entra en el antro y el duodeno, la liberación

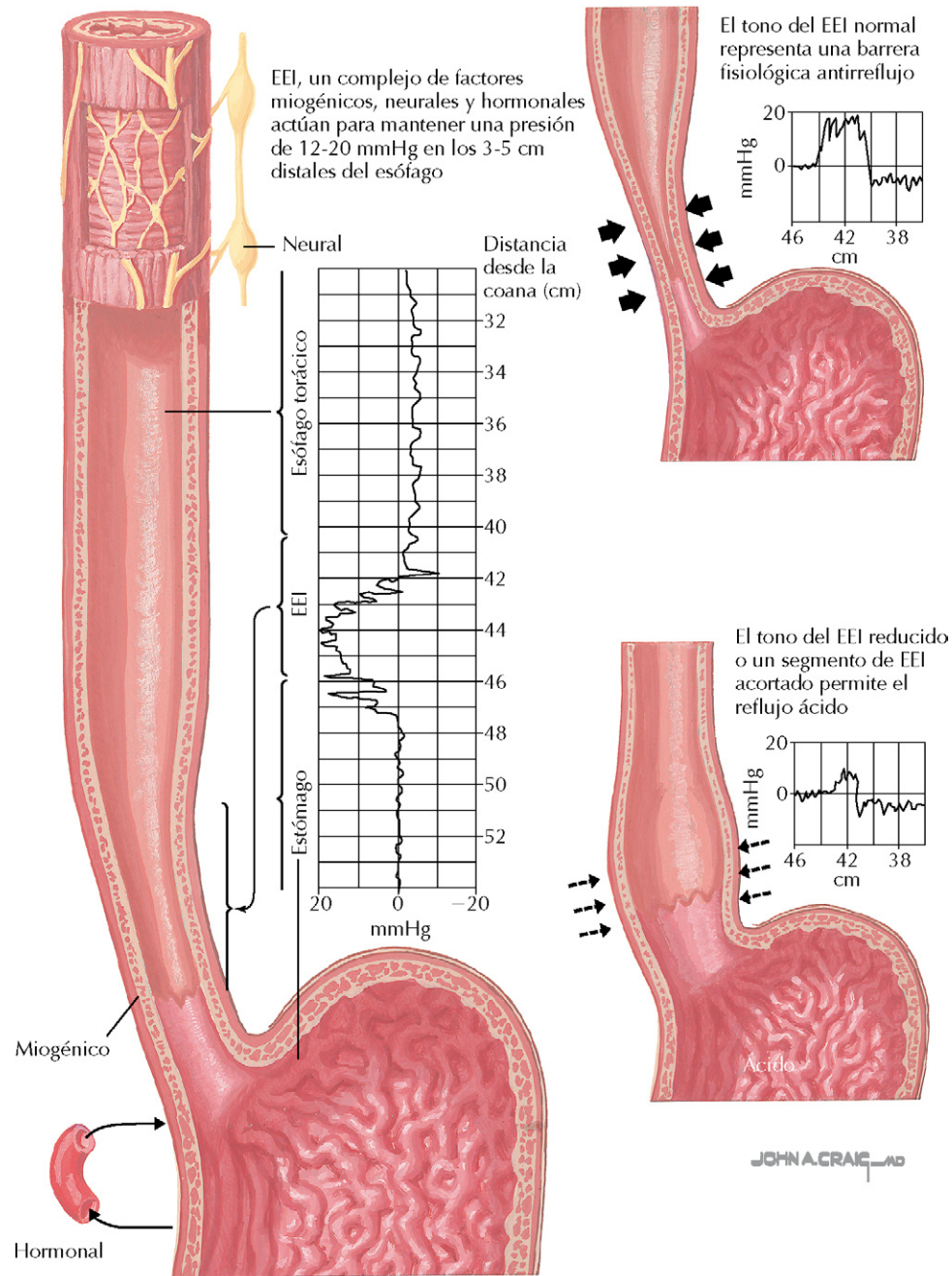


Figura 22-4 Esfínter esofágico inferior. El tono en reposo del esfínter esofágico inferior (EEI) suele ser muy elevado, lo que evita el reflujo de los contenidos del estómago. Cuando se deglute la comida, el nervio vago inicia el peristaltismo esofágico, siendo propagado por los nervios entéricos. A medida que el bolo alcanza el EEI, se libera óxido nítrico (NO) y péptido intestinal vasoactivo (PIV), con lo que se relaja el tono esfinteriano, lo que permite la entrada del bolo en el estómago. Si el tono del EEI se encuentra reducido en reposo, puede producirse reflujo ácido.

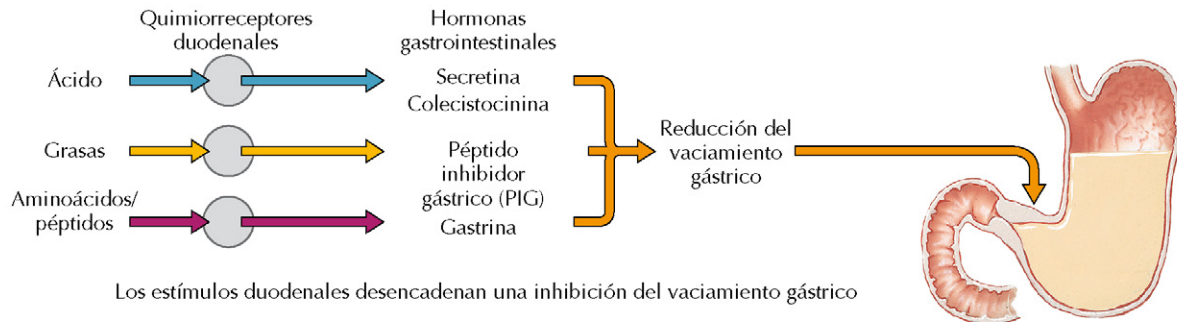
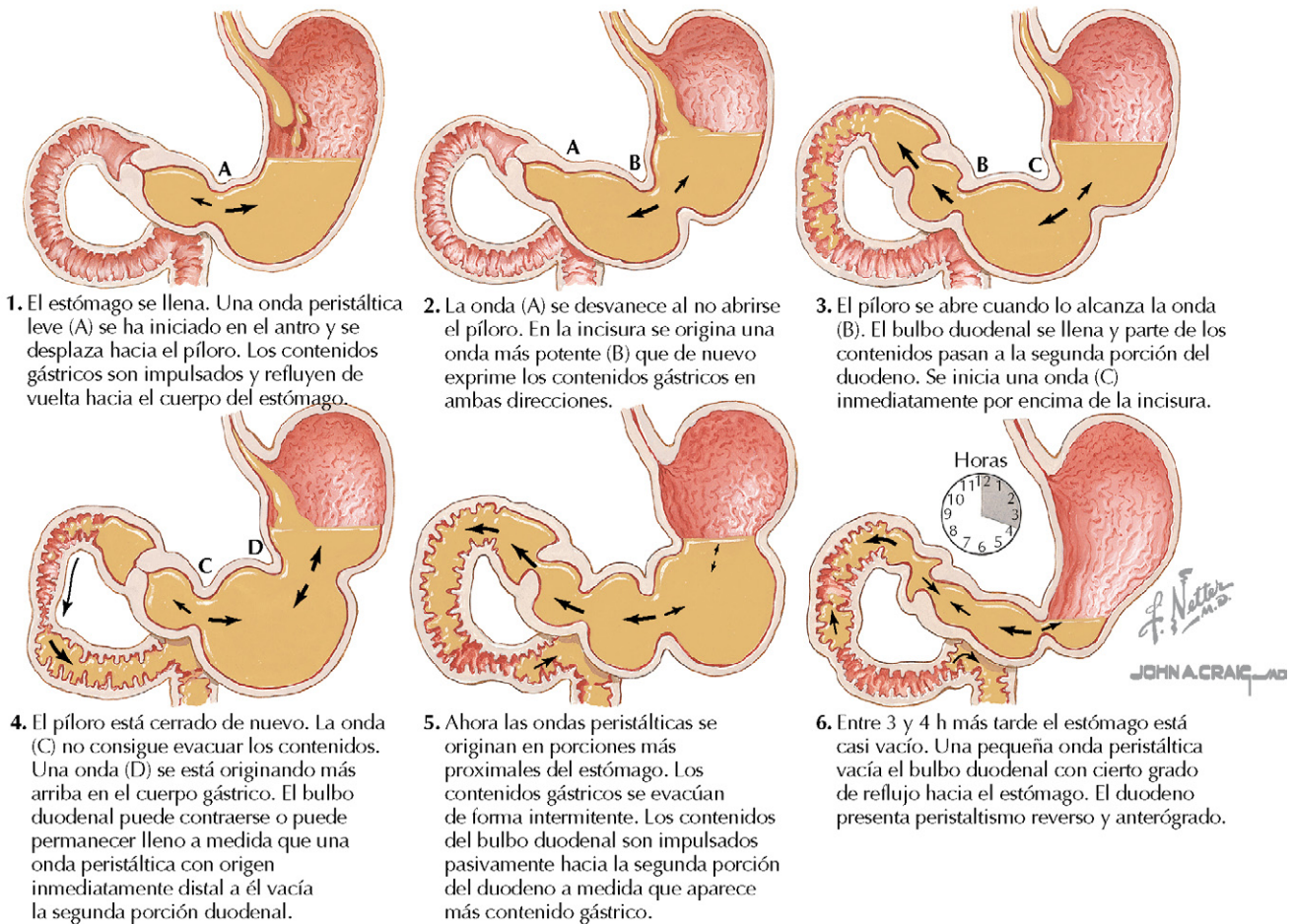
A. Factores que afectan al vaciamiento gástrico**B. Secuencia de motilidad gástrica**

Figura 22-5 Motilidad gástrica. La presencia de comida en el estómago estimula la motilidad gástrica mediante la liberación de péptido intestinal vasoactivo (PIV), estimulada por los nervios vagales. Las contracciones gástricas impulsan los contenidos hacia el píloro, donde la mayoría de ellos son de nuevo impulsados hacia atrás, hacia el cuerpo del estómago (1). A medida que pequeñas cantidades de quimo entran en el duodeno (3), se liberan a la sangre hormonas duodenales que llegan al estómago por la circulación y reducen el vaciamiento gástrico (4). De este modo, se produce un efecto coordinado de los nervios locales y autónomos, junto con las hormonas, para controlar la motilidad gástrica. La secuencia entera se describe en B, imágenes 1-6.

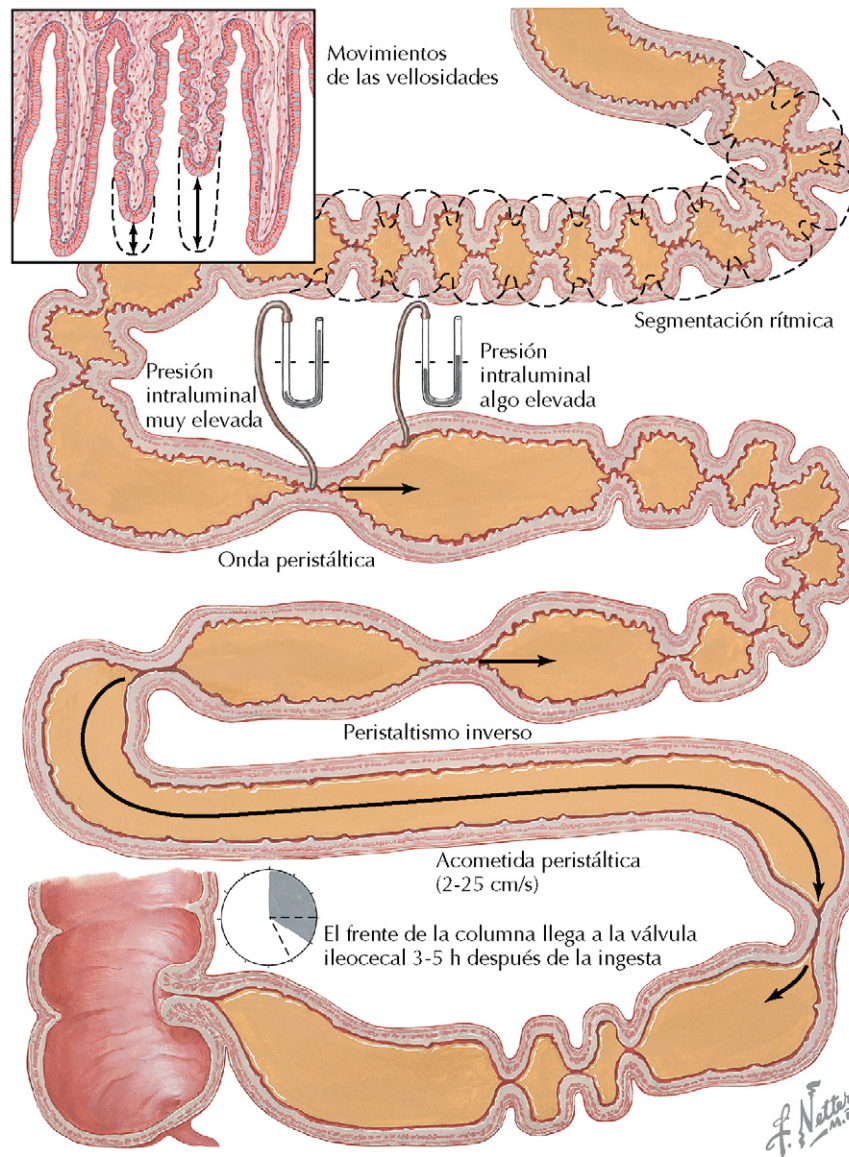


Figura 22-6 Peristaltismo y segmentación. La motilidad del intestino delgado se encuentra principalmente bajo control local del plexo mientérico y consiste tanto en peristaltismo como en segmentación. La segmentación forma bolsas de quimo y sirve para mezclarlo y propulsarlo, mientras que el peristaltismo normal origina un movimiento en sentido distal (alejándose de la boca). Pueden tener lugar acometidas peristálticas cuando el intestino se encuentra irritado, movilizándolo rápidamente a través del conducto digestivo.

de hormonas reduce el vaciamiento gástrico mediante la contracción del esfínter (v. tabla 22-3). Así, las señales inhibitorias de la relajación por vía vagal permiten que tenga lugar el ciclo antral, mientras que los otros factores evitan que entre de golpe un exceso de quimo ácido en el duodeno.

Intestino delgado

Cuando el quimo entra en el bulbo duodenal, también hay una relajación receptiva a través del nervio vago. En el intestino delgado hay dos tipos de movimientos: el peristaltismo y la segmentación. El **peristaltismo** sigue la «ley de los intestinos», según la cual la contracción tiene lugar detrás del bolo de quimo y la

relajación, por delante del mismo (fig. 22-6). Este proceso se cumple por la estimulación simultánea de las neuronas motoras excitadoras e inhibitorias (v. fig. 22-2). De este modo, el quimo se propulsa en sentido distal, lejos de la boca. En el intestino delgado también pueden tener lugar **acometidas peristálticas**, que propulsan rápidamente el quimo a través de largos segmentos. Éstas ocurren cuando existe irritación o bacterias en los segmentos y, así, el movimiento facilita la eliminación de los irritantes. Dado que ello desplaza rápidamente el quimo a través del intestino, la absorción será mucho menor y ello dará lugar a **diarrea** (v. fig. 22-6). También puede existir **peristaltismo reverso** (es el caso del vómito), que moviliza rápidamente los contenidos intestinales y gástricos hacia el exterior a través de la boca.

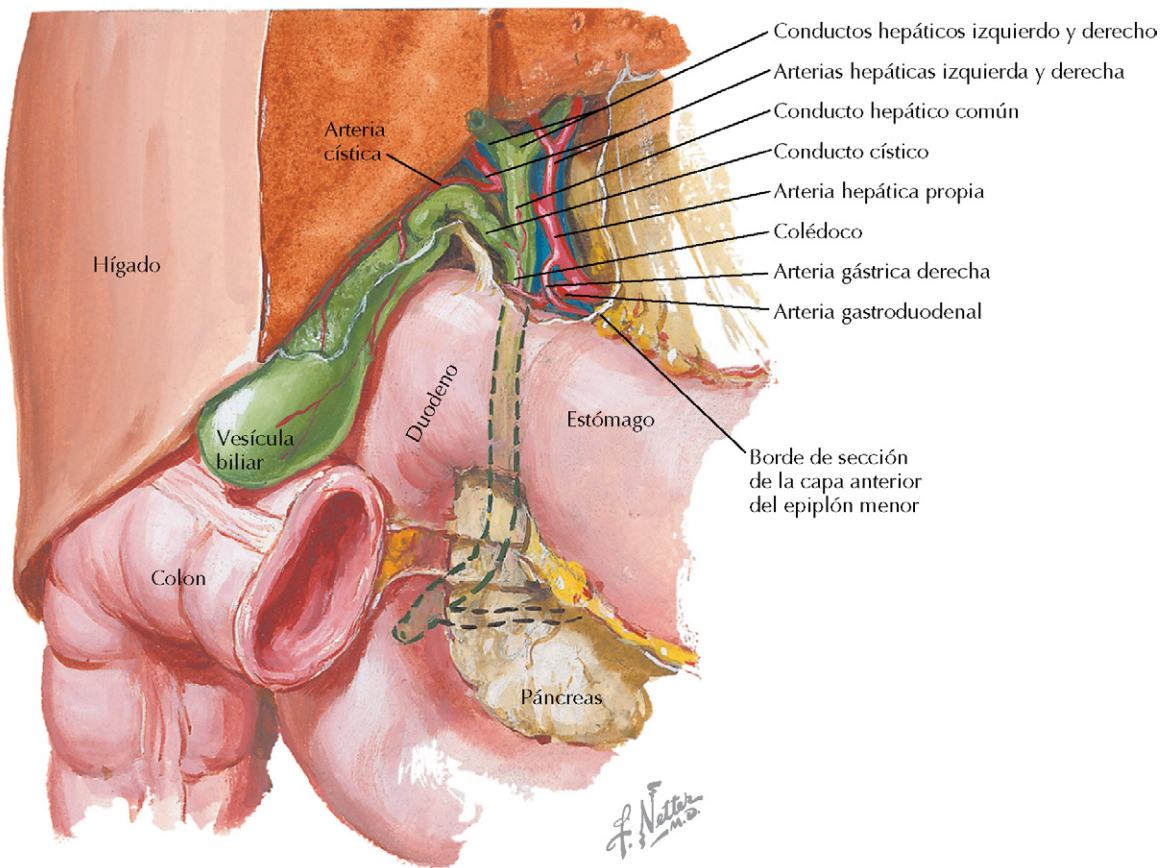


Figura 22-7 Estructura de la vesícula biliar. La vesícula biliar es el lugar de almacenamiento de la bilis y se encuentra adyacente al hígado. Puede almacenar entre 25 y 50 ml de bilis, que se libera por acción de la estimulación vagal y de la colecistocinina. Cuando hay comida y quimo en el estómago, el vago estimula la contracción inicial. Seguidamente, cuando el quimo entra en el duodeno, se libera colecistocinina, causando potentes contracciones que vacían la vesícula. La bilis se concentra (se extrae el agua y las sales) en la vesícula, permitiendo un mayor almacenamiento.

La **segmentación** es la formación de bolsas móviles de quimo, mediante la fuerte contracción del músculo circular (v. fig. 22-6). A diferencia del peristaltismo, que causa la contracción detrás del bolo, la segmentación origina la contracción en medio del bolo, disgregando el quimo proximal y distalmente. Estas contracciones son rítmicas y son las más frecuentes en el intestino delgado. Dado que la constricción simultánea tiene lugar en ondas, las «bolsas» se mueven lentamente en sentido distal, mezclando los contenidos hacia delante y atrás. Aunque tiene lugar un importante efecto de mezclado, también hay un resultado neto de progresión distal. La segmentación y el peristaltismo se producen en segmentos adyacentes del intestino delgado durante todo el proceso de digestión y absorción del quimo. Este patrón está dirigido por los nervios mientéricos (con el ajuste fino de los nervios autónomos y de las hormonas).

Vesícula biliar

La vesícula biliar es una estructura especializada para la concentración y almacenamiento de bilis durante los períodos interdigestivos (fig. 22-7). Cuando el quimo entra por primera vez en el duodeno, se segrega a la sangre colecistocinina (CCK) (en

respuesta a la presencia de grasas y glucosa en el quimo). La CCK y la estimulación vagal originan la contracción de la vesícula biliar, forzando a la bilis a salir hacia el conducto cístico y el colédoco. La CCK (y la estimulación vagal) también relajan el **esfínter de Oddi**, lo que permite que el contenido del colédoco pase al duodeno.

Intestino grueso (colon)

El colon también tiene formas especializadas de propulsión: propulsión segmentaria y movimientos en masa. La estructura muscular del intestino grueso es diferente de la del intestino delgado, puesto que existen tres bandas de músculo longitudinal (**taenia coli**) que recorren toda la longitud del órgano. Cuando se contraen forman sacos denominados **haustros**; esto es la **propulsión segmentaria** (fig. 22-8). Los haustros conservan su forma durante períodos prolongados, lo que ayuda a «almacenar» el quimo mientras se deshidrata y se convierte en heces. El esfínter ileocecal regula la cantidad de quimo que entra en el colon. Suele encontrarse cerrado tónicamente, pero el movimiento del quimo en el íleon terminal lo relaja, permitiendo que penetren en el colon pequeñas cantidades de quimo. El **esfínter**

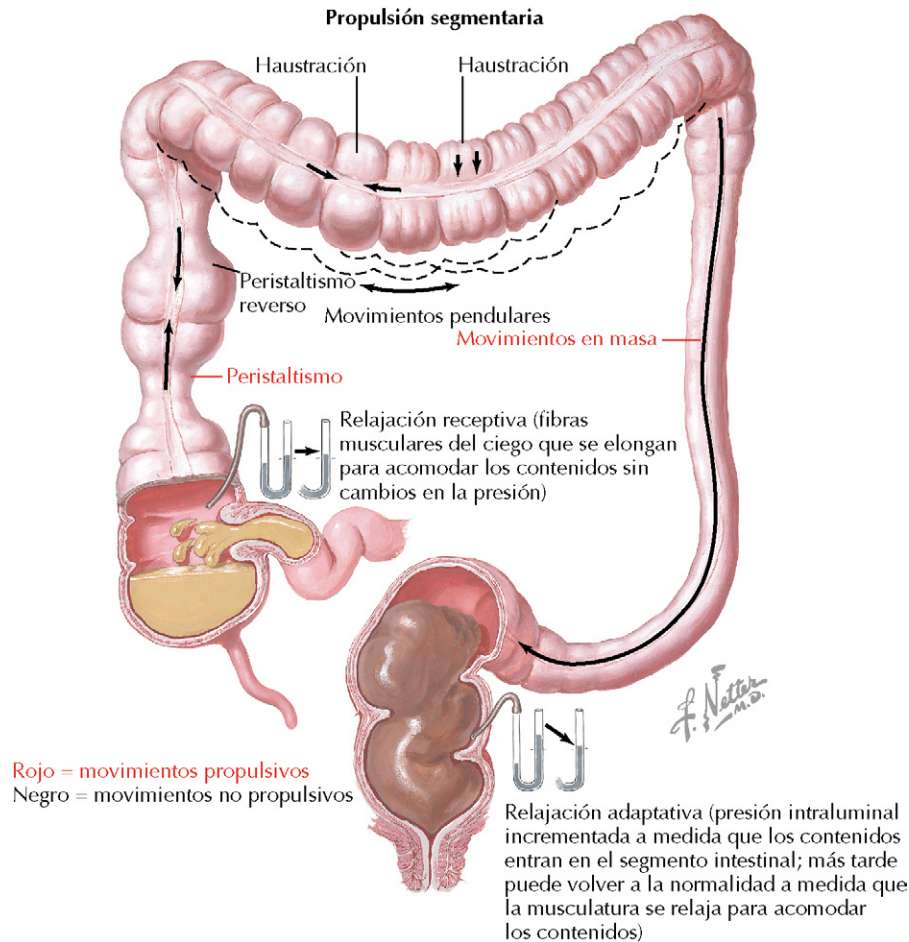


Figura 22-8 Motilidad del colon. El colon está especializado en el almacenamiento y cuando se contraen las bandas de músculo longitudinal (*Taenia coli*), forman las haustras. Ésta es la denominada propulsión segmentaria, que es muy lenta y da tiempo para la absorción adicional de sodio y agua (rescate colónico). El movimiento lento deseca el quimo, que se transforma en heces. Los movimientos en masa tienen lugar varias veces al día y generan movimientos peristálticos que propulsan el quimo/heces hacia el recto. Los factores que causan un aumento de la motilidad intestinal tienen como consecuencia la diarrea, al reducir la formación de haustras y aumentar los movimientos masivos.

ileocecal está controlado por los nervios entéricos, por hormonas (CCK y gastrina) y por los nervios autónomos.

Aunque la propulsión segmentaria es muy lenta, periódicamente hay **movimientos en masa** (habitualmente 1-3 veces al día). Los movimientos en masa son de naturaleza peristáltica, pero las contracciones se extienden durante un período más prolongado (v. fig. 22-8, colon descendente). Estas potentes contracciones ocurren cuando el colon distal está relajado y fuerzan a las heces a desplazarse rápidamente desde el colon descendente al recto. Los movimientos en masa son estimulados por los nervios parasimpáticos (vagal en el colon proximal y por los nervios pélvicos en el colon distal y el recto), así como por las hormonas CCK y la gastrina. Estos factores se encuentran activos cuando existe quimo en el tracto GI superior (durante la digestión activa) y la estimulación del movimiento en masa sirve para limpiar el tracto GI inferior de quimo y heces, en preparación para la llegada de nuevos residuos procedentes del tracto superior. Por el contrario, la estimulación de los nervios simpáticos (como el mesentérico superior en el colon proximal y el mesentérico

inferior y el hipogástrico superior en el colon distal) inhibe los movimientos colónicos, que es el efecto general del sistema nervioso simpático (SNS) sobre el sistema GI (fig. 22-9).

DEFECACIÓN Y REFLEJO RECTOESFINTERIANO (DE LA DEFECACIÓN)

Cuando las heces se desplazan al interior del recto, la distensión del mismo estimula los mecanorreceptores locales, que emiten señales a los nervios mientéricos para la relajación del **esfínter anal interno** para iniciar el peristaltismo, empujando aún más las heces hacia el interior del recto. Este efecto local está reforzado por el sistema nervioso parasimpático (SNP), que inicia contracciones más potentes a través de los nervios pélvicos. Al mismo tiempo, se envía centralmente una señal aferente que hace consciente la **urgencia de defecar**. Este es el **reflejo rectoesfinteriano o de la defecación** (fig. 22-10). Se trata de un reflejo rápido y, en respuesta al deseo de defecar, el **esfínter anal externo** se contrae voluntariamente para prevenir la defecación involuntaria. Si ésta no puede tener lugar, existe cierta relajación del recto, el esfínter

anal interno se contrae de nuevo y el esfínter anal externo puede relajarse, hasta que un nuevo movimiento empuja las heces al recto y aparece de nuevo el reflejo. Cuando es el momento apropiado para la defecación, el esfínter anal externo se relaja voluntariamente, incrementa la presión intraabdominal (**maniobra de Valsalva**) y tiene lugar la defecación. Se necesita tiempo para que este reflejo se desarrolle completamente en los niños. Entre los 2 y los 4 años de edad ya suele estar presente.

REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD

La motilidad está regulada por los nervios entéricos, los nervios autónomos y las hormonas. Los nervios entéricos responden a los receptores lumbinales que detectan la presencia y composición del quimo, así como a las señales procedentes de los nervios autónomos y a las hormonas. Como se ha comentado previamente, el SNP activa la motilidad principalmente, mientras que el SNS

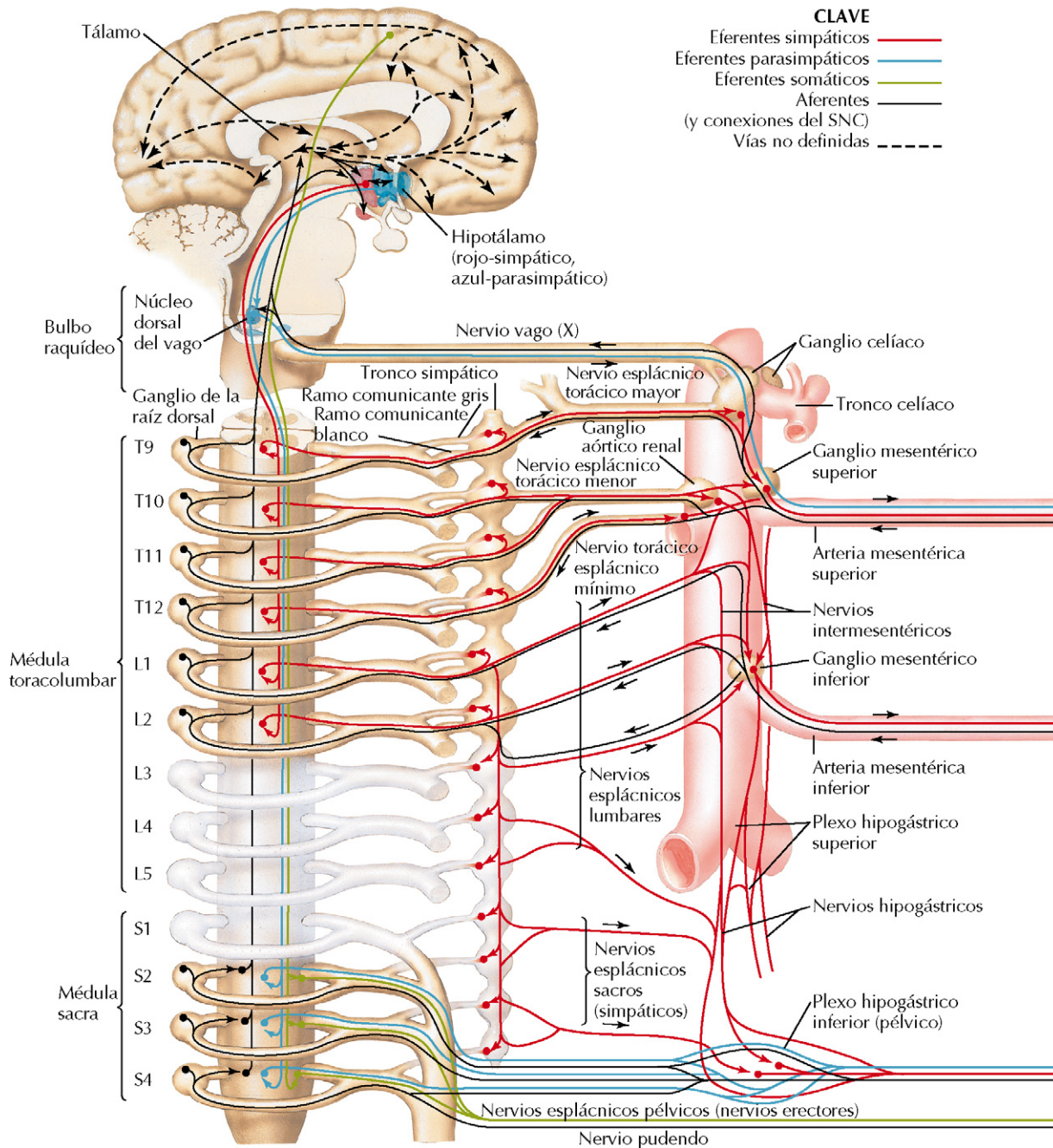


Figura 22-9 Inervación autónoma del colon. El intestino delgado y el colon están inervados tanto por nervios simpáticos como parasimpáticos. Las fibras simpáticas de la médula espinal se dirigen hacia los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior. Las fibras parasimpáticas surgen del nervio vago (que inerva el colon transverso) y del nervio pélvico (inerva el colon descendente, sigmoides y recto). La estimulación simpática reduce la motilidad y las secreciones, mientras que la estimulación parasimpática incrementa la motilidad, las secreciones y la relajación del esfínter anal interno.

enlentece o bloquea la motilidad. Una regla general es que la mayoría de las hormonas inhiben la motilidad gástrica y/o el vaciamiento, permitiendo que el duodeno procese el quimo que contiene (fig. 22-11). Sin embargo, la gastrina es una excepción, pues tiende a estimular la motilidad gástrica y la actividad del ciclo antral, incrementando así el vaciamiento gástrico. Estas hormonas actúan conjuntamente para regular la salida de quimo del estómago. La relajación del píloro por la gastrina y por el SNP está regulada por los efectos del péptido inhibidor gástrico (PIG), la hormona CCK y la secretina, que aumentan el tono pilórico.

Además, la CCK y la gastrina tienen efectos estimulantes sobre la motilidad en el intestino delgado inferior y el colon. Éstas inician movimientos masivos en el colon, facilitando la eliminación de materia de desecho no digerida. La motilina tiene la función específica de estimular las contracciones durante el ayuno (el MMC) (v. fig. 22-11).

VÓMITO Y DIARREA

El **vómito** es una acción refleja que está regulada por el centro del vómito del bulbo raquídeo. Los estímulos del vómito también inician la salivación y habitualmente están precedidos por **náuseas**. Durante las mismas, el contenido intestinal y

Cuadro 22-1 Ejemplos de estímulos que inician el reflejo del vómito

- Presencia de irritantes en el estómago o el intestino, virus o bacterias entéricos (efecto local mediado por quimiorreceptores entéricos)
- Irritación sistémica percibida por la zona gatillo quimiorreceptora, situada en el cuarto ventrículo cerebral (cerca del área postrema)
- Traumatismo encefálico (contusión; efecto central)
- Estímulo anormal de los órganos vestibulares (efecto central por vía del sistema nervioso autónomo [SNA] hacia la zona gatillo quimiorreceptora y luego al centro del vómito)

gástrico asciende a través del interior del esófago, aunque sin alcanzar la boca, puesto que el esfínter esofágico superior está cerrado. El reflejo puede ser estimulado por factores situados en el interior del tracto GI, así como también centralmente, a través de la zona gatillo quimiorreceptora (cuadro 22-1).

Los acontecimientos inducidos por estímulos diferentes son similares. Se produce un **peristaltismo inverso** desde la mitad del intestino delgado hasta el píloro, que se relaja y permite al quimo entrar en el estómago (con constricción distal y relajación proximal al bolo). El estómago se llena y sufre potentes contracciones

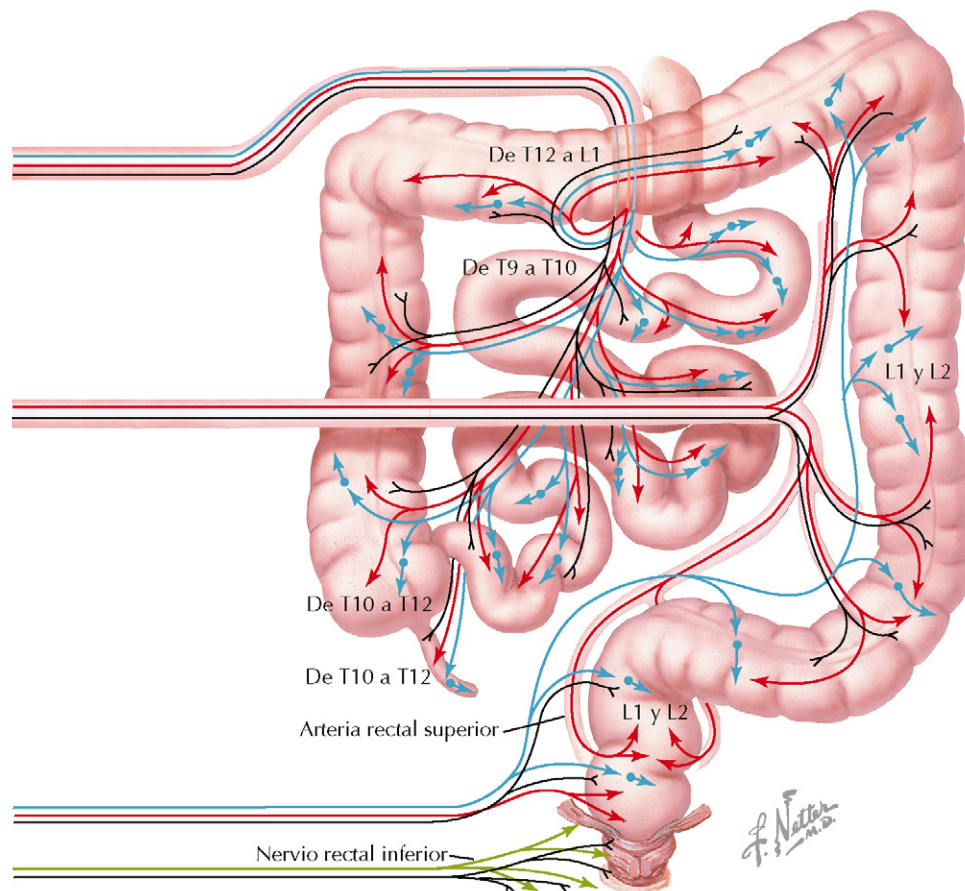


Figura 22-9 (Cont.)

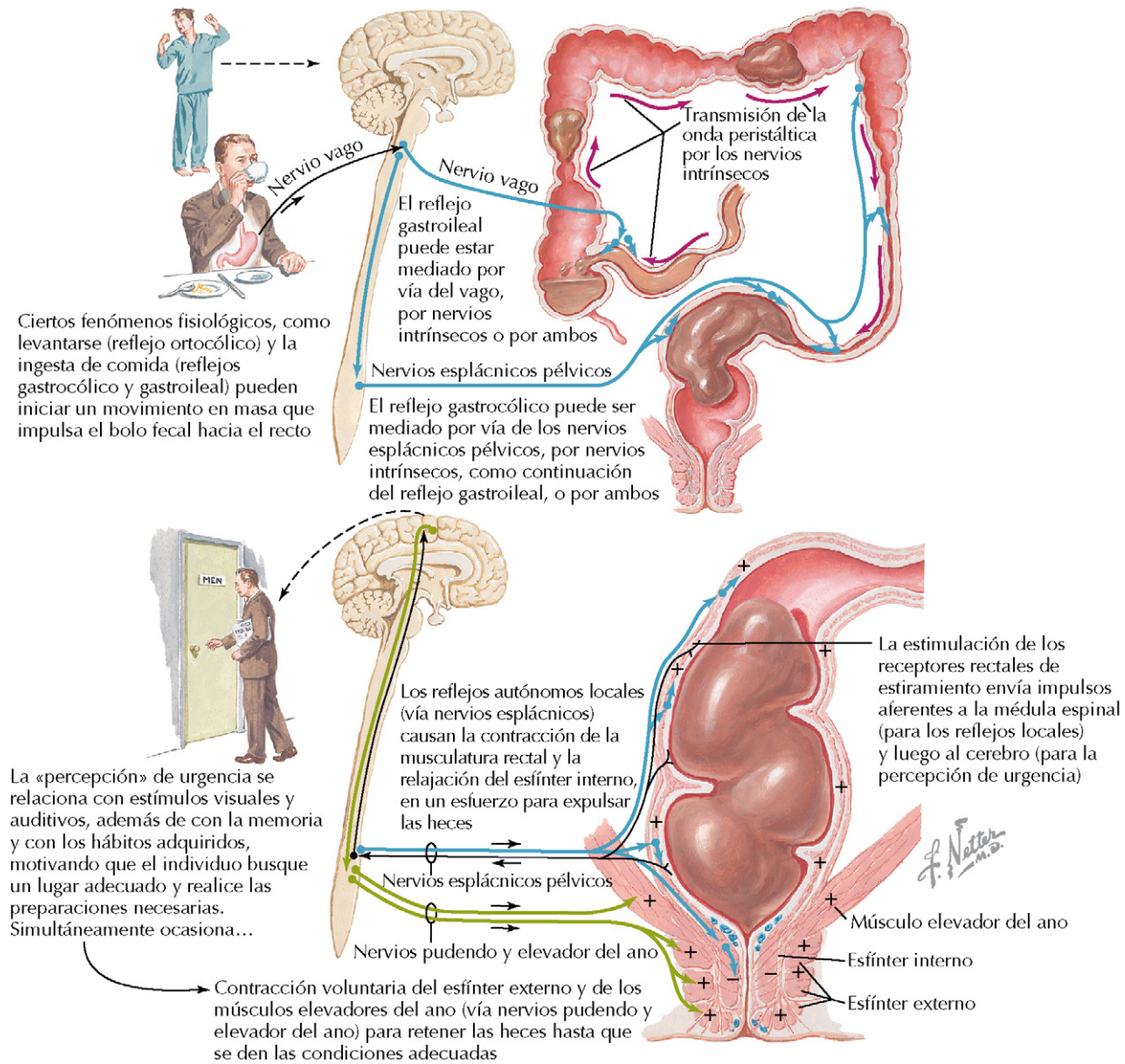


Figura 22-10 Defecación. En esta ilustración se detalla la secuencia de fenómenos que conduce a la defecación. El reflejo de la defecación (o rectoesfinteriano) se origina por la distensión del recto por la presencia de heces. Esto es percibido por los mecanorreceptores, que activan a los nervios mientéricos, de modo que los impulsos se transmiten a la médula espinal (y luego de vuelta) con la orden de relajar el esfínter anal interno (EAI). La médula espinal envía señales hacia el cerebro que hace consciente el deseo de defecar. Estas acciones reflejas ocasionan la contracción voluntaria del esfínter anal externo (EAE) hasta que tiene lugar la defecación. Durante la defecación, el EAE se relaja y la persona incrementa su presión abdominal de modo que las heces se eliminan desde el recto.

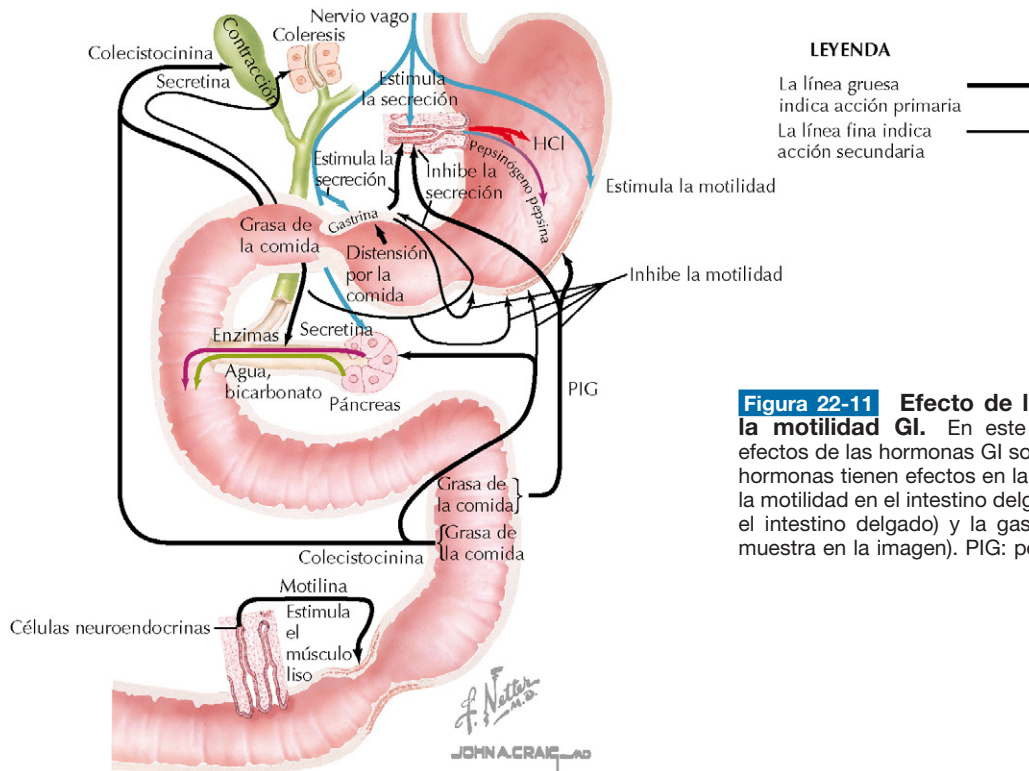


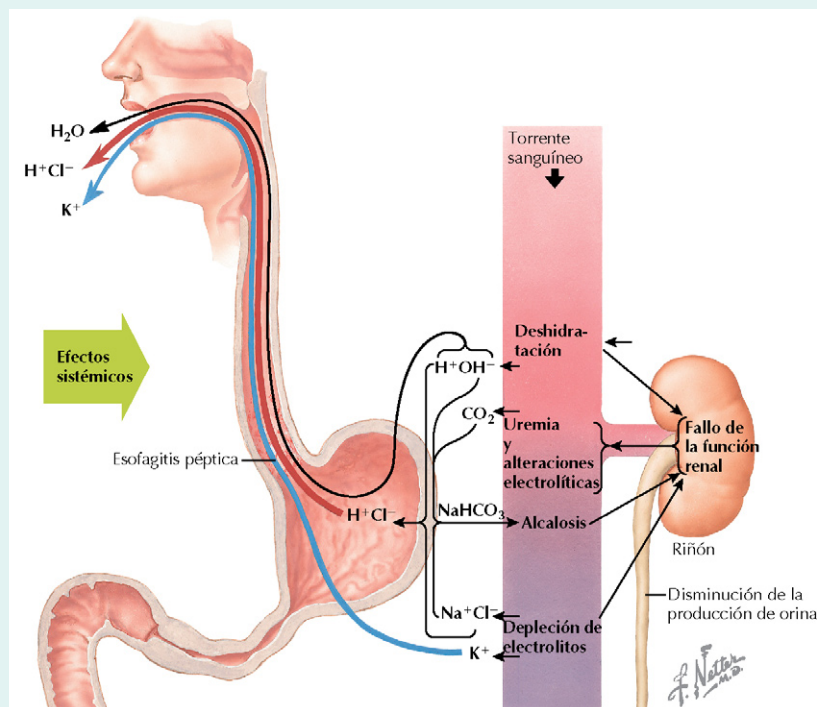
Figura 22-11 Efecto de las principales hormonas GI sobre la motilidad GI. En este esquema se presentan los principales efectos de las hormonas GI sobre la motilidad GI. Mientras que muchas hormonas tienen efectos en la motilidad gástrica, unas pocas estimulan la motilidad en el intestino delgado y grueso, incluida la motilina (sólo en el intestino delgado) y la gastrina (intestino delgado y grueso, no se muestra en la imagen). PIG: péptido inhibidor gástrico.



Piense en la homeostasis... Con el vómito o la diarrea se pierde una cantidad significativa de líquidos y electrolitos. El vómito ocasiona una pérdida desproporcionada de H^+ y K^+ (procedentes del ácido gástrico). Si el vómito continúa durante un período prolongado, además de la deshidratación, la pérdida de H^+ y K^+ puede ocasionar **alcalosis**

metabólica e hipopotasemia (baja concentración plasmática de K^+).

En cambio, la diarrea crónica causa deshidratación con una pérdida desproporcionada de HCO_3^- , que puede dar lugar a **acidosis metabólica** (v. cap. 20).



Vómito. El vómito causa una pérdida desproporcionada de H^+ , Cl^- y K^+ , así como la pérdida de líquido del espacio extracelular. El vómito prolongado ocasiona deshidratación, alcalosis e hipopotasemia (baja concentración plasmática de K^+).

musculares que hacen que su contenido pase hacia el esófago, causando las náuseas. Con los estímulos posteriores, se relaja el esfínter esofágico superior y esto permite que el quimo llegue a la boca. Puesto que el vómito incluye contenidos tanto intestinales como gástricos, se excretan tanto ácido como bilis y electrolitos. Los vómitos crónicos pueden ocasionar lesión esofágica y alteraciones metabólicas.

La **diarrea** tiene lugar cuando el quimo y la materia fecal se desplazan demasiado rápido a lo largo del colon. La razón puede ser la irritación del tracto GI inferior (por bacterias o virus), ciertas enfermedades (síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) o estrés nervioso. El movimiento en el colon suele ser muy lento (propulsión segmentaria), permitiendo la absorción de casi toda el agua y las sales del quimo, formándose las heces. Si la motilidad es anormal, la materia fecal se desplaza muy rápidamente por el colon, con mínima absorción, ocasionándose la diarrea. Cuando la diarrea es consecuencia de una irritación de origen bacteriano, la rápida motilidad permite la

limpieza de los irritantes, eliminándolos del sistema digestivo y favoreciendo la eliminación de las bacterias o de los virus.

En general, el tipo más frecuente de diarrea es la **diarrea osmótica**. Ésta está causada por hipermotilidad, que propulsa el quimo/heces a través del tracto GI demasiado rápido como para que haya una adecuada absorción de líquido y electrolitos. Por el contrario, la **diarrea secretora** es consecuencia del aumento de la secreción de solutos en el interior de la luz intestinal. El ejemplo más característico de diarrea secretora es el que ocurre con la acción de la **toxina colérica** (v. «Cólera», Correlación clínica).

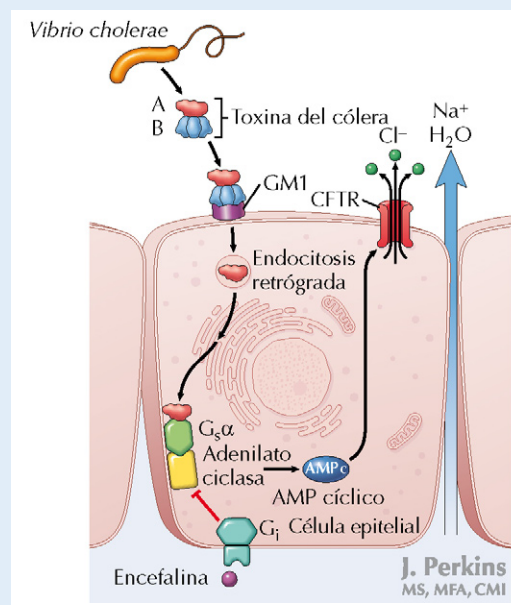
REFLEJOS

Todos los reflejos tiene la finalidad última de facilitar la digestión y eliminación eficiente del material ingerido. Uno de los reflejos más importantes, el reflejo rectoesfinteriano, se ha comentado previamente en relación con la defecación. En la **tabla 22-2** se describe una serie de reflejos relacionados con el tracto GI.

CORRELACIÓN CLÍNICA Cólera

El **cólera** es una enfermedad causada por la bacteria *Vibrio cholerae*, que se contrae por vía fecal-oral, generalmente por la ingesta de agua contaminada. Las bacterias producen toxina colérica en el intestino delgado y esta toxina tiene efectos devastadores sobre el epitelio intestinal. La toxina modifica la proteína G y, como resultado, se inhibe la actividad GTPasa, ocasionando una activación prolongada de la adenil ciclasa. El alto grado de AMPc resultante activa el receptor transmembrana de la fibrosis quística (v. «Fibrosis quística», Correlación clínica, cap. 2) que causa la secreción activa de Cl^- hacia la luz del intestino delgado. Este flujo de Cl^- se acompaña de un flujo de Na^+ (conservándose la electroneutralidad) y esta salida iónica arrastra agua hacia la luz. Esta secreción **isotónica** de

electrolitos y agua reduce el espacio vascular, conservando la osmolaridad del plasma. De este modo, el espacio vascular se contrae rápidamente, ocasionando una importante deshidratación y shock. El tratamiento más beneficioso son los antibióticos junto con hidratación intravenosa. Si ello no es posible, puede administrarse tratamiento de rehidratación oral (TRO, que contiene agua, electrolitos y glucosa) procedente de una fuente no contaminada. La glucosa del TRO promueve la absorción de sodio y electrolitos y dirige eficazmente mayor cantidad del Na^+ y Cl^- secretados de vuelta al espacio intravascular junto con agua. Resulta eficaz en la reducción de la diarrea a la vez que mantiene la hidratación. Sin disponibilidad de antibióticos ni de agua no contaminada, las bacterias se eliminan del tracto GI en 7-10 días, a medida que los enterocitos se descaman y son reemplazados por nuevas células.



Acciones de la toxina del cólera en las células intestinales

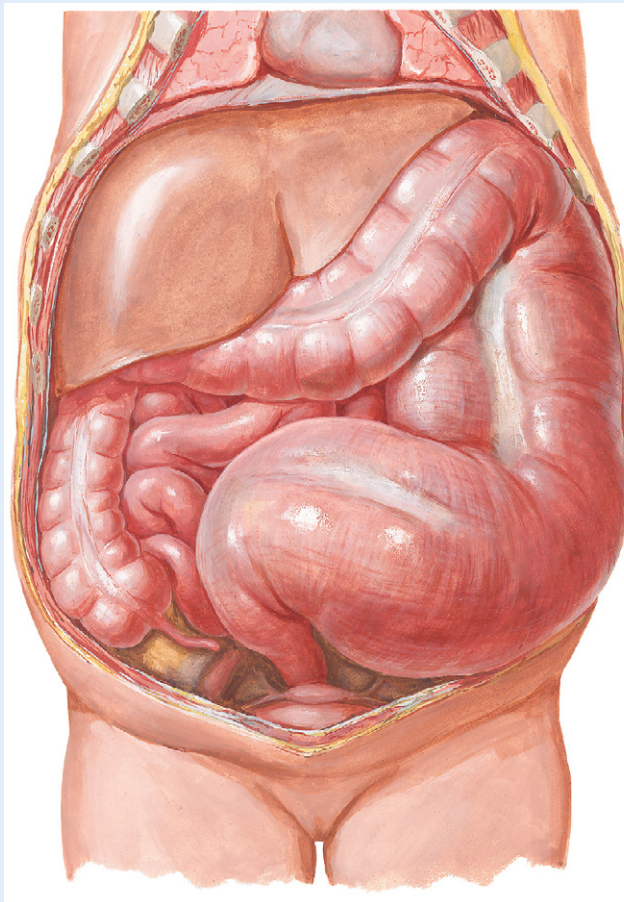
CORRELACIÓN CLÍNICA**Enfermedades del músculo liso:
acalasia y enfermedad de Hirschsprung**

El sistema nervioso entérico (SNE) puede considerarse como un núcleo central de procesamiento de respuestas a una serie de señales, siendo el responsable de una serie de conexiones apropiadas. Por ello, si en una zona concreta del tracto GI está ausente el SNE, aparecerá una patología. Las enfermedades del músculo liso, como la **acalasia** y la enfermedad de Hirschsprung, se deben a la presencia de zonas del tracto digestivo sin ganglios entéricos (pérdida de nervios en determinadas áreas).

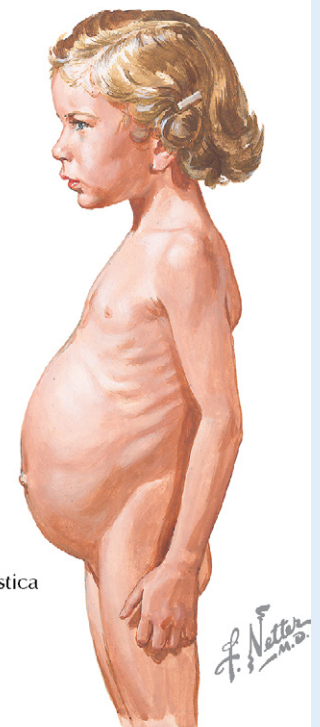
La **acalasia** se debe a una pérdida del SNE en la parte distal del esófago y siempre afecta al **esfínter esofágico**. La región sin ganglios es incapaz de generar contracciones y tampoco puede transmitir la señal de relajación del esfínter esofágico inferior. Como resultado, el tono del esfínter es muy alto. Puesto que este esfínter no es capaz de relajarse, pueden hacer falta horas, en vez de segundos, para que la comida y los líquidos abandonen el esófago. Con el paso del tiempo (meses o años), esto acaba ocasionando la dilatación del esófago. Esta enfermedad es muy dolorosa y, al final, puede conducir a una conducta anoréxica. Además, dado que la comida ingerida persiste en el esófago durante períodos prolon-

gados, la digestión es parcial y los contenidos pueden lesionar la mucosa esofágica. La etiología de la **acalasia** se desconoce y el tratamiento se limita a aliviar parcialmente el problema. Se aplican intervenciones farmacológicas con nitritos (dinitrato de isosorbida) o bloqueadores de los canales del calcio (nifedipina o verapamilo), pero su eficacia es limitada, de modo que el tratamiento principal es la dilatación con balón o la sección quirúrgica del esfínter (**esofagomiotomía**). Esto permite que la comida y los líquidos pasen a través del esfínter esofágico inferior hacia el estómago, pero también causa la aparición de reflujo gástrico, por lo que los pacientes deben recibir medicación oral para la **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (ERGE).

La **enfermedad de Hirschsprung** (o **megacolon**) es una enfermedad congénita que conlleva la pérdida del SNE en la parte distal del colon y que afecta al esfínter anal interno (EAI). No aparece el reflejo de la defecación normal, que está mediado por el plexo mientérico (heces en el recto → estiramiento → relajación del EAI), de modo que la defecación es muy escasa y las heces se acumulan en el recto y en el colon. Esto ocasiona la dilatación del colon, con síntomas que incluyen la ausencia de defecaciones y los vómitos. No existen fármacos eficaces. La extirpación quirúrgica del área aganglionar restaura la capacidad de defecar.



Distensión exagerada e hipertrofia del sigmoides y del colon descendente; afección moderada del colon transverso; segmento distal contraído



Distensión abdominal característica

Enfermedad de Hirschsprung (megacolon)

CAPÍTULO 23

Secreciones gastrointestinales

SECRECIÓN SALIVAL Y REGULACIÓN

Secreción de las glándulas salivales

Las secreciones salivales hacen más fácil la ingesta (y la digestión) de la comida mediante su lubricación y enfriamiento, y mediante la adición de enzimas digestivas. Hay tres pares de glándulas salivales productoras de secreciones: las parótidas, las submandibulares y las sublinguales. La secreción de estas glándulas se encuentra bajo el control de los nervios craneales VII y IX (figs. 23-1 y 23-2; tabla 23-1). Existen unos pocos aspectos específicos de la secreción salival que deben tenerse en cuenta:

- Unas glándulas relativamente pequeñas producen un gran volumen de líquido.
- La saliva siempre es hipotónica, comparada con el plasma.
- En comparación con el plasma, la saliva es relativamente rica en K^+ .
- La secreción salival está regulada principalmente por los nervios parasimpáticos craneales, que controlan el flujo sanguíneo hacia las glándulas.

Cada día se segregan unos 1,5 l de saliva, la mayor parte durante las comidas. Cuando la comida entra en la boca, se estimula la producción de saliva. La saliva sirve para:

- Lubricar la comida (agua y mucinas).
- Iniciar la digestión.
- Proteger la boca y el tracto gastrointestinal (GI), al enfriar las comidas calientes.
- Proteger el tracto GI mediante las acciones antimicrobianas de los glóbulos blancos (GB), la inmunoglobulina A (IgA) y las opsoninas.
- Ayudar a la coagulación mediante la secreción de factor activador de las plaquetas.
- Favorecer la higiene oral tamponando y limpiando la cavidad oral. La deglución y el acto de escupir nos permite la eliminación de bacterias. Durante las horas de sueño, en las que el flujo es mínimo, las bacterias se acumulan produciendo halitosis (mal aliento).

La digestión del almidón y de los lípidos empieza en la boca. Las glándulas serosas segregan **α -amilasa salival** (o **ptialina**), que inicia la digestión del almidón rompiendo las uniones α 1-4 de los polímeros de glucosa (oligosacáridos). Se trata de la

misma enzima que la α -amilasa pancreática. Además, las **glándulas de Von Ebner** de la lengua producen una secreción serosa que incluye la enzima lipasa lingual, que es activa a pH bajo y puede hidrolizar los triglicéridos (TG) de la dieta en el estómago, dando lugar a ácidos grasos (AG) libres y diglicéridos. Es la misma que la lipasa gástrica, pero difiere de ésta en que hidroliza a los TG dando lugar a dos AG y un monoglicérido.

Producción de saliva

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, con secreciones que drenan a través de sus conductos. La secreción principal tiene lugar en los extremos ciegos de los conductos, denominados ácinos (fig. 23-3). Las glándulas están muy vascularizadas y los nervios parasimpáticos estimulan la secreción activa mediante el incremento del flujo sanguíneo de los ácinos. El **ultrafiltrado** isotónico con el plasma difunde de las células acinares al interior de la luz, donde esta «**secreción primaria**» se mezcla con productos adicionales de las células serosas y mucosas (α -amilasa y mucinas, respectivamente). La secreción pasa a los conductos estriados, donde se modifica el contenido electrolítico, dependiendo de la tasa de flujo a través de los conductos. Así, cuanto mayor es el flujo, menos tiempo existirá para la reabsorción de Na^+ y Cl^- y la concentración de estos electrolitos en la saliva será mayor (v. fig. 23-3B). En condiciones de reducción de volumen vascular (deshidratación, hemorragia), la reabsorción de Na^+ y agua por parte de las células ductales se ve incrementada por la acción de la **hormona antidiurética (ADH)** y el mineralocorticoide **aldosterona** (v. cap. 19). La ADH incrementa la reabsorción de agua (el Na^+ le sigue), mientras que la aldosterona incrementa la reabsorción de Na^+ (el agua le sigue). Así, cuando el volumen plasmático es bajo, la producción de saliva disminuye para conservar líquidos. Como se ha comentado, independientemente del flujo de producción, la saliva siempre es **hipotónica** respecto al plasma.

Cuando la saliva entra en la boca, se mezcla con las secreciones de las glándulas de Von Ebner (y de otras glándulas menores), añadiéndose la lipasa al líquido. Además, las proteínas R que se encuentran en la saliva se unen a la esencial vitamina B_{12} en el estómago, protegiéndola de la degradación. En el duodeno, las proteasas pancreáticas escinden las **proteínas R** y la B_{12} se une al **factor intrínseco** (segregado por las células parietales gástricas) que la protege hasta su absorción en el

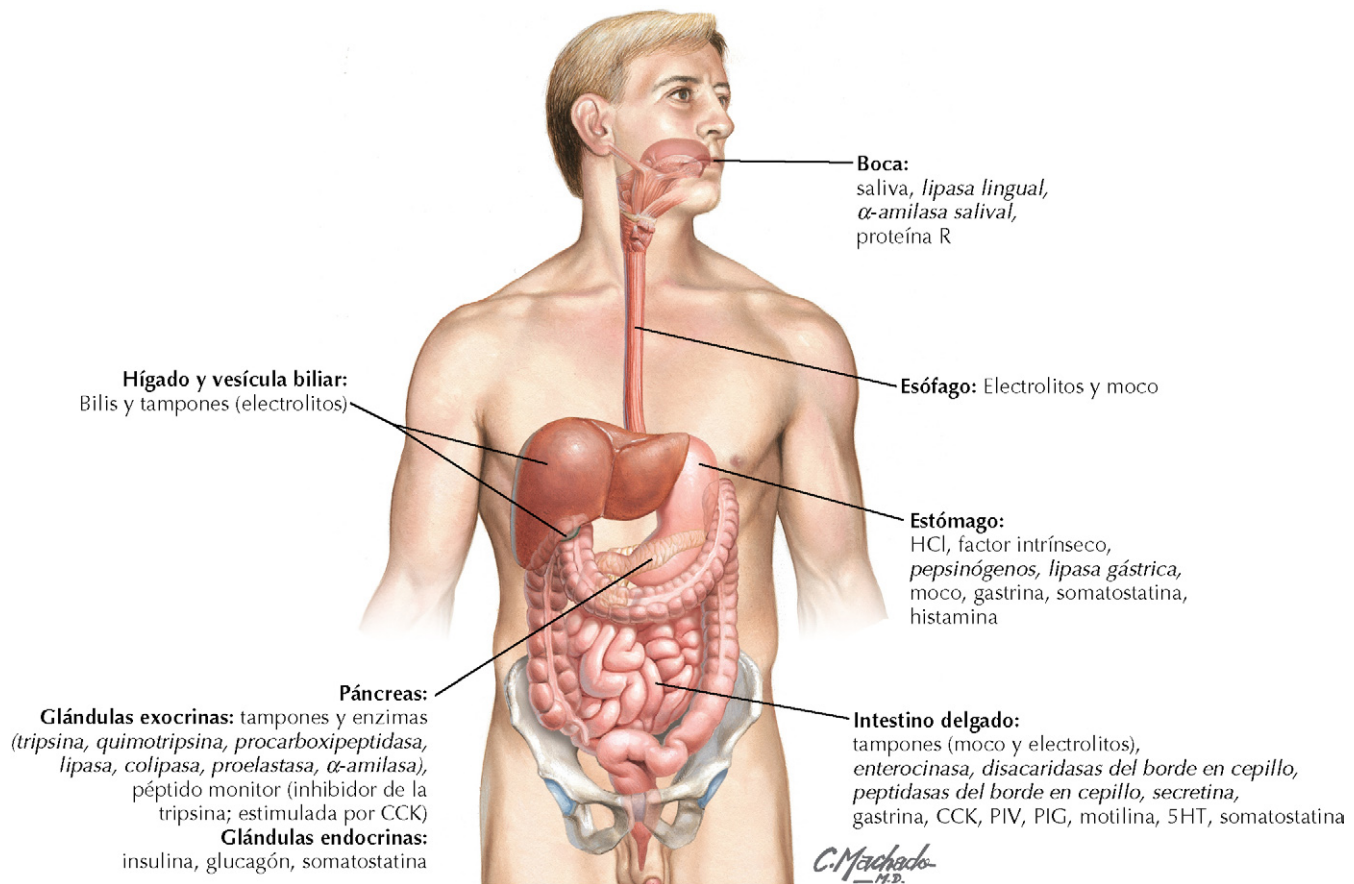


Figura 23-1 Principales secreciones del tracto GI. Diariamente se vierten al tracto GI litros de secreciones procedentes de las glándulas, órganos y tejidos con objeto de digerir y absorber los nutrientes ingeridos. Las principales fuentes de enzimas digestivas, ácido, tampones y bilis se muestran en la figura superior. 5HT: serotonina; CCK: colecistocinina; PIG: péptido inhibidor gástrico; PIV: péptido intestinal vasoactivo.

Tabla 23-1 Secreciones de las glándulas salivales

Glándula	Secreción	Nervio craneal
Parótida	Líquido acuoso, sin mucinas (seroso), ~25% del total	Glossofaríngeo (IX)
Submaxilar	Líquido mixto seroso/mucoso, ~70% del total	Facial (VII)
Sublingual	Líquido mucoso, 5% del total	Facial (VII)

íleon terminal. Si se pierde cualquier parte de esta vía (especialmente el factor intrínseco), la B_{12} no podrá ser absorbida, desarrollándose **anemia perniciosa**, puesto que la B_{12} es esencial para la maduración de los eritrocitos.

Control neural de la salivación

El flujo salival depende de los nervios parasimpáticos (glossofaríngeo y facial). Éstos inervan los vasos sanguíneos de las glándulas salivales y, cuando son estimulados, incrementan el flujo sanguíneo, aumentando la secreción del ultrafil-

trado al interior de los ácinos. Si se seccionan los nervios parasimpáticos, la salivación disminuye de manera significativa y las glándulas se atrofian. Los nervios simpáticos inervan también los vasos sanguíneos alrededor de las glándulas, así como las células mioepiteliales en los ácinos. La estimulación simpática (p. ej., durante el estrés) reduce el flujo sanguíneo pero contrae las células mioepiteliales, liberando la saliva mucosa preformada. Después disminuirá el flujo (lo que ocasionará sequedad de boca). El centro salivatorio del tronco encefálico se encarga de traducir un efecto sensorial, procedente del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, un estímulo visual u olfativo, que va a estimular la salivación (tabla 23-2).

Esófago

Las glándulas de la mucosa esofágica producen sólo secreciones mucosas, que lubrican el bolo de comida y ayudan a su progresión hacia el estómago. Esto es especialmente importante en caso de que el bolo se quede atascado y se produzca peristaltismo secundario. El aumento de la salivación y la secreción esofágica ayudan al desplazamiento de la comida hacia el estómago.

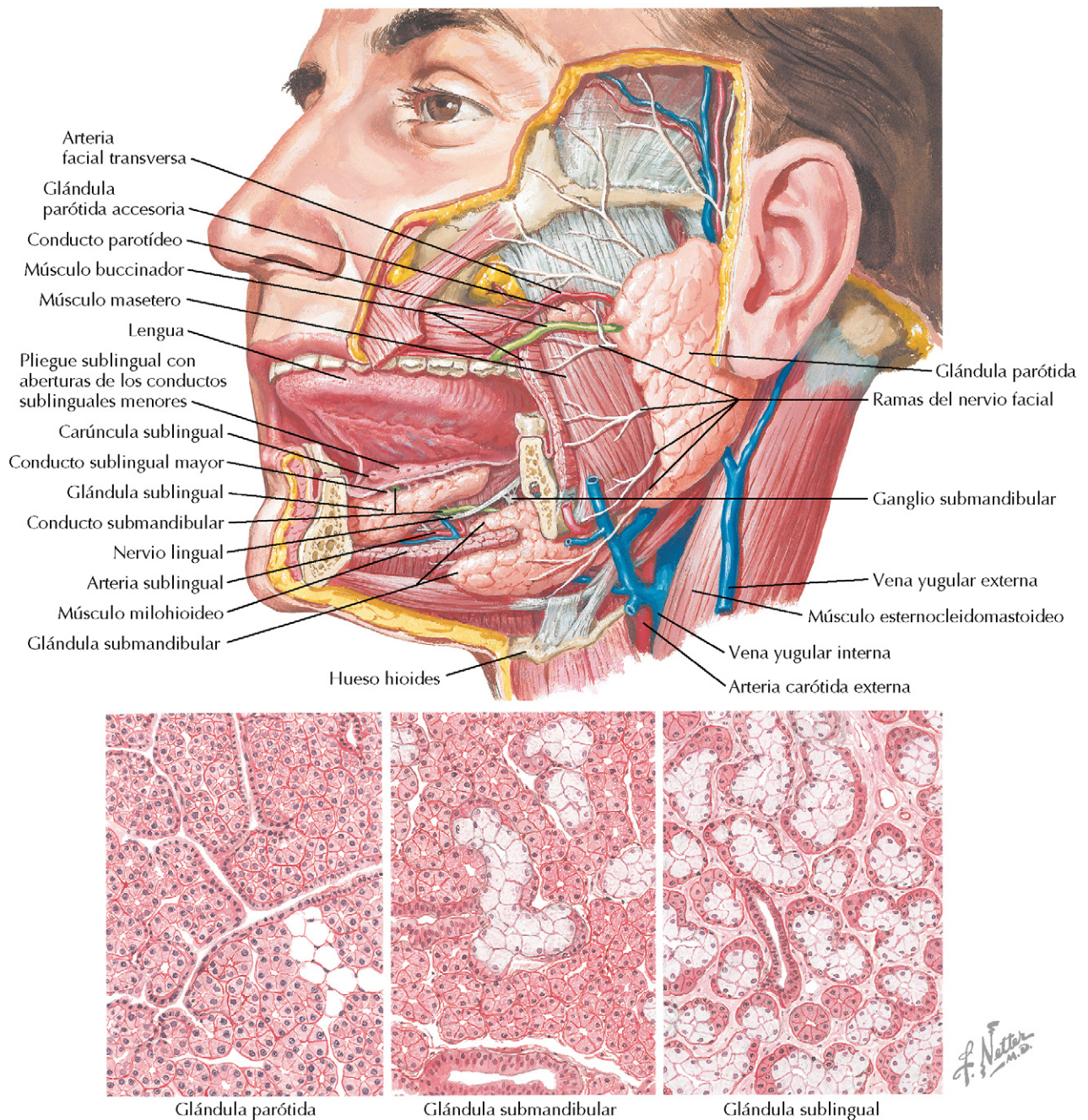


Figura 23-2 Estructura de la glándula salival. Hay tres pares de glándulas salivales: la parótida, la submandibular y la sublingual. Las glándulas están especializadas en segregar saliva principalmente serosa (parótida), mucosa (sublingual) o mixta (submandibular) (v. histología representativa). Diariamente se segrega un volumen aproximado de 1,5 l de saliva, la mayor parte durante la ingesta.

SECRECIONES DE LAS CRIPTAS GÁSTRICAS Y REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HCL

Cripta gástrica

Las secreciones gástricas facilitan y regulan la digestión, lubrican el bolo alimenticio y protegen la mucosa gástrica. La mezcla de los jugos gástricos con la comida da lugar al **quimo**. La cripta gástrica está constituida por diversas células (fig. 23-4):

- Las células epiteliales superficiales o células mucosas superficiales están constituidas por células indiferenciadas de la cripta que luego migran hacia la superficie. Éstas segregan moco y bicarbonato (HCO_3^-), que protege el epitelio gástrico del ácido corrosivo de la luz. Cada pocos días son reemplazadas.
- Las células mucosas del cuello protegen la mucosa gástrica mediante la secreción de moco.

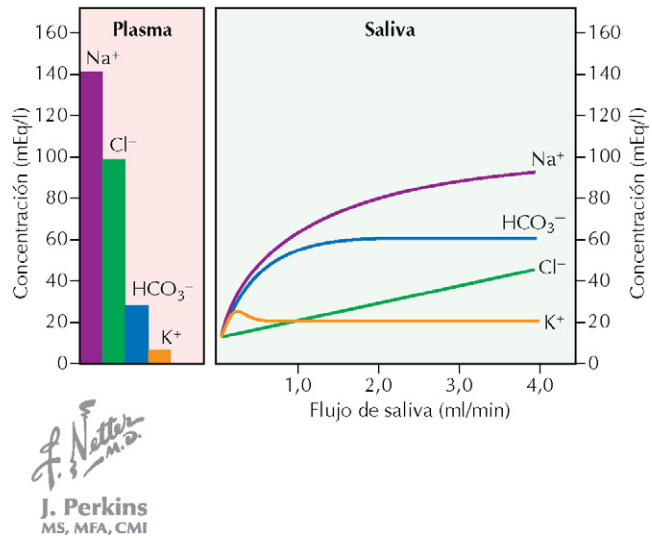
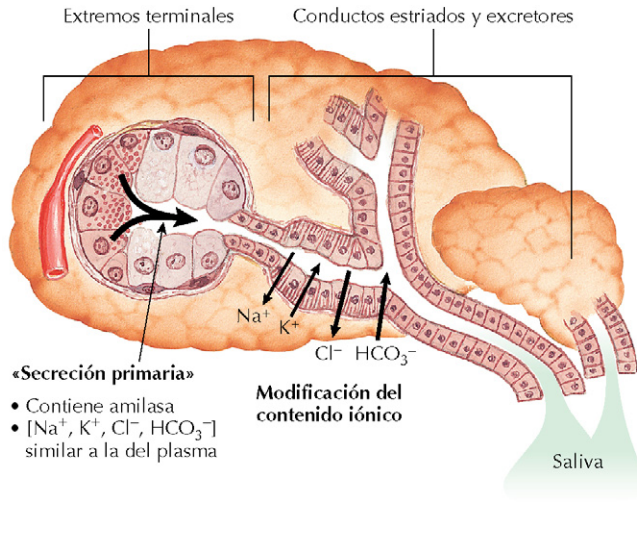


Figura 23-3 Células acinares salivales. Durante la secreción salival, el flujo sanguíneo dirigido a los ácinos se incrementa por estimulación parasimpática y un ultrafiltrado del plasma (principalmente secreción serosa) entra en los ácinos. El filtrado procedente de las células pasa a la luz de los ácinos, mezclándose con el moco y la α -amilasa secretadas, creándose la secreción primaria. Esta secreción se modifica a medida que pasa a través de los ductos en dirección hacia la boca. La lipasa lingual (segregada por las glándulas de von Ebner de la lengua) se añade a la saliva en la boca. La imagen ilustra el efecto del incremento de la secreción salival en la composición de la saliva. Los cambios se deben a la reducida modificación de la saliva a través de los ductos si el flujo aumenta.

Tabla 23-2 Regulación del flujo salival

Aumentan el flujo salival	Reducen el flujo salival
<ul style="list-style-type: none"> • Parasimpático (NC VII y IX), ACh, PIV • SNC (en la fase cefálica, «sensorial») • Náuseas • Distensión esofágica • Alimentos masticables y apetitosos • Alimentos secos y/o ácidos • Carnes, dulces y amargos 	<ul style="list-style-type: none"> • Simpático, NA • Hormonas (ADH, aldosterona) conservan agua y sal cuando existe una reducción de volumen • Sueño • Deshidratación (activa hormonas) • Drogas, quimioterapia • Envejecimiento (disminuye el tono del SNA; las glándulas pueden atrofiarse)

ACh: acetilcolina; ADH: hormona antidiurética; NC: nervios craneales; NA: noradrenalina; PIV: péptido intestinal vasoactivo; SNA: sistema nervioso autónomo. SNC: sistema nervioso central.

- Las células madre/regenerativas se diferencian para reponer el resto de células de la cripta.
- Las células parietales segregan HCl y factor intrínseco.
- Las células principales segregan pepsinógeno y lipasa gástrica.
- Las células endocrinas segregan somatostatina y los mastocitos segregan histamina.

Dado el medio físico agresivo al que están sometidas, las células que tapizan el estómago y el intestino son reemplazadas continuamente. Esto requiere un considerable gasto energético, así como un constante aporte de proteínas y de lípidos para generar nuevas células.

Secreciones de las células de la cripta

Las secreciones gástricas tienen la función principal de digerir la comida. Sin embargo, también contribuyen a la regulación de la secreción ácida, a la motilidad y a la absorción de la vitamina B₁₂. Las secreciones gástricas están constituidas por:

- HCl: digiere la comida, mata las bacterias y convierte el pepsinógeno inactivo en pepsina.
- Factor intrínseco: es un elemento de secreción gástrica esencial requerido para la absorción de B₁₂ en el íleon terminal.
- Pepsinógenos: formas inactivas de las pepsinas, que son proteasas que se activan en medio ácido. Por ello, la digestión de las proteínas empieza en el estómago.
- Gastrina: se trata de una hormona digestiva segregada por las células G localizadas en el antro gástrico y en el duodeno. La gastrina estimula la secreción de HCl y la motilidad gástrica (mezclado), así como la motilidad de tramos inferiores del tracto GI (movimientos en masa).
- Lipasa (lipasa gástrica): continúa el proceso de la digestión de lípidos.
- Moco: se secreta moco espeso con HCO₃⁻. Este HCO₃⁻ permanece retenido en la capa de moco en la superficie celular epitelial, taponando las células frente al medio ácido de la luz (fig. 23-5).
- Otros factores: la somatostatina (SS) inhibe la secreción de HCl; la histamina estimula la secreción de HCl.

En general, los factores que estimulan la actividad gástrica (p. ej., vago, gastrina) estimulan la secreción de las células principales, parietales y mucosas.

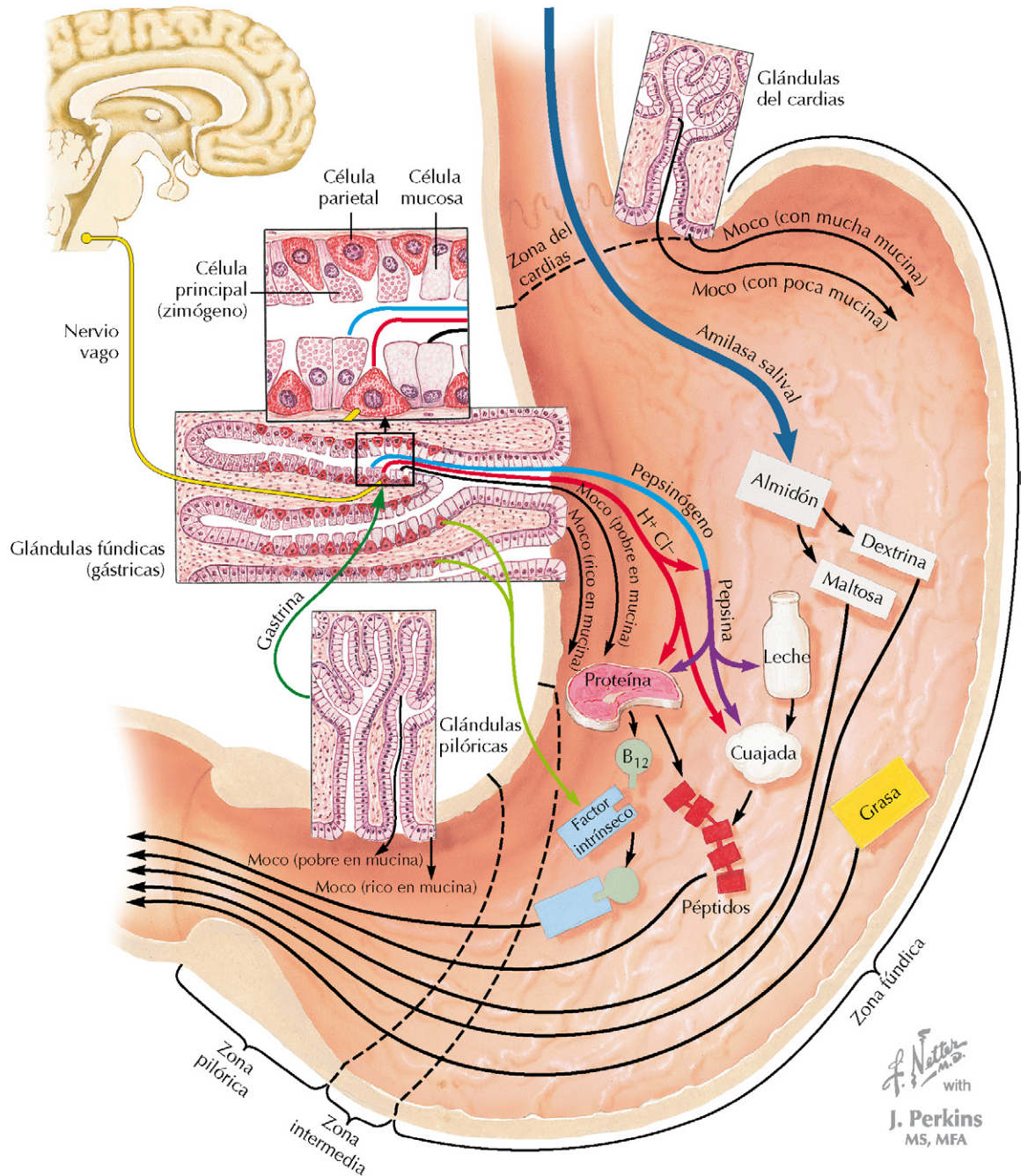
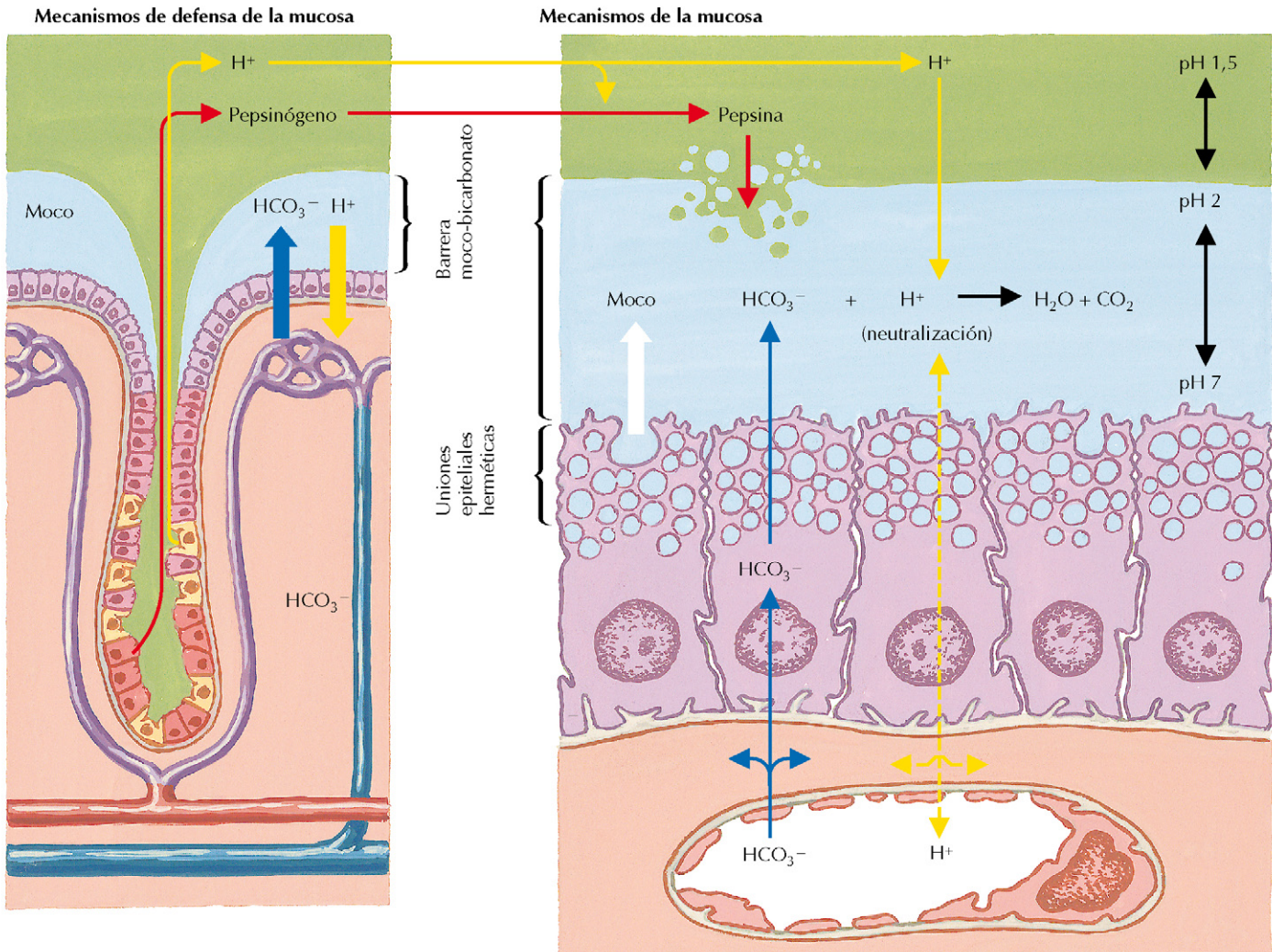


Figura 23-4 Digestión en el estómago. El estómago segrega HCl concentrado, que degrada la comida ingerida en fragmentos más pequeños y activa las enzimas pepsina y lipasa para digerir las proteínas y grasas, respectivamente. Las células parietales, que segrega HCl, también segrega la proteína factor intrínseco, que se une a la vitamina B₁₂ para evitar la digestión de la misma por las proteasas pancreáticas en el intestino delgado. En general, alrededor del 25% de la digestión de nutrientes se produce antes de que el quimo alcance el duodeno.

Producción y regulación del HCl gástrico

La secreción ácida es importante para la digestión indiscriminada de los materiales ingeridos. Sin embargo, dada su naturaleza corrosiva, existen múltiples factores que regulan su secreción por las **células parietales**. Un factor que controla la secreción HCl es la propia morfología de la célula parietal. Las

células parietales estimuladas están muy organizadas, con vesículas que se fusionan con la membrana plasmática para formar los canalículos profundos que incrementan el área de superficie para la secreción de H⁺. Por el contrario, las células no estimuladas tienen menor superficie expuesta a la luz de las criptas gástricas, manteniendo al mínimo posible la secreción de H⁺ (fig. 23-6).



La mucosa y la submucosa gástricas están protegidas de la lesión química por la barrera que forma la superficie de moco-bicarbonato que neutraliza el H^+ gástrico y por las «uniones estrechas» del epitelio que evitan que el H^+ entre en contacto con el tejido subepitelial.

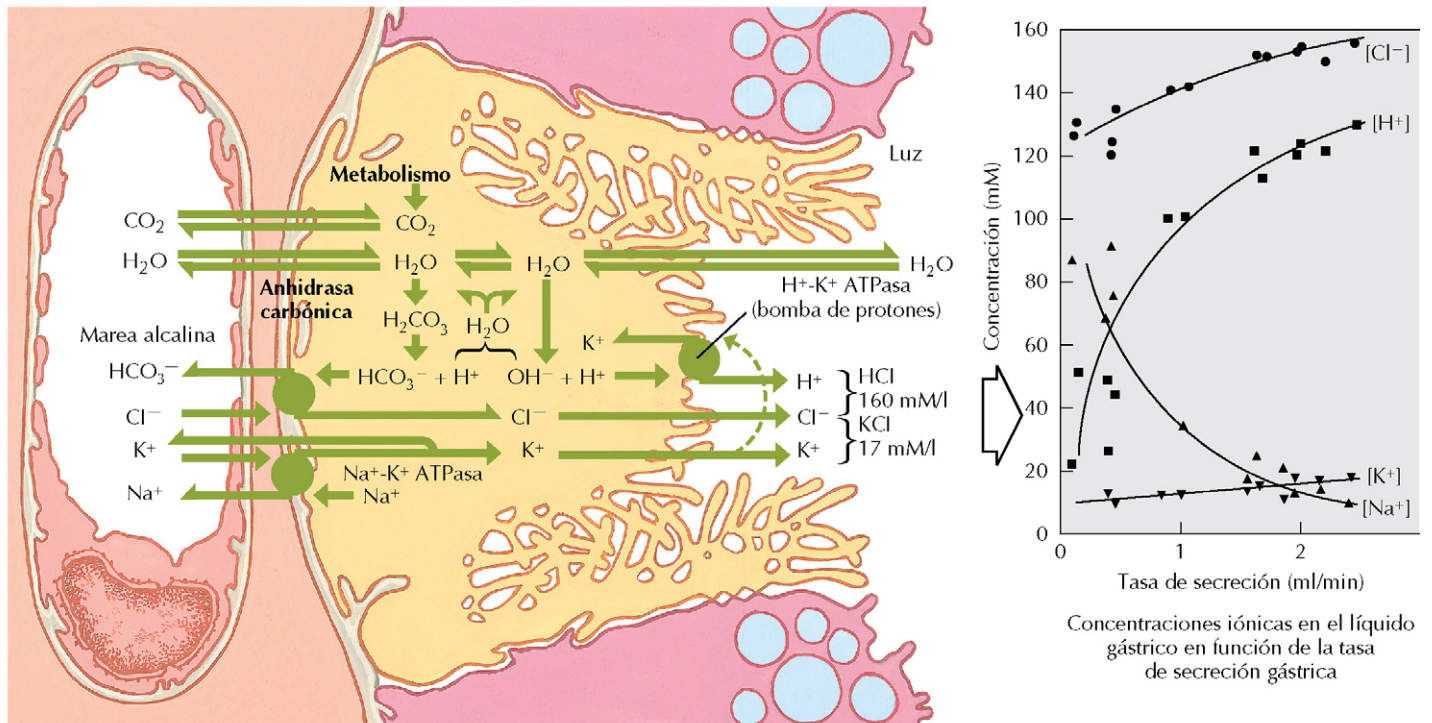
Figura 23-5 Protección de la mucosa gástrica. El moco espeso de la superficie de las células epiteliales atrapa el bicarbonato secretado sobre la superficie de la mucosa gástrica. Esta capa de moco rico en bicarbonato protege las células de la acción del ácido (pH ~1,5), manteniendo el pH en la superficie celular en un valor de ~7,0.

Las células parietales segregan H^+ contra un gradiente de concentración un millón de veces superior en la luz. Este gradiente es mantenido por **uniones estrechas** que evitan que los H^+ fluyan de nuevo a la sangre. El transporte de H^+ contragradiente se debe a la H^+/K^+ ATPasa apical o bomba de protones. Este transportador activo representa el paso limitante en el transporte de H^+ y es el lugar de la regulación de la secreción ácida. Los aspectos clave de la producción y secreción de ácido son los siguientes:

- La producción de H^+ depende de la conversión intracelular de CO_2 a ácido carbónico en la reacción ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) (se requiere la anhidrasa carbónica para esta conversión). Eso proporciona el H^+ para la secreción por la bomba de protones.

- La entrada de cloruro en el interior de las células mediante el intercambiador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ en la membrana basolateral y la difusión del cloruro a la luz de la cripta a través de la membrana apical (a favor de su gradiente de concentración).
- La salida de HCO_3^- desde la célula hacia el interior de la sangre a través del intercambiador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ basolateral. La gran cantidad de HCO_3^- que pasa a la sangre procedente de la célula parietal secretora activa se denomina marea alcalina.
- El movimiento de potasio de vuelta a la luz con Cl^- .

Este proceso produce principalmente HCl en la luz, pero también produce algo de KCl. La regulación de la producción de ácido se realiza mediante la estimulación e inhibición de la



Los mecanismos de la secreción ácida (H^+) de las células parietales implican una serie de intercambios químicos a través de la membrana basal, con un intercambio final activo de H^+ por K^+ a través de la membrana apical (secretoria) mediada por la H^+-K^+ ATPasa (bomba de protones).

Figura 23-6 Producción de HCl por las células parietales. La H^+-K^+ ATPasa apical (bomba de protones) causa la secreción activa de H^+ en la luz de las criptas gástricas. Ésta se combina con el Cl^- secretado para formar HCl concentrado. La producción de HCl está estimulada por fibras eferentes vagales, gastrina e histamina, que son activas cuando hay comida en el estómago. La H^+-K^+ ATPasa es la diana terapéutica para los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para reducir la liberación de ácido gástrico en pacientes con ERGE o úlceras.

bomba de protones, que representa la diana para la mayoría de las acciones terapéuticas dirigidas a la reducción de la secreción gástrica (para el reflujo gastroesofágico [RGE], úlceras, etc.). Para ello se utilizan los inhibidores de la bomba de protones (IBP) como el omeprazol o sustancias que bloquean el receptor H_2 de la histamina (ranitidina, cimetidina).

Los componentes del jugo gástrico varían en función de la tasa de secreción (v. fig. 23-6). Las células en reposo no estimuladas producen secreción a un flujo bajo. En estas condiciones, la secreción tiene unas concentraciones más elevadas de Na^+ y Cl^- (más de tipo tampón) y bajas concentraciones de H^+ . Sin embargo, cuando las células son estimuladas, las concentraciones de Na^+ disminuyen y las de H^+ se incrementan, produciéndose más HCl.

Regulación de la secreción ácida gástrica

Existen tres fases en la secreción ácida gástrica:

- **Fase cefálica:** la presencia de comida en la boca inicia la liberación vagal de acetilcolina (ACh) en la célula parietal, estimulando la secreción ácida. Las fibras vagales también tienen terminaciones en las células tipo enterocromafina y en las células G, estimulando la secreción de

histamina y de gastrina, respectivamente. La histamina y la gastrina estimulan la secreción ácida.

- **Fase gástrica:** la distensión originada por la comida en el estómago induce la liberación de gastrina por las células G antrales. La gastrina circula por el torrente sanguíneo de vuelta al estómago, estimulando la bomba de protones de las células parietales. Simultáneamente, el vago también estimula la bomba de protones directamente, e indirectamente aumenta la secreción de péptido liberador de la gastrina (PLG) y de histamina, que también actúa sobre la bomba.
- **Fase intestinal:** cuando el quimo entra en el duodeno y el yeyuno, se liberan hormonas que regulan la secreción ácida por retroalimentación (v. más adelante).

Varios factores **estimulan** la secreción ácida:

- El *vago* actúa directamente en las células parietales e indirectamente mediante la estimulación de la gastrina y la liberación de histamina y la inhibición de la liberación local de somatostatina (fig. 23-7).
- La *histamina*, procedente de las células ECL, difunde a través de la mucosa para actuar sobre las células parietales adyacentes.

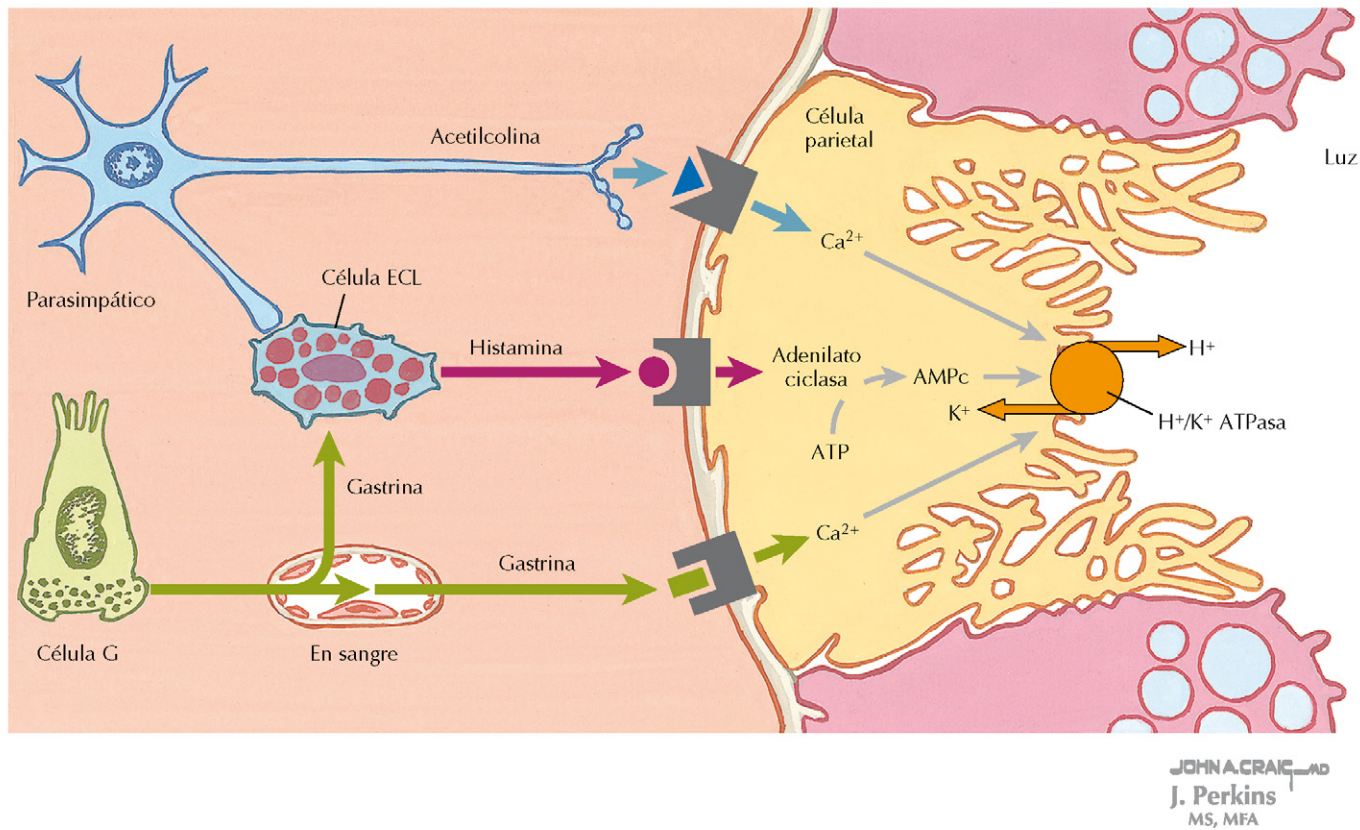


Figura 23-7 Mecanismos de traducción de las señales en la regulación de la secreción de HCl. La estimulación de la bomba de protones se realiza tanto por medio de calcio como de AMPc actuando de segundos mensajeros.

- La *gastrina*, transportada por la sangre, actúa directamente sobre las células parietales.
- La *insulina*, transportada por la sangre, actúa directamente sobre las células parietales y estimula la secreción de HCl.
- La *cafeína* (un inhibidor de la fosfodiesterasa) incrementa el AMPc en las células parietales, incrementando la actividad de la bomba de protones.
- El *estrés*, aunque por mecanismos no conocidos, parece incrementar la secreción ácida en ciertas personas y puede ser un cofactor en la formación de úlceras (junto con *Helicobacter pylori*).

Varios factores **inhiben** la secreción ácida:

- La *somatostatina* (SS), liberada desde las células endocrinas en las criptas gástricas, actúa mediante un mecanismo paracrino sobre las células parietales, así como sobre las células G para inhibir a la gastrina.
- El *péptido insulínico de la glucosa* o *péptido inhibitorio gástrico* (GIP), liberado desde el duodeno y el yeyuno, actúa directamente sobre las células parietales.
- La *secretina*, liberada desde el duodeno y el yeyuno, actúa en las células G para inhibir la gastrina.
- El *péptido YY*, liberado desde diferentes zonas del tracto GI en respuesta a las grasas, ayuda a neutralizar la acidez, así

como la secreción pancreática cuando el quimo está abandonando el tracto GI superior. Los efectos sobre la acidez gástrica pueden producirse por supresión de la liberación de ACh de las fibras colinérgicas y/o mediante la estimulación de la somatostatina que actuará de forma paracrina.

Estos factores regulan la secreción de ácido, pero es importante comprender que no se trata de fenómenos todo o nada, puesto que en su mayor parte actúan de forma precisa para modular la cantidad de ácido que se secreta durante el período digestivo. Así, mientras que el vago, la gastrina y la histamina estimulan la secreción gástrica, la secretina actúa modulando la liberación de gastrina, y la somatostatina y el PIG actúan sobre las células parietales, manteniendo la secreción ácida a un ritmo razonable. La naturaleza dinámica del sistema es fundamental para una función adecuada. Un motivo por el que la presencia de diferentes factores causa un efecto de potenciación entre ellos sobre la secreción ácida es que utilizan diferentes sistemas de segundos mensajeros (v. fig. 23-7).

SECRECIONES DEL INTESTINO DELGADO: TAMPONES, ENZIMAS Y HORMONAS

Las **criptas de Lieberkühn**, localizadas en la base de las vellosidades del intestino delgado, presentan diversos tipos celulares que producen y secretan tampones, enzimas y hormonas

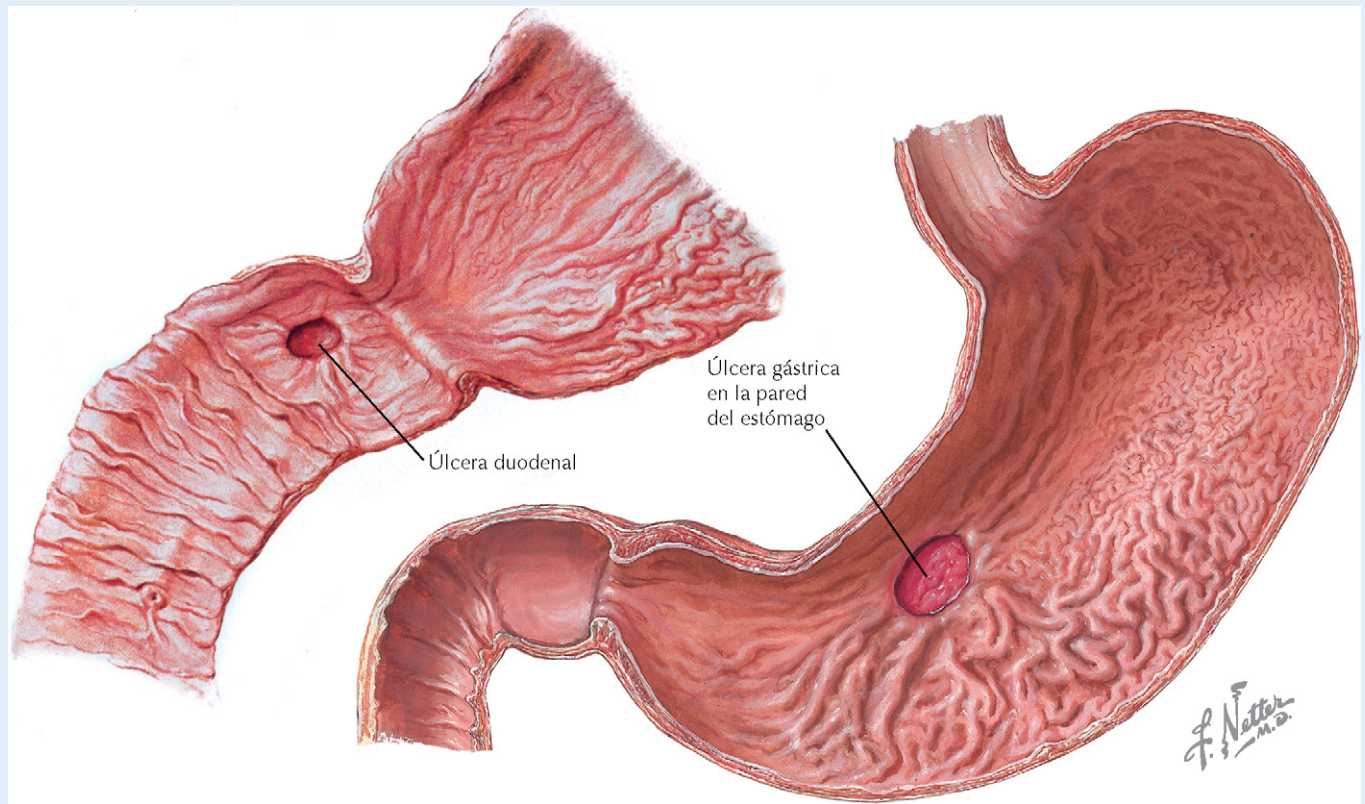
CORRELACIÓN CLÍNICA

Úlceras

Hasta hace aproximadamente 25 años se pensaba que las úlceras eran debidas principalmente a la ingesta de **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** (como la aspirina) y al estrés, hasta que unos investigadores australianos descubrieron al *Helicobacter pylori* residiendo en la mucosa gástrica y duodenal de los pacientes con úlcera gástrica y duodenal. En la actualidad se sabe que *H. pylori* explica la práctica totalidad de las úlceras gástricas no relacionadas con AINE y prácticamente en todos los casos de úlcera duodenal. ¿Cómo puede vivir la bacteria en el ambiente ácido (pH 2) del estómago? *Helicobacter pylori* es resistente al HCl y puede esconderse en la capa mucosa porque secreta **ureasa**, que descompone la urea en CO_2 + amoníaco (NH_3). Esto hace desaparecer la capa de moco y bicarbonato que protege la mucosa gástrica y permite que el ácido y las pepsinas infiltren la mucosa, iniciando las ulceraciones. Aunque muchas personas son

portadoras de la bacteria (contaminación fecal-oral por los alimentos o el agua), debe existir un número crítico de bacterias para iniciar una producción de ureasa suficiente como para desestabilizar la mucosa y exponer el epitelio a la ulceración. El tratamiento consiste en antibióticos (a largo plazo) e inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Los AINE, entre ellos la aspirina, el ibuprofeno y fármacos similares, también pueden causar úlceras gástricas. Dado que las prostaglandinas son citoprotectoras (al disminuir la producción de ácido por las células parietales e incrementar la producción de moco), la inhibición de las prostaglandinas (especialmente de la PGE_2) por los AINE puede ocasionar ulceraciones. El efecto ulcerante se ve aumentado cuando se toman estos fármacos con el estómago vacío o en presencia de cafeína, que estimula la secreción ácida. El estrés, la cafeína y los AINE (particularmente cuando se toman con el estómago vacío) pueden tener un efecto aditivo, agravando úlceras preexistentes. El tratamiento consiste en IBP (y la modificación de los hábitos).



Ulceraciones del estómago y el duodeno

que facilitan la digestión y absorción de los nutrientes del quimo (fig. 23-8). Las **glándulas de Brunner** se localizan en el duodeno y segregan moco espeso, que ayuda a proteger la parte proximal del intestino delgado del quimo ácido que sale del estómago. Estas glándulas son estimuladas por la secretina y por la actividad del vago. Las **células de Paneth** se encuentran en la zona profunda de las criptas y están estimuladas por la secretina para secretar iones y agua, que tamponan el quimo. También secretan **lisozima**, que tiene acciones antimicrobianas. Las **células caliciformes** se localizan a lo largo del intes-

tino delgado y segregan moco. Las células también liberan la enzima **enterocinasa**, que divide el zimógeno inactivo tripsinógeno, formando la enzima activa tripsina. Esto ocurre en el duodeno, en presencia del quimo, que es donde se activa esta potente proteasa.

El intestino delgado produce y segrega distintas hormonas endocrinas que regulan la digestión y la motilidad (tabla 23-3; las acciones principales de las hormonas se muestran en **negrita**). Los efectos sobre la digestión se detallan en el capítulo 26.

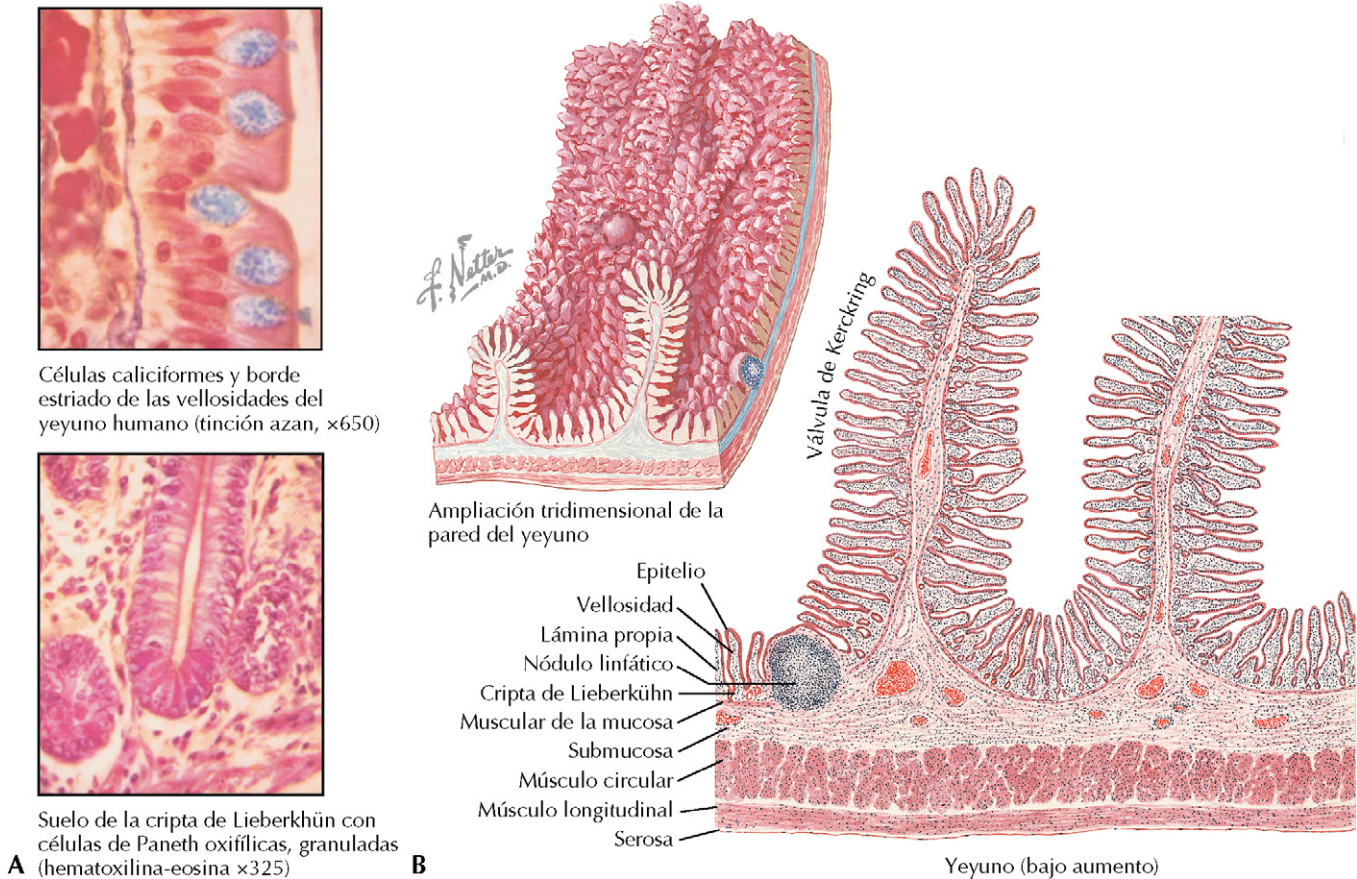


Figura 23-8 Criptas de Lieberkühn y tipos celulares. A. Microfotografía de las células caliciformes y de Paneth en la mucosa del intestino delgado. B. Borde en cepillo que tapiza el intestino delgado, ilustrando las criptas de Lieberkühn en el interior de las vellosidades.

Tabla 23-3 Principales hormonas GI

Hormonas GI	Lugar de secreción	Estímulo primario	Acciones generales
Gastrina	Células G en el antro del estómago y el duodeno	Estiramiento, péptidos y aminoácidos, vago (a través de PLG)	↑H⁺ gástrico ↑mezclado gástrico ↑motilidad del tracto GI inferior
Secretina	Células S del duodeno	Quimo ácido	↑secreción de tampón pancreático (HCO₃⁻) ↑secreción de tampón biliar y del intestino delgado ↓H ⁺ gástrico (por ↓gastrina) ↓vaciamiento gástrico
Colecistocinina (CCK)	Células I del duodeno y yeyuno	Péptidos pequeños y aminoácidos, grasas	↑secreción enzimática pancreática contrae la vesícula biliar y relaja el esfínter de Oddi ↑secreción de tampón pancreático y biliar ↓vaciamiento gástrico ↑menor motilidad del tracto GI
Péptido inhibitorio gástrico, también conocido como péptido insulíntrópico de la glucosa (PIG)	Duodeno y yeyuno	Ácidos grasos, glucosa, aminoácidos	↓secreción gástrica de H⁺ ↑secreción pancreática de insulina ↓vaciamiento gástrico
Motilina	Células Mo del duodeno	Ayuno	↑fase III de contracciones del CMM

CMM: complejo motor migratorio; PLG: péptido liberador de la gastrina.
(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)

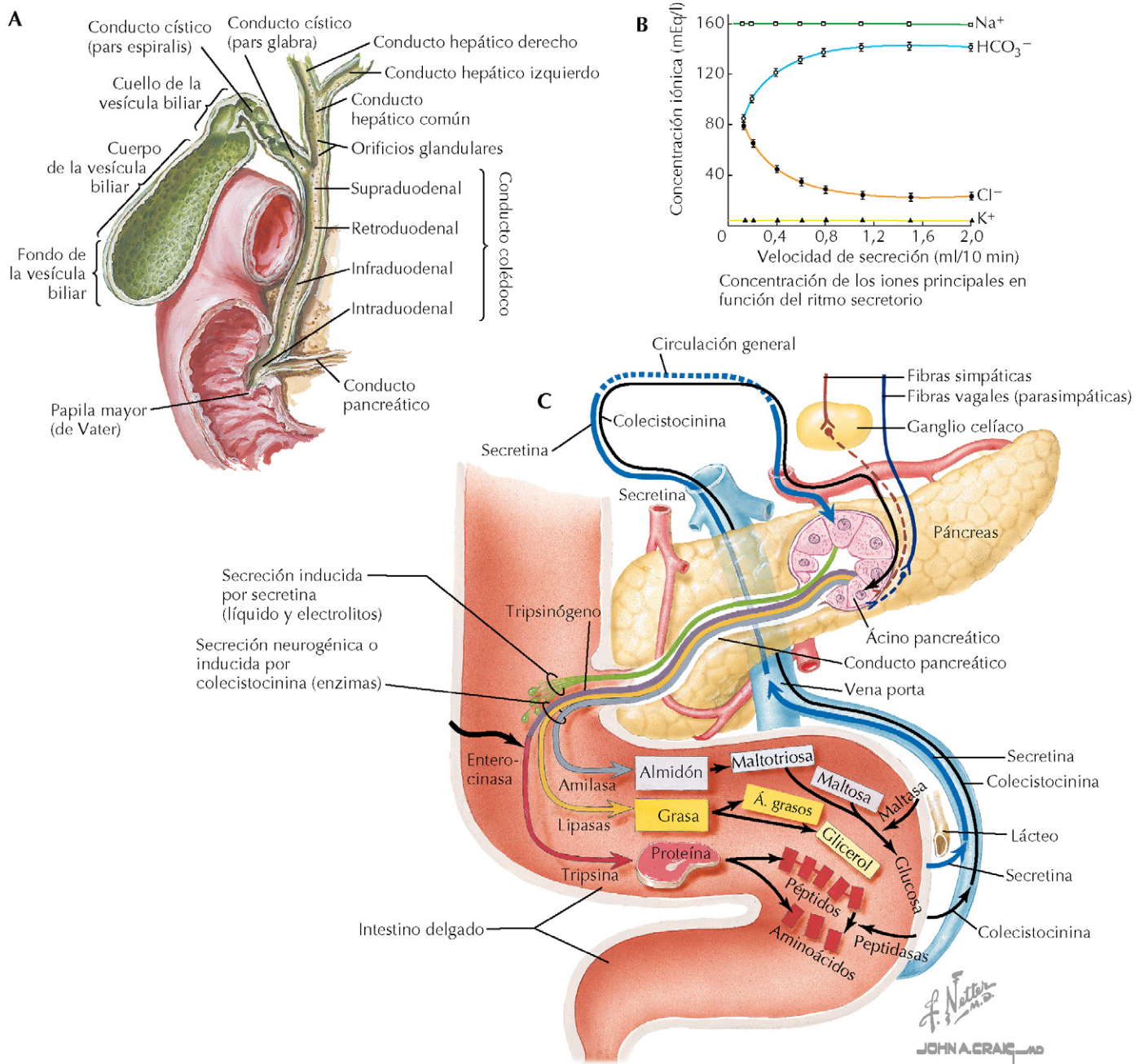


Figura 23-9 Estructura y secreción del páncreas. A. Las secreciones pancreáticas del hígado y de la vesícula biliar fluyen a través del colédoco hacia el duodeno a través del esfínter de Oddi en la papila de Vater. B. A medida que aumenta el ritmo de secreción pancreática, cambia la concentración de electrolitos, produciendo una mayor cantidad de tampón bicarbonato sódico. C. En respuesta a la comida/quimo en el estómago y en el duodeno, los eferentes vagales y las hormonas estimulan las secreciones tampón y enzimáticas pancreáticas.

SECRECIONES TAMPÓN Y ENZIMÁTICA DEL PÁNCREAS

El páncreas sintetiza y libera tanto secreciones endocrinas (a la sangre) como secreciones exocrinas (a través de los conductos). Las secreciones exocrinas sirven para ayudar a tamponar el quimo ácido, lo que es fundamental para su adecuada digestión, dado que aproximadamente el 70-75% de la digestión tiene lugar en la parte proximal del intestino por acción de las

enzimas pancreáticas. Las secreciones exocrinas se recogen en los conductos pancreáticos que se unen finalmente con el colédoco, mezclándose con las secreciones hepáticas y de la vesícula biliar. El colédoco drena en el duodeno a través del **esfínter de Oddi**, en la **papila de Vater** (fig. 23-9A).

La **secretina**, que se libera al torrente sanguíneo por las células S duodenales en respuesta a la acidez del quimo, se une a sus

receptores en las células pancreáticas centroacinares, estimulando la **secreción de líquido y electrolitos** (para neutralizar) (v. fig. 23-9C). Al igual que en las glándulas salivales, a medida que la secreción se desplaza por los conductos, se modifica su composición electrolítica. A medida que aumenta la velocidad de secreción, cambia la composición del líquido, que va haciéndose rico en HCO_3^- (v. fig. 23-9B).

La **colecistocinina (CCK)** es liberada al torrente sanguíneo por las células duodenales I y actúa sobre las células acinares pancreáticas. Al igual que el vago, la CCK estimula las secreciones **enzimáticas pancreáticas**, que incluyen:

- **Proteasas pancreáticas:** la tripsina, la quimotripsina y la elastasa, las proteasas principales, están almacenadas y se liberan como zimógenos inactivos (tripsinógeno, quimotripsinógeno y proelastasa). Esto protege al páncreas y a sus conductos de la autodigestión. Cuando los zimógenos entran en el duodeno, la **enterocinasa** (del borde en cepillo duodenal) transforma el tripsinógeno en tripsina y la tripsina puede activar a su vez una cantidad adicional de tripsinógeno (autoactivación), así como a las otras proteasas.
- **α -amilasa pancreática:** la digestión del almidón empieza en la boca con la α -amilasa salival. La digestión la continúa en el intestino delgado la α -amilasa pancreática, que hidroliza las moléculas de almidón, que se transforman en maltosa, maltotriosa e isomaltosa. El Cl^- es responsable de activar la amilasa.
- **Lipasa y colipasa pancreática:** la lipasa pancreática hidroliza los triglicéridos a monoglicéridos y ácidos grasos libres. La colipasa es el cofactor necesario para este proceso. Otras lipasas convierten los ésteres de colesterol en colesterol y ácidos grasos, y a los fosfolípidos en lisofosfolípidos y ácidos grasos. Sin embargo, la lipasa pancreática no puede acceder fácilmente a los lípidos en el intestino delgado debido a la presencia de bilis. La colipasa se libera como precolipasa y es activada en el duodeno por la tripsina. La colipasa se une a la bilis y permite que la lipasa pancreática acceda a los lípidos (v. cap. 25).

FUNCIÓN DE LA VESÍCULA BILIAR

La función de la vesícula biliar es almacenar la bilis. El esfínter de Oddi se relaja en el primer momento de la comida, vía estimulación vagal, liberando los contenidos del conducto biliar (bilis y electrolitos) al duodeno. Cuando el quimo entra en el duodeno, se libera la CCK. La CCK abre el esfínter y causa

la contracción de la vesícula biliar. La bilis almacenada entra en el duodeno e inicia la emulsión de los lípidos (v. cap. 25).

SECRECIONES COLÓNICAS

En el colon tiene lugar secreción de moco, HCO_3^- , H^+ , y K^+ . El moco es necesario para lubricar el quimo a medida que se deseca para formar las heces. En el colon se absorbe sodio a la vez que se segrega H^+ a la luz (mediante el intercambiador de Na^+/H^+). Además, se absorbe parte del Cl^- mediante intercambiadores $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Por tanto, hay secreción de H^+ y HCO_3^- a la luz del colon. Además, se produce un gradiente de concentración para el K^+ , que difundirá hacia la luz. También puede producirse secreción de potasio cuando aumenta la aldosterona (en situaciones de contracción de volumen), dado que la aldosterona incrementa los transportadores de Na^+/K^+ en la membrana luminal. Debido al contenido relativamente elevado de HCO_3^- en las heces, la diarrea crónica puede ser causa de acidosis metabólica (v. cap. 20).

A lo largo de todo el tracto GI van a formarse gases, difundiendo dentro y fuera de las células. En la mayoría de casos su flujo no es perceptible. Constantemente se produce CO_2 , pero además la acción bacteriana puede producir otros gases, como H_2 , N_2 y metano. Normalmente una persona produce y expele (como flatos) alrededor de 200 ml de gas del colon cada día. Esto varía en función de la dieta, la producción de gas es mayor si la dieta es rica en hidratos de carbono y proteínas de la carne.

CORRELACIÓN CLÍNICA Síndrome de Zollinger-Ellison

Los **gastrinomas** son tumores (frecuentemente pancreáticos) que segregan gastrina pero que no tienen ninguno de los sistemas de retroalimentación que controlan la liberación de gastrina. Estos tumores ocasionan el **síndrome de Zollinger-Ellison**, en el que la constante secreción de gastrina ocasiona unos niveles elevados incontrolados de secreción de HCl gástrico con ulceraciones de la mucosa del estómago. Además, la secreción acidifica el duodeno y el yeyuno proximal, impidiendo la acción de las enzimas digestivas y precipitando la bilis. Esto afecta de manera especial la digestión y absorción de lípidos, dado que el bajo pH duodenal desnaturaliza la lipasa pancreática, reduciendo de manera significativa la digestión lipídica. Ello resulta en esteatorrea y exceso de sales biliares en las heces. El tratamiento consiste en extirpar el tumor y utilizar IBP para reducir la secreción ácida, permitiendo la curación de las ulceraciones.

CAPÍTULO 24

Función hepatobiliar

REVISIÓN DE LAS FUNCIONES DEL HÍGADO

El hígado tiene miles de funciones que implican aspectos vasculares, metabólicos y secretores. Los **hepatocitos** son las células que constituyen el parénquima hepático. Las funciones básicas del hígado incluyen:

- Regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas: el hígado recibe los nutrientes recién absorbidos a través de la vena porta, así como los contenidos de la sangre sistémica, y los procesa de acuerdo con las necesidades. Produce albúmina, fibrinógeno, inmunoglobulinas, proteínas de transporte, colesterol, lipoproteínas y otras importantes moléculas.
- Regulación de la producción y excreción de colesterol: el organismo requiere colesterol y el hígado lo sintetiza.
- β -oxidación de los ácidos grasos: mientras que muchos tejidos utilizan la β -oxidación como fuente de energía alternativa cuando no hay glucosa disponible, el hígado tiene una elevada tasa de β -oxidación durante el período interdigestivo.
- Producción y secreción de ácidos biliares: la bilis es necesaria para la absorción eficiente de lípidos. La bilis es una sustancia polar, lo que permite la incorporación de los lípidos en el interior de **micelas** que los conducen a través de la capa de agua adyacente a los enterocitos (v. cap. 25). Sin la presencia de bilis, la mayor parte de los lípidos hidrofóbicos serían incapaces de acercarse al borde en cepillo.
- Funciones endocrinas: los hepatocitos producen y segregan hormonas al torrente sanguíneo, incluido el factor de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1), el factor de crecimiento de los hepatocitos, el angiotensinógeno y las citocinas. Convierte la tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) y participa en la activación de la vitamina D.
- Detoxificación: el hígado contiene células reticuloendoteliales (**células de Kupffer**), que son macrófagos fijos situados en el recubrimiento endotelial de los sinusoides hepáticos. A medida que la sangre pasa por el hígado, los eritrocitos viejos y lesionados son fagocitados por las células de Kupffer. Las hormonas, los fármacos y otras sustancias químicas son metabolizadas por los hepatocitos.
- Almacenamiento de vitaminas y de hierro: el hígado almacena varios elementos básicos para las funciones normales del organismo (B_{12} , ácido fólico, hierro). Las vitaminas pueden ser almacenadas desde semanas a meses y, en el caso

de vitaminas esenciales como la B_{12} (cobalamina), el hígado proporciona una fuente de vitamina si se reduce en la dieta. El hígado también es un sitio de almacenamiento de grandes cantidades de hierro, unido a la proteína **ferritina** (contiene el 25% del hierro del cuerpo). Cuando se necesita, se libera a la sangre hierro (unido a la transferrina) y entra en la médula ósea para la producción de hemoglobina.

Esta gran variedad de funciones convierte al hígado en un órgano crucial para mantener la función inmunitaria celular y las concentraciones de glucosa sanguínea, la excreción de los productos de desecho, el procesamiento de proteínas e incluso, de manera indirecta, para la regulación de la presión arterial y de la homeostasis de los líquidos corporales (mediante la síntesis de proteínas plasmáticas) (fig. 24-1). Cuando se lesiona una parte del hígado, este órgano tiene la capacidad de regenerar hepatocitos funcionales, una acción compensatoria que le permite mantener una adecuada función metabólica. Además, la capacidad del hígado de conseguir un elevado nivel de actividad metabólica depende del flujo sanguíneo.

ESTRUCTURA Y FLUJO SANGUÍNEO DEL HÍGADO

El hígado es como una esponja. Los hepatocitos se encuentran rodeados por capilares sinusoides y vasos linfáticos (fig. 24-2). Esto permite un flujo sanguíneo libre hacia estas células y que los productos celulares segregados en el espacio perisinusoidal o **espacio de Disse** puedan pasar de manera directa a la sangre o a los vasos linfáticos. Las **células de Kupffer** se encuentran pegadas a las membranas de los sinusoides y están presentes en todo el hígado. Estas células fagocitan las bacterias y los hematíes lesionados. Los hepatocitos metabolizan las hormonas y fármacos y limpian de sustancias residuales, «detoxificando» la sangre. Los hepatocitos también producen bilis y soluciones electrolíticas que vierten a los **canalículos biliares** que, a su vez, confluyen en el conducto biliar.

Bajo condiciones normales, el hígado contiene ~400 ml de sangre, lo que representa un 8% de la volemia. Esto ilustra el papel de «depósito de sangre» que representa el hígado. Dos factores fundamentales que hacen que el sistema funcione correctamente son el hecho de que la presión venosa hepática sea muy baja (cerca de 1 mmHg) y el hecho de que no exista obstrucción al flujo sanguíneo a lo largo de los sinusoides hepáticos. Esto permite la

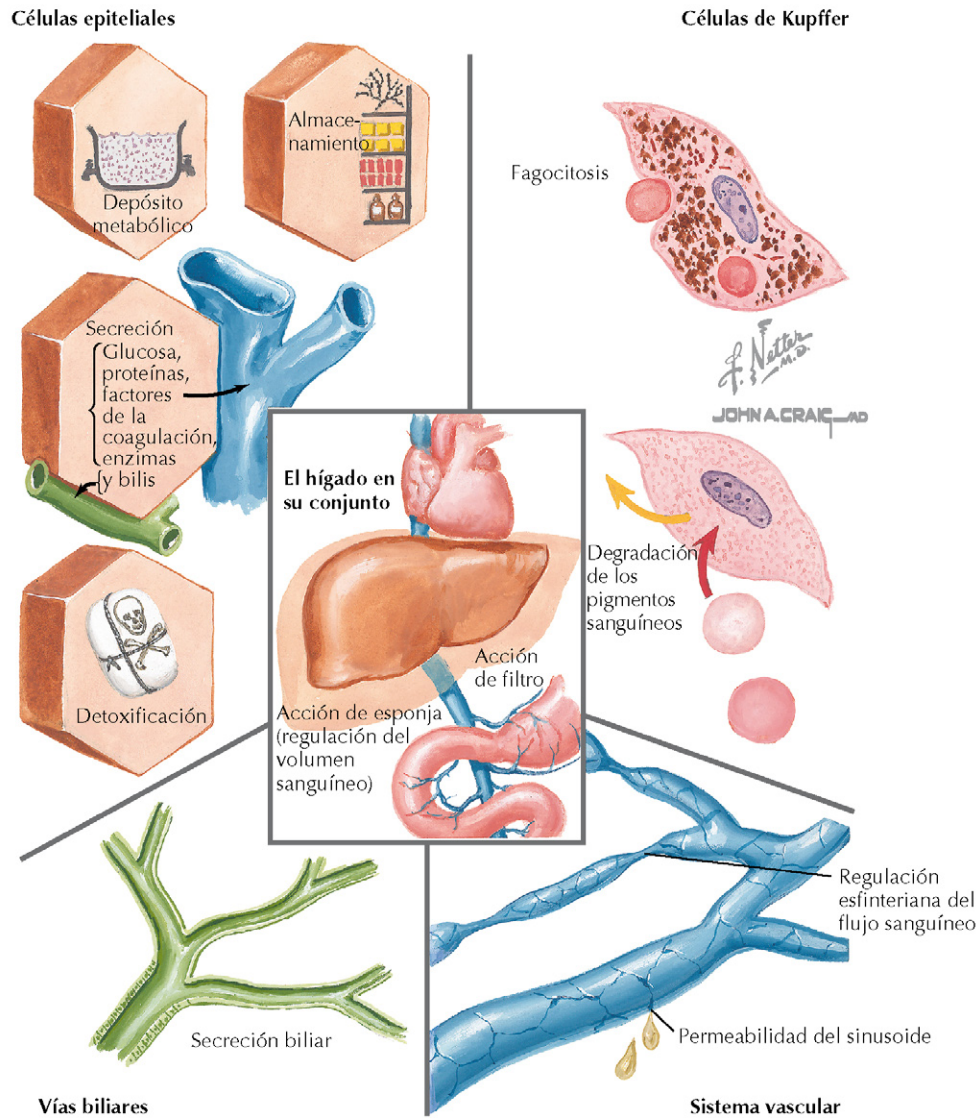


Figura 24-1 Revisión de la función hepática. El hígado lleva a cabo numerosas funciones, entre ellas el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos; la fagocitosis y la eliminación de desechos y bacterias; la síntesis de bilis; el control del volumen sanguíneo y el almacenamiento de vitaminas.

existencia de un flujo libre de entrada y salida de sangre del hígado en dirección a la vena cava. Si existe obstrucción del flujo en el interior del hígado (cirrosis, hepatitis) o un incremento de la presión venosa (fallo cardíaco congestivo), la sangre se detendrá e incrementará la presión, ocasionándose **hipertensión portal**. El volumen de sangre asociado al hígado puede aumentar hasta 1 l, causando **hepatomegalia** (hígado engrosado).

La irrigación del hígado procede de la arteria hepática y de la vena porta. La sangre sistémica procedente de la arteria hepática entra en el hígado a un ritmo de ~ 450 ml/min. La vena porta conduce la sangre procedente de los intestinos (~ 1 l/min), mezclándose la sangre arterial y venosa en los sinusoides. Esta cantidad representa alrededor del 30% del gasto cardíaco. A medida que la sangre procedente de la vena porta entra en el hígado, los nutrientes, las bacterias y los cuerpos extraños son procesados (este efecto es el «primer paso» hepático, que permite que los materiales absorbidos sean «regulados» por el

hígado antes de que la sangre fluya por las venas hepáticas hacia la circulación sistémica. Aunque no todas las sustancias sean eliminadas o metabolizadas en un único paso, la inmensa mayoría de ellas sí van a ser modificadas convenientemente.



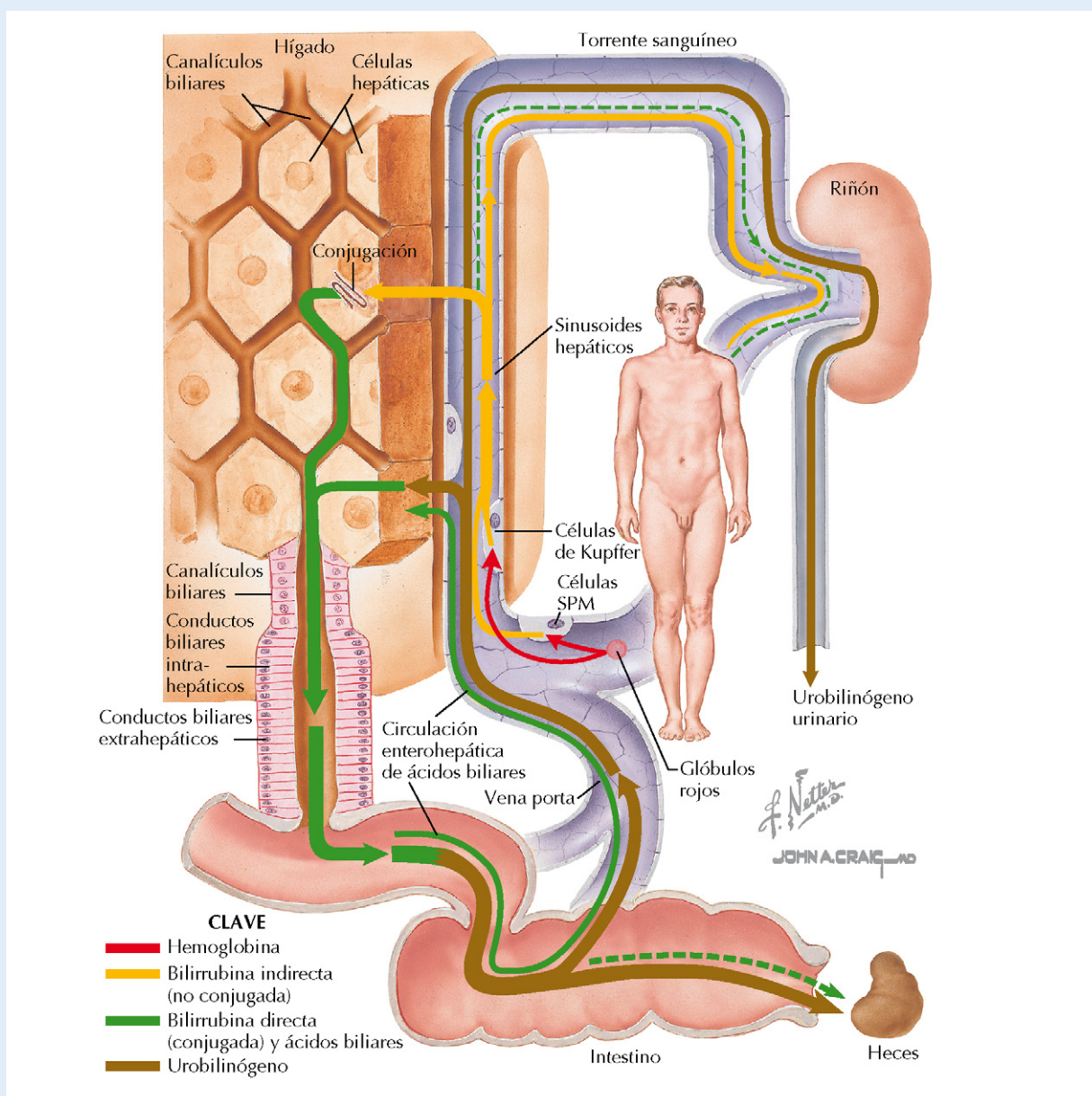
La **ascitis** se define como la presencia de líquido en la cavidad peritoneal del abdomen. Puede estar causada por un incremento de la presión vascular en el interior del hígado. Puesto que los capilares hepáticos son muy permeables, cuando incrementa la presión el líquido se ve forzado a salir del espacio de Disse y de los linfáticos, dirigiéndose hacia el espacio peritoneal. En caso de fallo cardíaco congestivo, el incremento de la presión venosa puede ocasionar ascitis, así como **edema** periférico. Esto se debe al aumento de la presión hidrostática capilar, al incremento de las fuerzas de Starling que empujan al líquido fuera de los capilares en dirección al espacio intersticial (en las extremidades inferiores).

CORRELACIÓN CLÍNICA

Bilirrubina e ictericia

Los glóbulos rojos (GR) tienen una vida media de alrededor de 120 días y constantemente se están generando células nuevas para reemplazar a las viejas lesionadas. Los fagocitos del organismo (especialmente las células de Kupffer del hígado) rompen y destruyen los hematíes viejos, de modo que el hierro puede ser reciclado y los residuos celulares, eliminados. La **bilirrubina** es un subproducto de la degradación de los GR y se elimina mediante su incorporación a la bilis (y posterior eliminación en las heces) o mediante la excreción urinaria como urobilinógeno. La presencia de bilirrubina en la bilis y su excreción en las heces contribuye a la pigmentación de las mismas. La vía biliar de excreción de la bilis es importante para eliminar del organismo el exceso de bilirrubina.

La **ictericia** ocurre cuando se eleva la concentración de bilirrubina en el plasma. Se aprecia en los pacientes por la aparición de una coloración amarillenta en la conjuntiva y en el tono de la piel y en los lechos ungueales; las heces suelen ser pálidas. La **ictericia primaria** aparece en la disfunción hepática, como ocurre en la enfermedad hepática obstructiva (cirrosis), en el bloqueo de los conductos biliares (por tumores o litiasis) o por inflamación (hepatitis C). La **ictericia secundaria** se origina por causas extra-hepáticas, como una lisis anormal de los GR (enfermedad hemolítica). En muchos casos, cuando se trata la causa primaria de la ictericia, se resuelve la pigmentación a medida que el exceso de bilirrubina se elimina (a través de la bilis o de la excreción urinaria). Un punto importante de diferenciación es que en la ictericia secundaria, la función hepática es normal.



Producción y excreción de bilirrubina

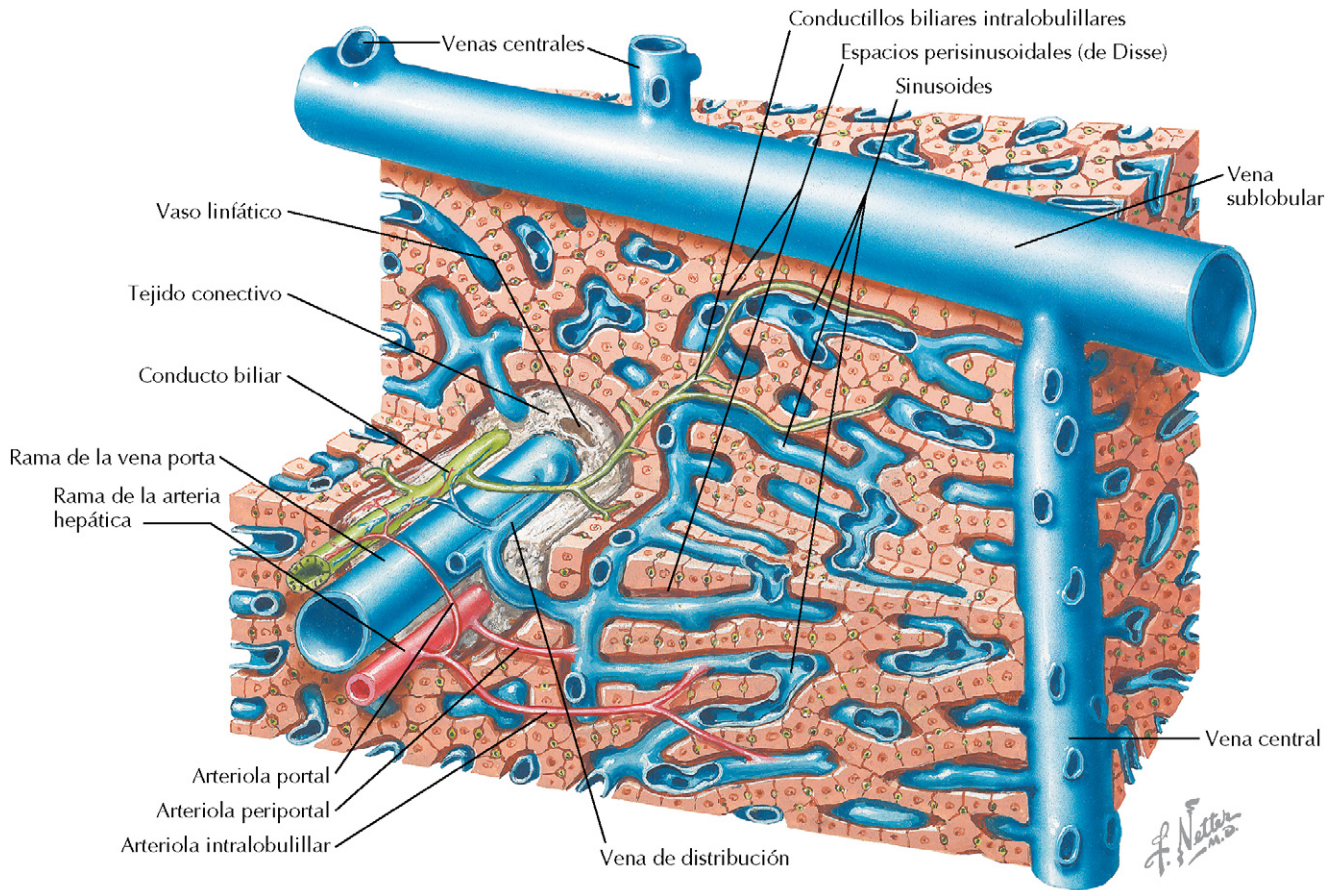


Figura 24-2 Estructura del hígado. El hígado está muy vascularizado para conseguir su función primaria de filtro de la sangre portal y de la sangre sistémica. Los capilares sinusoides rodean a las células hepáticas (hepatocitos), permitiendo el acceso eficiente de la sangre a las células y la transferencia de productos de vuelta a la misma. Los sinusoides también contienen células de Kupffer, que son macrófagos fijos que fagocitan hematíes lesionados o envejecidos.

METABOLISMO BÁSICO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO, LOS LÍPIDOS Y LAS PROTEÍNAS

Hidratos de carbono

El hígado actúa como controlador de la glucosa sanguínea, almacenándola en forma de glucógeno y liberándola cuando las concentraciones sanguíneas son bajas. Los hidratos de carbono se absorben en el intestino como monosacáridos y son transportados al hígado mediante la sangre portal. La mayor parte de la glucosa pasa rápidamente a través del hígado, ingresando en la circulación sistémica, donde el aumento de insulina facilita su entrada en los tejidos. En el hígado el exceso de monosacáridos se regula mediante el siguiente mecanismo:

- **Conversión de otros monosacáridos en glucosa:** la fructosa y la galactosa pueden convertirse en glucosa.
- **Síntesis y almacenamiento de glucógeno:** el exceso de glucosa se polimeriza y se almacena como glucógeno. El glucógeno almacenado puede proporcionar glucosa durante 17-24h durante el ayuno. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son bajas, el glucagón y



La ingesta de hidratos de carbono eleva la concentración de glucosa en la sangre. El **índice glucémico** de un hidrato de carbono específico hace referencia al grado en el cual éste hace que la concentración sanguínea de glucosa se eleve. Se cree que el desarrollo de diabetes tipo II va asociado a dietas con elevados índices glucémicos. En muchos alimentos se utiliza el sirope de maíz con alto contenido de fructosa, y que debido a su bajo contenido glucémico, se ha recomendado para las personas con diabetes. Sin embargo, algunos estudios sugieren que las concentraciones sanguíneas elevadas de fructosa en realidad pueden contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y a hiperlipidemia que, junto con la elevación de la presión arterial, forman el denominado síndrome metabólico.

otras hormonas hiperglicemiantes (como la adrenalina y la hormona de crecimiento) estimulan la glucogenólisis, degradando el glucógeno y liberando glucosa a la sangre. Si no se utilizan los depósitos de glucógeno, el exceso de glucosa (no liberada a la sangre) finalmente se transforma en triglicéridos (TG) y se transporta al tejido adiposo para su almacenamiento (v. «Lípidos»).

- **Gluconeogénesis:** el hígado (y en menor grado el riñón) tiene la capacidad de generar glucosa a partir de sustratos como el glicerol, el piruvato y los aminoácidos alanina y glutamina. Esto proporciona una fuente de energía alternativa, que se genera principalmente durante el ayuno y la desnutrición.
- **Formación de compuestos químicos:** el exceso de glucosa también puede convertirse en otros compuestos químicos (ácido pirúvico, ácido láctico, acetil CoA) que pueden utilizarse en vías metabólicas como el ciclo del ácido cítrico.

Lípidos

La mayoría de los lípidos se empaquetan en **quilomicrones** en el interior de los enterocitos (v. cap. 25). Los quilomicrones entran en los capilares linfáticos del intestino delgado, pasando a la circulación sistémica en los grandes vasos de la cavidad torácica. Así, la primera entrada al hígado de los lípidos absorbidos tiene lugar a través de la circulación sistémica, no de la circulación portal. El metabolismo lipídico hepático incluye:

- **β -oxidación de los ácidos grasos:** aunque numerosos tejidos utilizan la β -oxidación como fuente de energía cuando es necesaria, la tasa es especialmente elevada en el hígado.
- **Formación de la mayoría de lipoproteínas:** las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se forman en el hígado. La VLDL y la LDL transportan TG y colesterol a los tejidos. La LDL está implicada en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, dado que se incorpora el colesterol en placas de ateroma. La HDL transporta lípidos desde los tejidos hasta el hígado y se considera beneficiosa.
- **Síntesis de colesterol y fosfolípidos:** estos sustratos son necesarios para la formación de membranas, el colesterol es además el precursor de las hormonas esteroideas y de la bilis. Debido a estas importantes funciones, el hígado asegura un suplemento de estos sustratos sintetizándolos a partir de otros lípidos. Una enzima hepática, la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), representa el paso limitante en la síntesis del colesterol. La actuación farmacológica para regular el colesterol es la utilización de **estatinas** (fármacos reductores del colesterol) que actúan inhibiendo esta enzima.
- **Conversión del glucógeno no utilizado en TG:** si el glucógeno hepático no se utiliza, se convierte en TG, que se transportan al tejido adiposo por las VLDL.

Proteínas

El metabolismo de las proteínas del hígado es esencial para la supervivencia. El hígado procesa los aminoácidos de la dieta y participa en el procesamiento de los restos nitrogenados para su excreción. Las funciones principales del hígado en este sentido son:

- **Desaminación de aminoácidos:** este mecanismo evita la formación de toxinas porque las aminotransferasas eliminan los grupos amino de los aminoácidos, generando amoníaco (NH_3).
- **Producción de urea:** el NH_3 se combina con CO_2 para formar urea, de este modo se tampona el NH_3 y se favorece su excreción urinaria.
- **Síntesis de proteínas plasmáticas:** alrededor del 90% de las proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado. Entre ellas se incluyen:
 - Albúmina, que contribuye a la presión oncótica.
 - Inmunoglobulinas, que participan en las funciones inmunitarias.
 - Fibrinógeno, que es necesario para la coagulación sanguínea.
- **Interconversión de los aminoácidos:** se sintetizan los aminoácidos esenciales a partir de otros aminoácidos disponibles.

PRODUCCIÓN Y SECRECIÓN DE BILIS

La **bilis** es fundamental para el transporte de lípidos a través de la **capa acuosa estática** hasta los enterocitos. La capa acuosa estática es la zona de la luz intestinal que se encuentra más cercana a las vellosidades. Existe muy poco flujo cerca de las células y por ello, el agua y el moco generan una barrera que impide el acceso de los lípidos hidrofóbicos a los enterocitos (los hidratos de carbono y las proteínas no tienen ningún problema para atravesar esta capa). El paso de estos lípidos es facilitado por la bilis, que es una sustancia anfipática (presenta regiones hidrofílicas e hidrofóbicas). La bilis y los lípidos forman **micelas** que actúan como vehículos para transportar a estos últimos a través de la capa acuosa estática hasta los enterocitos (se trata en detalle en el cap. 25). Los **solutos biliares** están compuestos por sales biliares (50%), fosfolípidos (40%), pequeñas cantidades de colesterol (~4%), bilirrubina (~2%), agua y electrolitos. La bilis secretada está compuesta por solutos biliares, agua y electrolitos.

En el hígado, los **ácidos biliares primarios** (ácidos cólico y quenodeoxicólico) se sintetizan en los hepatocitos a partir de los anillos esteroideos (del colesterol). Existen varios aspectos importantes de la síntesis y secreción biliar:

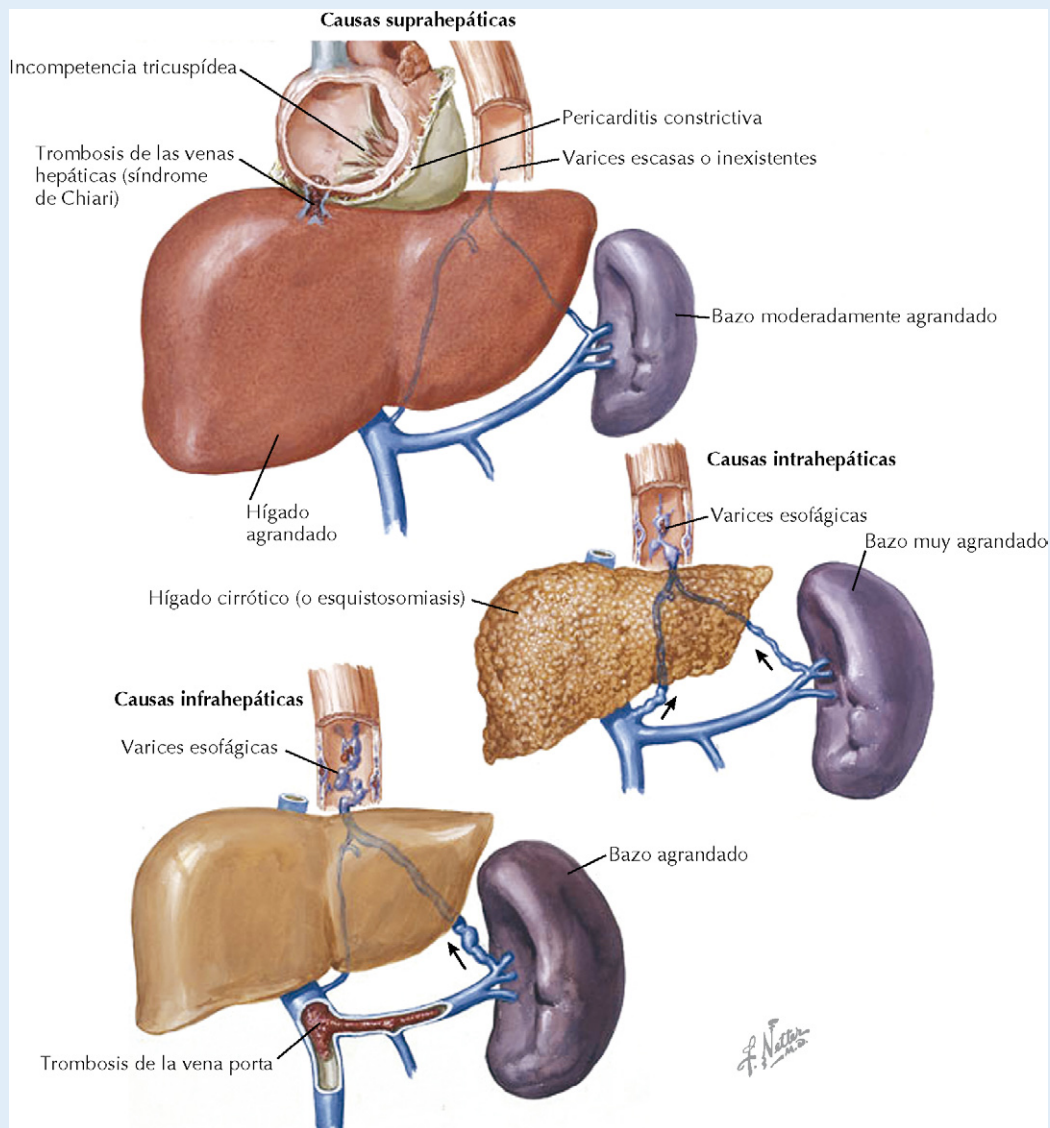
- En el hígado, uno de los extremos del ácido biliar primario se conjuga con un aminoácido (con la taurina o la glicina) formando una **sal biliar**. Esta conjugación incrementa la solubilidad en agua de la bilis al pH bajo que existe en el duodeno. Las sales biliares primarias se segregan a los canalículos biliares o en los ductos, pasando luego al colédoco (v. fig. 24-2).
- Las sales biliares son osmóticas y su secreción atrae el paso de agua y de solventes (cloruro sódico, HCO_3^-) a partir de las células, un fenómeno que se conoce como **arrastre de solvente** y que contribuye a la capacidad de tampón de la bilis cuando entra en el duodeno.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Hipertensión portal y varices esofágicas en la enfermedad hepática obstructiva**

El aumento de la presión sanguínea en el sistema portal puede resultar en una patología suprahepática (p. ej., incremento de la presión venosa sistémica, como en el fallo cardíaco congestivo) o en la patología hepática. La enfermedad hepática obstructiva suele ser el resultado de cirrosis o de fibrosis hepática, procesos que reducen de forma acusada el flujo de sangre a través del órgano. En Estados Unidos, el alcoholismo y la infección por hepatitis C son las causas más comunes de cirrosis. Es curioso el hecho de que el alcoholismo causa cirrosis hepática o bien pancreatitis en un determinado paciente, pero nunca ambas enfermedades simultáneamente.

En el hígado cirrótico, la obstrucción del flujo sanguíneo a través del hígado incrementa la presión en el sistema portal. Esta

hipertensión portal ocasiona un incremento de la presión en los vasos procedentes del estómago y del esófago, causando el aumento de calibre y la reducción del grosor de las paredes de estos vasos, formando **varices**. Las paredes delgadas, la elevada presión y el aumento en el radio de las varices las hace susceptibles de rotura y, dada la localización superficial de los vasos esofágicos, su rotura puede ocasionar una hemorragia grave en la luz esofágica que requiere atención médica inmediata. Las varices se tratan mediante escleroterapia (inyectando una solución para bloquear los vasos) o mediante la ligadura con bandas de goma de las varices, aplicándolas alrededor de las mismas e interrumpiendo el flujo sanguíneo. La zona atrófica se retrae y deja una cicatriz. La hipertensión portal también puede ocasionar **ascitis** y **hemorroides**, de nuevo causadas por el incremento de presión en el sistema venoso portal.

**Varices esofágicas**

- Después de formarse las micelas y tras liberarse los lípidos a enterocitos, la mayoría de la bilis permanece en la luz del intestino delgado hasta el íleon terminal, donde hay transportadores dependientes de Na^+ que reciclan la bilis primaria transportándola hasta el hígado a través de la vena porta. Este reciclaje de la bilis tiene lugar 3-5 veces por comida y permite una absorción adecuada de los lípidos sin que se necesite la síntesis de grandes cantidades de bilis, puesto que es reutilizada.
- Sin embargo, con cada ciclo, alrededor del 10% de la bilis no se reabsorbe, sino que se pierde por las heces. Éste es el mecanismo principal mediante el que se elimina el colesterol. Por esta vía se eliminan también sustancias como la bilirrubina. La síntesis de los ácidos biliares es regulada por las sales biliares que entran en el hígado por la circulación portal. La reducción de sales biliares incrementará la **colesterol 7 α -hidroxilasa**, que controla la síntesis biliar.
- Parte de los ácidos biliares primarios sufren una deshidroxilación por las bacterias intestinales, formando **ácidos biliares secundarios** (ácidos desoxicólico y litocólico), que son menos eficaces atravesando la capa acuosa estable y, por ello, se absorben con mayor dificultad.
- Cuando se vacía el estómago y ya no existe quimo en el duodeno, el esfínter de Oddi se cierra. Dado que la bilis se recicla a través del sistema portal retornando al hígado, ésta va a detenerse en el esfínter de Oddi, refluendo hacia la vesícula biliar, donde se almacenará hasta la próxima comida.

FUNCIONES ENDOCRINAS

El hígado produce o modifica varias sustancias endocrinas y paracrinas, entre ellas las siguientes:

- **Factor de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1)**: libera el hígado a la circulación en respuesta a la hormona de crecimiento. El IGF-I media muchos de los efectos somáticos de la hormona de crecimiento.
- **Angiotensinógeno**: es el precursor de la angiotensina I y II (la angiotensina tiene un cometido importante en la regulación de la presión sanguínea).
- **Trombopoyetina (TPO)**: estimula a las células madre en la médula ósea para su diferenciación en megacariocitos, que darán lugar a las plaquetas. Las plaquetas intervienen en la coagulación de la sangre.
- **Factor de crecimiento de los hepatocitos (FCH)**: actúa localmente para estimular la regeneración de las células hepáticas y resulta de especial importancia cuando el órgano se lesiona.
- **Metabolismo de la vitamina D**: el hígado hidroxila el colecalciferol (procedente de la dieta o sintetizado en la piel) para formar 25-hidroxicolecalciferol. Éste aún no es activo y debe ser hidroxilado nuevamente para convertirse en la forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol. La vitamina D es un regulador fundamental de la absorción intestinal de calcio.

CAPÍTULO 25

Digestión y absorción

ANATOMÍA Y ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

La absorción de nutrientes en el intestino delgado depende de la presencia de un revestimiento de vellosidades intacto, que está diseñado para facilitar al organismo una captación adecuada de nutrientes. La luz del intestino delgado presenta pliegues circulares, vellosidades y microvellosidades (fig. 25-1). Esto aumenta la superficie del intestino delgado hasta unos 250 metros cuadrados aproximadamente, incrementando considerablemente la eficiencia del sistema, de modo que la mayor parte de la absorción de nutrientes tiene lugar entre las partes media y distal del yeyuno. Como regla general, ~25-30% de la digestión se completa antes del duodeno y el ~70-75%, en el duodeno y el yeyuno.

En la mitad superior de las vellosidades se encuentran las enzimas unidas a la membrana (enzimas del borde en cepillo) para la digestión final de los hidratos de carbono y las proteínas, donde también tiene lugar la absorción. La parte basal de las vellosidades forma las criptas de Lieberkühn, donde se secretan tampones y moco (v. cap. 23). Finalmente, dado que hay un flujo laminar a lo largo de la luz, el movimiento más lento tiene lugar cerca de los enterocitos y este movimiento aún se ve más enlentecido por la presencia del moco secretado para proteger las células. Esto crea una capa acuosa, la **lámina acuosa estacionaria**, que las moléculas deben atravesar para acceder a los enterocitos. Esto no representa ningún problema para el movimiento de la mayoría de los nutrientes, pero limita el paso de las moléculas lipídicas hidrofóbicas.

ABSORCIÓN Y DIGESTIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Gran parte de los hidratos de carbono de la dieta se encuentran en forma de almidón, **sacarosa** (azúcar de mesa), **lactosa** (azúcar de la leche) y fructosa. El **almidón** es un polisacárido de cadena larga y ramificado sintetizado por las plantas. Representa una gran porción de los hidratos de carbono consumidos en la mayoría de las dietas. Las unidades de glucosa en el interior de la molécula de almidón se encuentran unidas por enlaces glucosídicos α -1,4, con enlaces α -1,6 en los puntos de ramificación. La **sacarosa** y la **lactosa** son **disacáridos**. También ingerimos grandes cantidades del monosacárido

fructosa, que se encuentra en las frutas y en muchos alimentos que contienen «jarabe de maíz rico en fructosa» como edulcorante.

Aunque ingerimos azúcares de cadena larga y oligosacáridos, sólo podemos absorber monosacáridos. La digestión de los hidratos de carbono empieza en la boca y continúa a lo largo del intestino delgado (fig. 25-2):



El almidón, el glucógeno y la celulosa son polímeros de la glucosa. El almidón es una forma de almacenamiento de glucosa en las plantas y constituye una fuente principal de energía en la dieta. Aunque los animales almacenan la glucosa en sus músculos en forma de glucógeno, la carne de consumo contiene muy poco o ningún glucógeno, dado que éste se descompone después de que los animales se sacrifiquen. La celulosa es el componente estructural de las paredes celulares de las plantas verdes y no tiene valor calórico para los humanos. La celulosa corresponde a fibra vegetal y está compuesta por moléculas de glucosa unidas por enlaces β -1,4 en cadenas lineales grandes. Los humanos no disponen de un enzima que pueda digerir los enlaces β , de modo que esta «fibra» permanece en la luz gastrointestinal (GI). Las fibras atraen agua, reblandeciendo las heces y proporcionándoles volumen. Las dietas altas en fibra tienen otras ventajas saludables, incluido un efecto reductor del colesterol y el incremento de la tolerancia a la glucosa (efecto antidiabético). A diferencia de otros mamíferos, los rumiantes, como las vacas, pueden digerir la celulosa gracias a la presencia de organismos procariotas simbióticos en sus tractos GI.

- **Boca:** la α -**amilasa salival** inicia la digestión del almidón, rompiendo los enlaces α -1,4 y creando oligosacáridos (maltosa e isomaltosa, que son disacáridos constituidos por dos moléculas de glucosa unidas, así como por oligosacáridos y polisacáridos). Esta enzima se inactiva con el pH ácido del estómago.
- **Intestino delgado:** la α -**amilasa pancreática** continúa la digestión formando más maltosa e isomaltosa.
- **Borde en cepillo del intestino delgado:** cuando el quimo entra en contacto con el borde en cepillo de las vellosidades, las **sacaridasas específicas del borde en cepillo** digieren la maltosa, la isomaltosa, la sacarosa y la lactosa, dando lugar a sus monosacáridos constitutivos (tabla 25-1).

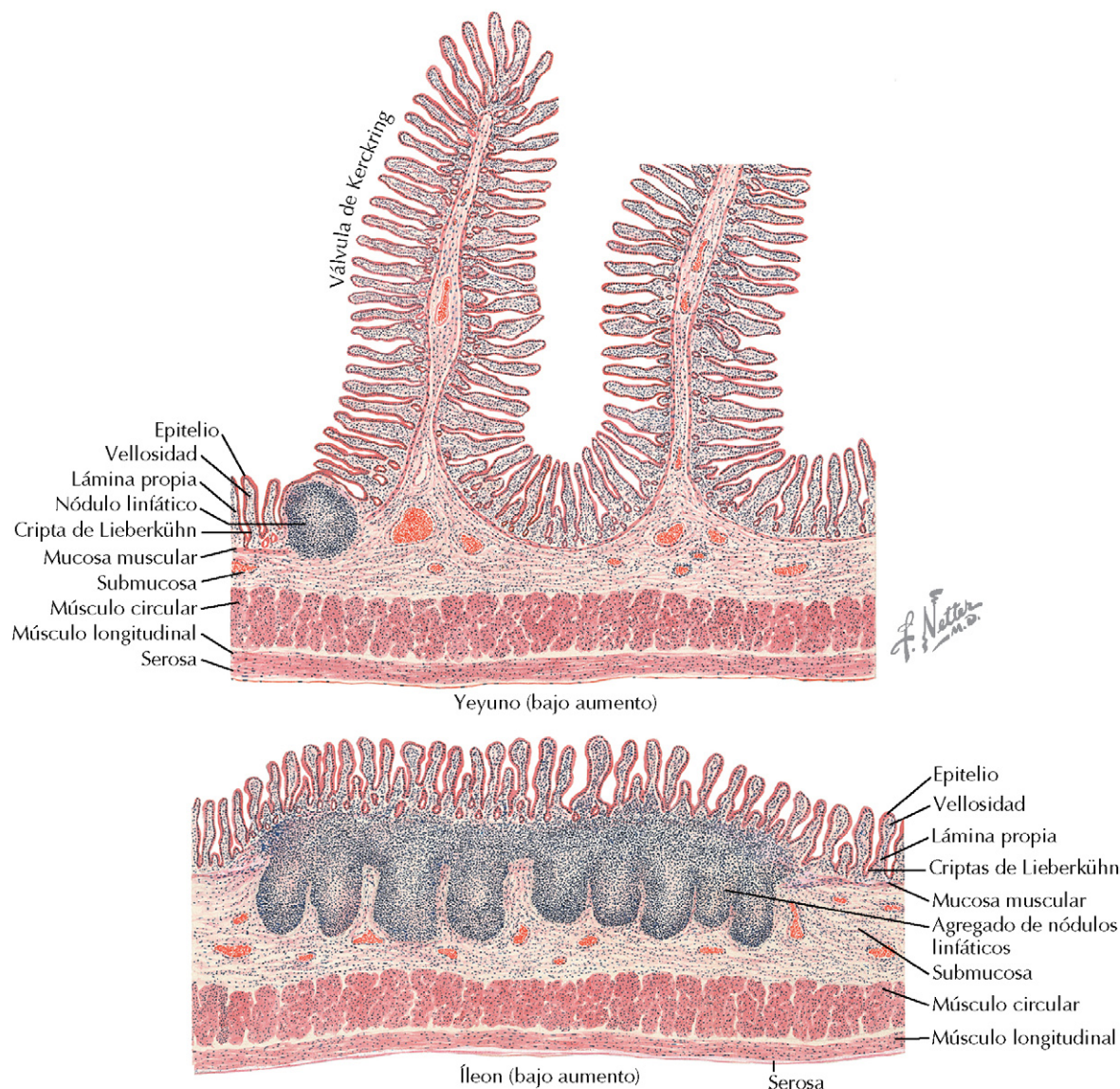


Figura 25-1 Área de superficie del intestino delgado. El intestino delgado tiene pliegues circulares, vellosidades y microvellosidades (proyecciones semejantes a pelos sobre las vellosidades) que incrementan la superficie de absorción de ese tubo liso alrededor de 600 veces. Ello permite una absorción eficaz de los nutrientes. La parte superior de las vellosidades corresponde a la localización de las sacaridasas y proteasas del borde en cepillo (para la digestión final de los hidratos de carbono y las proteínas) y la mitad superior corresponde también al lugar donde se produce la absorción.

En el intestino delgado, la glucosa y la galactosa son transportadas al interior de los enterocitos junto con sodio, por medio de los transportadores SGLT-1 (transporte activo secundario). La fructosa tiene su propia proteína de transporte, la GLUT-5 (por difusión facilitada). Los monosacáridos abandonan las membranas basolaterales mediante transporte facilitado a través de GLUT-2, se difunden a través del espacio intersticial hacia los capilares y son transportados por la vena porta hasta el hígado para su procesamiento y su liberación a la circulación sistémica. Los hidratos de carbono se digieren eficazmente y se absorben con rapidez.

Tabla 25-1 Sacaridasas del borde en cepillo y sus productos

Enzima del borde en cepillo	Sustrato	Producto(s)
Maltasa	Maltosa	Glucosa
Isomaltasa	Isomaltosa	Glucosa
Sacarasa	Sacarosa	Glucosa + fructosa
Lactasa	Lactosa	Glucosa + galactosa

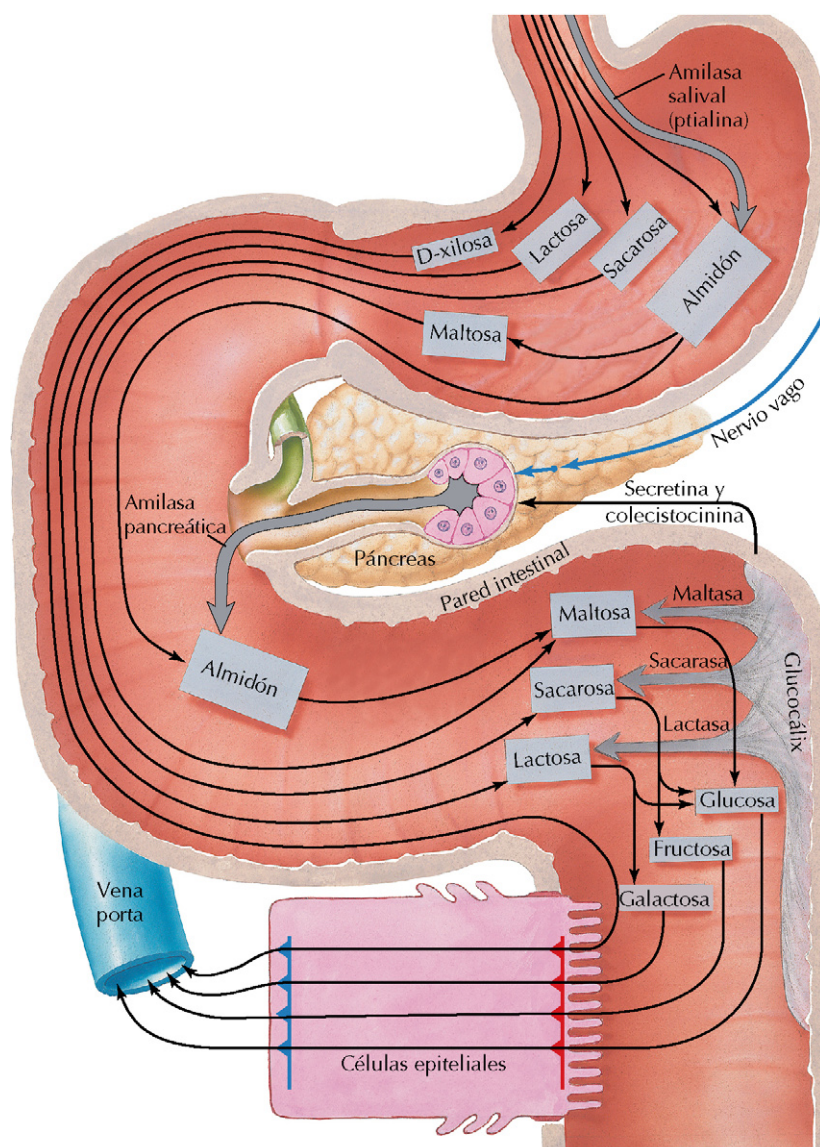


Figura 25-2 Digestión y absorción de los hidratos de carbono. La digestión del almidón empieza en la boca con la α -amilasa salival, que da lugar a maltosa de menor tamaño. En la luz del intestino delgado, la α -amilasa pancreática continúa la digestión de los almidones. Simultáneamente, las sacaridasas del borde en cepillo realizan la digestión final de la maltosa y la isomaltosa (por la maltasa y las isomaltasas, produciendo moléculas de glucosa), y de los disacáridos sacarosa (por la sacarasa, produciendo glucosa y fructosa) y lactosa (por la lactasa, produciendo glucosa y galactosa). Los monosacáridos se transportan después al interior de los enterocitos mediante un sistema de transporte activo secundario con sodio (glucosa y galactosa) y por difusión facilitada (fructosa; no se muestra en el diagrama).



Dado que la glucosa es absorbida en el interior de los enterocitos mediante transportadores SGLT-1, la absorción rápida de la misma facilita la absorción de sodio, y con ello, la absorción de cloruro y de agua. Éste es el principio fundamental del **tratamiento de rehidratación oral (TRO)** para la rehidratación en enfermedades entéricas como el cólera.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE PROTEÍNAS

La digestión de las proteínas dietéticas empieza en el estómago y continúa en el intestino delgado:

- **Estómago:** los **pepsinógenos** son secretados por las células principales del estómago y el ácido gástrico los activa a pepsinas. Las pepsinas son endopeptidasas

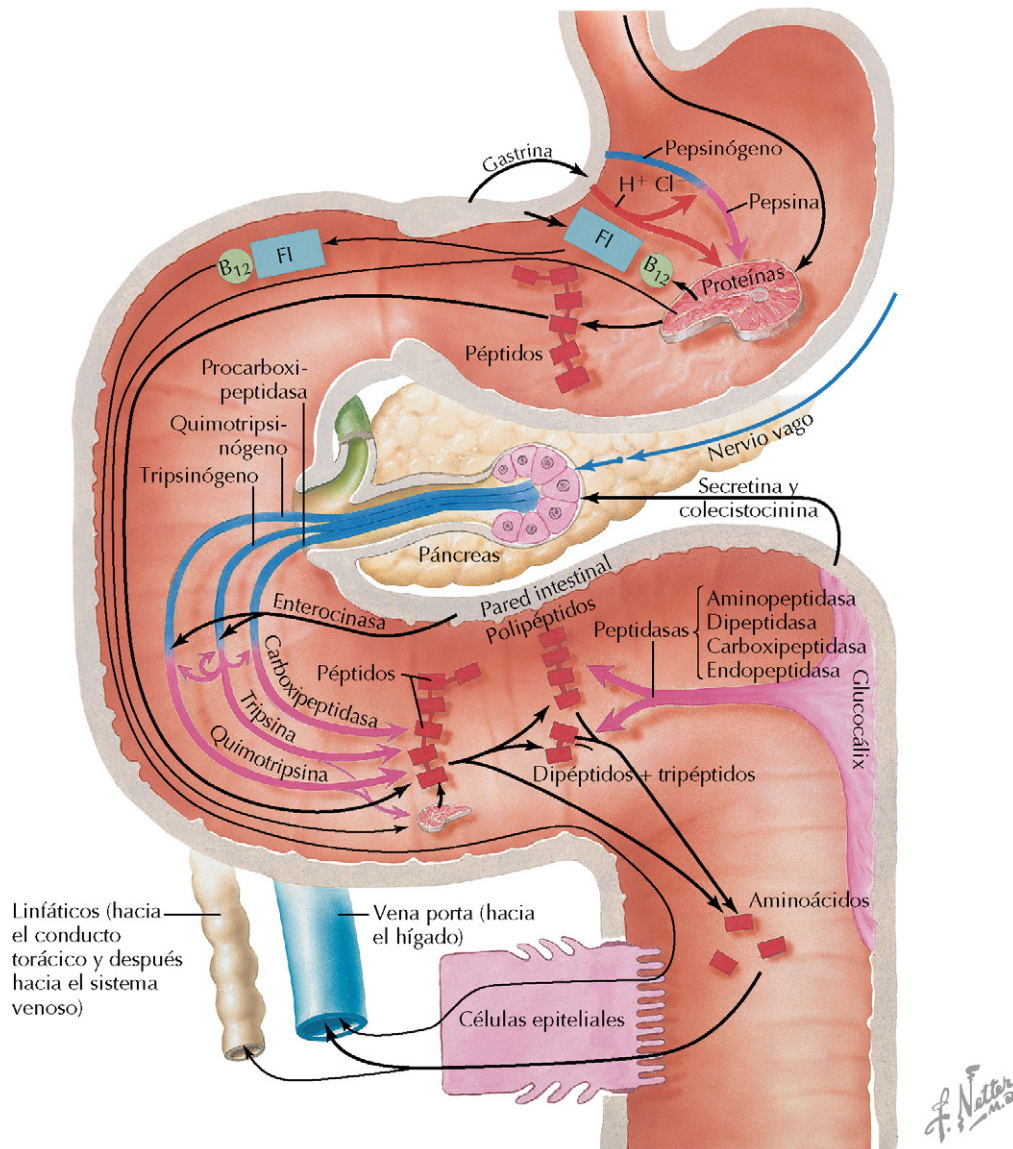


Figura 25-3 Digestión y absorción de las proteínas. La digestión de las proteínas empieza en el estómago con el HCl y las pepsinas, que rompen las proteínas hasta formar polipéptidos más pequeños. En la luz del intestino delgado, las proteasas pancreáticas (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa) son activadas y continuarán la digestión hasta formar cadenas aún más pequeñas. La digestión final se produce por las proteasas del borde en cepillo que producen dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos simples. Estas moléculas son transportadas al interior de las células por medio de un transporte activo con sodio (aminoácidos) o con H^+ (dipéptidos y tripéptidos). En las células, los dipéptidos y los tripéptidos son digeridos a aminoácidos por las peptidasas citoplasmáticas. FI, factor intrínseco.

(como la tripsina y la quimotripsina) e hidrolizan los enlaces peptídicos internos, generando oligopéptidos más pequeños. Las pepsinas son inactivadas en el pH más elevado del duodeno.

- **Intestino delgado:** las **proteasas pancreáticas** son responsables de la digestión de oligopéptidos en péptidos más pequeños. Como se comentó en el capítulo 23, las proteasas pancreáticas se liberan inicialmente como zimógenos en el duodeno en respuesta a la acción de la colecistocinina (CCK). La enzima del borde en cepillo **enterocinasa** activa al tripsinógeno a **tripsina**, y esta tripsina activa a las otras endopeptidasas (quimotripsina,

elastasa) y las exopeptidasas (carboxipeptidasa A y carboxipeptidasa B). Una vez activadas, la tripsina también puede activar al tripsinógeno. Las proteasas pancreáticas continúan su hidrólisis de las uniones peptídicas, generando oligopéptidos más pequeños (fig. 25-3).

- **Borde en cepillo del intestino delgado:** una serie de **peptidasas del borde en cepillo** hidrolizan los péptidos a aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos, que entonces podrán ser absorbidos.
- **Enterocitos:** las **peptidasas citoplasmáticas** digieren los dipéptidos y los tripéptidos a aminoácidos, que podrán salir de las células.

En el intestino delgado, la mayoría de las proteínas son absorbidas al interior de los enterocitos en forma de dipéptidos y tripéptidos por medio de cotransportadores H^+ que son específicos para los péptidos. Los aminoácidos tienen diferentes transportadores dependientes del Na^+ para los aminoácidos básicos, ácidos y neutros. Una vez dentro de las células intestinales, las peptidasas citoplasmáticas hidrolizan los dipéptidos y tripéptidos a aminoácidos que abandonan las células mediante transporte facilitado hacia el interior de los capilares. Una pequeña cantidad de dipéptidos y de tripéptidos pueden ser transportados a través de las células y pasar directamente a la sangre, pero el mecanismo que utilizan no está claro.



Como se ha comentado antes, el almacenamiento y la secreción de las enzimas proteolíticas como zimógenos previene la autodigestión del tejido pancreático. Sin embargo, dado que la tripsina puede ser activada por sí misma, el páncreas también produce un **inhibidor de la tripsina**, que la desactiva en el páncreas y en los conductos. En el intestino delgado, la presencia de otros inhibidores de la tripsina (ITSP, inhibidores de la tripsina de secreción pancreática) que compiten con las proteínas por su unión a la tripsina también evitan la lesión de la mucosa intestinal que podría ocasionarse por una excesiva cantidad de tripsina. También se ha demostrado que los ITSP estimulan el crecimiento de las células epiteliales intestinales.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS LÍPIDOS

Casi todos los lípidos de la dieta (98%) son triglicéridos (TG), el resto corresponde a ésteres de colesterol y fosfolípidos (FL). Los lípidos son fácilmente hidrolizados a moléculas que pueden ser absorbidas. Sin embargo, su carácter hidrofóbico les impide un acceso fácil a las células absorbentes del borde en cepillo del intestino delgado. Como resultado, existe un mecanismo complejo para desplazar con eficacia los lípidos a través de la lámina acuosa estática hacia los enterocitos. Debe tenerse en cuenta que aunque no existe un grado de digestión lipídica importante en el tracto GI superior en adultos, las lipasas lingual y gástrica tienen un papel importante en la hidrólisis de los lípidos en el recién nacido:

- **Boca:** la **lipasa lingual** es secretada por las glándulas de von Ebner de la lengua a la saliva y empieza la hidrólisis de los TG a diglicéridos y a ácidos grasos libres (AGL). La enzima permanece activa en el estómago.
- **Estómago:** la **lipasa gástrica** es secretada por las células principales de las criptas gástricas y también hidroliza los TG a diglicéridos y AGL. De nuevo, en el adulto éste parece ser un factor mínimo en la digestión de los lípidos.
- **Intestino delgado:** diferentes **lipasas** son secretadas en forma activa por el páncreas en respuesta a la acción de la CCK de las células pancreáticas acinares. La **lipasa pancreática** hidroliza los TG a monoglicéridos (MG) y AGL. La **procolipasa** también es secretada y se activa en la luz del duodeno por la tripsina, formando colipasa, que facilita la acción enzimática de la lipasa pancreática. La **hidrolasa**

de los ésteres de colesterol hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol y AGL. La **fosfolipasa A₂** hidroliza los FL a lisofosfolípidos y AGL. Estos productos de la digestión son capaces de difundirse al interior de los enterocitos. Sin embargo, primero deben ser incorporados en micelas para atravesar la lámina acuosa estacionaria.

Formación de micelas

Las micelas son agregados de sales biliares y pequeños lípidos. Las terminaciones polares (hidrofílicas) de la bilis se orientan hacia fuera y el núcleo hidrofóbico permite la incorporación de pequeños lípidos. Las micelas actúan desplazando los lípidos a través de la lámina acuosa estacionaria, permitiendo el acceso de los lípidos a los enterocitos.

La mayoría de los lípidos se encuentran en la última porción del quimo que entra en el intestino delgado. En el duodeno, los lípidos se encuentran rodeados por la bilis y expuestos a las lipasas pancreáticas. Sin embargo, aunque la lipasa pancreática puede hidrolizar con eficacia los triglicéridos, el acceso de la lipasa a los lípidos se encuentra bloqueado por la bilis. La colipasa es fundamental para la acción de la lipasa, ya que desplaza la bilis de los lípidos, permitiendo que la lipasa los hidrolice.

Éstos son los pasos de la formación de micelas (fig. 25-4):

1. La acción detergente de la bilis emulsiona los glóbulos de grasa, formando pequeñas gotitas de grasa que incrementan la zona expuesta para la digestión.
2. La colipasa desplaza la bilis de los lípidos.
3. La lipasa pancreática se une a la colipasa e hidroliza los TG a monoglicéridos y AGL. La hidrolasa de los ésteres de colesterol y la fosfolipasa A₂ hidrolizan los ésteres de colesterol y los fosfolípidos, respectivamente (la bilis no afecta a estas enzimas).
4. Cuando existe una cantidad crítica de bilis y de lípidos digeridos se forma una **micela**, con los extremos hidrofílicos de las sales biliares en la parte exterior y los lipofílicos en el interior, rodeando los productos lipídicos.
5. Las micelas difunden a través de la lámina acuosa estacionaria hasta los enterocitos, y los lípidos son liberados de las micelas y difunden a través de la membrana de los enterocitos, quedándose las sales biliares en la luz.
6. Las sales biliares continúan avanzando por el intestino delgado hacia el íleon terminal, donde la mayoría de las sales biliares primarias entran en las células intestinales mediante los transportadores Na^+ -dependientes. La bilis difunde fuera de la célula hacia la circulación portal de vuelta al hígado.

Procesamiento lipídico intracelular

Una vez que los lípidos se difunden al interior de los enterocitos, éstos son reesterificados con AGL en el retículo endoplásmico liso para reformar triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos (v. fig. 25-4). Los lípidos se rodean de un recubrimiento de

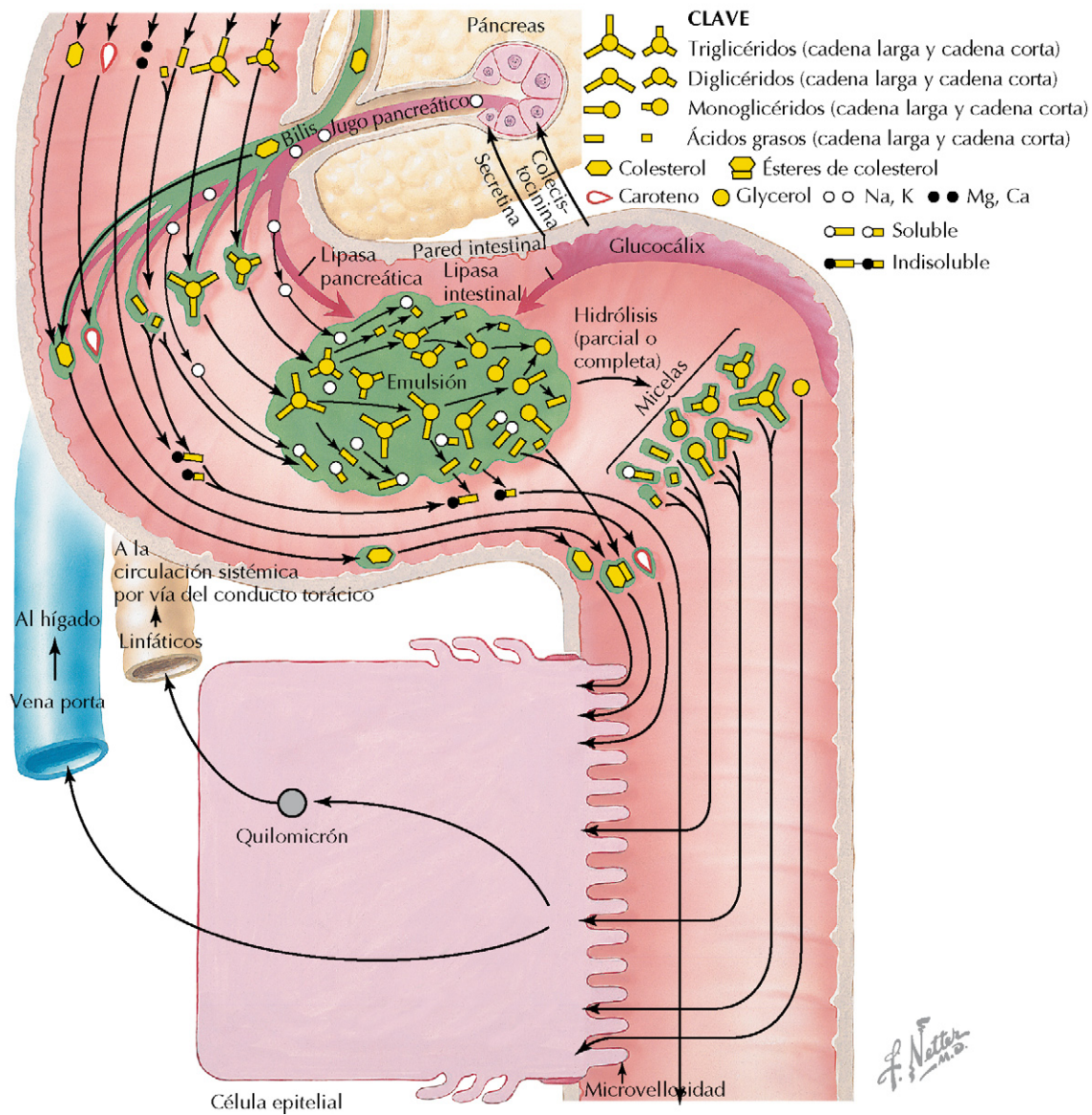


Figura 25-4 Digestión y absorción de los lípidos. Aunque una parte de la digestión de los lípidos tiene lugar antes del duodeno por efecto de las lipasas lingual y gástrica, la mayor parte de la digestión ocurre en la luz del intestino delgado por efecto de la lipasa pancreática. El proceso general de la digestión y absorción es complejo, dado que los lípidos deben ser incorporados primero en micelas junto con la bilis y transportados a través de la lámina acuosa estacionaria hasta los enterocitos. Los lípidos difunden en su interior y son reesterificados con ácidos grasos libres en el retículo endoplásmico liso, siendo empaquetados en quilomicrones para su transporte linfático y pasando finalmente a través del conducto torácico hasta la circulación venosa. Algunas grasas solubles (glicerol y ácidos grasos de cadena corta y cadena media) pueden acceder a los enterocitos sin requerir de las micelas y son suficientemente pequeños como para pasar de manera directa a la circulación portal.

β -lipoproteína (ApoB) formando **quilomicrones**. Los quilomicrones entran en los capilares linfáticos, puesto que son demasiado grandes para entrar en los capilares sanguíneos. Penetran en la sangre sistémica en los grandes vasos del tórax y regresan al hígado para su procesamiento a través de la circulación sistémica. Una pequeña cantidad de ácidos grasos de cadena corta no se incorporan en los quilomicrones y son capaces de difundirse a la sangre portal en el hígado, aunque ésta es una vía minoritaria.



La **β -lipoproteína** es fundamental para la formación de **quilomicrones**. En su ausencia, los lípidos son incapaces de salir de las células intestinales y entrar en la linfa y la grasa se acumula en los enterocitos. A medida que las células de las vellosidades son reemplazadas y se descaman hacia la luz, se excretan los lípidos. Esta enfermedad, denominada **abetalipoproteinemia**, causa la incapacidad de absorber lípidos.

ABSORCIÓN DE AGUA Y ELECTROLITOS

Además de los ~2 l de líquido ingeridos cada día, aproximadamente se añaden 7 o más litros adicionales al tracto GI en varios segmentos para facilitar la digestión y la absorción de nutrientes. Junto con la absorción de nutrientes y electrolitos se absorben 9 l de líquido. El intestino delgado consta de varios mecanismos de absorción en los diferentes segmentos (fig. 25-5):

- **Yeyuno:** la gran superficie del intestino delgado hace extremadamente eficaz la digestión y la absorción. La mayor parte de los nutrientes, líquido y electrolitos se absorbe entre la mitad y parte distal del yeyuno, aunque en el íleon se da una absorción significativa de electrolitos y líquidos.
- La absorción de **sodio** es una fuerza motriz para la absorción de nutrientes y agua, y la Na^+/K^+ ATPasa basolateral mantiene la concentración intracelular suficientemente baja como para hacer que entre el Na^+ en la luz de las células.
- El **bicarbonato** se forma por el metabolismo intracelular de CO_2 y abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un transporte facilitado. El **agua** sigue al gradiente osmótico creado por el movimiento de electrolitos (v. fig. 25-5A).
- **Íleon:** como se ha comentado, los transportadores dependientes de Na^+ para los azúcares y los aminoácidos también están presentes en el íleon y, por tanto, esto ayuda a asegurar la absorción de nutrientes en el íleon en caso de que la absorción estuviera reducida en el yeyuno. El **sodio** se absorbe del mismo modo que en el yeyuno, sin embargo, en el íleon y en el colon el bicarbonato formado en las células se *segrega* a la luz mediante transportadores antiporte $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ y el **cloruro** abandona la membrana basolateral por medio de transporte facilitado (v. fig. 25-5B).
- **Colon:** la aldosterona estimula la absorción luminal de sodio mediante intercambiadores Na^+/K^+ y Na^+/H^+ . A medida que el agua sigue al sodio, el quimo se deshidrata, formando las heces. El colon suele absorber ~400-500 ml de agua/día, siguiendo a la absorción de sodio. La absorción de agua en el colon puede incrementar ~1 l/día, cuando aumenta la aldosterona (v. fig. 25-5C).

ABSORCIÓN DE CATIONES DIVALENTES

El calcio y el hierro se absorben en las primeras porciones del intestino delgado, desde el duodeno hasta la porción proximal y media del yeyuno (primera mitad del yeyuno). La existencia de un pH bajo en la parte inicial del intestino delgado favorece la forma reducida (Fe^{2+}) del hierro y evita que los cationes formen sales insolubles.

Calcio

La absorción del calcio está regulada por la forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol), que incrementa los

canales del calcio (TRPV-6) en la membrana luminal, así como la proteína de transporte citosólica calbindina. La calbindina se une al Ca^{2+} y mantiene las concentraciones de Ca^{2+} intracelular libre muy bajos (10^{-6} M), manteniendo un gradiente para la entrada de Ca^{2+} al interior de la célula y permitiendo que los sistemas mensajeros dependientes del Ca^{2+} funcionen adecuadamente. El Ca^{2+} sale por la membrana basolateral mediante bombas activas ATPasa para el Ca^{2+} y transportadores antiporte $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (fig. 25-6A). La actividad de la ATPasa para el Ca^{2+} también se ve incrementada por efecto de la vitamina D.

Hierro

El hierro libre es tóxico para las células y en el organismo siempre se encuentra unido a proteínas. El hierro ingerido se encuentra en forma orgánica (hemoglobina o mioglobina de la carne) o libre (de los vegetales).

Las formas **orgánicas** pueden difundirse al interior de los enterocitos y el hierro se libera por acción de la xantina-oxidasa, que se liga a la ferritina en la célula o se transporta hacia la sangre, donde se une a la transferrina (TF).

Las membranas lumbinales del yeyuno tienen proteínas de transporte de metales divalente (DMT-1), que transportan **Fe^{2+} libre** al interior de la célula, donde se une a la ferritina. El hierro también puede transportarse fuera de la célula a la sangre, donde se une a la transferrina (TF) (v. fig. 25-6B).

En la sangre, el hierro unido a la transferrina se transporta a la médula ósea para la síntesis de hemoglobina y la formación de glóbulos rojos, o bien hacia el hígado y bazo para su almacenamiento. Normalmente se absorbe ~1 mg de hierro diario, que compensa la pérdida de ~1 mg de hierro que tiene lugar con la descamación diaria de enterocitos (del almacenado en la ferritina intracelular). Si aumenta la utilización de hierro (como ocurre en el crecimiento de los niños o durante la menstruación), deberá aumentar la captación de hierro, en caso contrario, se desarrolla anemia.

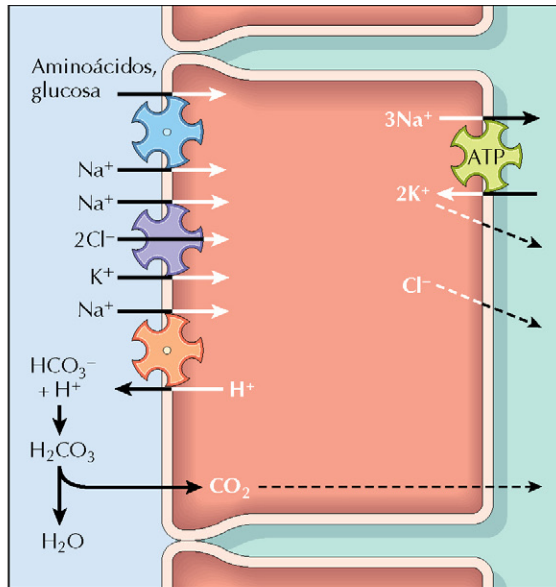
ABSORCIÓN DE VITAMINAS

Las vitaminas liposolubles A, D, E y K son transportadas en micelas a los enterocitos, aunque la vitamina A y D son menos hidrofóbicas y también serían capaces de acceder a los enterocitos de forma independiente. La **tabla 25-2** detalla los lugares y mecanismos de la absorción de las vitaminas en el intestino delgado.

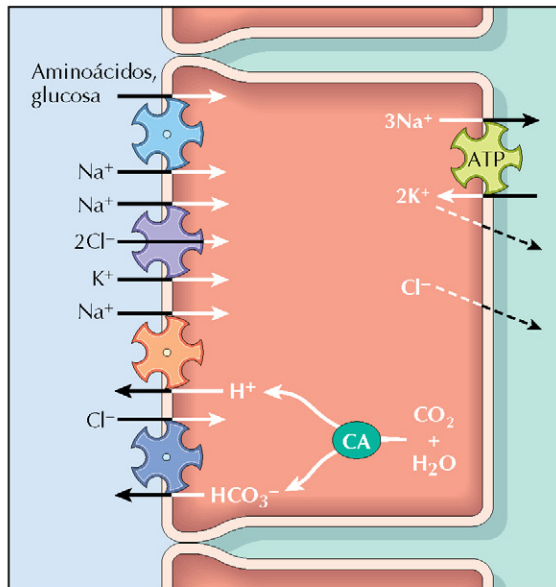
Absorción de la vitamina B_{12}

La vitamina B_{12} (cobalamina) es una vitamina esencial y debe ser protegida de la digestión hasta el momento de su absorción en el íleon terminal. El proceso de la protección de B_{12} empieza en la boca:

A. Yeyuno



B. Íleon



C. Colon

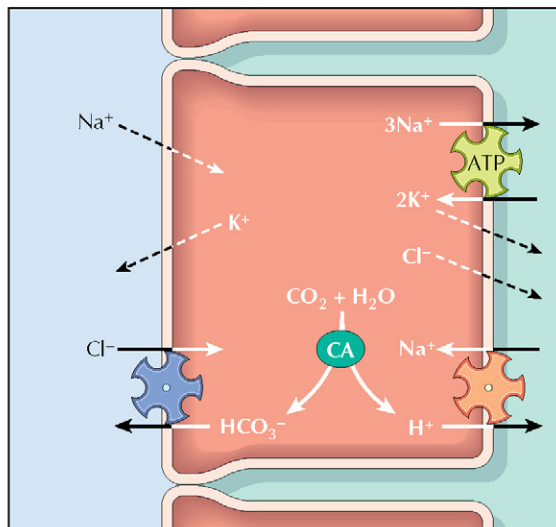
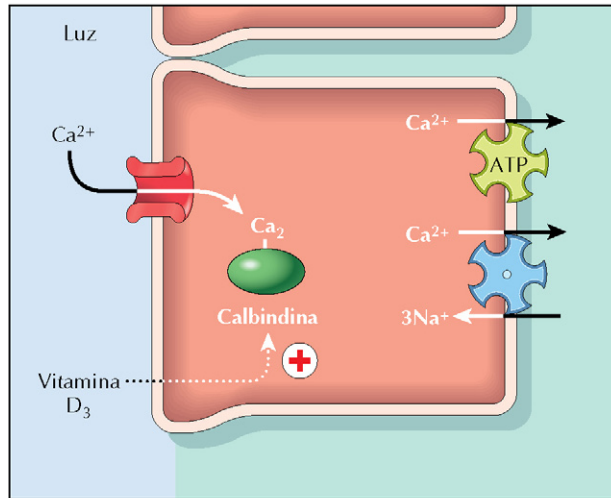
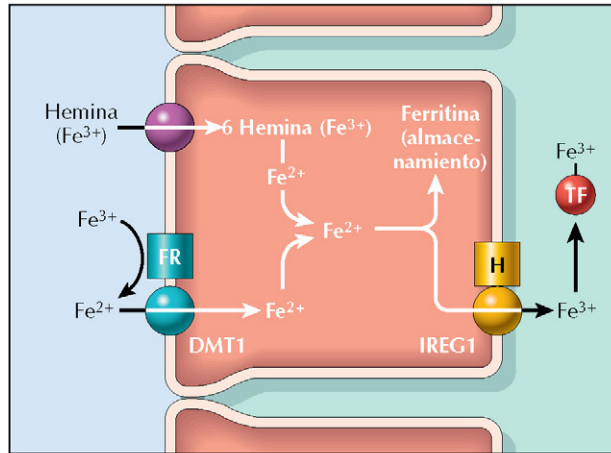


Figura 25-5 Transporte de líquidos y de electrolitos. A, La absorción de sodio en el yeyuno y en el íleon se realiza mediante varios tipos de mecanismos. El movimiento de sodio facilita la entrada de otras moléculas como la glucosa, la galactosa, los aminoácidos y el cloro. Ello crea un gradiente osmótico para la absorción de agua. B, El íleon segrega HCO_3^- en la luz intestinal que se intercambia con Cl^- , y este Cl^- sale a través de la membrana basolateral por transporte facilitado. C, El colon es sensible a los efectos de la aldosterona, que estimulará la absorción de sodio y la secreción de potasio. El agua sigue el gradiente osmótico, deshidratando el quimo y generándose las heces.

A. Ca^{2+}



B. Hierro



J. Perkins
MS, MFA

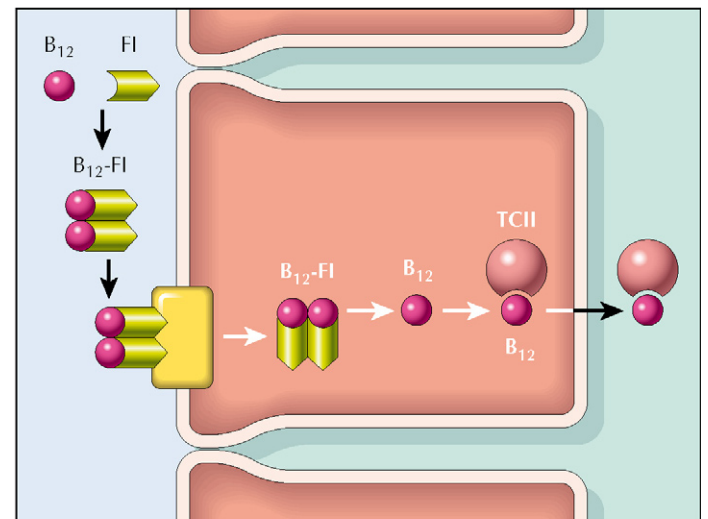
Figura 25-6 Absorción de calcio y de hierro. A. El calcio que entra en los enterocitos a través del canal TRPV-6 Ca^{2+} se une a la calbindina citosólica. El transporte fuera de la célula se produce mediante bombas Ca^{2+} ATPasa e intercambiadores $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$. La vitamina D activa incrementa la absorción de Ca^{2+} mediante el aumento de la producción de calbindina y de la actividad de la bomba de Ca^{2+} . B. El hierro ingerido se encuentra en forma orgánica (hemo) e inorgánica. El hemo puede penetrar en los enterocitos y la hemooxidasa intracelular liberará el hierro (Fe^{2+}), que ahora se unirá a la ferritina almacenada o bien se vehiculizará fuera de la célula mediante la proteína transmembrana hefaestina (H), ligándose a la transferrina (TF) en la sangre. Será transportado para su almacenamiento en el hígado o para su utilización en la médula ósea para formar hemoglobina y generar glóbulos rojos. El hierro inorgánico en forma férrica (Fe^{3+}) puede ser reducido a Fe^{2+} por la hiorroreductasa (FR) de la membrana luminal y ahora, el Fe^{2+} podrá entrar en los enterocitos mediante el transportador 1 de metales divalentes (TMD-1) siguiendo luego las vías descritas antes.

- En la saliva, la vitamina B_{12} se une a las **proteínas R**.
- El **factor intrínseco** segregado por las células parietales no se une a la B_{12} hasta que ésta llega al duodeno, donde la tripsina destruye las proteínas R.
- El **complejo B_{12} -factor intrínseco** se **dimeriza** y continúa descendiendo por el intestino delgado hasta el íleon terminal, donde el complejo se une a una proteína de

Tabla 25-2 Absorción de vitaminas

Vitamina	Lugar de absorción	Mecanismo
VITAMINAS HIDROSOLUBLES		
Vitamina C	Íleon	Ligada a Na^{+} activo secundario
Tiamina (B_1)	Yeyuno	Ligada a Na^{+} activo secundario
Riboflavina (B_2)	Yeyuno	Ligada a Na^{+} activo secundario
Biotina	Yeyuno	Ligada a Na^{+} activo secundario
Vitamina B_{12}	Íleon	Difusión facilitada
Piridoxina (B_6)	Yeyuno e íleon	Difusión pasiva
VITAMINAS LIPOSOLUBLES		
Vitamina A	Yeyuno e íleon	Difusión pasiva
Vitamina D	Yeyuno e íleon	Difusión pasiva
Vitamina E	Yeyuno e íleon	Difusión pasiva
Vitamina K	Yeyuno e íleon	Difusión pasiva

(Reimpreso con autorización de Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.)



Vitamina B_{12}

J. Perkins
MS, MFA

Figura 25-7 Absorción de la vitamina B_{12} . La vitamina B_{12} (cobalamina) se protege de la digestión en el intestino delgado por su unión con el factor intrínseco (FI) liberado por las células parietales gástricas. Los dímeros B_{12}/FI son reconocidos por los receptores existentes en los enterocitos del íleon terminal y el complejo formado se internaliza. La B_{12} se une a la transcobalamina II (TCII) para su transporte a través de la sangre hasta el hígado para su almacenamiento, o hasta la médula ósea para la maduración de los glóbulos rojos.

transporte y penetra en la célula. La B_{12} se une a la **transcobalamina II** en el citoplasma, sale de la célula y se transporta a la médula ósea (donde estimula la maduración de los glóbulos rojos), o bien al hígado para su almacenamiento (fig. 25-7).



La extirpación quirúrgica del **ileon terminal** ocasiona múltiples problemas, incluida la pérdida del reciclado biliar y la absorción de vitamina B_{12} . En estas circunstancias, la producción de bilis por el hígado se ve estimulada, pero ésta no es suficiente para la absorción de la grasa contenida en una ingesta normal, por lo que existirá cierto grado de esteatorrea. Para tratar la deficiencia de vitamina B_{12} se administran inyecciones cada pocos meses (no es preciso que sean frecuentes puesto que el exceso de vitamina B_{12} se almacena en el hígado).

CORRELACIÓN CLÍNICA

Enteropatía por gluten y enfermedad celíaca

El **esprue celíaco** es una reacción «alérgica» autoinmunitaria a las **proteínas del gluten** presentes en el trigo, que da lugar a una producción de anticuerpos (IgA e IgG) contra el epitelio intestinal por parte de las células plasmáticas. La α -gliadina (parte de las proteínas del gluten) es desaminada en los enterocitos, incrementando la inmunogenicidad de la gliadina. Los anticuerpos presentan una reactividad cruzada con el tejido intestinal y causan su inflamación. Ello ocasiona una reducción de las vellosidades y la hiperplasia de las criptas. La superficie de absorción se ve disminuida y la actividad enzimática del borde en cepillo se reduce, limitando la digestión final de los hidratos de carbono y las pro-

teínas, lo que motiva una malabsorción general de micro y macronutrientes. La presencia de nutrientes no digeridos en las regiones más distales del tubo digestivo facilita la producción bacteriana de gases, que ocasionan dolores cólicos, flatulencias malolientes y aumento de volumen de las heces. Puede haber diarrea, pérdida de peso, anemia y deficiencia vitamínica.

Aunque se supone que alrededor de 1 de cada 250 personas tienen algún grado de enteropatía por gluten, en la mayoría de los casos se corresponde al esprue «silente», con escasos o nulos síntomas GI. Además de las complicaciones GI, la reacción inmunitaria al trigo también puede ocasionar problemas respiratorios (rinitis, asma) y cutáneos (eccema, dermatitis herpetiforme y/o urticaria). El tratamiento primario consiste en la abstinencia total de gluten en la dieta.



Enteropatía por gluten (enfermedad celíaca)

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 21: GENERALIDADES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

1. Todas las funciones siguientes tienen lugar en el tracto gastrointestinal EXCEPTO:

- A. Secreción de hormonas endocrinas.
- B. Secreción de enzimas digestivas.
- C. Absorción de nutrientes del quimo.
- D. Regulación del flujo sanguíneo sistémico.
- E. Almacenamiento del quimo.

2. La motilidad y la secreción a través del tracto gastrointestinal están reguladas por todos los factores siguientes EXCEPTO por:

- A. Hormonas duodenales.
- B. Quimiorreceptores.
- C. Nervios autónomos.
- D. Nervios entéricos.
- E. Hormona de crecimiento.

3. En ausencia de inervación *extrínseca* del tracto gastrointestinal:

- A. No ocurrirían movimientos de propulsión en el intestino delgado.
- B. Sí ocurrirían movimientos de propulsión en el intestino delgado, pero no habría secreción en el intestino delgado.
- C. No habría secreción en la totalidad del tracto GI.
- D. La motilidad y la secreción estarían estimuladas a lo largo de todo el tracto GI por la acción de los mecanorreceptores, los quimiorreceptores y los osmorreceptores locales, así como por las hormonas.
- E. La motilidad y la secreción estarían afectadas solamente en el intestino grueso.

4. Los nervios eferentes vagales que entran en el tracto gastrointestinal regulan las siguientes acciones EXCEPTO:

- A. La motilidad del final del intestino grueso.
- B. El peristaltismo esofágico primario.
- C. La fase cefálica de la secreción ácida gástrica.
- D. La relajación receptiva del estómago.
- E. La estimulación de la producción de bilis hepática.

CAPÍTULO 22: MOTILIDAD A TRAVÉS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

5. Los potenciales de acción en el músculo liso GI:

- A. Se producen sólo en el tracto GI superior.
- B. Son estimulados cuando las ondas lentas se despolarizan por encima de -40 mV .

C. Se producen sólo en el tracto GI inferior.

D. Se deben a la entrada de iones sodio en las células musculares lisas.

E. Sólo son estimulados por nervios extrínsecos.

6. Las ondas lentas constituyen el ritmo eléctrico basal:

- A. Son hiperpolarizadas por el estiramiento, la ACh y la gastrina.
- B. Se producen a una frecuencia constante en todo el tracto GI.
- C. Son ondulaciones en el potencial de membrana de reposo como resultado de la actividad Na^+/K^+ ATPasa.
- D. Son despolarizadas por la estimulación de los nervios simpáticos.
- E. Están ausentes en el colon.

7. En el intestino delgado, el peristaltismo:

- A. Se produce principalmente en respuesta a la composición química del quimo.
- B. Se desarrolla tanto en sentido proximal como distal desde el sitio de la contracción.
- C. Implica la relajación receptiva de la musculatura proximal (hacia la boca) al bolo del quimo.
- D. Implica la contracción de la musculatura proximal al bolo del quimo.
- E. Es dependiente de la inervación parasimpática.

8. Seleccionar la afirmación FALSA acerca del complejo motor migratorio (CMM):

- A. El CMM consiste en una serie de contracciones que «barren» la fibra no digerida y las bacterias en dirección al colon.
- B. El sistema nervioso parasimpático controla las contracciones del CMM.
- C. En cada ciclo, las contracciones principales del CMM tienen lugar durante la fase III.
- D. La hormona motilina estimula las contracciones de la fase III.
- E. Los CMM ocurren durante el ayuno y se detienen con la ingesta.

CAPÍTULO 23: SECRECIONES GASTROINTESTINALES

9. Las secreciones que entran en la luz del estómago pueden incluir todas las siguientes sustancias EXCEPTO:

- A. HCl.
- B. Lipasa.
- C. Moco.
- D. Péptido inhibidor gástrico.
- E. Factor intrínseco.

10. La secreción de ácido de las células parietales gástricas está regulada:

- A. Directamente por la secretina.
- B. Directamente por el péptido YY.
- C. Directa e indirectamente por el nervio vago.
- D. Indirectamente por la somatostatina.
- E. Indirectamente por la gastrina.

11. Seleccionar la afirmación **VERDADERA** acerca de la secreción ácida gástrica:

- A. La histamina suprime la secreción ácida.
- B. El bloqueo de la bomba H^+/K^+ ATPasa aumenta la marea alcalina.
- C. Los intercambiadores HCO_3^-/Cl^- basolaterales disminuyen el Cl^- intracelular en las células parietales.
- D. La estimulación parasimpática de la secreción ácida se limita a la fase cefálica de la secreción ácida.
- E. La actividad de la bomba de protones (H^+/K^+ ATPasa) es el paso limitante en la secreción ácida.

12. De los siguientes, el mecanismo por el que **NO** entran en las células epiteliales intestinales los iones sodio a través de la membrana luminal es:

- A. Difusión a favor de gradiente de concentración de sodio.
- B. Transporte activo por la ATPasa Na^+/K^+ .
- C. Cotransporte con ciertos aminoácidos.
- D. Cotransporte con monosacáridos.
- E. Intercambio por H^+ .

13. Seleccionar la afirmación **VERDADERA** acerca de las secreciones pancreáticas.

- A. La liberación de enzimas pancreáticas en el duodeno es estimulada principalmente por la gastrina.
- B. La liberación de enzimas pancreáticas en el duodeno está estimulada principalmente por los nervios simpáticos.
- C. La secretina se libera como respuesta al pH duodenal bajo y actúa en el páncreas estimulando la liberación de solución electrolítica tampón.
- D. Las proteasas pancreáticas se liberan en su forma activa.
- E. La lipasa pancreática digiere todos los lípidos.

CAPÍTULO 24: FUNCIÓN HEPATOBILIAR

14. El hígado realiza todas las funciones siguientes **EXCEPTO**:

- A. Síntesis de colesterol.
- B. Producción de vitaminas.
- C. β -oxidación de ácidos grasos.
- D. Producción de ácidos biliares.
- E. Metabolismo de las proteínas.

15. La obstrucción del flujo sanguíneo a través del hígado (por cirrosis o hepatitis):

- A. No tiene efecto sobre la digestión o la absorción gastrointestinal.
- B. No tiene efecto en la secreción biliar.
- C. Incrementa la secreción biliar.
- D. Incrementa la presión venosa portal.
- E. Reduce el contenido hepático de sangre.

16. El metabolismo de los lípidos en el interior de los hepatocitos incluye:

- A. Formación de la mayoría de lipoproteínas, incluidas las lipoproteínas de muy baja y de baja densidad.
- B. Destrucción del fosfolípidos.
- C. Destrucción del colesterol.
- D. Formación de hormonas esteroideas.
- E. Ninguna de las anteriores.

17. Las sales biliares:

- A. Hidrolizan las grasas de la dieta.
- B. Son esenciales para la creación de micelas.
- C. Se absorben bien en la sangre portal a lo largo de todo el intestino delgado.
- D. No contribuyen al tamponamiento intestinal del quimo ácido.
- E. Su producción no se ve afectada por la pérdida del íleon terminal.

CAPÍTULO 25: DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

18. ¿Cuál de los siguientes fenómenos retrasaría o disminuiría la absorción de proteínas?

- A. Inhibición de la liberación gástrica de somatostatina.
- B. Incremento en la actividad Na^+/K^+ ATPasa en las membranas basolaterales de los enterocitos.
- C. Estimulación de la liberación del pepsinógeno gástrico.
- D. pH de 3 en el duodeno y el yeyuno.
- E. Secreción de colecistocinina.

19. Seleccione la afirmación **VERDADERA** acerca de la digestión de los hidratos de carbono:

- A. La digestión de los hidratos de carbono se inicia en el intestino.
- B. La pérdida del borde en cepillo intestinal no tiene efecto sobre la digestión de los hidratos de carbono.
- C. Las disacaridasas se segregan a la luz duodenal a partir de las criptas de Lieberkühn.
- D. La digestión del almidón es iniciada por la α -amilasa.
- E. La mayor parte de la digestión de los hidratos de carbono tiene lugar antes del duodeno.

20. Cuando el quimo está presente en el estómago y el duodeno ocurren todas las acciones siguientes EXCEPTO:

- A. Estimulación de los tampones intestinales por efecto de la gastrina.
- B. Estimulación de la producción hepática de bilis por los aferentes vagales.
- C. Estimulación de la secreción enzimática pancreática por la colecistocinina.
- D. Estimulación de la secreción intestinal de tampones por efecto de la secretina.
- E. Conversión de tripsinógeno a tripsina por la enterocinasa.

21. En un paciente con esprue celíaco:

- A. Son habituales las úlceras gástricas.
- B. La fibrosis reduce la absorción intestinal y el flujo sanguíneo portal.

- C. El aplanamiento de las vellosidades intestinales disminuye la digestión enzimática y reduce el área de absorción.
- D. La hipersecreción de moco obstruye la absorción.
- E. La hiposecreción de moco permite la acidificación de la luz intestinal, reduciendo la digestión enzimática.

22. La absorción de vitamina B₁₂ (cobalamina) depende de todos los siguientes factores, EXCEPTO de:

- A. La integridad del íleon terminal.
- B. La concentración de B₁₂ en los enterocitos.
- C. La presencia de proteína R en la saliva.
- D. La presencia de factor intrínseco en el jugo gástrico.
- E. La presencia de lugares de unión para la vitamina B₁₂/factor intrínseco en el íleon.

Sección 7

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endocrino (en combinación con el nervioso) es responsable de mantener el medio interno y desempeña un cometido fundamental en el crecimiento, desarrollo y propagación de la especie. El sistema endocrino consta de diversas glándulas endocrinas y de algunas regiones del cerebro, además de otros órganos que no se consideran glándulas endocrinas características. Todos ellos segregan hormonas al torrente sanguíneo para regular la función de sus órganos diana. La comprensión de la función fisiológica normal requiere conocer este complejo sistema, y las consecuencias de la alteración en la función del sistema endocrino es esencial para la práctica de la medicina. Casi todos los procesos fisiológicos están afectados por las hormonas y los médicos observan frecuentemente en su práctica clínica numerosas enfermedades o alteraciones funcionales del sistema endocrino; ejemplos de trastornos frecuentes del sistema endocrino incluyen la diabetes, las enfermedades tiroideas y ciertas formas de infertilidad.

Capítulo 26 **Principios generales de endocrinología. Hormonas hipofisarias e hipotalámicas**

Capítulo 27 **Hormonas tiroideas**

Capítulo 28 **Hormonas suprarrenales**

Capítulo 29 **El páncreas endocrino**

Capítulo 30 **Hormonas reguladoras del calcio**

Capítulo 31 **Hormonas del sistema reproductor**

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 26

Principios generales de endocrinología. Hormonas hipofisarias e hipotalámicas

SÍNTESIS DE HORMONAS

Las hormonas son sustancias segregadas a la sangre por una glándula o tejido y que se unen a receptores en otros tejidos, donde actúan sobre procesos fisiológicos específicos. La organización del sistema endocrino se ilustra en la figura 26-1. Desde el punto de vista químico, las hormonas son **péptidos** (p. ej., insulina, hormona del crecimiento), **esteroides** (p. ej., estrógenos, testosterona, cortisol) o **aminas** o sus derivados (p. ej., adrenalina tiroxina). Las neurohormonas son una subclase de hormonas segregadas por las neuronas (p. ej., vasopresina, oxitocina).

Síntesis de péptidos

Los genes que codifican las hormonas peptídicas se transcriben para producir ARN mensajeros específicos (ARNm) que son transducidos por los ribosomas para formar una preprohormona. La preprohormona es un precursor hormonal proteico que incluye un «péptido señal» que dirige su transporte hacia el retículo endoplasmático, donde se elimina ese péptido señal, dejando una prohormona. Ésta se transporta hacia el aparato de Golgi, donde es incluido en vesículas secretoras. En el interior de estas vesículas, la prohormona se corta para crear la forma activa final de la hormona. La secreción de las hormonas peptídicas se produce cuando se liberan los contenidos de estas vesículas.

Síntesis de esteroides

Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir de su precursor (colesterol), que procede de las fuentes alimentarias o se sintetiza *de novo* desde el acetyl-CoA (acetyl coenzima A). Las vías de la esteroidogénesis implicadas en la síntesis de las hormonas esteroideas a partir del colesterol se tratan en los capítulos 28 y 31. Las principales hormonas esteroideas son:

- Cortisol.
- Aldosterona.
- Testosterona y otros andrógenos.
- Estradiol y otros estrógenos.
- Progesterona.

El cortisol y la aldosterona se sintetizan en la corteza suprarrenal (cap. 28), que también produce los andrógenos suprarrenales. La testosterona se produce en los testículos, y el estradiol y la progesterona se sintetizan en los ovarios (cap. 31).

MECANISMOS DE ACCIÓN HORMONAL

Las hormonas son secretadas hacia el torrente sanguíneo por las glándulas y los tejidos endocrinos. Cuando alcanzan sus órganos diana, se unen a la membrana o a receptores nucleares, iniciando una cadena de acontecimientos que acabarán desencadenando los efectos fisiológicos de la hormona.

Las hormonas esteroideas (p. ej., testosterona, estradiol, progesterona), las hormonas tiroideas y la vitamina D son lipofílicas y, por tanto, penetran rápidamente en la célula diana, donde se unen a los receptores nucleares e inician la transcripción genética. El ARNm producido se traduce en proteínas que regulan los procesos bioquímicos y fisiológicos (fig. 26-2).

La mayoría de las hormonas peptídicas y catecolaminas se unen a receptores de membrana ligados a proteínas G heteroméricas, iniciando una cascada de sucesos que implican la generación (o inhibición de la producción) de segundos mensajeros como AMPc, GMPc e IP₃ que posteriormente regulan la función celular. Los segundos mensajeros pueden actuar directamente sobre enzimas existentes y otras proteínas o pueden activar o inducir factores de transcripción y, más indirectamente, afectar la función celular. La hormona de crecimiento se une a un receptor de membrana que se asocia con una proteína G monomérica; tiene actividad tirosina-cinasa y actúa sobre varios factores de transcripción.

Por definición, las hormonas (secreciones endocrinas) son sustancias que son transportadas por la sangre y que actúan sobre tejidos a distancia, aunque son parte de un grupo más extenso de secreciones reguladoras que incluye también secreciones **autocrinas**, **paracrinas**, y **neuroendocrinas** (v. fig. 26-2). La característica común de estas sustancias es que son segregadas y presentan efectos sobre el mismo tipo celular (secreción autocrina) o sobre otros tipos celulares.

Organización del sistema endocrino

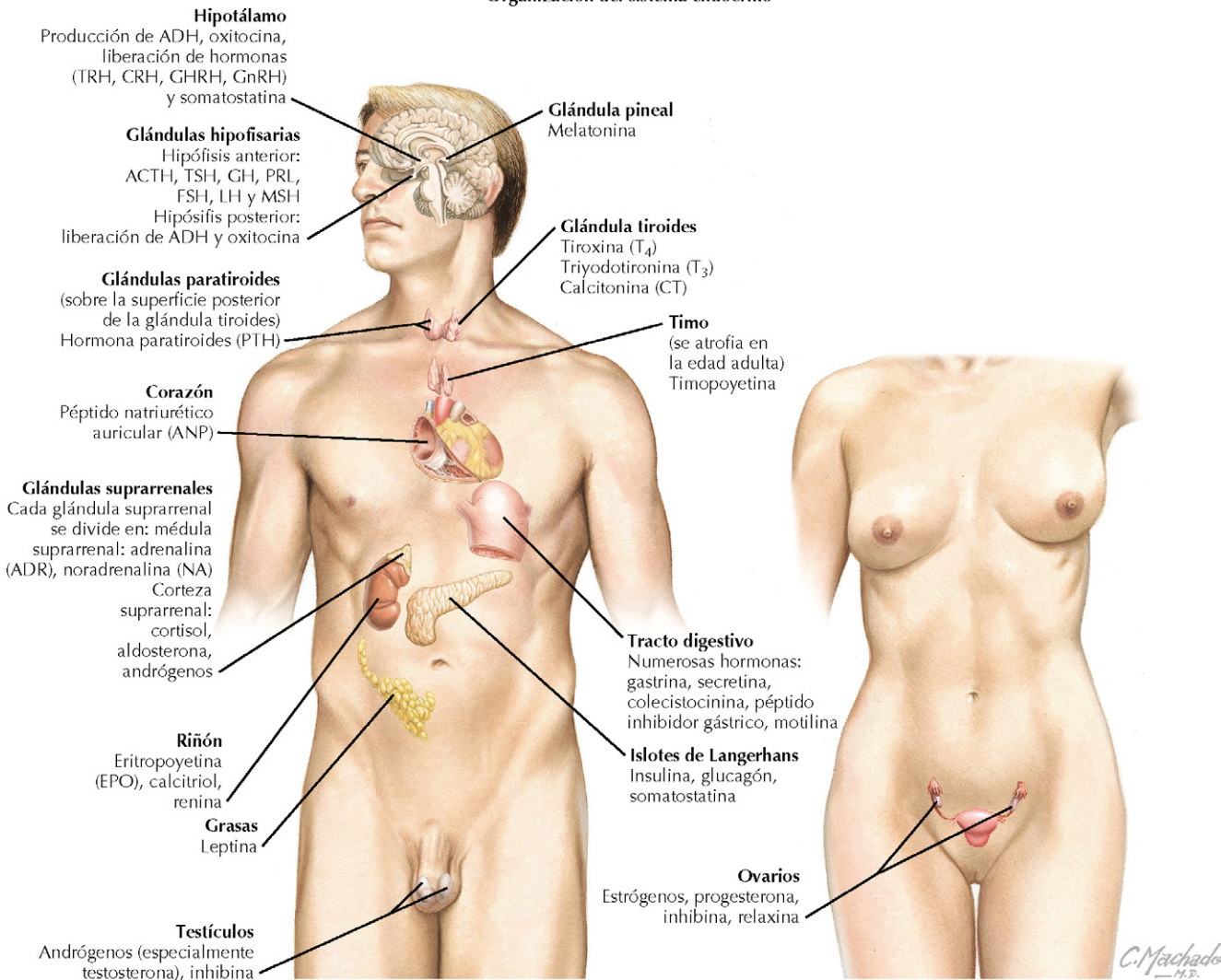


Figura 26-1 Organización del sistema endocrino. Las hormonas son secretadas a la sangre por los órganos endocrinos distribuidos por todo el cuerpo, afectando a la función fisiológica en diversos lugares diana. ACTH: hormona adrenocorticotropa; ADH: hormona antidiurética; CCK: colecistocinina; CRH: hormona liberadora de corticotropina; FSH: hormona estimuladora del folículo; GH: hormona de crecimiento; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; GIP: péptido inhibidor gástrico; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante; MSH: hormona estimulante de melanocitos; PRL: prolactina; TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: hormona estimuladora del tiroides.

FUNCIONES ENDOCRINAS GENERALES DEL HIPOTÁLAMO Y DE LA HIPÓFISIS

El **hipotálamo** y la **hipófisis** regulan la función de gran parte del sistema endocrino (figs. 26-3 y 26-4). El hipotálamo se encuentra situado en la parte ventral del diencefalo y está conectado con la glándula hipófisis mediante el tallo hipofisario (**hipófisis**). La hipófisis se encuentra en la **silla turca**, una cavidad del hueso esfenoides. La hipófisis consta de dos lóbulos conocidos como **hipófisis anterior (adenohipófisis)** e **hipófisis posterior (neurohipófisis)**.

La hipófisis posterior está unida al hipotálamo mediante el tallo hipofisario, que contiene axones originados en los núcleos

hipotalámicos. La hipófisis posterior almacena y segrega las neurohormonas **hormona antidiurética (ADH, conocida también como vasopresina)** y la **oxitocina**. Estas hormonas se sintetizan principalmente en el núcleo supraóptico y en el núcleo paraventricular del hipotálamo y se transportan hacia la hipófisis posterior mediante transporte axonal.

La hipófisis anterior (a diferencia de la posterior) no se encuentra conectada directamente con el hipotálamo, sino que se conecta a él mediante los vasos sanguíneos de la circulación portal hipofisaria. Además de sintetizar vasopresina y oxitocina, el hipotálamo sintetiza y libera **hormonas hipotálamicas liberadoras e inhibidoras** que se transportan a través de las **venas portales hipofisarias** hasta la hipófisis anterior y que

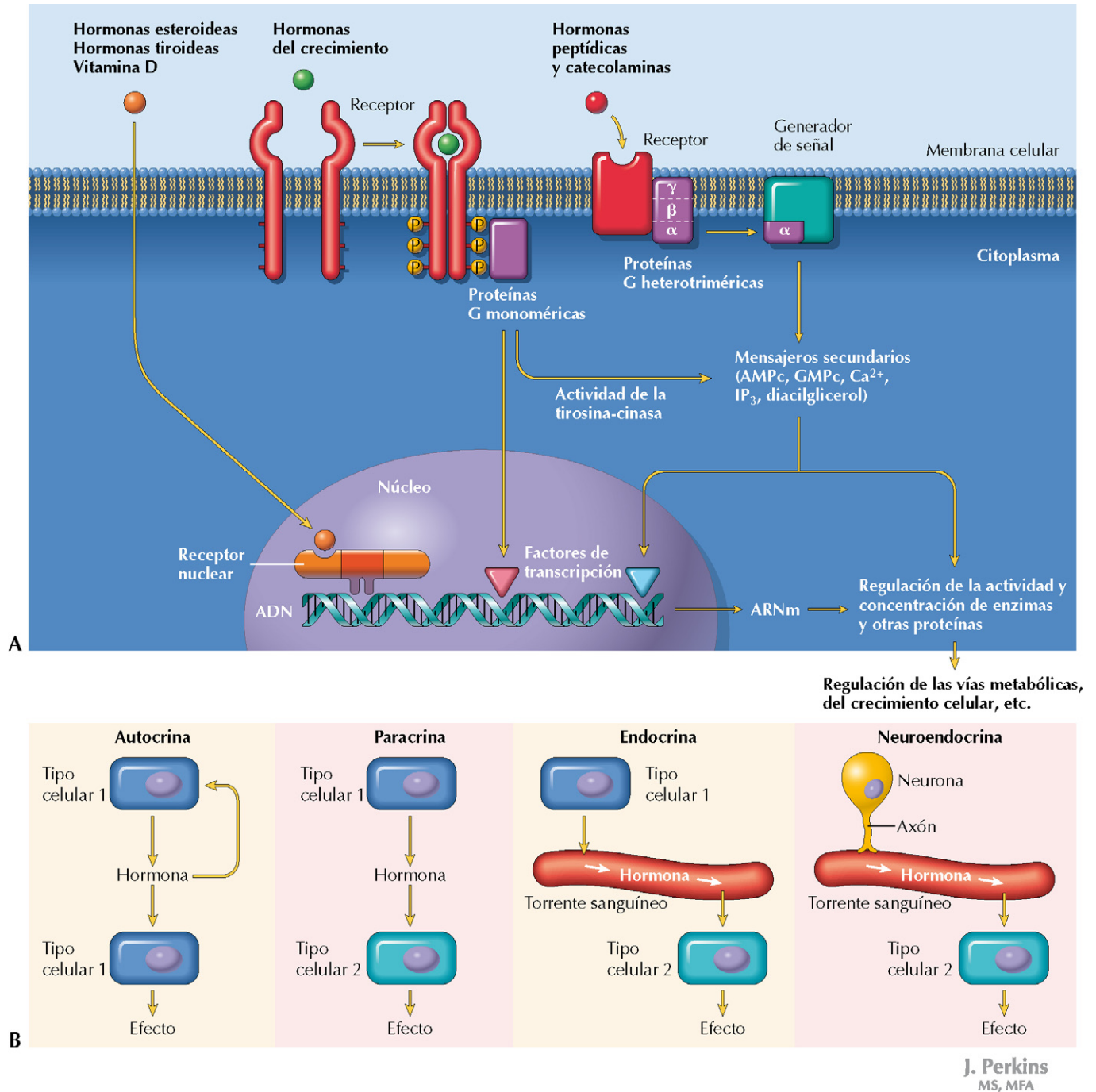


Figura 26-2 Vista de conjunto de la acción hormonal. Las hormonas actúan en las células diana uniéndose a receptores específicos en la membrana celular o a receptores citosólicos, iniciando una cascada de fenómenos que originan un cambio fisiológico (A). La unión con el receptor puede provocar la generación de mensajeros secundarios (p. ej., $AMPc$, $GMPc$, IP_3) o la regulación de la transcripción génica. Las hormonas verdaderas (secreciones endocrinas) son liberadas por «glándulas sin conductos» y son transportadas a través del torrente sanguíneo hacia sus lugares de acción. Son parte de un amplio grupo de sustancias que incluyen las secreciones autocrinas, paracrinas y neuroendocrinas (B).

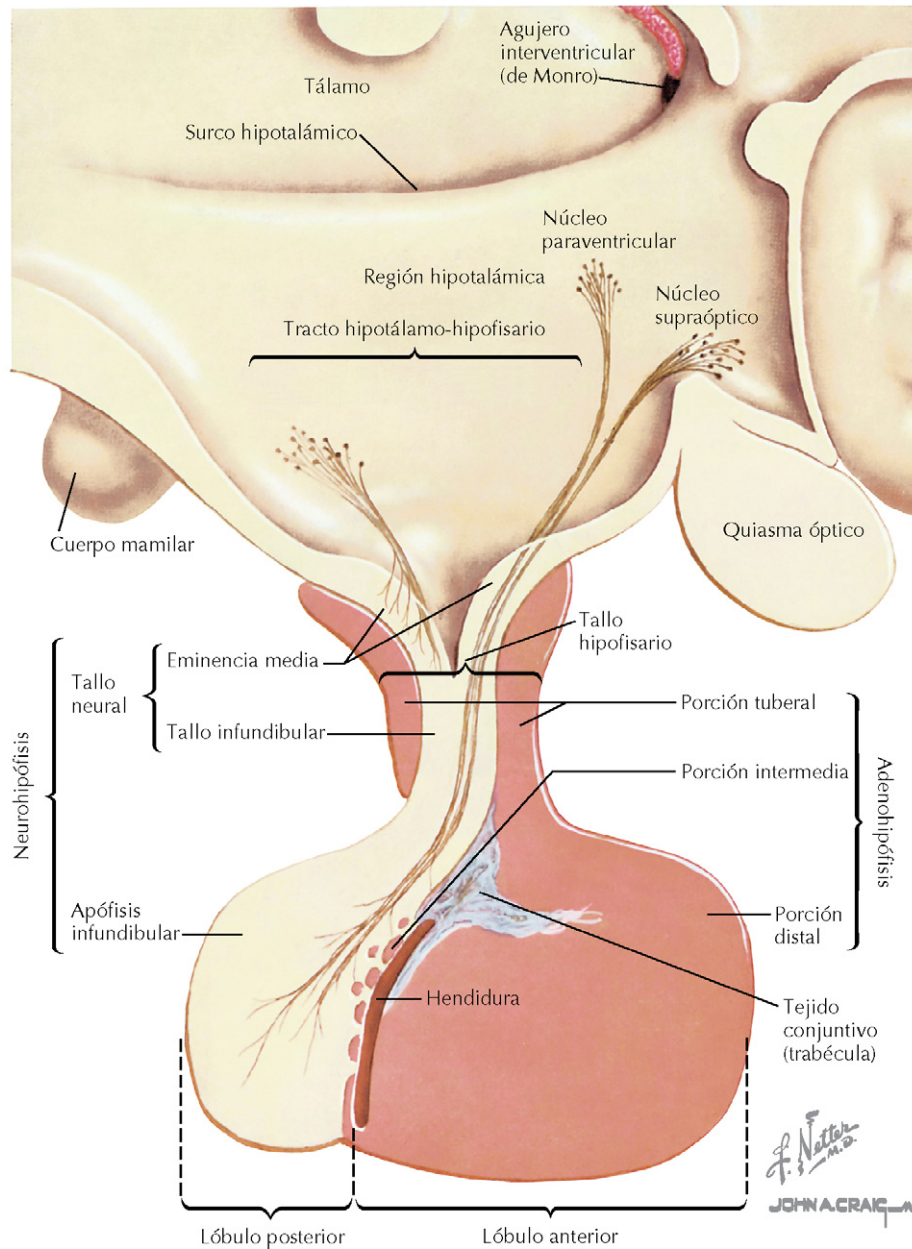


Figura 26-3 Estructura del hipotálamo y la hipófisis. La hipófisis anterior (adenohipófisis) y la hipófisis posterior (neurohipófisis) derivan de tejidos embrionarios diferentes y funcionan como glándulas separadas. Los axones de los núcleos hipotalámicos se extienden hacia la hipófisis posterior, donde las hormonas (oxitocina y vasopresina) están almacenadas hasta que se liberan hacia el torrente sanguíneo sistémico; otros axones de los núcleos hipotalámicos se extienden hacia la eminencia media, donde liberan hormonas hacia la circulación portal hipofisaria, que las conduce directamente hasta la hipófisis anterior. En la hipófisis anterior, estas hormonas inhiben o estimulan la liberación de diversas hormonas tróficas hacia la sangre sistémica.

regulan la secreción de las hormonas tróficas (v. fig. 26-4). Esta circulación portal permite el transporte directo de estas hormonas hipotalámicas hacia la hipófisis sin que se diluyan en la circulación general. Las principales hormonas segregadas por la hipófisis anterior son las siguientes:

- **Hormona estimulante del tiroides (TSH):** estimula la síntesis y liberación de hormonas tiroideas de la glándula tiroides.
- **Hormona adrenocorticotropa (ACTH):** estimula la síntesis de los esteroides suprarrenales.

- **Gonadotropinas (LH y FSH):** activan la esteroidogénesis y la gametogénesis de los testículos y los ovarios.
- **Prolactina:** estimula la producción láctea de las mamas.
- **Hormona del crecimiento (GH):** desencadena la síntesis de **factores de crecimiento similares a la insulina (IGF)** del hígado y otros tejidos diana. Los IGF producidos por el hígado se liberan a la circulación, mientras que los IGF producidos en otros tejidos actúan de forma local (de forma autocrina). La hormona del crecimiento tiene efectos anabólicos y estimulantes del crecimiento.

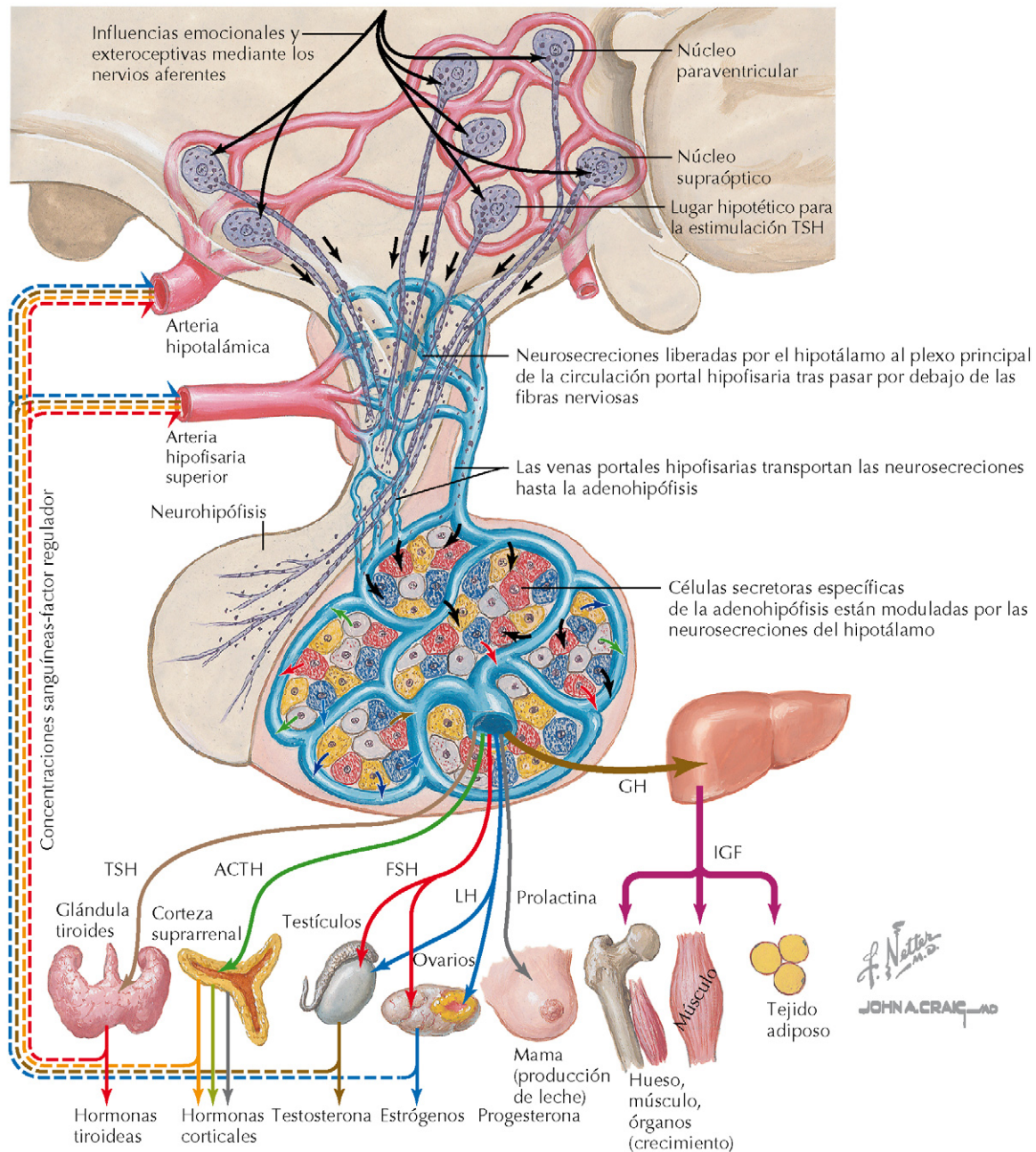


Figura 26-4 Vista general de la función de la hipófisis anterior. La glándula hipofisaria anterior está controlada por hormonas liberadoras e inhibitoras segregadas a la circulación portal hipofisaria; estas hormonas alcanzan directamente la hipófisis anterior a través de esta circulación portal sin penetrar en la circulación sistémica. Bajo el control de estos factores, los tipos celulares secretorios específicos de la hipófisis anterior segregan seis hormonas tróficas principales (TSH, ACTH, FSH, LH, prolactina y GH) que actúan sobre las glándulas endocrinas a distancia. Las hormonas tróficas y las hormonas de las glándulas diana presentan efectos de retroalimentación sobre estos sistemas endocrinos, diseñados para regular las concentraciones sanguíneas de la hormona de la glándula diana. ACTH: hormona adrenocorticotropa; FSH: hormona estimuladora del folículo; GH: hormona de crecimiento; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; LH: hormona luteinizante; TSH: hormona estimuladora del tiroides.

Hay diversas hormonas de la hipófisis anterior que con frecuencia se denominan *hormonas tróficas* (*tropinas*) porque estimulan la secreción hormonal de otras glándulas que son su *diana* (p. ej., las gonadotropinas estimulan la síntesis y secreción esteroidea de las gónadas).

SISTEMAS DE RETROALIMENTACIÓN Y REGULACIÓN DE RECEPTORES EN EL SISTEMA ENDOCRINO

Los sistemas de retroalimentación controlan las concentraciones sanguíneas de hormonas dentro de los límites normales, frecuentemente con variaciones cíclicas en estas concentraciones.

Estos sistemas de retroalimentación son un aspecto importante de la homeostasis que proporcionan la regulación de las concentraciones hormonales y sus efectos fisiológicos. Las variaciones cíclicas en la secreción que se dan en numerosas hormonas son importantes para la regulación de procesos complejos como los ciclos menstruales y en las respuestas homeostáticas activadas por los ciclos diurnos. Además, numerosas hormonas hipofisarias e hipotalámicas se liberan de forma pulsátil, lo que permite un ajuste más preciso de la liberación hormonal y su acción.

Retroalimentación negativa

Las concentraciones sanguíneas de las secreciones endocrinas se controlan en intervalos relativamente limitados, con variaciones normales y a menudo cíclicas. Frecuentemente las concentraciones hormonales son reguladas por **sistemas de retroalimentación negativa**, por lo que las concentraciones sanguíneas elevadas de hormonas inhiben su síntesis y mantienen la concentración en límites normales (v. figs. 26-4 y 26-5). Por ejemplo, la síntesis de la principal hormona sexual masculina (la **testosterona**) está estimulada por la hormona hipofisaria **hormona luteinizante (LH)**, que se libera como respuesta a la hormona hipotalámica **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** (fig. 26-5). La concentración normal de testosterona en el hombre adulto se mantiene mediante la retroalimentación negativa de la testosterona sobre la producción de LH y GnRH, así como por ciclos de retroalimentación más cortos. En los sistemas endocrinos compuestos por el hipotálamo, la hipófisis y una glándula endocrina diana, los ciclos de retroalimentación se clasifican de la siguiente forma:

- **Ciclo de retroalimentación largo:** las hormonas hipotalámicas e hipofisarias forman un eje endocrino que se inhibe por la hormona de la glándula diana, como es el caso de la inhibición de la testosterona sobre la GnRH y LH (así como la **hormona foliculoestimulante, FSH**).
- **Ciclo de retroalimentación corto:** una hormona de la hipófisis anterior inhibe la liberación de su hormona hipotalámica asociada (p. ej., inhibición de la GnRH por la LH).
- **Ciclo de retroalimentación ultracorto:** la secreción de una hormona hipotalámica se encuentra inhibida por la misma hormona.

Estos múltiples sistemas de retroalimentación permiten el ajuste fino de las concentraciones hormonales en sangre y participan en la generación de las variaciones cíclicas observadas en las concentraciones de numerosas hormonas.

Retroalimentación positiva

Aunque la retroalimentación negativa es el principal mecanismo homeostático en el sistema endocrino, existen algunos ejemplos de **retroalimentación positiva**. Estos mecanismos de retroalimentación positiva son autolimitados por naturaleza, como exige la necesidad de una homeostasis en los sistemas fisiológicos. El ejemplo más evidente de retroalimentación positiva se presenta durante el ciclo menstrual (v. fig. 26-5). En la fase tardía del ciclo

folicular ovárico, la concentración de **estradiol** aumenta por encima de un valor crítico que hace que se dé retroalimentación positiva cuando se supera el citado valor. La concentración elevada de estradiol ocasiona el incremento de la secreción hipotalámica de GnRH y de la secreción hipofisaria de LH y de la **hormona foliculoestimulante (FSH)**, induciendo la ovulación. La ovulación y la transformación de las células foliculares ováricas en el **cuerpo lúteo** señala el final de la retroalimentación positiva.

Regulación de los receptores

La respuesta celular a una hormona depende de la presencia de receptores específicos para dicha hormona. Aunque la respuesta a una hormona depende de la concentración de la misma, en el sistema endocrino la regulación puede darse también sobre los receptores hormonales, alterando la cifra de receptores o su afinidad para unirse a la hormona. En algunos casos, las hormonas inducen una **infrarregulación** (reducción) del número de sus receptores o de la afinidad de unión de los mismos, como en la retroalimentación negativa. Por ejemplo, la exposición del ovario a concentraciones elevadas de LH ocasionará la reducción de receptores LH de membrana. Las hormonas pueden causar también **sobrerregulación**, en la cual aumenta la cantidad o la afinidad de los receptores. Como ejemplo, la hormona del crecimiento aumenta el número de sus receptores en algunos tejidos diana. Cuando una hormona modifica la cantidad de sus propios receptores, el proceso se denomina **regulación homóloga**. En otros casos, las hormonas pueden regular (en sentido positivo o negativo) el número de receptores para una hormona diferente. Este proceso se conoce como **regulación heteróloga**.

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

La **ADH** y la **oxitocina** son nonapéptidos (péptidos de nueve aminoácidos) procedentes de preprohormonas sintetizadas por los núcleos hipotalámicos. La rotura de las preprohormonas produce **neurofisinas**, junto con ADH y oxitocina. Las neurofisinas funcionan como proteínas transportadoras, ya que la ADH y la oxitocina se transportan en las vesículas que se sintetizan hacia los axones de las neuronas en dirección a la hipófisis posterior. Las vesículas que contienen hormonas se almacenan en los terminales nerviosos del lóbulo posterior de la hipófisis. Cuando la neurona hipotalámica se despolariza, el potencial de acción se propaga por el axón hasta el terminal nervioso, donde la entrada de Ca^{2+} provoca la exocitosis del contenido de las vesículas.

Hormona antidiurética (ADH)

Como indica su nombre, la ADH se segrega durante condiciones en las que se precisa la retención de agua («antidiuresis») para la homeostasis. La síntesis, liberación y acciones fisiológicas de la ADH se ilustran en la **figura 26-6** y se describen en los capítulos 12 y 18. Además de su efecto antidiurético, la ADH también es vasopresora, originando la contracción del músculo liso vascular (por ello el nombre de «vasopresina»). De este modo, la ADH se libera principalmente como respuesta a uno de dos estímulos:

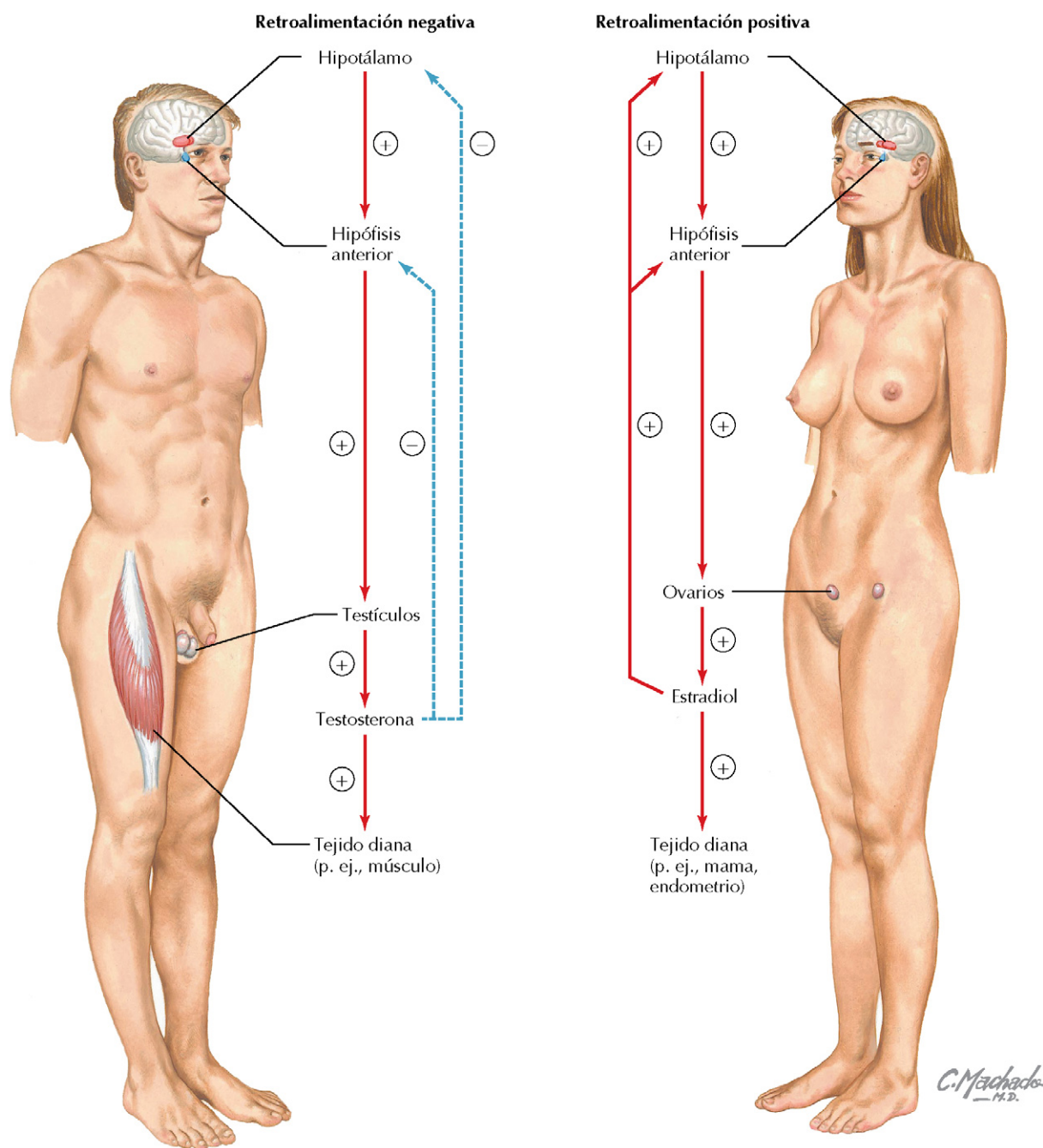


Figura 26-5 Regulación por retroalimentación negativa y positiva. En la mayoría de los casos, el eje hipotalámico-hipofisario-glándula diana se encuentra regulado por retroalimentación negativa, donde la hormona trófica de la hipófisis anterior muestra efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hormona de la glándula diana presenta efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior. Mediante estos mecanismos, ilustrados por el eje hipotálamo-hipófisis-testículos, las concentraciones de hormona de la glándula diana se mantienen dentro del intervalo fisiológico normal. En unos pocos casos específicos, puede observarse una retroalimentación positiva. Por ejemplo, durante las fases tardías folicular y ovulatoria del ciclo menstrual, las concentraciones elevadas de estradiol inducen una mayor secreción de la hormona hipotalámica liberadora y de las hormonas tróficas de ese sistema, causando un aumento de la liberación de las hormonas hipofisarias que son las responsables de la ovulación a mitad del ciclo.

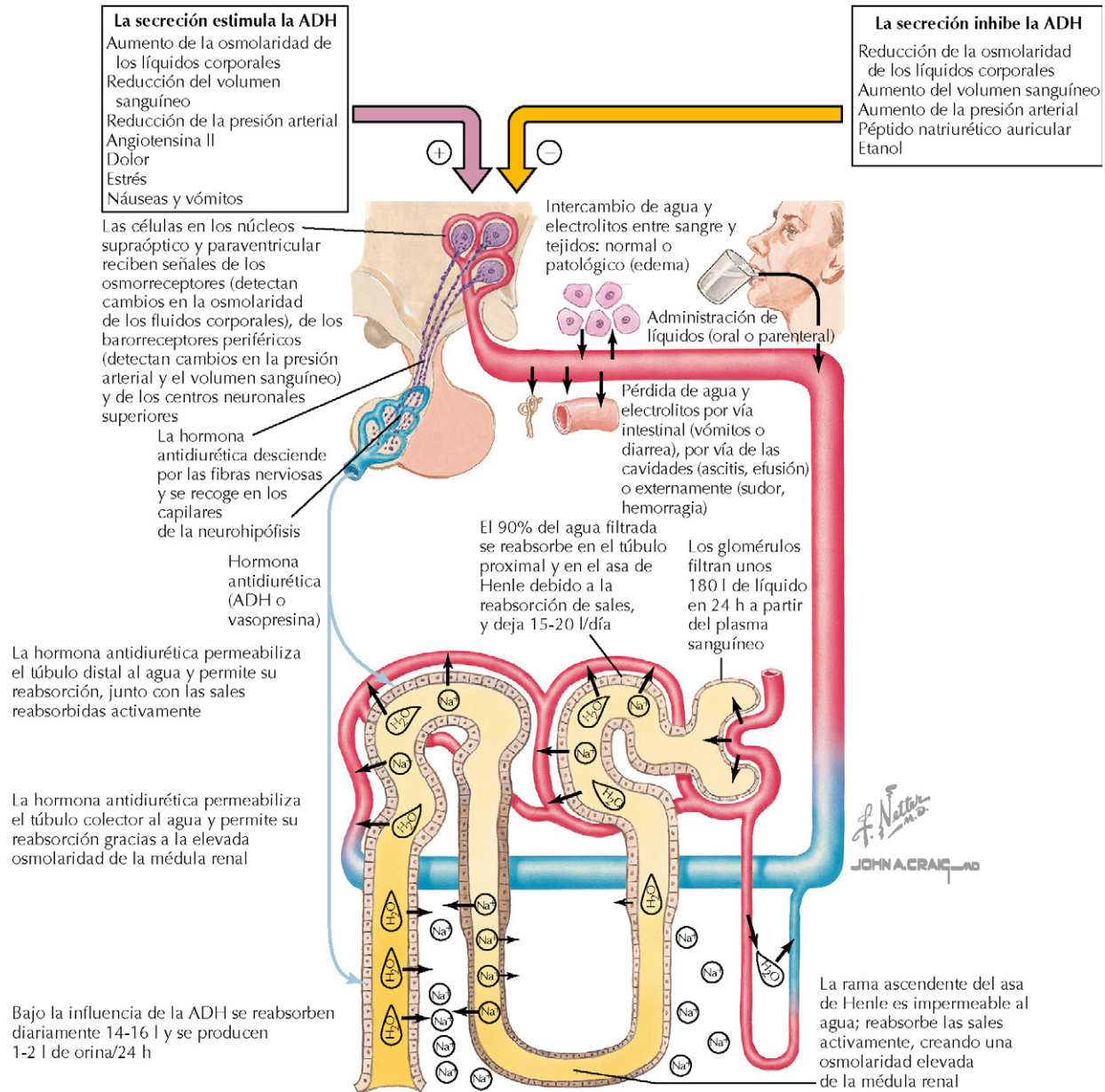


Figura 26-6 Función de la hipófisis posterior (ADH). La hormona antidiurética (ADH; conocida también como vasopresina) se sintetiza principalmente en los núcleos supraópticos (y también en los núcleos paraventriculares) del hipotálamo y se almacena y se libera en la hipófisis posterior. Su principal función es el equilibrio del agua; se libera como respuesta a un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular y una disminución de la tensión sanguínea y su efecto principal es promover la reabsorción de agua por el riñón. Cuando las concentraciones plasmáticas de ADH son elevadas, se produce un volumen reducido de orina concentrada.

- **Hiperosmolaridad del plasma:** detectada por los receptores osmóticos contenidos en el hipotálamo.
- **Hipovolemia e hipotensión:** detectada por los barorreceptores arteriales y auriculares.

La hiperosmolaridad (p. ej., causada por la privación de líquidos o la deshidratación) normalmente es mucho más importante que la hipovolemia o la hipotensión en términos de estimulación de la secreción de ADH. Aunque la variación normal de la tensión sanguínea no es un estímulo signifi-

cativo para la liberación de ADH, las pérdidas significativas de volumen sanguíneo (p. ej., durante una hemorragia) causan la secreción de la hormona, la cual participa en la homeostasis de la tensión sanguínea y en la restitución de líquidos bajo esas condiciones mediante la estimulación de la retención de agua en el riñón y la contracción del músculo liso vascular.

Las acciones fisiológicas de la hormona se describen con gran detalle en el capítulo 18. Como resumen (v. fig. 26-6), las acciones de la ADH incluyen efectos sobre el control renal del agua,

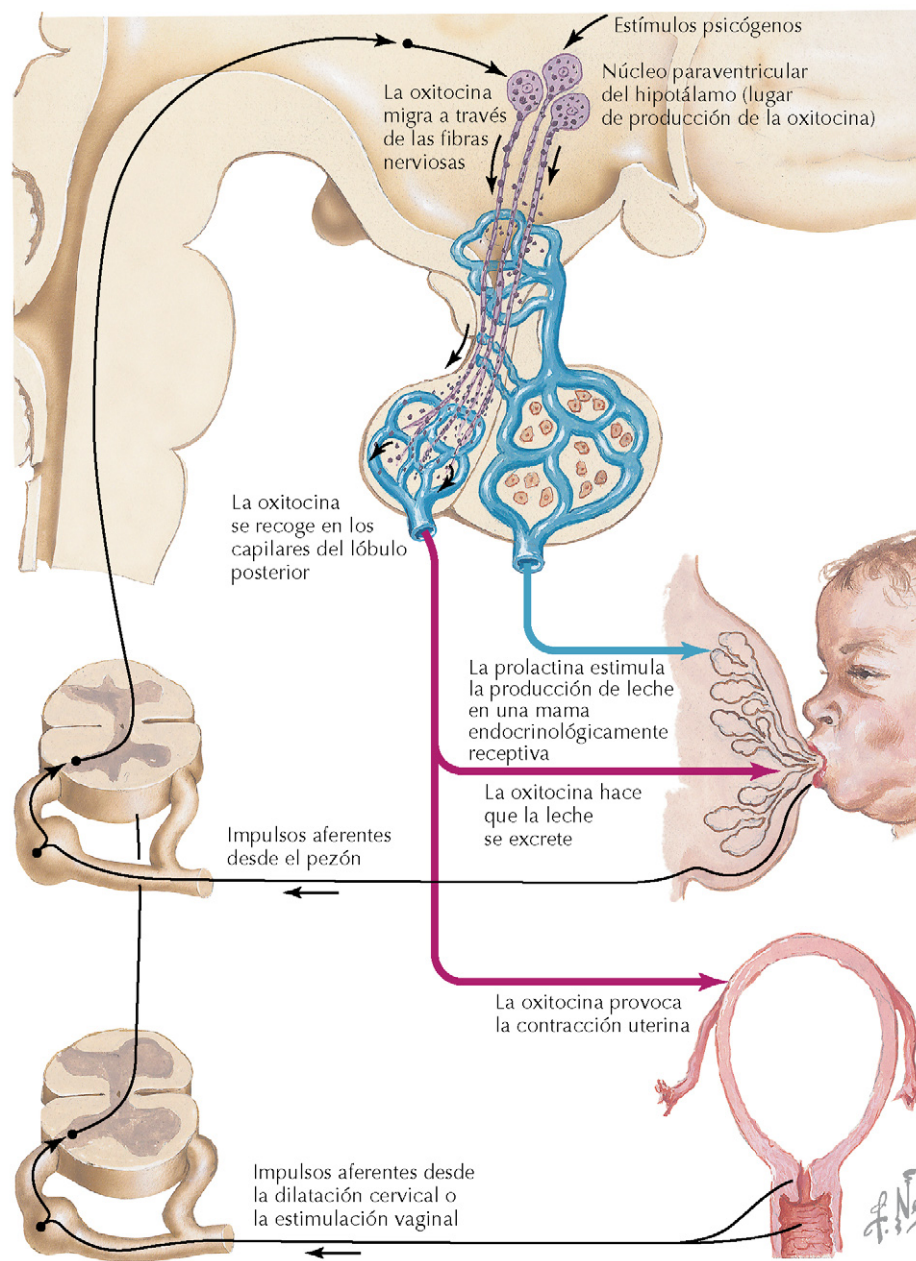


Figura 26-7 Función de la hipófisis posterior (oxitocina). La oxitocina se encuentra sintetizada principalmente en los núcleos paraventriculares (y también en los núcleos supraópticos) del hipotálamo y se almacena y se libera en la hipófisis posterior. Sus funciones principales son estimular la subida de leche a las mamas y la contracción uterina.

específicamente el aumento de la permeabilidad del túbulo contorneado distal y del túbulo colector al agua y, por tanto, un aumento de la reabsorción acuosa por parte del riñón.

Oxitocina

La oxitocina es la otra hormona liberada por la hipófisis posterior e interviene en la lactancia y en el alumbramiento (fig. 26-7). De este modo, se libera como respuesta a:

- La lactancia.
- La estimulación cervical y vaginal.

Durante la lactancia, la oxitocina liberada por la neurohipófisis causa la «**subida o expulsión de la leche**» en las glándulas mamarias. La producción real de leche está estimulada específicamente por una hormona diferente, la prolactina. La distensión del cérvix y la vagina estimula también la liberación de oxitocina y la hormona estimula las **contracciones uterinas**. Sin embargo, su papel fisiológico real en la inducción o progresión del parto no está bien establecido. La oxitocina se libera también durante el orgasmo en ambos sexos y podría tener algún cometido en el transporte del espermatozoides durante la eyaculación del hombre, así como en el transporte del espermatozoides en el interior del tracto reproductor femenino. Además, la

CORRELACIÓN CLÍNICA**Inducción del parto por la oxitocina sintética**

Aunque no se ha establecido suficientemente el cometido fisiológico de la oxitocina en la inducción o progresión del parto en seres humanos, se sabe que esta hormona estimula las contracciones uterinas potentes cuando se utiliza como fármaco a altas dosis. Así que la oxitocina sintética se usa con frecuencia en situaciones clínicas en las que, desde el punto de vista médico, se precisa la inducción o estimulación artificial de la progresión del parto. Como es habitual en el caso de los fármacos peptídicos, no es eficaz por vía oral debido a la rotura en el tracto gastrointestinal y, por tanto, se administra mediante infusión intravenosa.

oxitocina parece estimular la vinculación de pareja en los mamíferos (incluidos los seres humanos) mediante sus efectos sobre el sistema nervioso central.

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Las seis hormonas de la hipófisis anterior son péptidos, proteínas o glucoproteínas. Su síntesis y su secreción tienen lugar en distintos tipos de células en el interior de la adenohipófisis:

- **Gonadotropas:** producen las dos gonadotropinas (LH y FSH).
- **Tirotropas:** sintetizan la hormona estimulante del tiroides (TSH).
- **Corticotropas:** sintetizan la hormona adrenocorticotropa (ACTH).
- **Lactotropas:** producen prolactina.
- **Somatotropas:** producen la hormona del crecimiento (GH).

La síntesis y secreción de estas hormonas está regulada por hormonas hipotálamicas que alcanzan la hipófisis anterior por vía de la circulación portal hipofisaria, así como por diversos ciclos de retroalimentación. En algunos casos las hormonas son controladas, principalmente, tanto por una hormona hipotálamica liberadora como una hormona inhibidora; en otros, existe un doble control por una hormona hipotálamica liberadora y una hormona hipotálamica inhibidora. Las hormonas de la hipófisis anterior se exponen en los siguientes capítulos en el contexto de sus hormonas glandulares diana, con la excepción de la hormona del crecimiento y la prolactina.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La **hormona del crecimiento** (conocida también como **somatotropina**) es un polipéptido monocatenario de 191 aminoácidos con similitudes estructurales a la **prolactina** y a la **somatotropina coriónica humana** (una hormona placentaria con efectos similares a la hormona del crecimiento). Como

indica su nombre, la hormona del crecimiento es la principal hormona en el proceso del crecimiento de los seres humanos. Se segrega durante toda la vida, con un patrón que consiste en una secreción basal a la que se superponen diversos **pulsos secretores diarios**. Estos pulsos se presentan durante el sueño y son especialmente pronunciados y frecuentes durante la fase de crecimiento puberal; los índices de secreción basal son máximos en los niños. La fase de crecimiento en los niños se inicia aproximadamente hacia los 12 años de edad y el crecimiento en altura finaliza habitualmente hacia los 16 o 17 años, aunque existe una variabilidad significativa entre los individuos en ambos parámetros. La fase de crecimiento en las niñas se inicia un año antes y concluye aproximadamente 2 años antes, de nuevo con una variabilidad considerable entre individuos.

Regulación de la secreción de la hormona de crecimiento

La secreción de la hormona de crecimiento por las células somatotropas de la hipófisis anterior se encuentra regulada por dos hormonas hipotálamicas (fig. 26-8):

- **Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH):** estimula la liberación de la hormona de crecimiento.
- **Somatostatina:** inhibe la liberación de la hormona de crecimiento.

La mayoría de los efectos de la hormona de crecimiento no son directos, sino mediados por la síntesis y liberación de las **somatomedinas** por parte del hígado y por la estimulación de la producción de somatomedinas en tejidos diana específicos. Las somatomedinas se conocen también como **factores de crecimiento similares a la insulina (IGF)**; la más importante de estas sustancias es la **IGF-1**, que es producida por el hígado y otros tejidos como respuesta a la hormona de crecimiento. La IGF-1 se une a los receptores en los tejidos diana produciendo la activación de la tirosina-cinasa, de forma similar a las acciones de la insulina sobre sus receptores, provocando los efectos intracelulares.



La IGF-1 es producida por el hígado y segregada al torrente circulatorio como respuesta a la hormona de crecimiento; se produce también de forma directa en los tejidos diana. Aunque las concentraciones plasmáticas de la IGF-1 responden a la estimulación de la hormona de crecimiento hepática, se considera que la producción local de IGF-1 en los tejidos diana, en oposición a la IGF-1 circulante, es probablemente más importante en la mediación de los efectos de la hormona de crecimiento sobre aquellos tejidos.

Tanto la hormona de crecimiento como la IGF-1 ejercen efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la

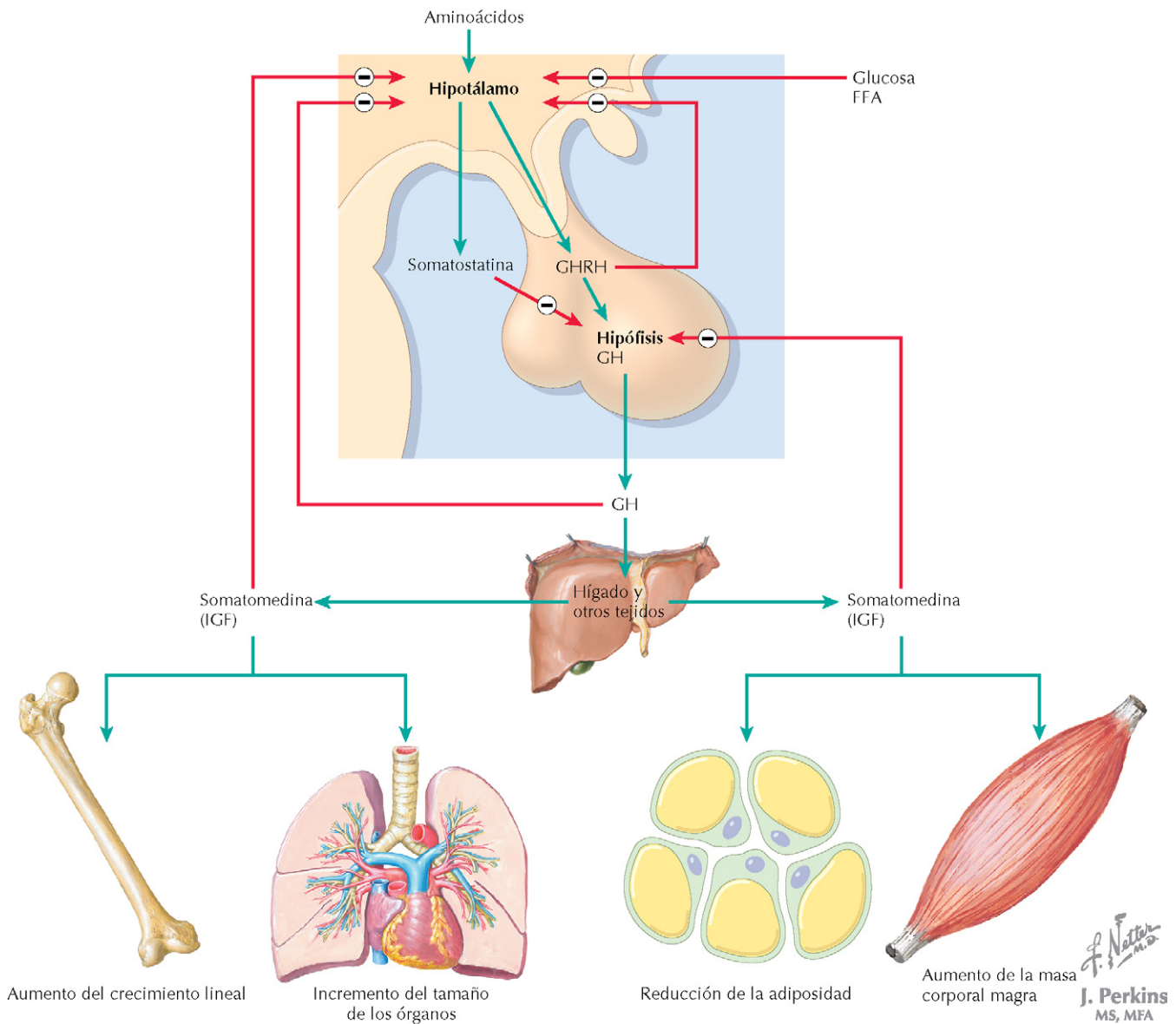


Figura 26-8 Hormona de crecimiento. La liberación de la hormona de crecimiento por la hipófisis anterior es controlada por la GHRH y la somatostatina. La hormona de crecimiento desempeña un importante papel en el crecimiento y desarrollo de los niños y en la regulación del metabolismo. Sus efectos están mediados por las somatomedinas producidas por el hígado o por tejidos diana específicos. AA: aminoácidos; FFA: ácidos grasos libres; GH: hormona de crecimiento; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina.

hipófisis anterior; la GHRH inhibe su propia liberación. Los metabolitos afectan también (de forma directa o indirecta) a la liberación de hormona de crecimiento: la glucosa y los ácidos grasos libres inhiben la liberación de GHRH, mientras que los aminoácidos estimulan la liberación hipofisaria de la hormona de crecimiento.

Efectos de la hormona de crecimiento e IGF-1

Los papeles principales de la hormona de crecimiento e IGF-1 son la estimulación del crecimiento y desarrollo del cuerpo durante la infancia y la adolescencia, y la regulación del metabolismo y de la composición corporal en los adultos

(v. fig. 26-8). Estos efectos generales reflejan acciones más específicas mediadas por la IGF-1:

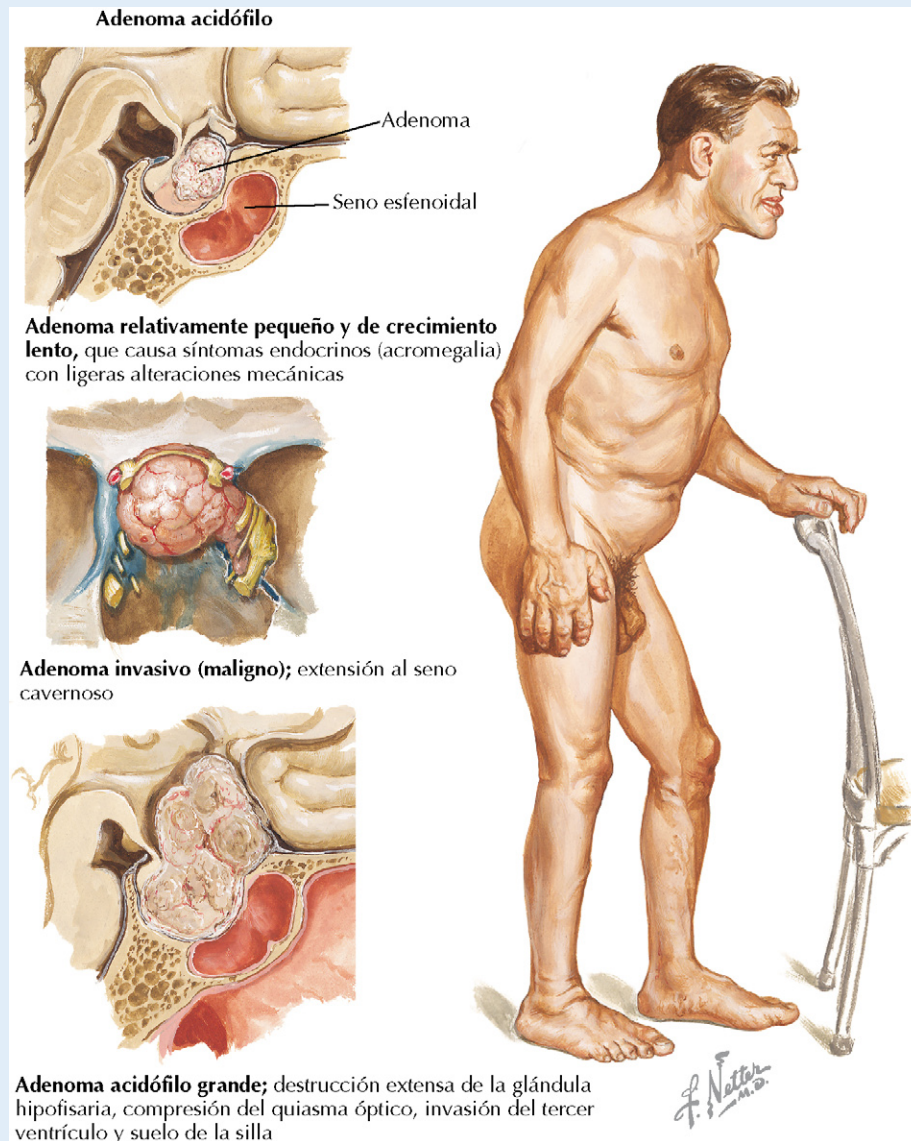
- **Estimulación del crecimiento lineal:** mediante efectos proliferativos, captación de aminoácidos y síntesis proteica en los huesos y el cartílago (en la infancia y la adolescencia).
- **Incremento de la masa muscular** (efecto anabólico): mediante el aumento de la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas en el músculo.
- **Disminución del tejido adiposo:** por la estimulación de la lipólisis.
- **Aumento del tamaño de los órganos:** asociado con la proliferación de la síntesis de proteínas.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Exceso y deficiencia de hormona de crecimiento**

La deficiencia de hormona de crecimiento en niños prepúberes es causa de una estatura corta y puede retardar el inicio de la pubertad. La deficiencia puede tener su origen en diversas causas, incluida la insuficiencia primaria para segregar hormona de crecimiento, producción reducida de GHRH, lesión hipofisaria o hipotalámica, y deficiencia en la producción de IGF. Los niños afectados se tratan con terapia hormonal mediante hormona de crecimiento recombinante. La deficiencia de hormona de crecimiento puede presentarse también en adultos, frecuentemente como resultado de un tumor hipofisario. Dicha deficiencia puede mostrar múltiples manifestaciones, incluida la pérdida de masa muscular, la ganancia

de peso y efectos psicosociales; el tratamiento con hormona de crecimiento humana es beneficioso en algunos casos.

La causa más frecuente de exceso de hormona de crecimiento es el adenoma secretante de hormona de crecimiento. Estos tumores son de crecimiento lento y habitualmente se diagnostican en edades medias de la vida; la cirugía es el tratamiento más utilizado. El exceso de hormona de crecimiento en la edad adulta origina acromegalia, una entidad caracterizada por el engrosamiento de los huesos de las manos, los pies y la mandíbula, protusión de la mandíbula y la frente y aumento de la lengua (macroglosia), así como complicaciones cardiovasculares y renales, diabetes y otros efectos. El exceso prepuberal de hormona de crecimiento provoca el gigantismo hipofisario.



Adenomas secretores de hormona de crecimiento. Los efectos de los adenomas secretores de hormona de crecimiento varían dependiendo del tamaño y velocidad de crecimiento, así como del grado de invasión. Los tumores grandes causan la destrucción de la hipófisis y deficiencia de otras hormonas hipofisarias, y pueden afectar también al quiasma óptico y a la visión. El exceso de hormona de crecimiento causa acromegalia en los adultos (imagen de la derecha), con protrusión de la mandíbula, macroglosia y otros efectos.

Las acciones de la IGF-1 sobre el crecimiento del músculo, el hueso y otros órganos implican la estimulación de la síntesis de ARN y ADN, así como sus efectos más directos sobre la captación celular de aminoácidos y la síntesis de proteínas.



Estudios recientes han conducido al descubrimiento de diversas hormonas implicadas en el crecimiento, el apetito y la obesidad. La grelina es una hormona peptídica acilada de 26 aminoácidos producida por el estómago y por el núcleo arcuato del hipotálamo. Sus acciones incluyen la estimulación del hambre y la liberación de hormona del crecimiento, y puede proporcionar un nexo de unión entre la ingesta de alimentos y la estimulación del crecimiento. Sus efectos sobre el hambre se oponen a las acciones de la leptina, una hormona producida por el tejido adiposo que provoca saciedad. La investigación actual se centra en la relación de éstas y otras hormonas con la obesidad.

La hormona de crecimiento se cita con frecuencia como una **hormona diabotogénica** debido a sus efectos metabólicos y a la acción contraria a las acciones de la insulina. La hormona del crecimiento actúa para:

- **Elevar las concentraciones de glucosa** mediante la inhibición de la captación de glucosa por el tejido muscular y adiposo.
- **Elevar los ácidos grasos libres plasmáticos** mediante su acción lipolítica en el tejido adiposo.
- **Inducir la resistencia a la insulina y elevar las concentraciones de insulina plasmática.**

PROLACTINA

La **prolactina** es un polipéptido monocatenario de 198 aminoácidos, relacionada estructuralmente con la hormona del crecimiento. Excepto en mujeres gestantes y en fase de lactancia, en las cuales la cifra de células lactotropas en la hipófisis anterior aumenta y se eleva la prolactina plasmática, la cantidad secretada es pequeña. Las principales acciones de la hormona son estimular el desarrollo mamario y la producción de leche, tal como sugiere su nombre.

Regulación de la secreción de prolactina

Las hormonas hipotalámicas implicadas en la regulación de la secreción de prolactina por la hipófisis anterior son (fig. 26-9):

- **Dopamina** (descrita también como **factor inhibidor de la prolactina** en este contexto), que inhibe la liberación de la prolactina y
- **Hormona liberadora de tirotropina (TRH)**, que estimula la liberación de prolactina además de la hormona estimuladora del tiroides.

La prolactina ejerce efectos de retroalimentación negativa sobre su propia liberación mediante el estímulo de la secreción de dopamina por parte del hipotálamo.

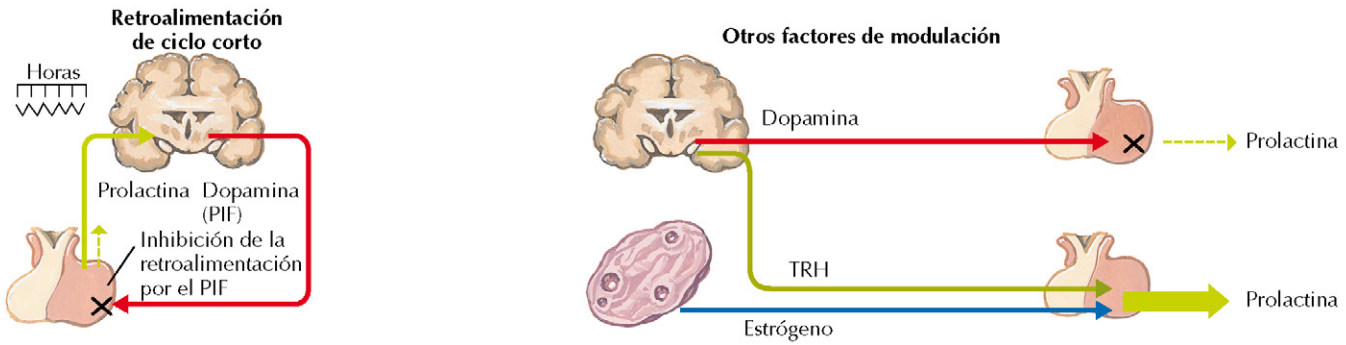
Efectos de la prolactina

En la mayoría de casos, la síntesis y liberación de prolactina se encuentra principalmente bajo la influencia de la dopamina. Durante la pubertad, la prolactina estimula el **desarrollo mamario**, actuando en unión con otras hormonas. Durante la gestación, la prolactina, los estrógenos y la progesterona estimulan el **desarrollo alveolar y ductal** final de las mamas. Las concentraciones elevadas de prolactina durante la gestación son promovidas por los estrógenos, los cuales no son secretagogos directos de la prolactina, sino que potencian la secreción de prolactina como respuesta a otros factores.

Después del parto, la **succión del pezón** realizada por el lactante promueve la síntesis y liberación de prolactina. Mientras que durante la gestación las concentraciones elevadas de estrógenos inhiben la lactancia, después del parto, las concentraciones estrogénicas se reducen y la acción lactogénica de la prolactina no tiene oposición. La unión de la prolactina con sus receptores, situados en las glándulas mamarias, causa la activación de la tirosina-cinasa, la regulación de la transcripción y, finalmente, la síntesis de las proteínas de la leche. Una de las acciones de la prolactina es inhibir la **hormona liberadora de gonadotropina** y, por tanto, la supresión del ciclo reproductivo femenino, lo que representa la disminución de la probabilidad de otra gestación durante el período de lactancia.



La lactancia actúa como una medida anticonceptiva parcialmente eficaz en los 6 meses inmediatamente posteriores al parto debido a sus efectos inhibidores sobre el eje endocrino reproductor. Si el recién nacido es alimentado de forma exclusiva con lactancia materna, la concepción es improbable durante este período puesto que la madre no presentará ciclo menstrual. En los países desarrollados, los índices de nacimientos aumentan algunas veces cuando se inicia el proceso de industrialización, debido a la fórmula de alimentar a los bebés.



El factor inhibidor de la prolactina (PIF), que puede ser atribuido a la dopamina, modula la producción de prolactina. Las concentraciones elevadas de prolactina incrementan la secreción de PIF y originan la inhibición de la retroalimentación de la secreción de prolactina (inhibición de la retroalimentación de ciclo corto). Los estrógenos y la TRH estimulan la secreción de prolactina

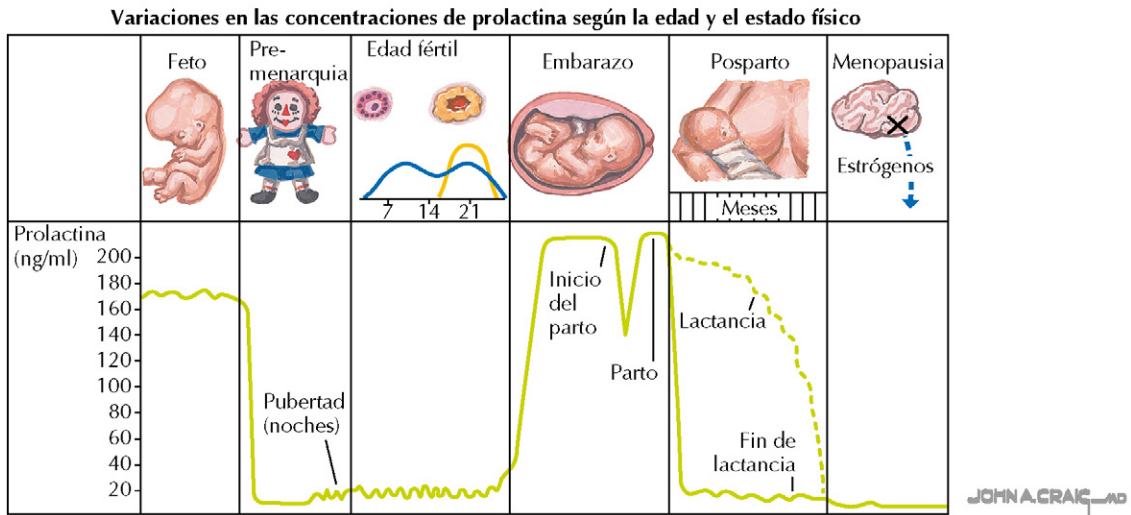
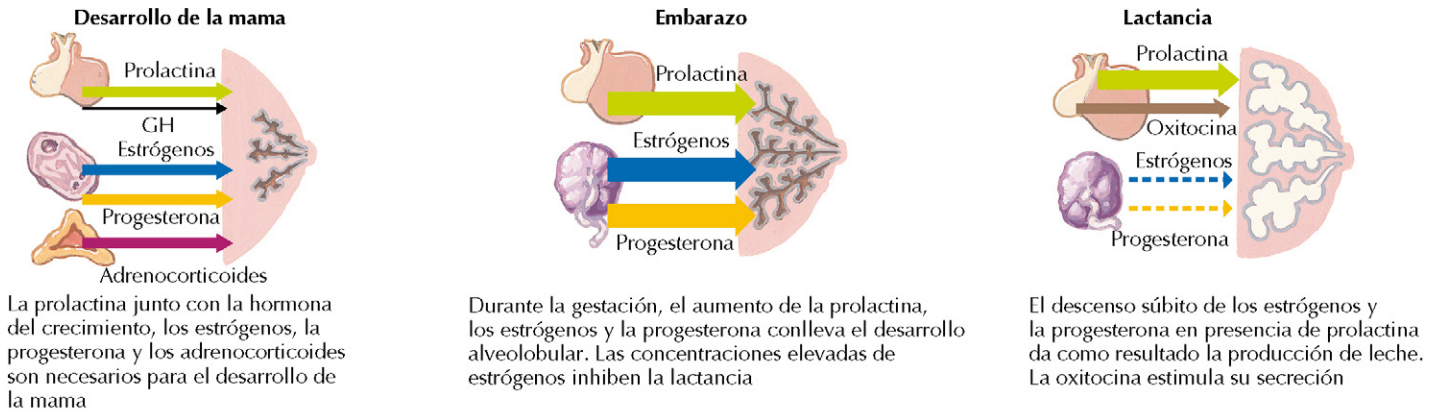


Figura 26-9 Prolactina. La síntesis y liberación de la prolactina por parte de la hipófisis anterior se encuentra principalmente bajo un control tónico negativo por la dopamina (factor inhibidor de la prolactina, PIF). Sus funciones principales se centran en el desarrollo mamario, la gestación y la lactancia. Sus concentraciones se elevan durante el desarrollo fetal, la gestación y en el período posparto (si la mujer da lactancia). TRH: hormona liberadora de tiotropina.

CAPÍTULO 27

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas (TH) ejercen sus acciones biológicas en todos los órganos del cuerpo y son fundamentales para el adecuado crecimiento y desarrollo fetal, posnatal y puberal. Además, el efecto de las hormonas tiroideas en el mantenimiento del índice metabólico basal (BMR) hace que se manifiesten rápidamente los estados de exceso y deficiencia tiroidea en los adultos. Éste es uno de los motivos por los que el tratamiento para el «cuello engrosado» o bocio (hipotiroidismo inducido) se haya descrito en la fitoterapia china (una de las modalidades de tratamiento de la medicina china) hace casi 5.000 años.

ESTRUCTURA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

El tiroides es una glándula con forma de escudo que se encuentra en la parte anterior de la tráquea, por debajo de los cartílagos tirocricoides (fig. 27-1). **Consta de los lóbulos derecho e izquierdo, y de un istmo;** su peso es de ~20 gramos. Como con todas las glándulas endocrinas, se encuentra muy vascularizada con el fin de aportar nutrientes para la síntesis hormonal y flujo sanguíneo para el transporte de hormonas. Las unidades funcionales de la glándula son los folículos, **que se llenan de tiroglobulina (TG).** La TG es el precursor glucoproteico de las hormonas tiroideas. La TG se modifica en el coloide folicular. Las células foliculares se encuentran rodeadas por una capa de células epiteliales. Entre los folículos se encuentran dispersas las células parafooliculares, que son células productoras de calcitonina (v. «Áreas de la regulación del calcio», cap. 30). **En la membrana basal de la célula folicular** existen receptores para la hormona estimulante del tiroides (TSH) unidos a proteínas G.

SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

La glándula tiroides sintetiza dos tipos principales de TH: la **triyodotironina (T₃)** y la **tiroxina (T₄)** (fig. 27-2). Aunque la T₃ es unas cuatro veces más activa desde el punto de vista biológico que la T₄, la cantidad de T₄ producida y secretada es unas 20 veces superior que la más potente T₃. Cuando la T₄ se segrega y penetra en el tejido, se convierte en T₃ y, de este modo, la T₄ actúa como prohormona. Éste es un concepto importante para comprender por qué la hormona tiroidea es activa en la mayoría de los órganos y que la cantidad disponi-

ble para la acción biológica inmediata se encuentra regulada por diversos mecanismos diferentes (este aspecto se trata en detalle más adelante). Limitar la cantidad de T₃ altamente activa liberada en la sangre es uno de los mecanismos de seguridad.



La **T₃ reversa (rT₃)** se sintetiza también en la glándula tiroides, aunque en pequeñas cantidades. Difiere de la T₃ por la posición del resto de yodo. La rT₃ muestra escasa actividad biológica; existe poca rT₃ en condiciones normales, aunque se observan elevadas cantidades en las enfermedades crónicas, en el feto y durante la desnutrición. La rT₃ se sintetiza en cantidades mayores cuando la T₄ se procesa en tejidos orgánicos terminales.

Etapas de la síntesis de hormonas tiroideas

En el interior de las células foliculares se combinan los elementos necesarios para la síntesis de hormonas tiroideas en las siguientes etapas (fig. 27-3):

1. Se producen en el retículo endoplasmático de moléculas de **tiroglobulina** ricas en tirosina, que son empaquetadas en vesículas en el aparato de Golgi y exocitadas hacia la luz del folículo.
2. El ion **yoduro (I⁻)** entra en la célula folicular por la vía basolateral mediante un cotransportador Na⁺/I⁻ (el I-trap). El yodo sale por el lado apical hacia la luz utilizando un antiporte I⁻/Cl⁻.
3. En la luz folicular, el I⁻ es oxidado a yoduro por la **peroxidasa tiroidea** y sustituye al H⁺ del anillo bencénico de los restos de tirosina de la tiroglobulina.
4. La unión de un yodo formará la **monoyodotirosina (MIT)** y la unión de dos yodos, la **diyodotirosina (DIT)**. Esta reacción se denomina **organificación**. La **peroxidasa tiroidea** cataliza también la unión de la DIT a otra DIT, formando T₄. Algunas DIT también se unen a una MIT, formando T₃. Estos productos permanecen unidos a la Tg.
5. La tiroglobulina madura, que contiene MIT, DIT, T₄ y T₃ (en orden de mayor a menor abundancia), es llevada de vuelta por endocitosis hacia la célula folicular y puede ser almacenada como coloide hasta que se segrega. La

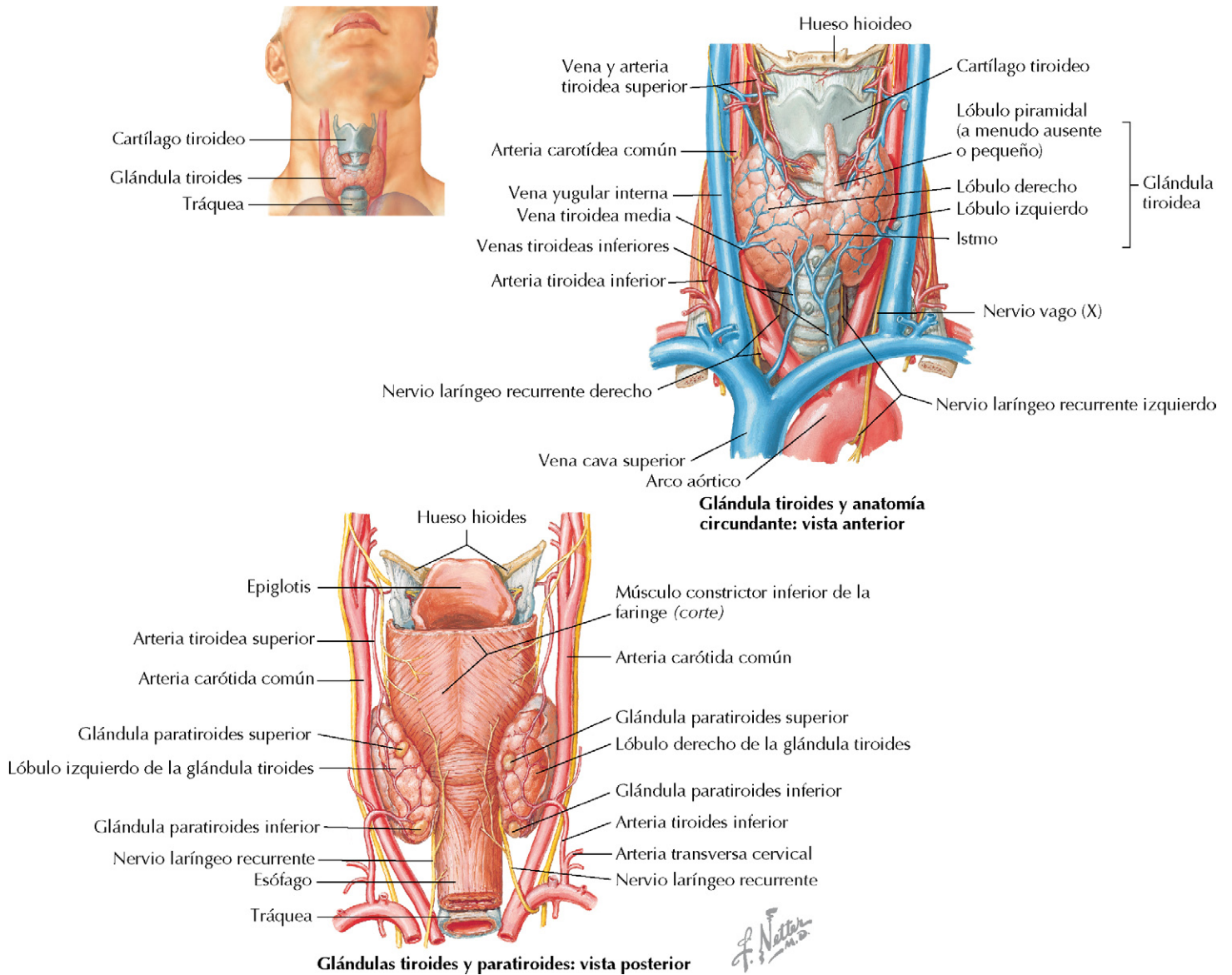


Figura 27-1 Estructura de la glándula tiroidea. La glándula tiroidea es una estructura muy vascularizada que está situada delante de la tráquea y debajo del cartílago cricoides. En alrededor del 15% de la población existe un pequeño lóbulo piramidal (como muestra la figura).

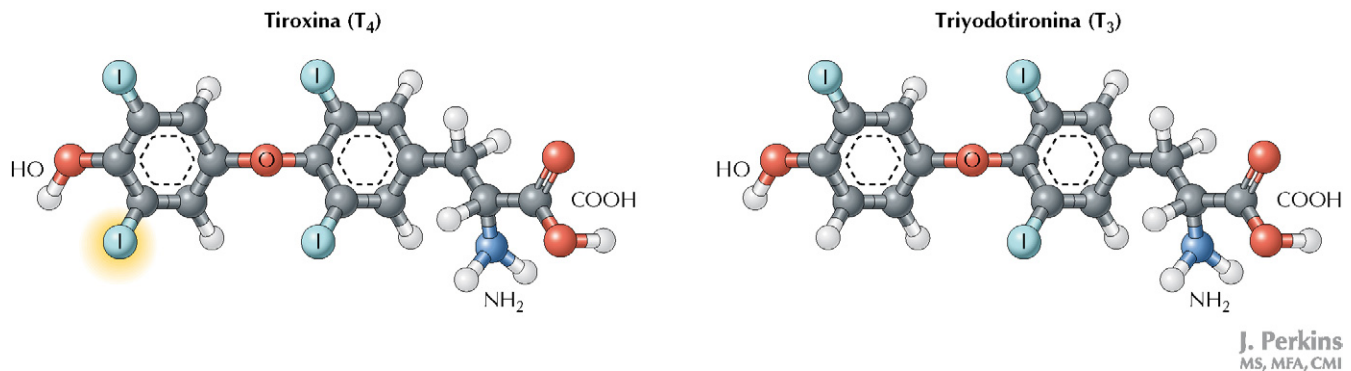


Figura 27-2 Estructura de la T₃ y la T₄. Las dos hormonas tiroideas (TH) principales, la tiroxina (T₄) y la triyodotironina (T₃), difieren una de otra por la adición de un yodo en la T₄. La mayoría de TH circulante es T₄ y casi toda la TH circulante se encuentra unida a la proteína transportadora de tiroxina.

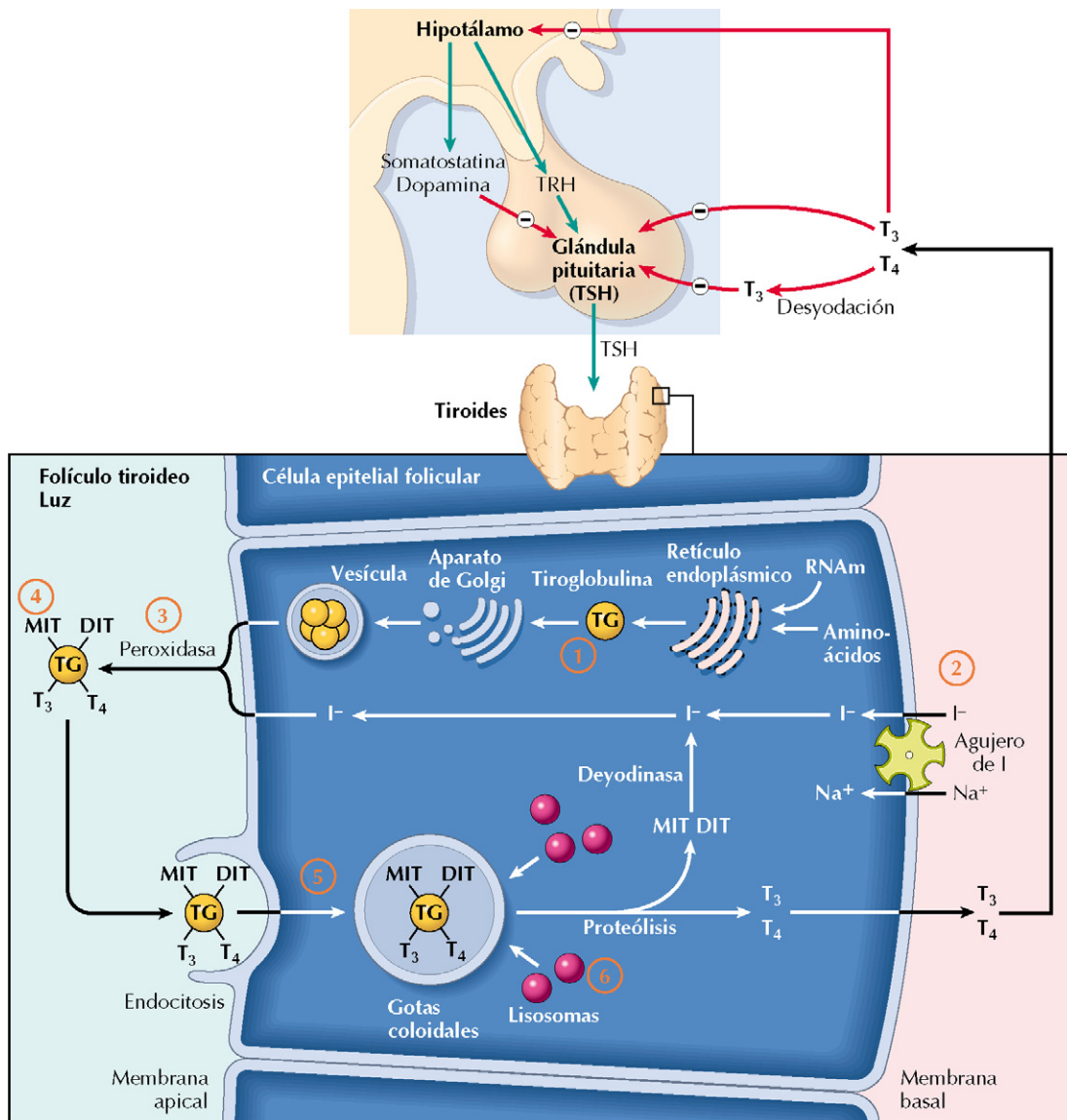
J. Perkins
MS, MFA

Figura 27-3 Síntesis y regulación de las hormonas tiroideas. La glándula tiroidea se compone de células epiteliales foliculares que sintetizan y almacenan tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) y que liberan estas hormonas a la circulación. La síntesis está controlada por la liberación de la hormona estimulante del tiroides (TSH), que se regula por retroalimentación negativa por acción de las propias hormonas tiroideas. La síntesis y almacenamiento de las hormonas tiroideas se representa en la figura: (1) En el retículo endoplasmático, se producen las moléculas de tiroglobulina, que se agrupan en vesículas por el aparato de Golgi y se vacían por exocitosis hacia la luz del folículo. (2) El yoduro (I^-) (procedente de la dieta) entra en la célula folicular mediante los cotransportadores Na^+/I^- basolaterales (agujero de I^-). El I^- sale de la célula en la parte apical hacia la luz mediante los transportadores I^-/Cl^- antiporte. (3) En la luz folicular, el I^- es oxidado a yodo por la peroxidasa tiroidea y sustituido por un H^+ del anillo de benceno de los restos de tirosina de la tiroglobulina. (4) La unión de un yodo formará la monoyodotirosina (MIT) y la unión de dos iones yodo formará la diyodotirosina (DIT). Esta reacción se denomina organificación. La peroxidasa tiroidea también cataliza la unión de una DIT con otra DIT, formando T_4 . Algunas DIT se unirán también a una MIT, formando T_3 . Estos productos permanecen unidos a la tiroglobulina (TG). (5) La TG madura, que contiene MIT, DIT, T_4 y T_3 (en orden de mayor a menor abundancia), vuelve por endocitosis a la célula folicular y puede ser almacenada como coloide hasta su secreción. (6) La proteólisis de la TG es estimulada por la TSH y libera las moléculas constituyentes. La MIT y la DIT pueden volver a formar parte de los precursores de síntesis y la T_3 y la T_4 salen por la membrana basolateral hacia la sangre. TRH: hormona liberadora de tirotrópica.

TH puede almacenarse durante *varias semanas*, mientras esté unida a la Tg, a diferencia de lo que ocurre en otras hormonas.

- La proteólisis del coloide es estimulada por la TSH y se liberan las moléculas constituyentes. La MIT y DIT vuelven a entrar en el proceso de síntesis y la T_3 y T_4 abandonan la célula a través de la membrana basolateral hacia la sangre.



El **propiltiouracilo (PTU)** se utiliza en el tratamiento del hipertiroidismo debido a que bloquea la **peroxidasa tiroidea** y a que actúa en todos los pasos de la biosíntesis para la producción de hormonas tiroideas, desde la **organificación** del yodo hasta la conversión de la T_4 en T_3 en los tejidos periféricos.

Aproximadamente, un tercio del yodo necesario para la síntesis de T_3 y T_4 procede de la dieta. Aunque diversos tejidos, entre ellos las glándulas salivales, las glándulas mamarias y el estómago pueden absorber yodo, la oxidación únicamente se lleva a cabo en la glándula tiroides debido a la presencia de la peroxidasa tiroidea.

SÍNTESIS, LIBERACIÓN Y CAPTACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Síntesis y liberación de hormonas tiroideas

La síntesis y liberación de las hormonas tiroideas está regulada por la secreción de la TSH de la glándula hipófisis anterior (v. cap. 26). La TSH se une a su receptor ligado a la proteína G en la glándula tiroides, estimulando el AMPc, que actúa *en cada paso de la biosíntesis* (v. fig. 27-3). Si la TSH se encuentra elevada durante períodos prolongados, puede ejercer también un efecto trófico sobre los tirocitos, causando hipertrofia del tejido tiroideo e **hipertiroidismo**.

- La secreción de TSH es estimulada por la hormona liberadora del tiroides (TRH), por los estrógenos y por pequeñas cantidades de T_3 o T_4 circulantes.
- La secreción de TSH se encuentra inhibida por la somatostatina, la hormona del crecimiento, el cortisol y las cantidades elevadas de T_3 o T_4 circulantes.

La TSH libera finalmente T_3 y T_4 en la sangre, siendo la cantidad de T_4 (tiroxina) secretada unas 20 veces superior comparada con la T_3 . En la sangre, la mayoría de T_3 y T_4 se unen a proteínas que incluyen la albúmina y la **globulina transportadora de tiroxina (TBG)**. La TBG actúa como un almacén plasmático para la T_4 debido a que la T_4 será activa circulante cuando se libere de las proteínas plasmáticas y penetre en las células diana. De este modo, debido a la elevada afinidad de unión a proteínas plasmáticas, existe una cantidad relativamente escasa de T_3 y T_4 circulante «libre», aunque ésta es la fracción relevante fisiológica y clínicamente.

La T_3 y T_4 libre circulante proporciona una retroalimentación tanto para el hipotálamo como para la glándula hipofisaria con el fin de reducir la TRH y la TSH, respectivamente (v. fig. 27-3). Este sistema de retroalimentación es fundamental para mantener un grado de secreción de TH adecuado.

Captación de hormona tiroidea en los tejidos diana

Las T_4 y T_3 libres se difunden en las células diana y en el interior de estas células la T_4 se convierte en T_3 por la acción de la **5'-desyodinas**, produciendo más o menos las mismas concentraciones de T_3 y rT_3 . La T_3 activa se une al receptor intracelular de la hormona tiroidea en el núcleo, lo que forma un complejo con el **elemento de respuesta tiroidea (TRE)** en el núcleo y estimula la transcripción genética (fig. 27-4). Los TRE se encuentran en diversos genes, entre ellos el gen del receptor de la hormona de crecimiento, los genes de la Ca^{2+} -ATPasa cardíaca y del retículo sarcoplásmico, y los genes que codifican las subunidades de la Na^+/K^+ ATPasa. De este modo, la TH puede controlar diversas funciones, como el crecimiento, la frecuencia cardíaca y el índice metabólico general. En general, las concentraciones reducidas o normales de TH causan efectos anabólicos y conducen a la síntesis de otras hormonas, y las concentraciones elevadas de TH tienen efectos catabólicos, causando la rotura de proteínas y hormonas.

ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La TH afecta virtualmente a todos los sistemas y puede actuar en células y tejidos para aumentar, por lo general, el metabolismo y los procesos de crecimiento (v. fig. 27-4). En el interior de las células, la TH promueve la producción de proteínas, enzimas y otras hormonas; aumenta la Na^+/K^+ ATPasa e incrementa la cifra de mitocondrias, lo que eleva el consumo de O_2 . Estas acciones de la TH se observan en los siguientes puntos:

- Huesos y tejidos, donde contribuyen al crecimiento y desarrollo normal y la proliferación de las células óseas.
- Cerebro y sistema nervioso, donde fomentan el crecimiento y el normal desarrollo.
- Pulmones, en los que aumentan la ventilación.
- Corazón, donde aumentan el gasto cardíaco.
- Riñones, en los que activan la función renal.
- Metabolismo, aumentan la ingesta de alimentos; aumentan el efecto lipolítico sobre las células adiposas, liberando ácidos grasos libres hacia la circulación; reducen el tejido adiposo; disminuyen la masa muscular; aumentan la temperatura corporal.

De esta forma, la TH presenta sus efectos principales sobre el metabolismo y el crecimiento. Las alteraciones sobre su secreción normal pueden tener consecuencias muy graves.

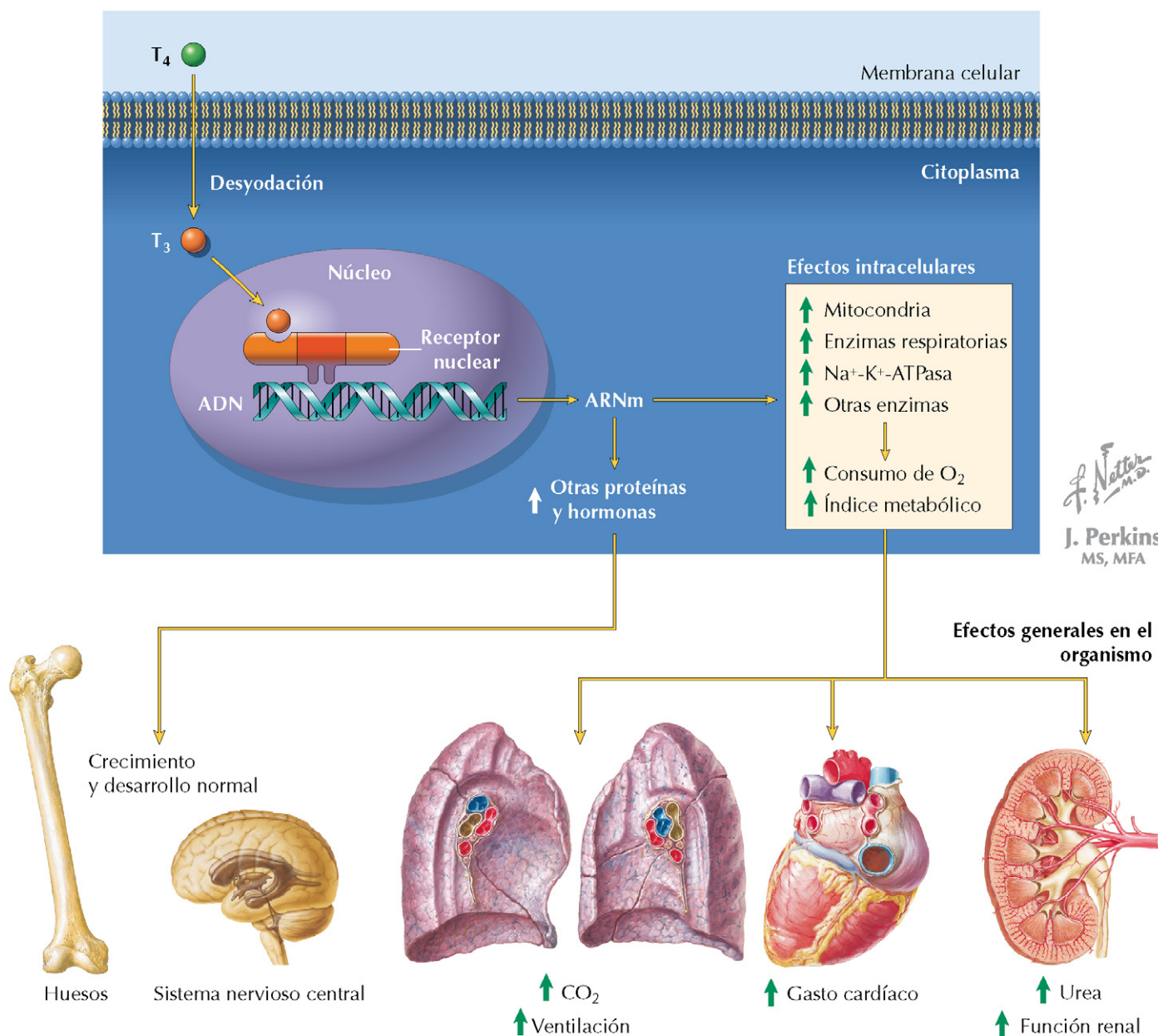
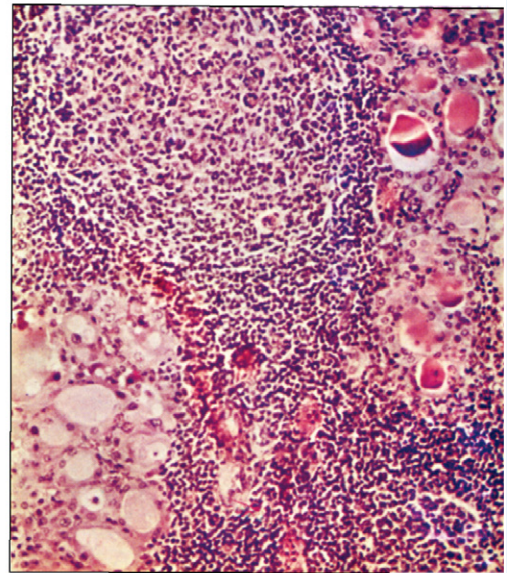
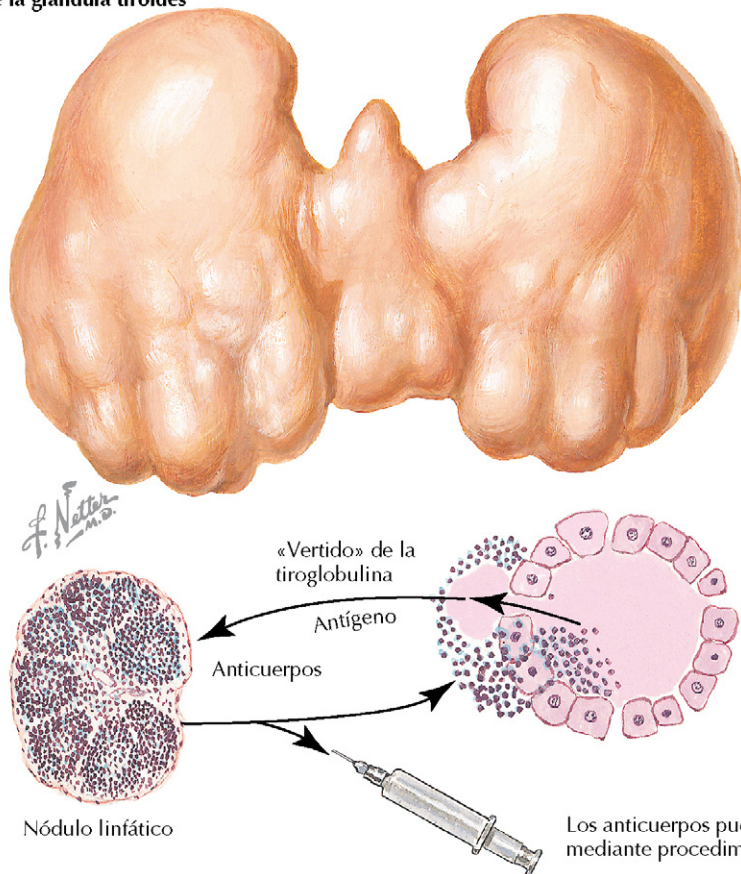


Figura 27-4 Acción de las hormonas tiroideas. La T_4 se convierte en T_3 activa en los tejidos diana mediante la acción de la 5'-desyodinasas. La T_3 se une a los receptores nucleares, iniciando la transcripción de diversas proteínas y enzimas. Los efectos generales de la hormona tiroidea son el aumento del índice metabólico y el consumo de O_2 . Se ilustran los efectos generales en los órganos diana.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Alteraciones de la función tiroidea: hipotiroidismo**

El **hipotiroidismo** o reducción de las TH puede ser consecuencia de la ausencia de yodo, así como de una enfermedad autoinmunitaria. Aunque existe un suplemento dietético de yodo en el hemisferio occidental, la deficiencia de yodo es un problema de salud en numerosos países. La **deficiencia de yodo** reduce gravemente la organificación de la TG y, en consecuencia, la síntesis de TH. La mayor parte de los casos de la enfermedad tiroidea en el hemisferio occidental se debe a la alteración del sistema inmunitario. La causa más frecuente de disminución de la TH es la producción de anticuerpos contra la tiroglobulina o la peroxidasa tiroidea (TPO) (**tiroiditis de Hashimoto**). Estos anticuerpos actúan en la glándula tiroides para inhibir la producción y secreción de TH y, finalmente, destruir la glándula.

- En los niños, el hipotiroidismo congénito sin tratar puede provocar **cretinismo**, asociado con detención del crecimiento, retraso mental, alteración de la función neuronal motora y estreñimiento.
- En los adultos, el hipotiroidismo ocasiona **mixedema**, que se asocia con aumento de grasa en las deposiciones, edema duro, intolerancia al frío, estreñimiento, hipotensión, fatiga y depresión, entre otros síntomas.
- Si el hipotiroidismo se debe a deficiencia de yodo o de células inmunitarias, la reducción de la TH circulante ejerce una retroalimentación sobre la glándula hipofisaria y el hipotálamo, originando unas *concentraciones elevadas de TSH circulante*. El hipotiroidismo se trata con tiroxina sintética.

Apariencia de la glándula tiroides

Microfotografía de la tiroiditis de Hashimoto. Mezcla de folículos hiperplásicos y atróficos con infiltración linfocítica

Tiroiditis de Hashimoto. La tiroiditis de Hashimoto es una forma frecuente de hipotiroidismo causada por anticuerpos autoinmunitarios dirigidos contra la tiroglobulina o la peroxidasa tiroidea. Esto origina una reducción de la síntesis de TH (con la TSH circulante elevada) y una posible destrucción de la glándula tiroides.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Alteraciones de la función tiroidea: hipertiroidismo

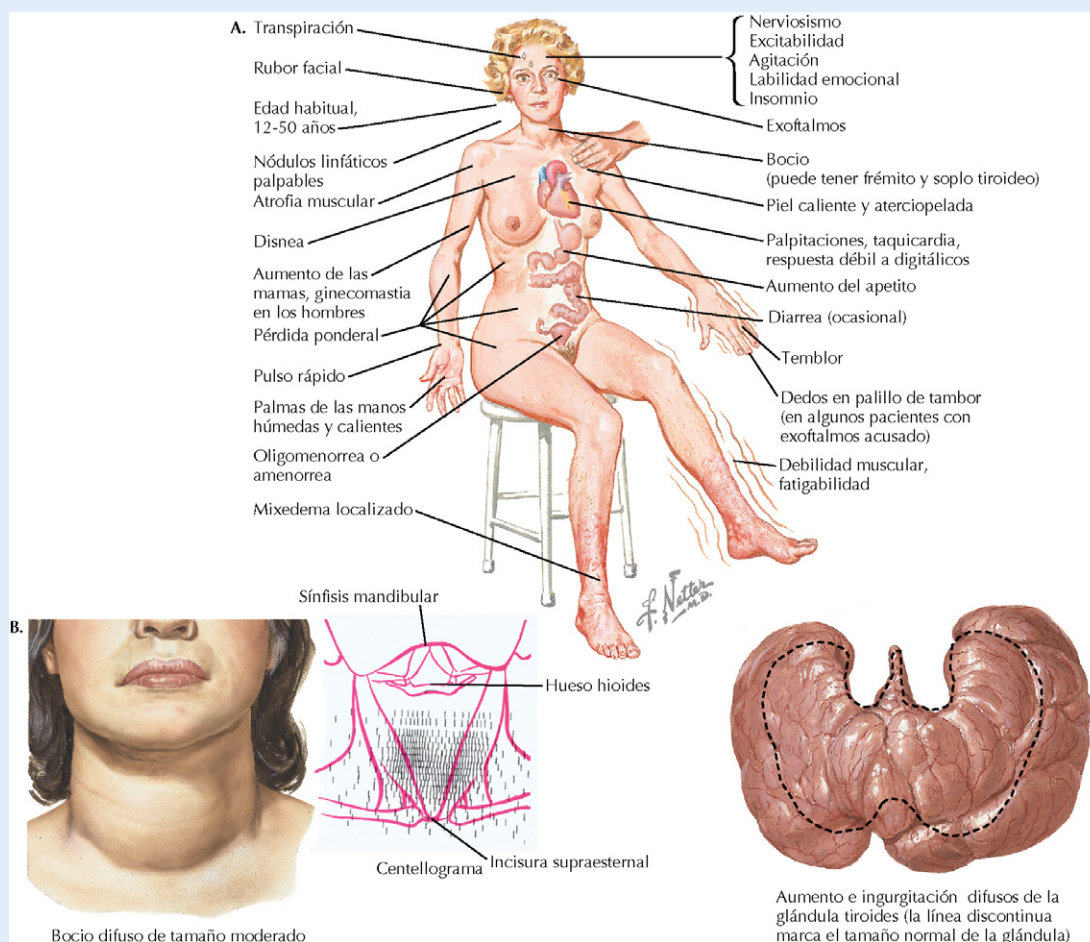
El **hipertiroidismo** o sobreproducción de TH se asocia con un elevado índice metabólico (30-60% por encima de lo normal), pérdida de peso, aumento del apetito, taquicardia, hiperreactividad intestinal y debilidad muscular. De nuevo, la causa más frecuente son las células inmunitarias que actúan sobre los tirocitos.

- Las **inmunoglobulinas estimulantes del tiroides** pueden unirse a los receptores de la TSH en la glándula tiroides y originar las mismas acciones biológicas que la TSH. Sin embargo, mientras que el aumento de TH circulante suprime la TSH hipofisaria, no existe una regulación por retroalimentación de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, por lo que la síntesis y liberación de TH continúa. La glándula se hipertrofia y aparece **bocio** debido al efecto trófico de la inmunoglobulina sobre los tirocitos. Estas inmunoglobulinas son la causa del **hipertiroidismo** en la **enfermedad de Graves**, que se caracteriza por la elevación de TH circulantes pero con TSH *reducida*. El exoftalmos (ojos saltones) es un síntoma de la enfermedad de Graves, causado por la acumulación de glucoproteínas y agua detrás de los ojos.
- A diferencia de la enfermedad de Graves, el **hipertiroidismo** resultante de un **tumor hipofisario secretor de TSH** se caracteriza por *concentraciones elevadas de TH y TSH*. Aunque es infrecuente,

pueden tener lugar **tormentas tiroideas** por aumento de las concentraciones de TH hasta valores tóxicos, creando una sensación aguda de malestar en el paciente. Estos síntomas pueden incluir taquicardia, insomnio, notables cambios de humor e hiperkinesia. Si no se trata, puede progresar rápidamente (en días) hacia la insuficiencia cardíaca congestiva, colapso circulatorio y muerte. El tratamiento del hipertiroidismo se realiza mediante propiltiouracilo (PTU), radiación o tiroidectomía y, posteriormente, terapia sustitutiva de tiroxina.

Numerosos individuos con enfermedad tiroidea autoinmunitaria presentan anticuerpos tanto contra el receptor de la TSH como contra la peroxidasa tiroidea y presentan una mezcla de la enfermedad de Graves y de la tiroiditis de Hashimoto. Inicialmente, el paciente será hipertiroides y, posteriormente, hipotiroideo. Aproximadamente el 70% de las personas con enfermedad de Graves presenta también la de Hashimoto.

El **bocio** (aumento de la glándula tiroides) puede presentarse tanto en condiciones de hipertiroidismo como de hipotiroidismo. Por ejemplo, tanto en la deficiencia de yodo como en el tumor secretor de TSH, en los que las elevadas concentraciones de TSH estimulan el crecimiento del tiroides. Esto se debe a que en ambos casos, el aumento de TSH estimula el crecimiento de los tirocitos. En cualquier caso, el bocio tarda años en desarrollarse.



Síntomas clínicos de hipertiroidismo A, El hipertiroidismo, tal como se observa en la enfermedad de Graves, afecta a la mayoría de sistemas fisiológicos y puede aumentar el índice metabólico un 30-60% por encima de lo normal. La elevación de la hormona tiroidea provoca una amplia variación de síntomas, como se muestra en la ilustración superior. B, Bocio. El aumento de la glándula tiroides (bocio) puede estar causado tanto por el hipertiroidismo como por el hipotiroidismo; también puede proceder de la estimulación de la TSH o estar mediado por inmunoglobulinas del crecimiento hiperplásico de los tirocitos.

CAPÍTULO 28

Hormonas suprarrenales

El par de **glándulas adrenales** se conocen también como **glándulas suprarrenales**, debido a su localización por encima de los riñones en el espacio retroperitoneal (fig. 28-1). Las dos glándulas suprarrenales (derecha e izquierda) se componen de una capa medular interna y una capa cortical externa, que producen catecolaminas y hormonas esteroides, respectivamente. La médula suprarrenal y la corteza suprarrenal derivan de tejidos embriológicamente distintos (cresta neural ectodérmica y endodermo, respectivamente) y pueden considerarse, desde el punto de vista funcional, como órganos diferentes. Sin embargo, en conjunto, las glándulas suprarrenales se describen en función de su papel en la respuesta al estrés, durante la cual se liberan tanto las catecolaminas medulares como los esteroides corticales; esta descripción es una visión reducida de las suprarrenales, puesto que en realidad participan en un amplio abanico de procesos fisiológicos.

ESTRUCTURA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La **corteza suprarrenal** humana se compone de tres capas histológicamente diferentes (fig. 28-2):

- La más externa es la **zona glomerulosa**, que sintetiza hormonas mineralocorticoides, principalmente la **aldosterona**.
- La capa media es la **zona fasciculada**, que produce la hormona glucocorticoide **cortisol**.
- La capa más interna es la **zona reticular**, que produce hormonas sexuales masculinas (andrógenos), principalmente **deshidroepiandrosterona (DHEA)** y **androstenediona**.

La **médula suprarrenal** se encuentra por debajo de la corteza, en el centro de la glándula; contiene **células cromafines** que funcionan como células posganglionares del sistema nervioso simpático, secretando principalmente adrenalina y, en menores cantidades, noradrenalina, al torrente sanguíneo.

SÍNTESIS Y REGULACIÓN DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Las vías para la biosíntesis de los esteroides suprarrenales se describen en la figura 26-3. El colesterol, producido tanto *de novo* en la corteza suprarrenal como transportado a la corteza en forma de colesterol LDL, es el precursor de estos productos. Aunque en la figura 28-3 se ilustra como una vía única y compleja, en cada una de las capas de la corteza suprarrenal sólo existen porciones de la misma. Por ejemplo, las células de la

zona glomerulosa contienen las enzimas implicadas en la síntesis de la aldosterona y las células de la zona fasciculada presentan las enzimas necesarias para producir cortisol.

El eje hipotálamo-glándula hipofisaria (eje HPA) (v. fig. 28-3) está influido por diversos estados fisiológicos, entre ellos el estrés y la ansiedad (los cuales activan el eje) y los ciclos de sueño/vigilia. La **hormona liberadora de corticotropina (CRH)**, un péptido compuesto por 41 aminoácidos, que produce el hipotálamo y se segrega a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria, estimula las células corticotropas de la hipófisis anterior para liberar y sintetizar la **hormona adrenocorticotropa (ACTH)**. La ACTH estimula la **conversión de colesterol a pregnenolona** en la corteza suprarrenal. Esta estimulación ocasiona:

- Aumento de la síntesis de cortisol por la zona fasciculada.
- Mayor producción de andrógenos por parte de la zona reticular (aunque la producción androgénica probablemente también está afectada por otros factores).
- Efectos *permissivos* sobre la producción de aldosterona por la zona glomerulosa. La ACTH es necesaria, pero no es por sí misma un estímulo suficiente para la síntesis de aldosterona, que se encuentra bajo el control principal por parte de otros factores.



La hormona ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos que se sintetiza, en primer lugar, como una prohormona de 241 aminoácidos denominada **proopiomelanocortina (POMC)**. Aunque la ACTH es el producto principal y el más relevante, desde el punto de vista fisiológico de la POMC, en las zonas corticotropas de la hipófisis anterior, la POMC se produce en otros lugares diversos, incluido el hipotálamo y el tallo cerebral. Los múltiples productos de la POMC incluyen la ACTH, la **lipotropina β** , la **hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH)**, la **hormona estimulante de los melanocitos β (β -MSH)** y el opiáceo endógeno **endorfina β** , entre otros. La importancia de la producción endógena de algunos de los productos en humanos se encuentra limitada o no está bien definida en ciertos casos. Por ejemplo, la α -MSH es producida por la parte intermedia de la hipófisis (v. fig. 26-3) y promueve la pigmentación de la piel. Sin embargo, aunque la parte intermedia produce α -MSH en el feto, esta porción intermedia es inexistente o escasa en los adultos. Es interesante que, cuando la ACTH se produce en exceso (p. ej., por un tumor secretante de ACTH), puede presentarse un aumento de la pigmentación cutánea debido a que la α -MSH se compone de los 13 primeros aminoácidos de la ACTH.

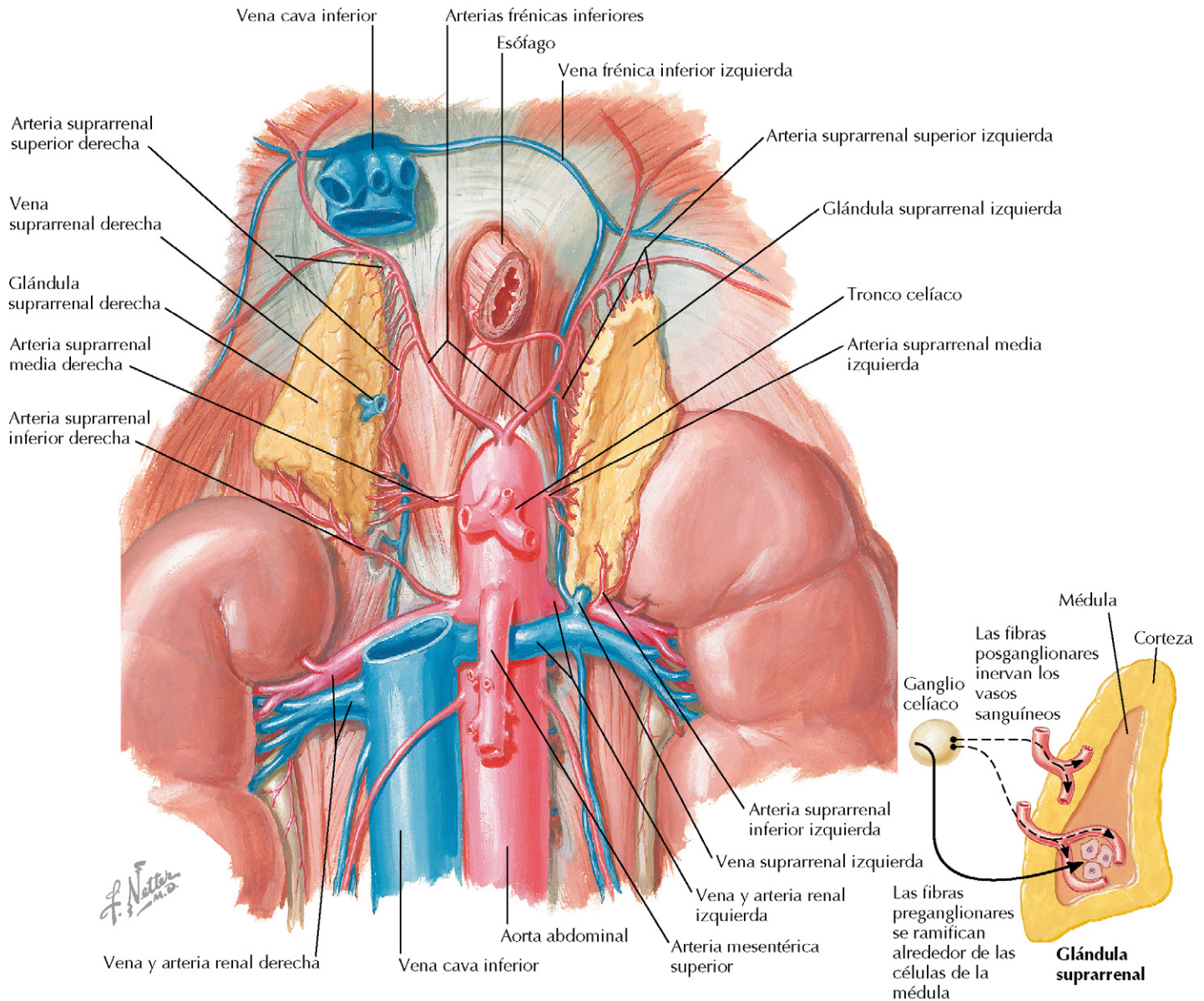


Figura 28-1 Estructura de la glándula suprarenal. Las dos glándulas suprarenales se encuentran localizadas por encima de los riñones y por debajo del diafragma en el espacio retroperitoneal. La corteza externa de la glándula suprarenal produce hormonas esteroideas, mientras que la médula interna sintetiza y libera catecolaminas.

El efecto suprarenal predominante de la activación del eje HPA es la liberación de cortisol. La ACTH se secreta de forma pulsátil como respuesta a las variaciones en la liberación de la CRH, con una secreción máxima por la mañana temprano, en las horas previas a despertar del sueño, y una secreción menor justo antes del sueño. El estrés (p. ej., hipoglucemia, ejercicio intenso, dolor grave, cirugía, trauma e infección) es un estímulo importante para la activación del eje HPA y, por tanto, de la liberación de cortisol.

La regulación por retroalimentación negativa en el eje HPA implica una retroalimentación de ciclo largo del cortisol sobre la glándula hipófisis y el hipotálamo y de ciclo corto sobre la liberación de la CRH hipotalámica (v. fig. 28-3).

ACCIONES DEL CORTISOL

El **cortisol**, secretado como respuesta a la activación del HPA, muestra un amplio abanico de efectos fisiológicos (fig. 28-4). Como otras hormonas esteroideas, se une a receptores citoplasmáticos específicos en las células diana. El complejo hormona-receptor se traslada al núcleo donde regula la transcripción de genes específicos. El término **glucocorticoide** surge del hecho de que el cortisol aumenta las concentraciones sanguíneas de glucosa; algunos de los otros productos de las vías de síntesis de esteroides, especialmente la **corticosterona**, presentan también actividad glucocorticoide. Muchos de los efectos del cortisol son **permisivos**, lo que significa que la hormona no provoca, directamente, un efecto particular, pero sí que es

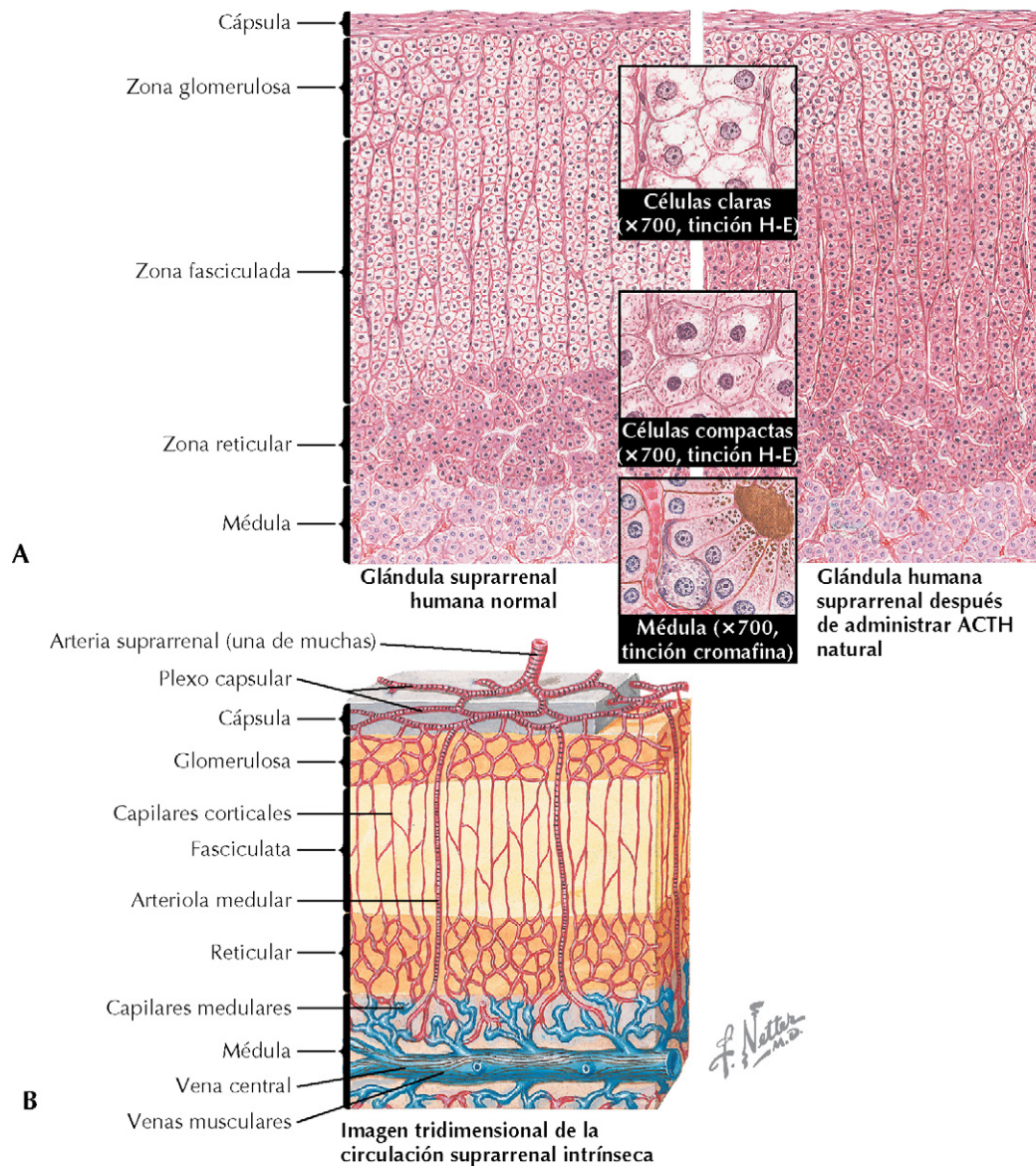


Figura 28-2 Histología de la glándula suprarrenal. Las intensamente vascularizadas glándulas suprarrenales se componen de una corteza externa y una médula interna. La corteza sintetiza las hormonas esteroideas aldosterona, cortisol y andrógenos en las zonas glomerulosa, fasciculada y reticular, respectivamente. La administración de ACTH provoca un aumento del tamaño celular y de la actividad biosintética de esteroides principalmente en la zona fasciculada aunque también en la zona reticular (A). Las células cromafines medulares sintetizan y liberan catecolaminas (principalmente adrenalina) al torrente sanguíneo en respuesta a la activación del sistema nervioso simpático. El aporte sanguíneo a la glándula suprarrenal lo proporcionan las arterias suprarrenales (B). ACTH: hormona adrenocorticotropa.

necesaria, para que se produzca ese efecto como respuesta a otro estímulo. Por ejemplo, el cortisol estimula la *síntesis* de las enzimas implicadas en la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de aminoácidos gluconeogénicos específicos o a partir del lactato, piruvato o glicerol). En general, los efectos de los glucocorticoides pueden clasificarse en **metabólicos, antiinflamatorios e inmunosupresores** (v. fig. 28-4).

Efectos metabólicos de los glucocorticoides

Los principales efectos metabólicos del cortisol a concentraciones **normales** son:

- **Estimulación de la gluconeogénesis.** Como se ha comentado, ésta es una acción permisiva del cortisol, que induce la síntesis de enzimas implicadas en la gluconeogénesis hepática.
- **Catabolismo proteico** para proporcionar un sustrato (aminoácidos) para la gluconeogénesis.
- **Lipólisis** en el tejido adiposo.
- **Inhibición de la captación de glucosa estimulada por la insulina** por el músculo y por el tejido adiposo. Debido a esta acción, así como a la estimulación de la gluconeogénesis, se considera al cortisol como una hormona **diabetógena**.

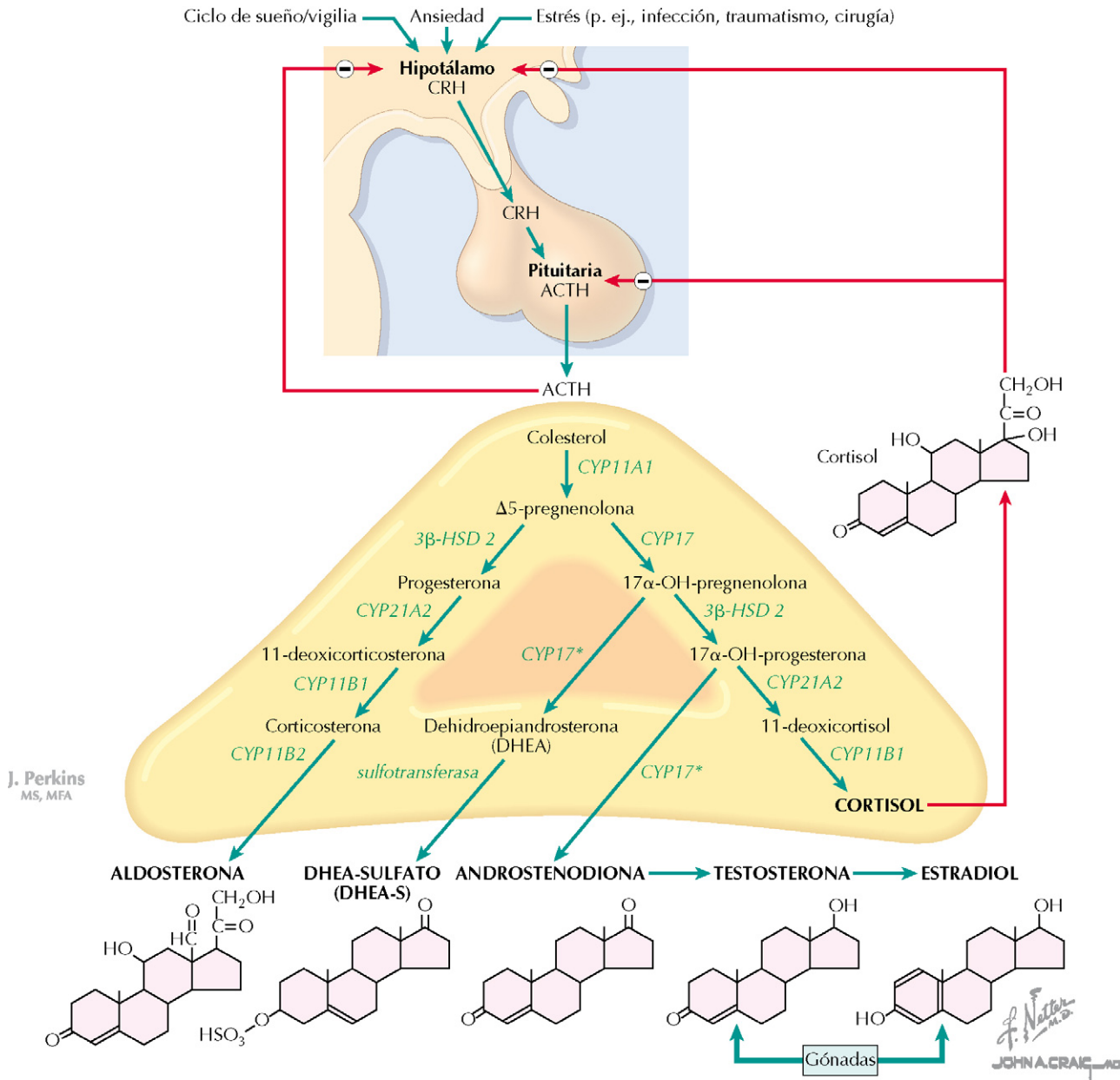


Figura 28-3 Hormonas de la zona cortical suprarrenal. Los mineralocorticoides (aldosterona), los glucocorticoides (cortisol) y los andrógenos (dehidroepiandrosterona y androstenediona) suprarrenales se sintetizan a partir del colesterol a través de las vías biosintéticas que se muestran. La ACTH estimula la conversión del colesterol en $\Delta 5$ -pregnenolona por la enzima CYP11A1; la conversión de la $\Delta 5$ -pregnenolona en diversos productos depende de enzimas adicionales de las distintas zonas de la corteza suprarrenal. La glándula suprarrenal sintetiza también pequeñas cantidades de otros esteroides (p. ej., testosterona y estradiol). La retroalimentación negativa sobre la ACTH y la hormona hipotalámica liberadora CRH se debe al cortisol. ACTH: hormona adrenocorticotropa; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

Como resultado de estos efectos diversos, las concentraciones normales de glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis y, en el estado de nutrición adecuado, almacenan la glucosa en el hígado en forma de glucógeno. Estas acciones llegan a convertirse en extremadamente importantes para mantener las concentraciones de glucosa sanguínea durante los períodos de ayuno.

Como en el caso de numerosas hormonas, las consecuencias del exceso de glucocorticoides son predecibles, en parte, pero

no completamente, por sus acciones normales. Los efectos metabólicos del exceso de glucocorticoides incluyen:

- **Atrofia muscular y adelgazamiento de la piel**, debido al catabolismo de las proteínas y a la inhibición de la síntesis proteica. En cantidades **excesivas**, el cortisol es una **hormona catabólica**.
- **Resorción ósea**, debido al desequilibrio entre la actividad osteoclástica y osteoblástica.

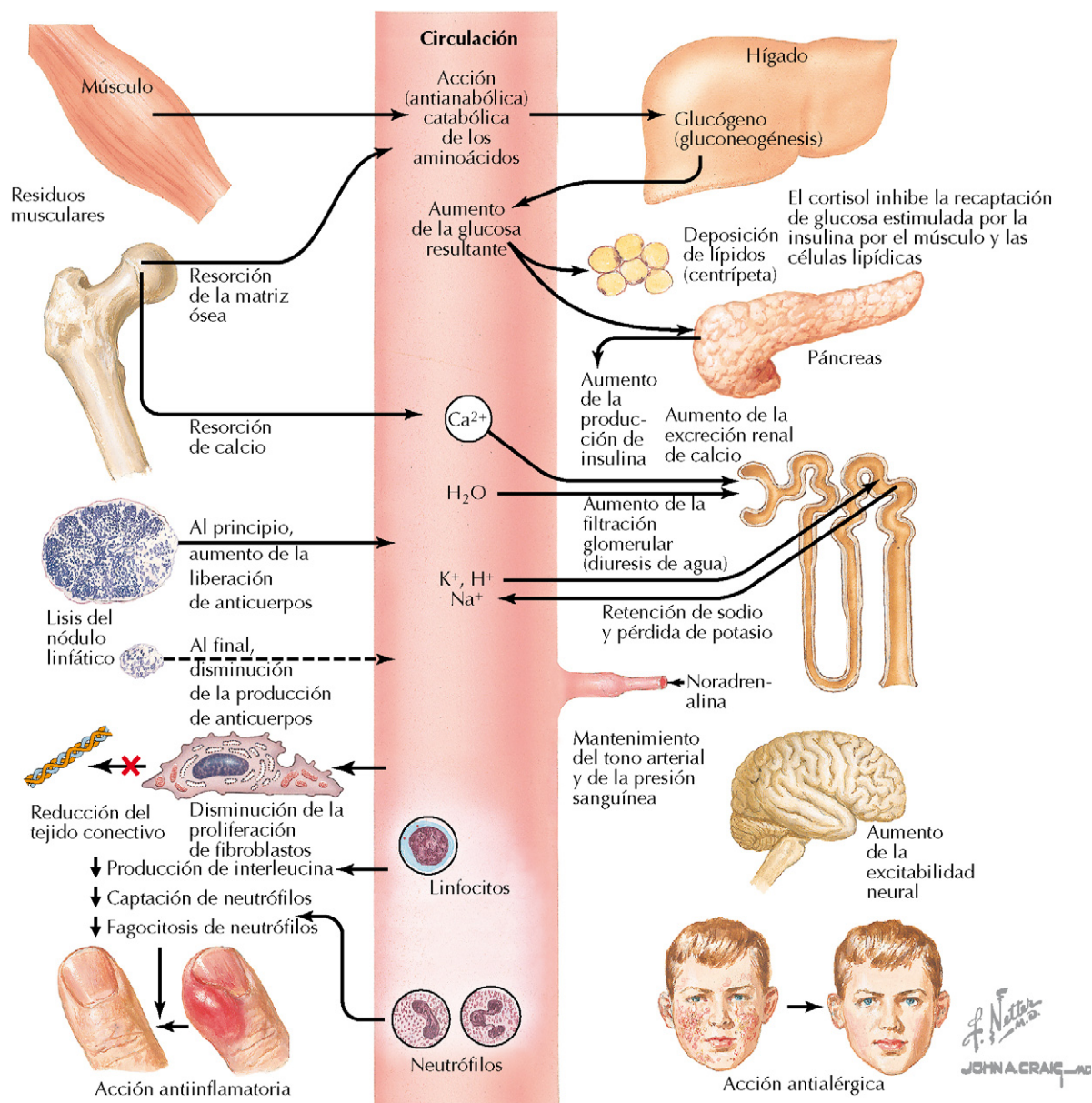


Figura 28-4 Acciones del cortisol. El cortisol presenta un amplio abanico de acciones, incluida atrofia muscular, gluconeogénesis, hiperglucemia, efectos antiinflamatorios y antiinmunitarios y resistencia insulínica. A concentraciones elevadas presenta también efectos similares a los mineralocorticoides sobre el riñón.

- Acumulación de grasa de forma centrípeta (truncal) y, por este motivo, presencia de **obesidad centrípeta**.
- Retención renal de sodio y pérdida de potasio. El cortisol se une a los receptores de los mineralocorticoides, además de con los receptores glucocorticoides. Normalmente se convierte en cortisona en el riñón, limitando sus efectos sobre los túbulos renales, aunque en situaciones de exceso de cortisol se observa actividad mineralocorticoide.

Otros efectos de los glucocorticoides

Otras acciones importantes de los glucocorticoides son los **efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y vasculares**. Estos efectos incluyen:

- Inhibición de la producción de **metabolitos del ácido araquidónico** (p. ej., prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos) y del **factor activador de plaquetas**.
- Reducción de los linfocitos T y su producción de **interleucinas, interferón** y factor de necrosis tumoral.
- Disminución de la producción de fibroblastos y su acumulación de tejido conectivo.
- Aumento inicial de la **producción de anticuerpos**, aunque finalmente esta producción puede disminuir.
- Aumento de la respuesta del músculo liso vascular a la noradrenalina. El cortisol es importante para mantener las respuestas vasculares normales frente al estímulo adrenérgico y, por este motivo, a la regulación de la presión arterial.

ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

La ACTH estimula la zona reticular de la corteza suprarrenal para sintetizar y liberar andrógenos, aunque probablemente se encuentran implicados factores adicionales. Los andrógenos suprarrenales deshidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, muestran notables efectos en las mujeres, debido a que la glándula suprarrenal suele ser la única fuente significativa de andrógenos en las mujeres. Los efectos de los andrógenos suprarrenales en las mujeres incluyen el desarrollo del vello púbico, la hipertrofia de las glándulas sebáceas (acné), estimulación de la libido y, posiblemente, inhibición de la

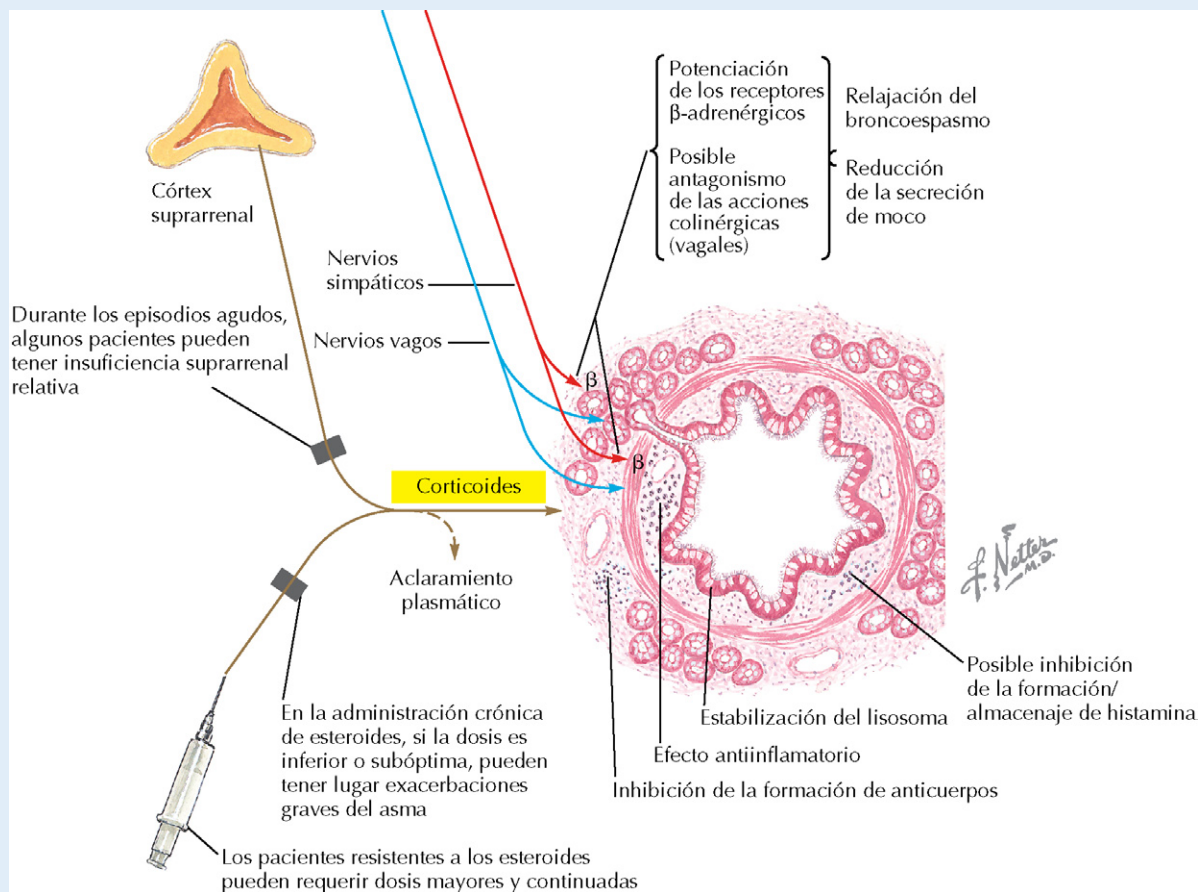
osteoporosis. Estas hormonas presentan un papel menor en el hombre, en el cual la testosterona producida en los testículos es el andrógeno principal. Sin embargo, en los dos sexos la producción de andrógenos suprarrenales aumenta en la etapa media de la infancia y, por este motivo, las hormonas pueden contribuir en cambios puberales precoces tanto en chicos como en chicas (cap. 31). La **adrenarquia** es la maduración de la corteza suprarrenal, que se presenta entre los 6 y los 10 años de edad y provoca la diferenciación de las tres zonas de la corteza y posteriormente la producción de andrógenos suprarrenales. Las concentraciones de andrógenos suprarrenales alcanzan un valor máximo aproximadamente a los 20 años de edad y disminuyen durante la etapa adulta.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Glucocorticoides como fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores

A partir de sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, el cortisol y diversos glucocorticoides sintéticos (p. ej., la dexametasona) se utilizan como terapia para suprimir inflamaciones graves y reacciones alérgicas, respuestas autoinmunitarias y el rechazo a los trasplantes. Sin embargo, el tratamiento sistémico

con esteroides debe evitarse cuando sea posible, debido a un amplio abanico de posibles efectos secundarios graves que incluyen inmunosupresión, atrofia muscular, osteoporosis, hiperglucemia, excitabilidad nerviosa, efectos psiquiátricos asociados y, finalmente, insuficiencia suprarrenal (debido a la retroalimentación negativa del eje HPA). Cuando se utiliza de forma sistémica un antiinflamatorio esteroideo, se anima al paciente a que deje gradualmente el fármaco para evitar una retirada súbita antes de que se pueda reanudar la producción endógena de cortisol.



Acciones de los corticoides en el asma bronquial. Los efectos antiinflamatorios son la base para la utilización de los corticoides por vía inhalatoria como medicación preventiva en los pacientes que sufren ataques de asma graves o frecuentes.

CORRELACIÓN CLÍNICA

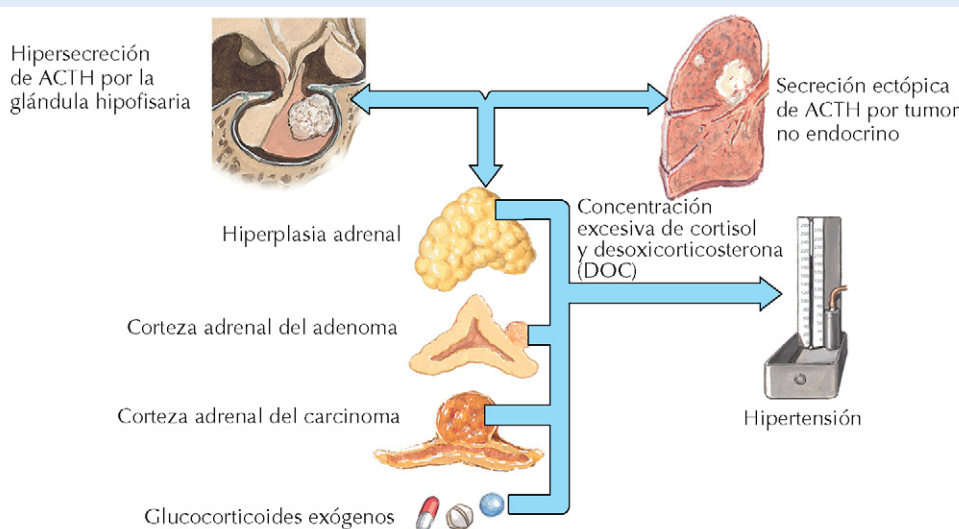
Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing es un trastorno endocrino provocado por concentraciones de cortisol en sangre elevadas. Su etiología puede deberse a un tumor secretante de ACTH hipofisario o ectópico, hiperplasia o tumor de la glándula suprarrenal o utilización de fármacos glucocorticoides. Los síntomas y signos del síndrome de Cushing, que podrían predecirse basándose en los efectos de los esteroides suprarrenales, incluyen:

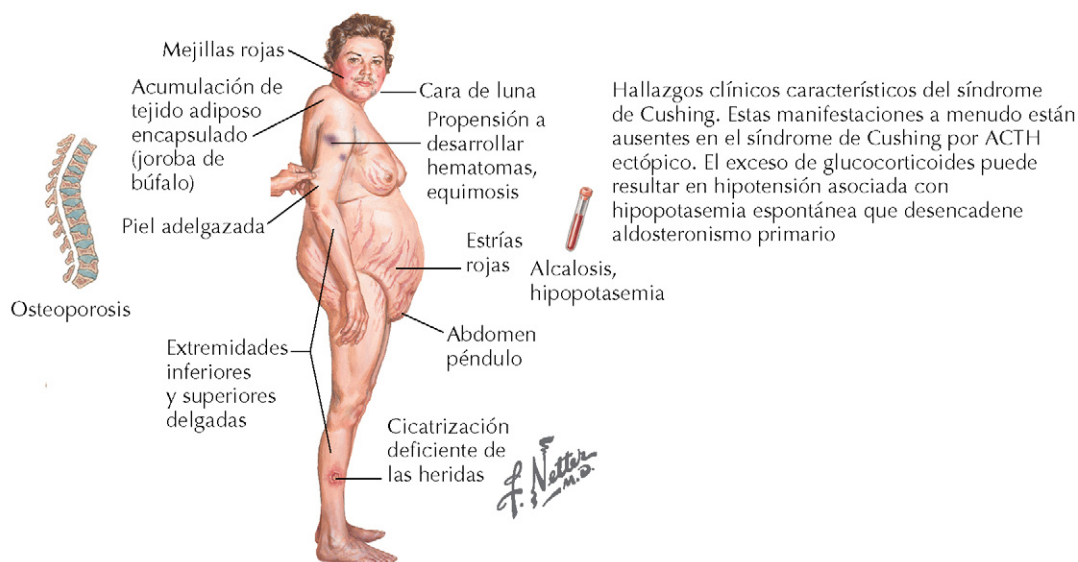
- Obesidad centrípeta, acompañada de atrofia muscular en las extremidades.
- «Cara de luna» (cara redondeada).
- Adelgazamiento y equimosis en la piel.
- Hiperpigmentación cutánea (si está elevada la ACTH; v. antes).
- Hipertensión.

- Hiperglucemia y resistencia insulínica.
- Osteoporosis.

La prueba de supresión con dexametasona puede ser útil en el diagnóstico de la causa del hipercortisolismo. Aunque la secreción de ACTH por la hipófisis (y de este modo, la producción de cortisol suprarrenal por la glándula suprarrenal) se encuentra suprimida normalmente por la administración de dexametasona (un fármaco glucocorticoide), los tumores hipofisarios secretores de ACTH muestran una reducida sensibilidad a esta inhibición. Cuando el hipercortisolismo es el resultado de un tumor suprarrenal, la producción de cortisol no se ve afectada por la administración exógena de un glucocorticoide (dexametasona). Una vez que se ha identificado la causa del exceso de glucocorticoides y se ha solucionado apropiadamente (con frecuencia mediante cirugía), habitualmente es necesario el tratamiento sustitutivo con corticoides.



Cuadro clínico



Causas del síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing puede aparecer por diversas causas, provocando en todas ellas una concentración plasmática de glucocorticoides. ACTH: hormona adrenocorticotropa.

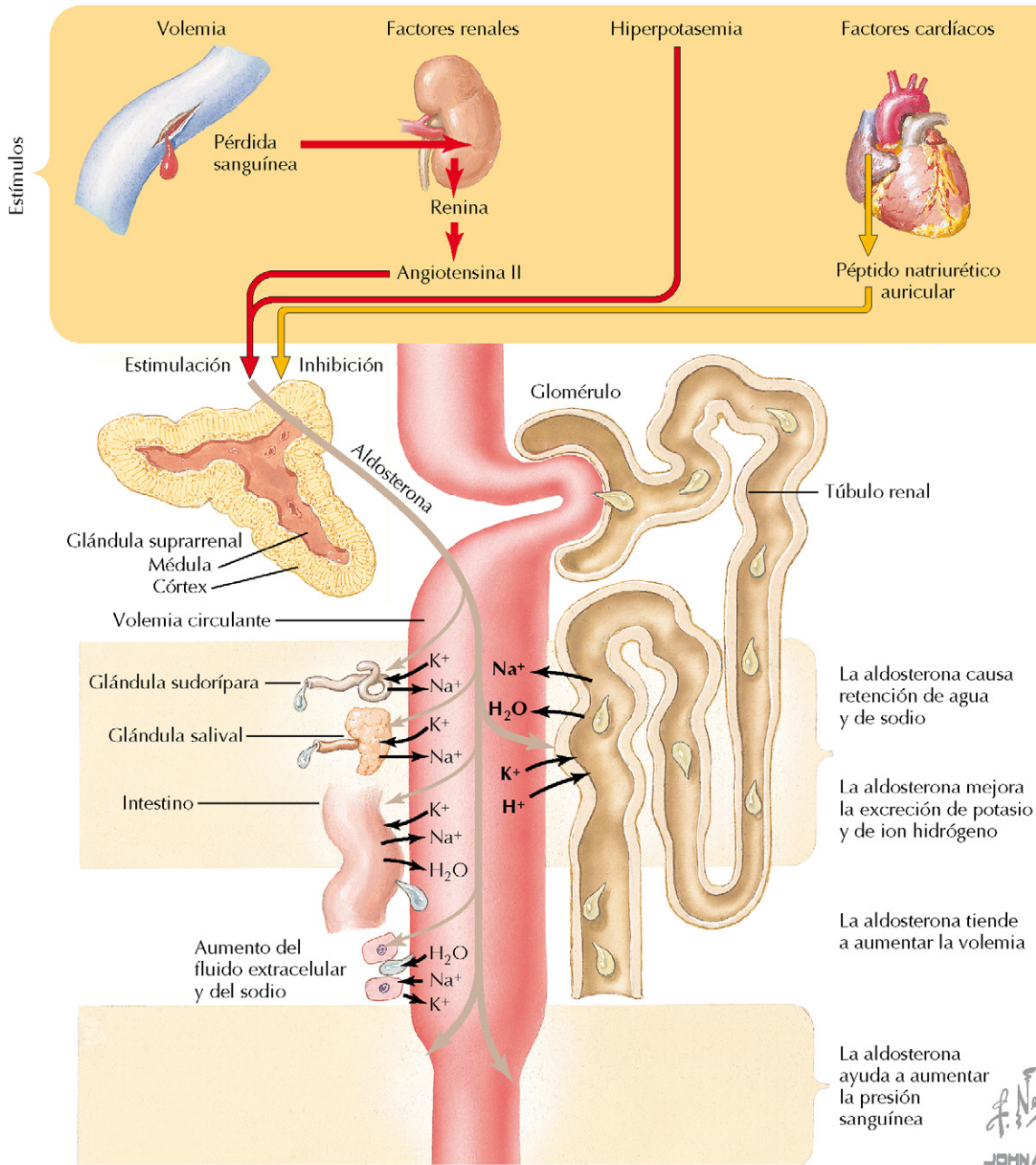


Figura 28-5 Acciones de la aldosterona. La hormona esteroidea aldosterona presenta importantes funciones, como regular el volumen de líquido extracelular y las concentraciones de K^+ . La síntesis y liberación de aldosterona se encuentra estimulada por la angiotensina II y la hiperpotasemia y se inhibe por la acción del péptido natriurético auricular. Su acción provoca retención de agua y Na^+ y excreción de K^+ y H^+ por parte del riñón; tiene efectos similares sobre el intestino, las glándulas sudoríparas y las glándulas salivales.

REGULACIÓN Y ACCIONES DE LA ALDOSTERONA

El mineralocorticoide aldosterona regula el **volumen de líquido extracelular** y la **homeostasis del K^+** (fig. 28-5). Sus acciones se consiguen principalmente por los efectos que realiza sobre los túbulos colectores y los túbulos distales del riñón, donde estimula:

- La **reabsorción de Na^+** y, como resultado, la retención de agua y el aumento del **volumen del líquido**

extracelular, lo que en exceso provoca hipertensión arterial.

- **Excreción de K^+** : el exceso de aldosterona provocará hipopotasemia.
- **Excreción de H^+** : en exceso, la aldosterona provoca alcalosis metabólica.

Además de los túbulos renales, la aldosterona afecta también al balance de Na^+ y K^+ de los intestinos, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas.

Los estímulos principales para la secreción de aldosterona por las células de la zona glomerulosa suprarrenal son (v. fig. 28-5):

- **Hiperpotasemia** (elevación plasmática de K^+), que actúa directamente sobre la glándula suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona; la aldosterona reduce el K^+ plasmático a través de sus acciones sobre el riñón.
- **Angiotensina II**, que estimula la secreción de aldosterona. La reducción del volumen sanguíneo provoca la liberación de renina por parte del riñón, lo que fragmenta la proteína plasmática angiotensinógeno a angiotensina I, que es dividida posteriormente por la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) para formar angiotensina II (v. sección 5, «Fisiología renal»). Al promover la retención de Na^+ y agua, la aldosterona aumenta el volumen sanguíneo.
- **Péptido natriurético auricular (PNA)**, que inhibe la secreción de aldosterona. El PNA es liberado por los miocitos cardíacos cuando el volumen sanguíneo está elevado, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca congestiva. La inhibición de la secreción de la aldosterona provoca la reducción del volumen sanguíneo.

A pesar de que se necesita la ACTH para la síntesis de aldosterona, los factores citados antes desempeñan un cometido regulador más importante en su síntesis y liberación. La liberación de aldosterona, como la liberación de cortisol y de andrógenos suprarrenales, es mayor en las primeras horas de la mañana. La fisiología de la aldosterona se explica con mayor detalle en la sección 5, «Fisiología renal».

MÉDULA SUPRARRENAL

Además de en este capítulo los efectos fisiológicos de las catecolaminas suprarrenales se explican a lo largo de diversos capítulos de este libro, en relación con la fisiología de varios sistemas diana y en el contexto específico del sistema nervioso autónomo como conjunto en el capítulo 7.

La médula suprarrenal es la parte central de la glándula suprarrenal y es funcionalmente distinta de la corteza, actuando como un efector posganglionar del sistema nervioso simpático. Sus **células cromafines** sintetizan y liberan catecolaminas al torrente circulatorio como respuesta a la activación del sistema nervioso simpático. Mientras que los nervios posganglionares simpáticos liberan principalmente **noradrenalina**, el 70-80% de la liberación de catecolaminas procedente de las células cromafines es **adrenalina**. Como en el caso de las neuronas posganglionares, también se sintetizan y liberan una cifra de cotransmisores simpáticos, incluido el **neuropéptido Y**. La liberación de las catecolaminas suprarrenales provoca un espectro de acciones fisiológicas a lo largo del cuerpo, con algunos efectos algo diferentes de los efectos de la noradrenalina liberada a partir de los nervios simpáticos. Esto se debe a las diferencias que presentan en cuanto a la afinidad de unión de la adrenalina y la noradrenalina a los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos (fig. 28-6).

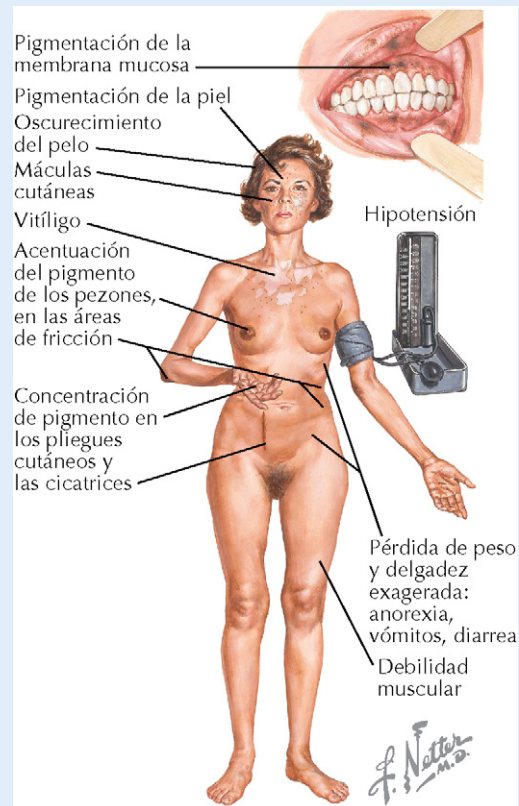
CORRELACIÓN CLÍNICA

Enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison es un trastorno endocrino poco frecuente caracterizado por la síntesis deficiente de esteroides por parte de la glándula suprarrenal. Las causas son diversas e incluyen la destrucción autoinmunitaria o tuberculosa de la glándula y los trastornos genéticos infrecuentes. Como en el caso del síndrome de Cushing, los efectos de la deficiencia de los esteroides suprarrenales podrían predecirse basándose en las acciones normales de las hormonas. Los síntomas y signos de la insuficiencia suprarrenal incluyen:

- Escasa tolerancia al estrés.
- Hipoglucemia.
- Fatiga y pérdida de peso.
- Hiperpigmentación de la piel (debido a la elevación de la ACTH; v. antes).
- Hipotensión arterial.
- Avides por la sal.

Una crisis addisoniana provocada por una deficiencia grave de hormonas suprarrenales es una urgencia médica que a menudo indica el inicio de la enfermedad. Entre los síntomas y signos se encuentran los vómitos y la diarrea, hipotensión arterial, desvanecimiento, pérdida de consciencia, convulsiones e hipoglucemia. Los pacientes con enfermedad de Addison requieren tratamiento sustitutivo prolongado con glucocorticoides y, en ocasiones, también tratamiento con mineralocorticoides.



Insuficiencia crónica primaria corticosuprarrenal (enfermedad de Addison). En la insuficiencia cortical suprarrenal primaria, la producción de esteroides de la corteza suprarrenal se reduce, debido a la atrofia suprarrenal, destrucción tuberculosa de la suprarrenal o por otras causas y el nivel de ACTH se encuentra elevado (debido a la ausencia de retroalimentación negativa). Los síntomas reflejan la deficiencia de corticoides, aunque muestran también el exceso de ACTH, que provoca pigmentación debido a su homología de secuencia con la hormona estimulante de melanocitos α (MSH). ACTH: hormona adrenocorticotropa.

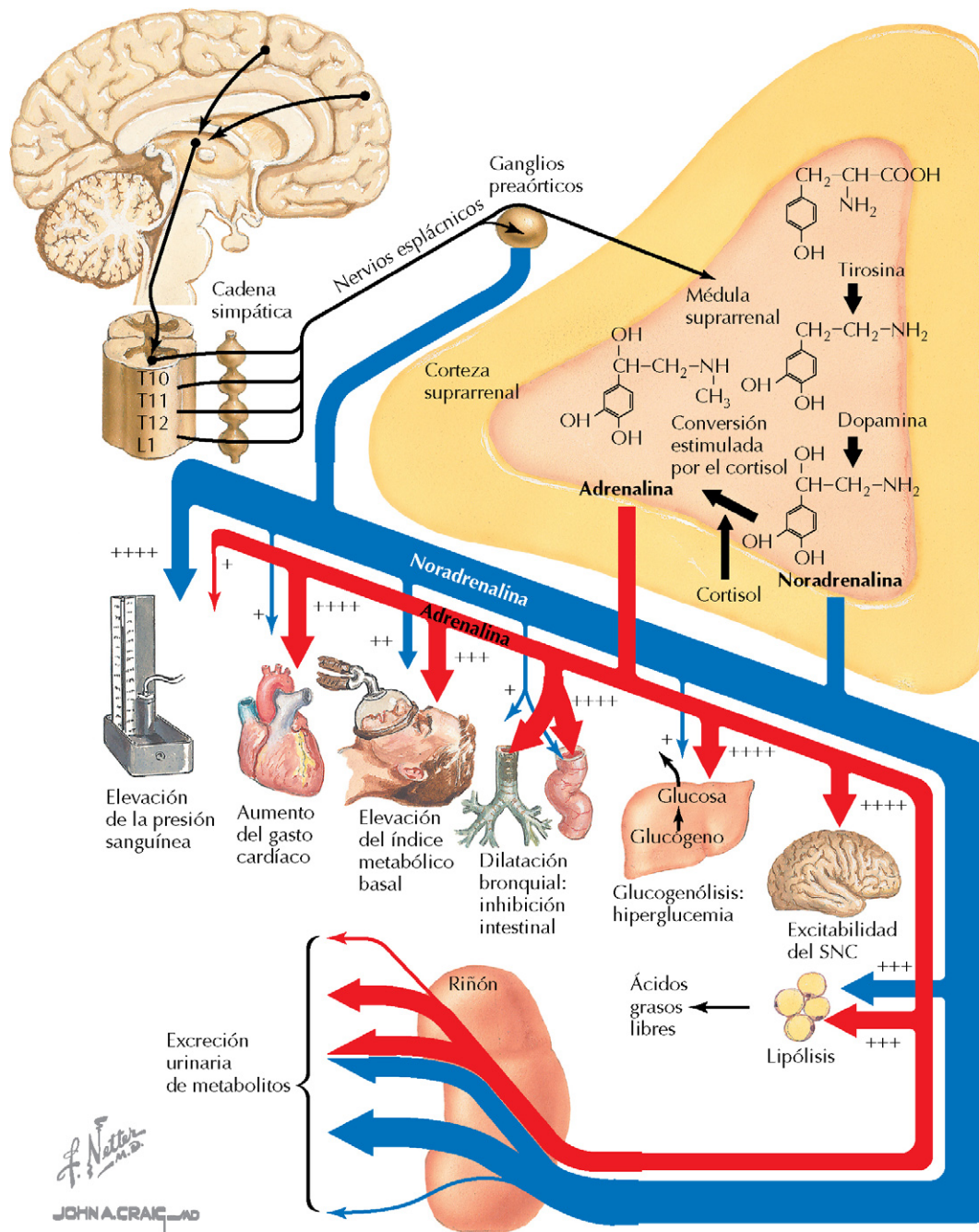


Figura 28-6 Función de la médula suprarrenal. La médula suprarrenal libera adrenalina (80%) y noradrenalina (20%) al torrente sanguíneo por activación del sistema nervioso simpático. Los efectos de la adrenalina y la noradrenalina, incluida su importancia relativa, se ilustran en los lugares de actuación.

CAPÍTULO 29

El páncreas endocrino

El páncreas tiene un papel clave tanto en la función gastrointestinal como en la modulación de las concentraciones sanguíneas de glucosa. Debido a que los productos del páncreas exocrino (enzimas y tampones) permiten la digestión y absorción de los carbohidratos en la sangre, y las hormonas del páncreas endocrino (insulina, glucagón y somatostatina) regulan las concentraciones de glucosa en sangre. El páncreas puede verse como una unidad de procesamiento total para la entrada de glucosa en el cuerpo y en las células.

ESTRUCTURA DEL PÁNCREAS

Como se ha visto en la sección 6, el páncreas exocrino realiza funciones digestivas y de tamponamiento esenciales. El páncreas exocrino lo forman alrededor del 99% de las células funcionales, y el resto realizan la función endocrina (fig. 29-1). La porción endocrina primaria está compuesta por las células de los islotes de Langerhans, los cuales están formados por tres tipos de células:

- Células α : producen **glucagón**, el cual moviliza los depósitos de glucosa *hacia la sangre*.
- Células β : producen **insulina**, la cual estimula el transporte de glucosa *hacia las células*.
- Células δ : producen **somatostatina**, la cual inhibe tanto la secreción de insulina como de glucagón.

En los islotes, las células están organizadas con las células α alrededor de las células β . Hay muchas más células β productoras de insulina que células α y δ . Existe un cuarto tipo de célula en los islotes (célula F), que produce el polipéptido pancreático, el cual inhibe las funciones exocrinas (tampones y enzimas).

Existen también importantes interacciones paracrinas (célula a célula) dentro de los islotes. Debido a que la sangre forma una red capilar en los islotes, la insulina (de las células β) se transporta a las células α , que producen glucagón produciendo una acción paracrina. La insulina puede inhibir su propia secreción, así como la secreción de glucagón, mientras que la somatostatina inhibe tanto la insulina como el glucagón. Esto permite la modulación paracrina de la respuesta pancreática a las concentraciones de glucosa en sangre.



Debido a que tanto la insulina como los **fragmentos de péptido C** son secretados cuando los contenidos de los gránulos que contienen insulina son liberados, la cantidad de péptido C en la sangre es un reflejo de la producción de insulina. Clínicamente, el péptido C se utiliza para determinar la secreción endógena de insulina en pacientes diabéticos que están recibiendo inyecciones de insulina.

SÍNTESIS DE INSULINA, GLUCAGÓN Y SOMATOSTATINA

Insulina

El control principal de las concentraciones de glucosa en sangre se realiza a través de la producción, secreción y acción de la **insulina**. Se trata de una hormona peptídica de 51 aminoácidos sintetizada en las células β en forma de una prohormona que contiene tres péptidos: las cadenas A y B de la molécula activa de insulina y el péptido «C» conectador (fig. 29-2). En el retículo endoplásmico, los puentes disulfuro están formados entre las cadenas A y B de la proinsulina, las cuales están todavía conectadas por la cadena de péptido C. En el aparato de Golgi, el péptido C se elimina de la proinsulina, formando la insulina activa. Tanto la insulina como el péptido C están almacenados en gránulos para su secreción hacia la sangre.

Transportadores de glucosa (GLUT)

La secreción de insulina está estimulada directamente por los niveles de glucosa en sangre, así como por los péptidos intestinales. La glucosa entra en las células a través de una gran variedad de transportadores de glucosa (GLUT). Aunque se han identificado muchos transportadores GLUT (más de 10), la función de varias de las isoformas recientemente descubiertas no está clara. De los principales transportadores:

- **GLUT1**: está en todas las membranas celulares adultas y es responsable de permitir que entre suficiente glucosa en las células para mantener la actividad y la respiración celular. También se encuentra en altas concentraciones en las membranas de la barrera hematoencefálica y los transportadores están bajo un control positivo de circulación de la glucosa (el aumento de glucosa aumenta los transportadores GLUT 1). **SGLUT1** son transportadores activos secundarios que llevan glucosa con sodio, y éstos

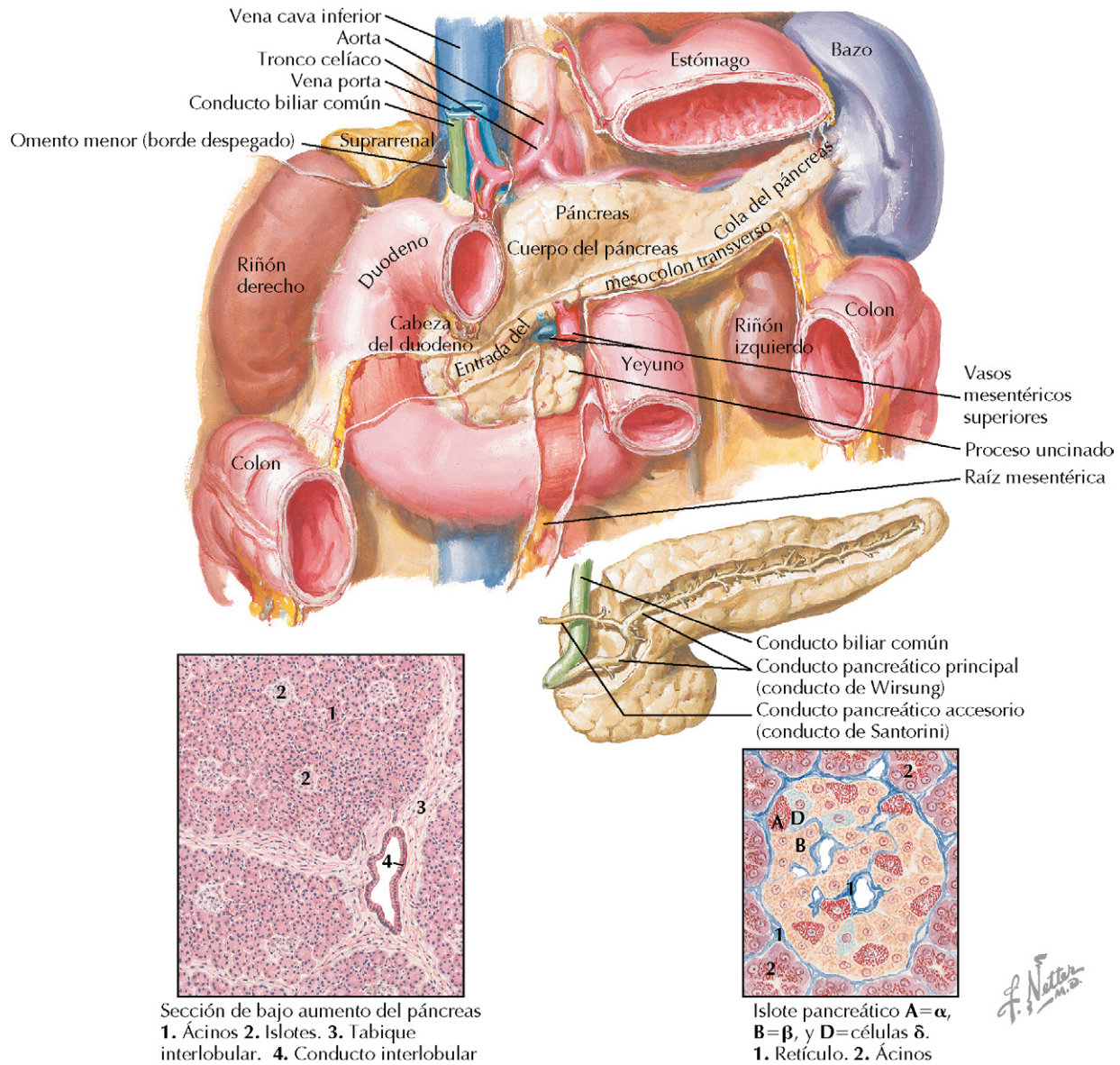


Figura 29-1 Estructura del páncreas endocrino. El páncreas es un componente clave del aparato digestivo debido a su función exocrina; también proporciona el control primario de la glucosa en sangre debido a su producción de hormonas endocrinas. La mayor parte del páncreas (99%) está compuesta por células acinares, que producen y secretan los tampones y las enzimas a través de los conductos hacia el tracto GI (función exocrina) (*microfotografía de la izquierda*). El páncreas endocrino está compuesto por células que forman los islotes de Langerhans. Las células de los islotes producen insulina (células β), glucagón (células α) y somatostatina (células δ).

se encuentran en las membranas apicales de los túbulos renales proximales, plexo coroideo e intestino delgado, junto con el SGLUT2.

- **GLUT2:** está localizado en las membranas del intestino delgado (cara basolateral), cerebro, hígado, y páncreas, y estos transportadores producen la difusión facilitada de glucosa en estos tejidos. SGLUT2 son transportadores activos secundarios que llevan glucosa con sodio, y éstos se encuentran en las membranas *apicales* de los túbulos proximales renales, el plexo coroideo y el intestino delgado, junto con el SGLUT1.
- **GLUT3:** está principalmente en las neuronas y la placenta.

- **GLUT4:** se expresa en el músculo cardíaco, el esquelético y el tejido adiposo y es el **transportador de glucosa estimulado por la insulina**.
- **GLUT5:** es el transportador de fructosa.

Mecanismo de secreción de insulina

Cuando la glucosa sanguínea aumenta (v. fig. 29-3A):

- La glucosa entra en las células β pancreáticas a través de los transportadores **GLUT2**.
- El metabolismo intracelular de glucosa aumenta la adenosina trifosfato (ATP), que inhibe el flujo de K^+ . Éste

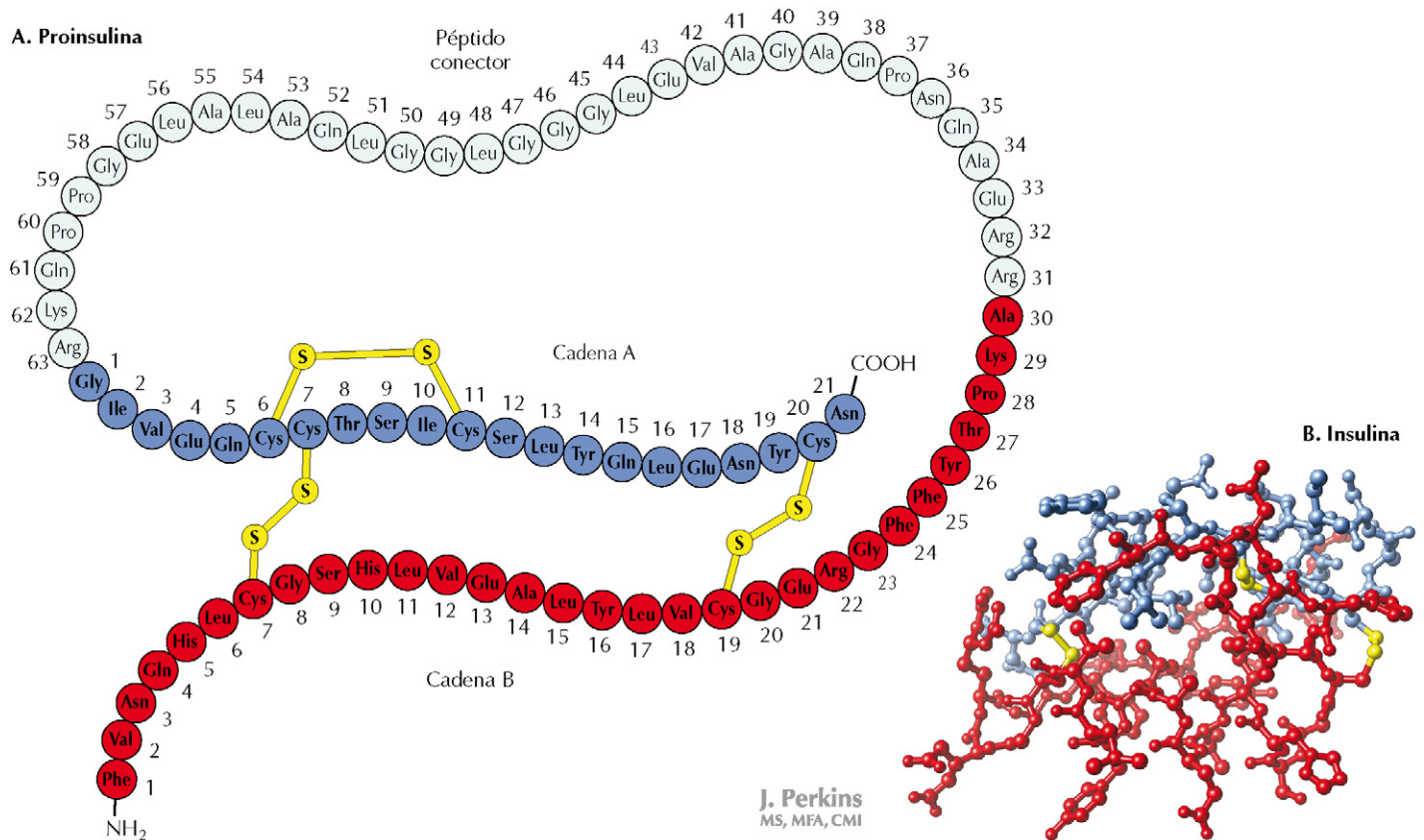


Figura 29-2 Estructura de la insulina. A ilustra la molécula de proinsulina, que está compuesta por una cadena A (azul) y B (roja) de insulina, conectadas por dos puentes disulfuro (amarillo). En el retículo endoplásmico, las cadenas de insulina se unen al péptido C de conexión, que está anclado en el aparato de Golgi para producir la insulina y el péptido C, y empaquetarlo en gránulos secretores. La estructura tridimensional de la insulina activa se ilustra en B.

despolariza las células β y abre los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje.

- El flujo de Ca^{2+} estimula la secreción de insulina y péptido C hacia la sangre.

Además de la glucosa en sangre, las **incretinas** derivadas del intestino (GIP) y el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) junto con los aminoácidos sanguíneos, ácidos grasos, y la acetilcolina, estimulan la secreción de insulina (fig. 29-3B). Un factor común es que todos estos elementos reflejan que la ingesta es un estímulo para el aumento de la insulina. Posteriormente, el glucagón puede estimular también la secreción de insulina mediante el incremento del Ca^{2+} intracelular (vía fosfolipasa C). Ésta modula los efectos hiperglucémicos del glucagón.

La secreción de insulina se suprime cuando la concentración de glucosa en sangre es baja, cuando el sistema nervioso simpático es estimulado (noradrenalina y adrenalina elevadas), y cuando la somatostatina local está elevada.

Glucagón

El **glucagón** es una hormona peptídica de 29 aminoácidos producida como una prohormona en las células α de los islotes de Langerhans. Como con la insulina, el procesamiento

intracelular da lugar a una vesícula de moléculas de glucagón activo con un núcleo de gránulos densos.

El glucagón actúa para movilizar la glucosa hacia la sangre (acción opuesta a la insulina); la secreción de glucagón es estimulada principalmente por una baja concentración de glucosa en sangre. La insulina inhibe la secreción de glucagón en un mecanismo paracrino. Así, se observa la modulación del glucagón con la ingesta de aminoácidos, los cuales aumentan tanto la insulina como el glucagón. La secreción de glucagón también está inhibida por unas concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos en sangre.

Somatostatina

Aunque no está bien caracterizada, la **somatostatina** tiene un papel menor en el control de la glucosa en sangre. Es un péptido de 14 aminoácidos producido en las células δ de los islotes y actúa de forma paracrino para suprimir tanto la insulina como el glucagón. Ésta añade un mecanismo más de control en la modulación de las concentraciones de glucosa. La somatostatina producida en el páncreas es la misma hormona que se produce en el cerebro y el intestino, y como en estos tejidos, actúa localmente sobre las células adyacentes.

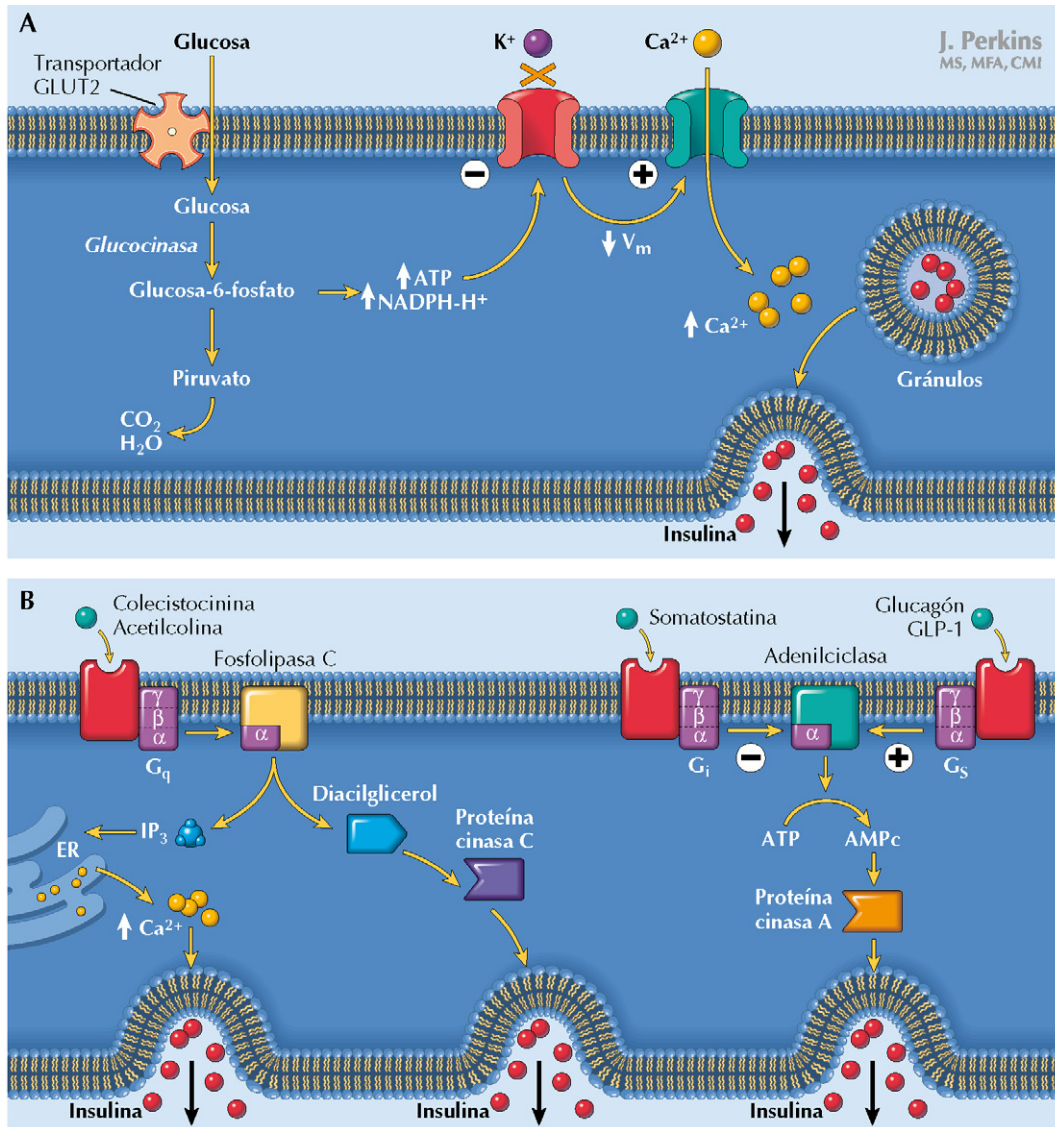


Figura 29-3 Síntesis y liberación de insulina. La glucosa es el factor regulador más importante de la síntesis y secreción de la insulina, aunque los péptidos gastrointestinales, el glucagón y la somatostatina local también contribuyen a la modulación de la liberación. *A* representa la acción de la glucosa de aumentar el flujo de Ca^{2+} , el cual estimula la secreción de insulina. *B* ilustra la estimulación de la secreción de insulina, mediada por el receptor, por el glucagón local, los péptidos intestinales (CCK y GLP-1), y la ACh, y la inhibición de la insulina por la somatostatina local. ACh: acetilcolina; CCK: colecistocinina; GLP: péptido similar al glucagón.



El **polipéptido pancreático** es otra hormona endocrina segregada por las células F de los islotes pancreáticos. Aunque la función no está clara, se libera en respuesta a comidas ricas en proteínas, y parece disminuir la secreción de enzimas gástricas e intestinales, modulando los efectos de la colecistocinina (v. cap. 23).

secuestran glucosa hacia el interior de las células cuando hay una entrada durante la comida (el efecto hipoglucémico de la insulina) y moviliza la glucosa hacia el exterior de las células durante el ayuno (el efecto hiperglucémico del glucagón). Este balance global se realiza mediante la integración del metabolismo de la glucosa principalmente en el hígado, músculo y tejido adiposo, regulado todo por las hormonas pancreáticas.

ACCIONES DE LAS HORMONAS PANCREÁTICAS

El principal papel de las hormonas pancreáticas es mantener una concentración basal de glucosa en sangre apropiada, que en humanos es de 70-90 mg%. Para lograr esto, las hormonas

Insulina

Como se discutió anteriormente, la elevación del nivel de glucosa en sangre estimulará la secreción de insulina. En general, la insulina estimula la entrada de glucosa en las células, la síntesis

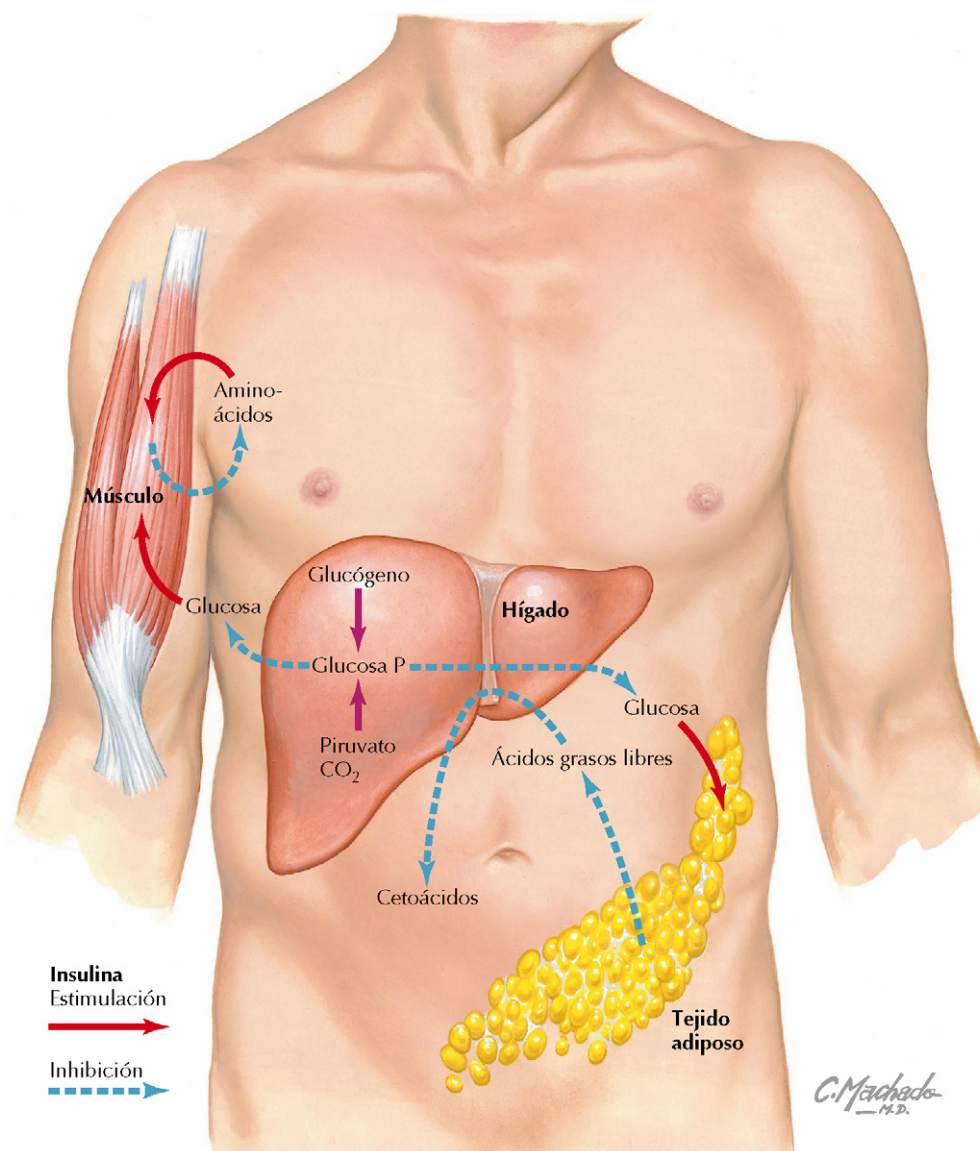


Figura 29-4 Acciones de la insulina. La insulina se considera una hormona de «almacenamiento de energía» y por tanto promueve el almacenamiento de glucosa (en forma de glucógeno) y ácidos grasos (en triglicéridos [TG] en el tejido adiposo). La insulina estimula la recaptación de glucosa hacia las células mediante los transportadores GLUT4, y la glucosa se utiliza o se almacena como glucógeno. Los principales depósitos de glucógeno se encuentran en el músculo y el hígado. La insulina también estimula la síntesis de grasa y la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, lo cual mantiene los almacenes de TG y reduce la producción de cuerpos cetónicos. Finalmente, la insulina estimula la recaptación de aminoácidos hacia el músculo esquelético y el almacenamiento como proteínas. El resultado global es que la insulina disminuye la glucosa en plasma, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos.

de glucógeno de reserva y disminuye la lipólisis (fig. 29-4). Estas funciones anabólicas aseguran que los nutrientes estén almacenados y disponibles entre comidas para el uso de los tejidos (ayuno).

Aunque el receptor de la insulina se expresa en la mayoría de los tejidos, la concentración del receptor es más alta en hígado, músculo, y tejido adiposo. El receptor de la insulina está formado de 2 subunidades α y dos subunidades β extracelulares (transmembrana). La insulina se une a las subunidades α y estimula la fosforilación de las subunidades β , así como la

fosforilación de otras proteínas intracelulares. Así, la capacidad de la insulina de fosforilar varias proteínas intracelulares causa su efecto hipoglucémico mediante:

- Aumento de los transportadores GLUT4 en las membranas, permitiendo la entrada eficaz de glucosa en las células.
- Aumento de la producción de glucógeno a partir del exceso de glucosa, para facilitar el almacenamiento.
- Inhibición de la glucogenólisis, para mantener el almacenamiento de glucógeno.

- Inhibición de la gluconeogénesis, para reducir la producción y liberación de glucosa a la sangre.

Todos estos factores reducen rápidamente la concentración de glucosa en sangre cuando está presente la insulina. Además, la insulina tiene efectos también sobre el metabolismo lipídico:

- Inhibiendo la lipasa sensible a hormonas del tejido adiposo, la cual disminuye la lipólisis y reduce la cantidad de ácidos grasos libres circulantes.
- Inhibiendo la oxidación de ácidos grasos (especialmente en el hígado), los cuales disminuyen la formación de cetoácidos.

Cuando ocurre la fosforilación del receptor, todo el complejo del receptor se internaliza y entonces se degrada, se almacena o se reinserta en la membrana. La insulina también tiene la capacidad de reducir el número de sus receptores estimulando la degradación y disminuyendo su síntesis.



La insulina es una hormona metabólica fundamental; sin ella la mayoría de células no podrían captar la glucosa. La excepción se da en cerebro, hígado y músculo esquelético, que tienen siempre una captación de glucosa normal debido a la presencia de transportadores GLUT2 (y una sobreexpresión del GLUT4 en el músculo entrenado). Hasta el descubrimiento de la insulina, la diabetes tipo 1 era una enfermedad mortal.

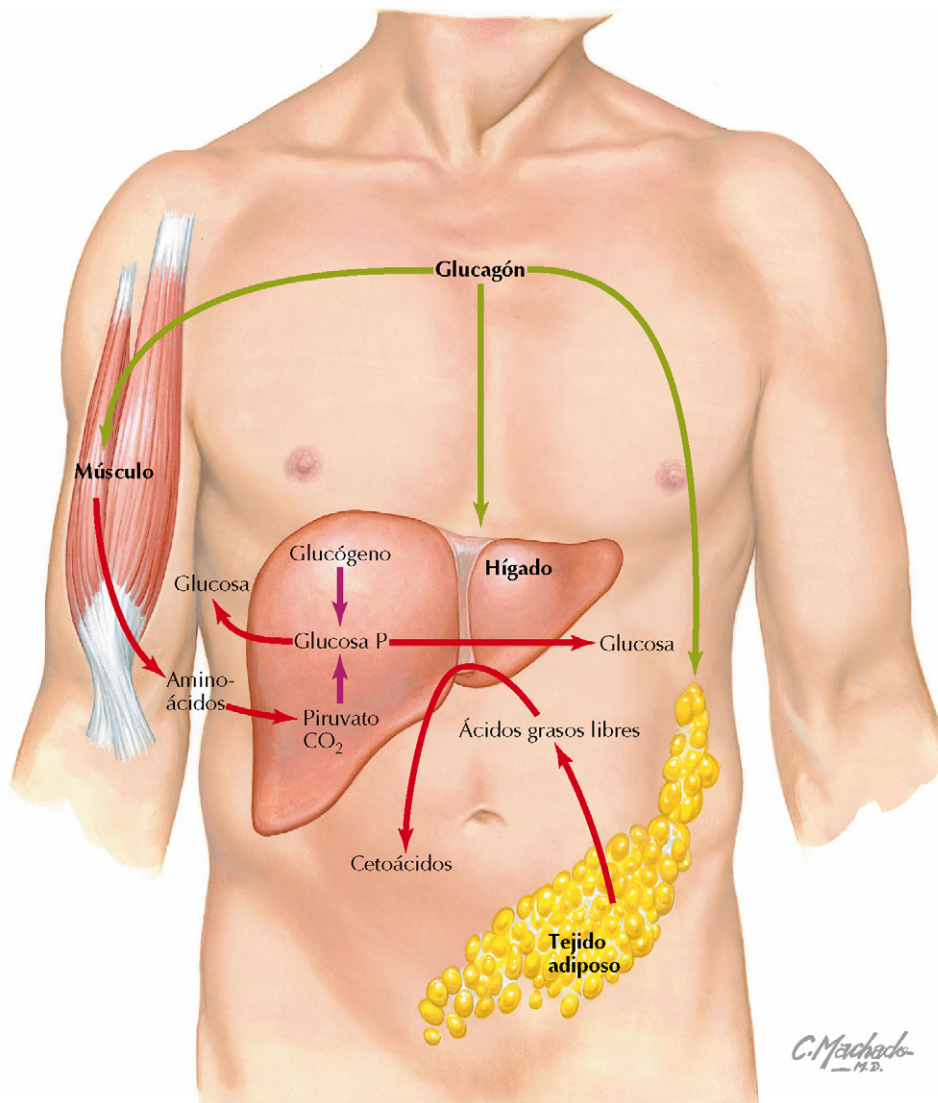


Figura 29-5 Acciones del glucagón. El glucagón se considera la hormona de «movilización de la energía» debido a que rompe el glucógeno, las proteínas y los lípidos, liberando glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos hacia la sangre para atender la demanda metabólica. El glucagón es estimulado por la glucosa baja en sangre y promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado, aumentando la glucosa en sangre. El glucagón también estimula la lipólisis y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, que son oxidados a cuerpos cetónicos en el hígado. Finalmente, en el músculo, el glucagón inhibe la síntesis de proteínas, proporcionando aminoácidos para su conversión a glucosa mediante la gluconeogénesis en el hígado.

Glucagón

Cuando las concentraciones de glucosa en sangre caen durante los períodos de ayuno, se libera glucagón. A diferencia de la insulina, el glucagón activa el uso de los depósitos celulares de energía, liberando glucosa hacia la sangre (fig. 29-5). El receptor del glucagón es un receptor acoplado a proteínas G, y es un miembro de la familia de los receptores secretina-glucagón, compartiendo homología con los receptores de secretina y GIP. A diferencia de los receptores de insulina, los receptores de glucagón están principalmente en las membranas celulares del hígado y el riñón. El hígado tiene depósitos de glucógeno, así como una alta capacidad de oxidar los ácidos grasos. En ambos órganos, el glucagón estimula la gluconeogénesis.

La unión del glucagón con su receptor estimula el AMPc, el cual activa entonces las cinasas que fosforilan varias enzimas. Estas enzimas contribuyen al efecto hiperglucémico del glucagón por:

- Inhibición de la glucólisis.
- Aumento de la gluconeogénesis.
- Aumento de la glucogenólisis, acabando con los depósitos de glucógeno y liberando glucosa a la sangre.

Estos factores producen un rápido aumento de las concentraciones de glucosa en sangre. Además, el glucagón tiene efectos sobre el metabolismo lipídico aumentando la β -oxidación de los ácidos grasos.

En el ayuno normal entre comidas existe un balance entre el glucagón que moviliza la glucosa y la insulina introduciendo

glucosa a las células. Sin embargo, con el ayuno prolongado, el efecto del glucagón es el que predomina, y cuando se agotan las reservas de glucógeno hay una alta tasa de gluconeogénesis y de oxidación de ácidos grasos. El aumento de la oxidación de los ácidos grasos a acetil coenzima A (acetil-CoA) produce **cuerpos cetónicos** (acetoacetato e hidroxibutirato) que pueden generar acidosis en el organismo (cap. 20).



A diferencia de lo que podría parecer, la insulina y el glucagón son estimulados por ciertos **aminoácidos**. Pero si una comida es rica en proteínas y baja en hidratos de carbono, la insulina puede aumentar, estimulando la recaptación de aminoácidos y glucosa hacia el interior de las células. Esto disminuye las concentraciones de glucosa en plasma y produciría hipoglucemia, *si no fuera por el aumento de glucagón*. Así, el glucagón está modulando la respuesta de la insulina.

Además, aunque tanto la insulina como el glucagón reducen las concentraciones de aminoácidos en plasma aumentando la recaptación hacia los hepatocitos, sus objetivos son diferentes. La insulina promueve la síntesis de péptidos; el glucagón utiliza los aminoácidos para la gluconeogénesis. Así los aminoácidos contribuyen a la liberación de glucosa en el estado de ayuno.

Somatostatina

La somatostatina se secreta en respuesta a todos los nutrientes ingeridos, como el glucagón es inhibido por la insulina. El papel de la somatostatina en el páncreas es suprimir la secreción de insulina y glucagón. La aparente desconexión entre estas acciones sugiere que la somatostatina actúa para modular la secreción de las principales hormonas.

CORRELACIÓN CLÍNICA Diabetes mellitus

La **diabetes mellitus** es una enfermedad producida por alteración en la función de la insulina, resultando en una hiperglucemia. Existen dos clasificaciones de la diabetes, que están relacionadas con su etiología. La **diabetes tipo 1** (T1D) es la utilizada para denominar la diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID); la **diabetes tipo 2** (T2D) se conoce como diabetes de inicio en el adulto o diabetes no insulino dependiente (DMNID).

La **T1D** está causada por la progresiva destrucción de las células β pancreáticas por un efecto autoinmunitario, produciendo inicialmente una mínima liberación de insulina e hiperglucemia. La destrucción autoinmunitaria (linfocitos T) puede estar causada por una infección vírica, pero las causas exactas no se conocen bien. La hiperglucemia se inicia rápidamente y normalmente empieza a hacerse evidente antes de que el individuo alcance los 20 años. La falta de insulina origina dos problemas inmediatos: (1) la glucosa no puede entrar en las células con eficacia, y (2) la falta de glucosa en las células adiposas disminuye la síntesis de grasas y aumenta su destrucción, liberando ácidos grasos hacia la

sangre, que son oxidados a cuerpos cetónicos por el hígado y pueden dar lugar a cetoacidosis (v. cap. 20). El tratamiento es estabilizar el equilibrio ácido-base y empezar las inyecciones de insulina. La monitorización cuidadosa de las concentraciones de glucosa en sangre y las inyecciones de insulina son necesarias de por vida.

En cambio, la **T2D** parece ser una forma de **resistencia a la insulina**, resultado de una reducción en los receptores de insulina en los tejidos diana. Si la insulina no está presente (T1D) o los receptores están reducidos (T2D), los transportadores GLUT4 no estarán aumentados en las células diana y la glucosa no entrará en las células eficazmente, elevándose en la sangre. Aunque la resistencia a la insulina es hereditaria, la reducción del número de receptores está causada también por la obesidad. Hay varios grupos étnicos que tienen una fuerte predisposición genética para la T2D, incluidos los mexicanos, los americanos nativos del suroeste y los afroamericanos. Existe una mayor incidencia de T2D en las mujeres afroamericanas y americanas nativas que en los hombres de la misma etnia, lo que sugiere un papel inicial de las hormonas sexuales en la resistencia a la insulina. Sea o no obesa o delgada la persona con T2D antes del aumento de las concentraciones basales de glucosa en sangre, existe una pérdida de sen-

CORRELACIÓN CLÍNICA (Cont.)

sibilidad a la insulina, de manera que las células β segregan más insulina para mantener la normoglucemia. Así, en respuesta a una carga oral de glucosa, la persona prediabética segregará el doble de insulina, y la secreción ocurre durante un período prolongado, comparado con una persona no diabética. Cuando la diabetes empieza a ser más pronunciada (hiperglucemia basal), la secreción de insulina puede disminuir, agravando la hiperglucemia. En casos donde la T2D está causada por la obesidad, la pérdida de peso y el aumento del ejercicio pueden controlar la hiperglucemia.

Los síntomas de la hiperglucemia no controlada incluyen los siguientes:

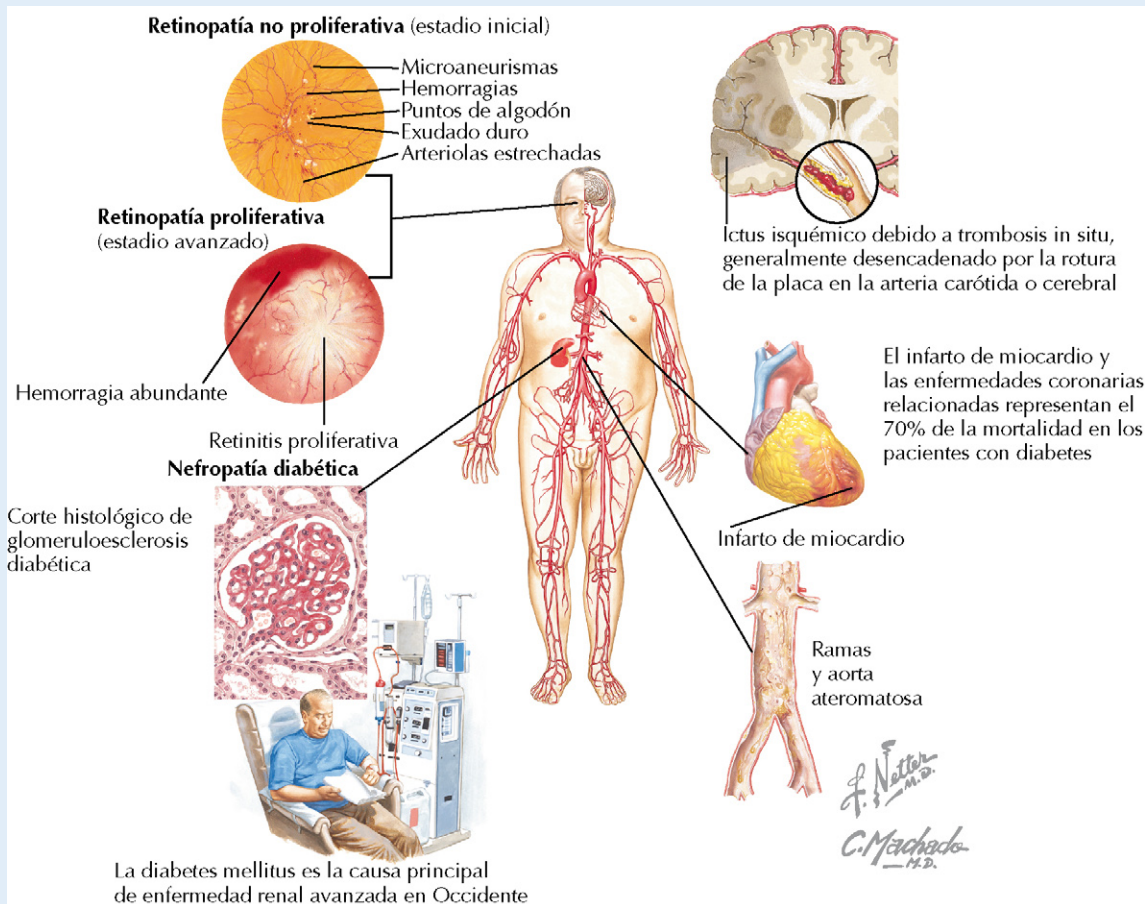
- Poliuria, debido al efecto osmótico de la glucosa en la orina.
- Polidipsia, para compensar las pérdidas de líquidos por la orina.
- Polifagia, debido a que la glucosa no puede entrar en los tejidos, de manera que los tejidos están «hambrientos», y se estimula el hambre.
- Cetoacidosis metabólica (principalmente en la T1D).

La diabetes no controlada o mal controlada a largo plazo puede conducir o asociarse con:

- Retinopatía y ceguera.
- Nefropatía e insuficiencia renal.
- Hipertensión.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Patología vascular periférica.

El tratamiento de la T1D se realiza principalmente con inyecciones de insulina (junto con dieta y ejercicio), mientras que el tratamiento de la T2D incluye:

- Dieta y ejercicio, porque el ejercicio aumenta los transportadores GLUT4 en las membranas celulares.
- Insulina.
- Sulfonilureas y meglitinidas (administradas oralmente), que aumentan la secreción de insulina por las células β .
- Tiazolidinedionas, que aumentan la sensibilidad del músculo y el tejido graso a la insulina y disminuyen la producción de glucosa en el hígado.



Complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes. Las complicaciones vasculares aparecen tanto en la diabetes tipo 1 como la tipo 2 e incluyen retinopatía (que puede conducir a la ceguera), enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y nefropatía diabética. Estas complicaciones son responsables de la alta morbilidad en la diabetes.

CAPÍTULO 30

Hormonas reguladoras del calcio

INTRODUCCIÓN A LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

Como se indica en las secciones 5 y 6, la homeostasis del calcio y del fosfato están fuertemente unidas, debido principalmente a sus cometidos en el metabolismo óseo. Aunque varias hormonas regulan ambos minerales, este capítulo se centrará en el calcio y su regulación. Las concentraciones plasmáticas de calcio están bajo un fino control, con sistemas reguladores que mantienen concentraciones normales $\sim 2,4$ mEq/l (o 9,4 mg/dl) de calcio ionizado. El calcio es fundamental para multitud de funciones, incluida la contracción del músculo cardíaco, esquelético y liso; la mineralización ósea; la transmisión del impulso nervioso, y la coagulación de la sangre. Por tanto, su variación de concentración en plasma (aumento o disminución) puede causar graves consecuencias (v. Aplicaciones clínicas).

Principales puntos de regulación del calcio

El intestino, el riñón y el hueso son integrantes de la homeostasis del calcio:

- **En el tracto GI:** en una dieta promedio, un adulto ingiere ~ 1.000 mg de calcio diariamente. El intestino absorbe un tercio del mismo, pero debido a que el calcio adicional se pierde a través de la saliva y las secreciones gastrointestinales (GI), sólo hay unos 100-200 mg de absorción neta de calcio a la sangre. La absorción de calcio intestinal aumenta por acción del **1,25 dihidroxicolecalciferol** (la forma activa de la **vitamina D**) y la **hormona paratiroidea (PTH)**.
- **En el hueso:** la mayoría del calcio del cuerpo ($\sim 99\%$) se almacena en el esqueleto; de éste la mayor parte está no mineralizado en el **osteoides**, formando parte del contenido extracelular que hace que esté disponible para el transporte hacia el hueso o el plasma. Así, el calcio se mueve fácilmente entre el hueso y el plasma como parte de la regulación homeostática. En sentido general, la homeostasis diaria del calcio plasmático se regula a través de la capacidad de la PTH para estimular la resorción ósea, lo que añade calcio al plasma. Sin embargo, la vitamina D estimula la entrada de calcio hacia el depósito óseo, proporcionando sustrato para la mineralización del hueso.
- **En el riñón:** para mantener el equilibrio, deben excretarse 100-200 mg por los riñones, ya que se absorben diariamente 100-200 mg de calcio. Esto representa alre-

dedor del 2% de la carga filtrada de calcio por los riñones, de manera que el 98% del calcio es reabsorbido, en parte debido a la estimulación de la PTH.



La **remodelación ósea** es un proceso constante que afecta la fijación y la resorción de minerales del fondo mineral intercambiable calcio-fosfato. En el hueso, los **osteoblastos** promueven la fijación ósea. Los **osteoclastos** son células fagocitarias que promueven la resorción ósea (absorción de minerales fuera del hueso y hacia el líquido extracelular). La actividad de estos dos tipos de células normalmente está equilibrada, con una formación ósea igual a la resorción ósea. La capacidad de remodelación continua del hueso es importante y contribuye a aumentar la fuerza del mismo cuando los huesos y los músculos están sometidos a estrés y ejercicio, y para el mantenimiento del desarrollo óseo en el crecimiento de los niños. Cuando esta remodelación activa disminuye, como ocurre en los ancianos, puede dar lugar a fragilidad ósea.

Factores que alteran la concentración de calcio plasmático

El 40% del calcio plasmático se encuentra unido a proteínas transportadoras de calcio, principalmente albúmina. Alrededor del 10% está unido a otros aniones (incluido el bicarbonato, el fosfato y el citrato, de manera que sólo el 50% del calcio está libre (ionizado) y biológicamente activo. El plasma proporciona las reservas de calcio para el hueso y los tejidos y está bajo un fino control de las hormonas reguladoras del calcio, la vitamina D, la PTH y, en menor grado, la calcitonina. Los cambios no dependientes de las hormonas en la concentración de calcio pueden estar causados por:

- **Trastornos ácido-básicos:** en la acidosis, la albúmina se utilizará para tamponar el exceso de H^+ en el intercambio con el Ca^{2+} , lo que aumentará el Ca^{2+} libre en plasma; contrariamente, en la alcalosis se liberará H^+ desde la albúmina en el intercambio con el Ca^{2+} , y el Ca^{2+} libre en plasma aumentará.
- **Cambios en las concentraciones plasmáticas de proteínas:** debido a que el 40% del calcio plasmático está unido a proteínas, los cambios en las proteínas plasmáticas se relacionan directamente con el calcio total. Si disminuyen las proteínas, disminuirá el calcio total, y si aumentan las proteínas, aumentará el calcio plasmático total.

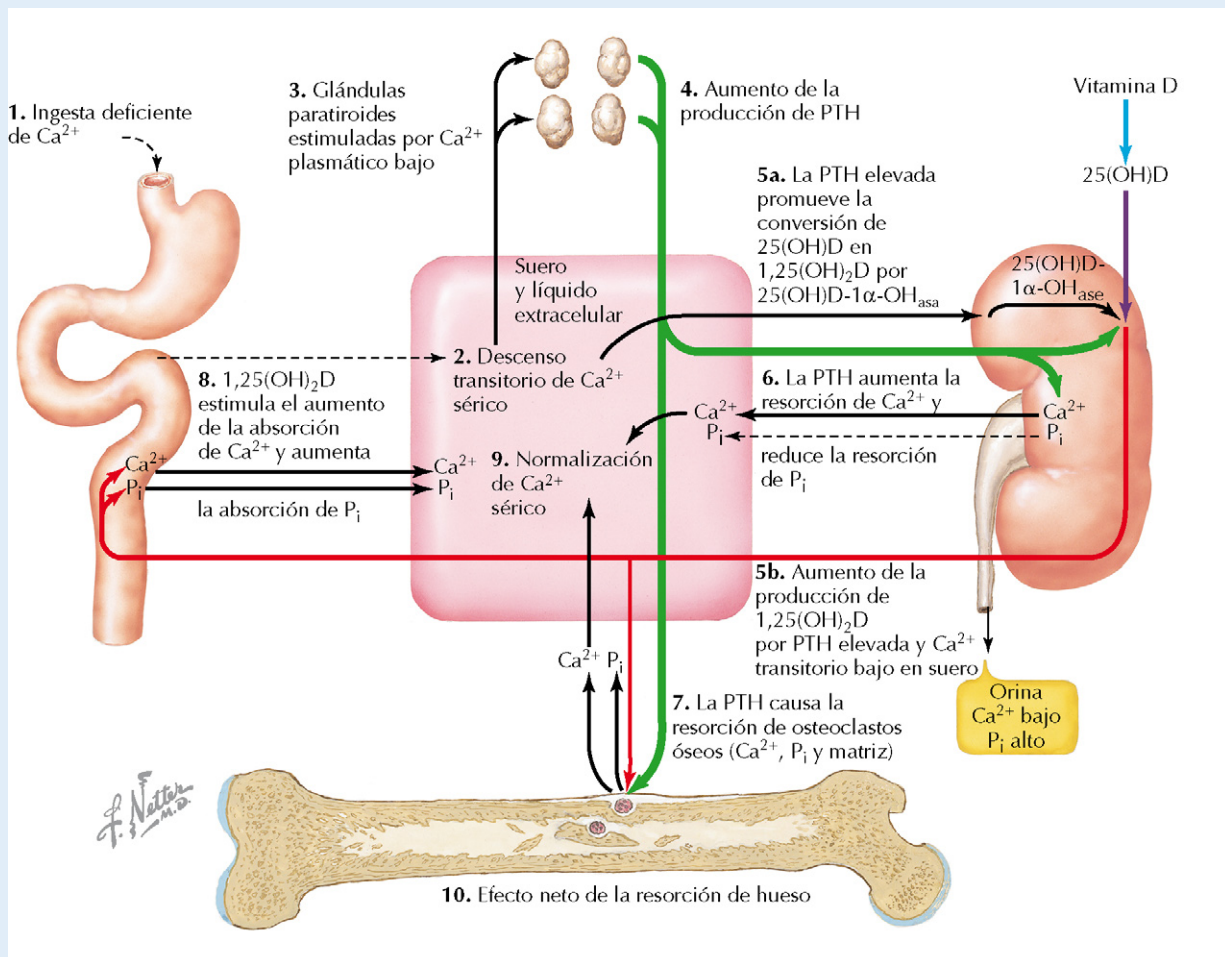
CORRELACIÓN CLÍNICA**Efectos de las modificaciones en la concentración de calcio plasmática**

La **hipercalcemia** es el aumento de la concentración plasmática de calcio, lo que puede tener graves efectos para deprimir la actividad del sistema nervioso. Un aumento del 30% en el calcio plasmático (hasta ~12 mg/dl) afectará el sistema nervioso, causando síntomas que pueden incluir incontinencia, estreñimiento e importantes complicaciones neurológicas, dando lugar a una hiporreflexia. Si el calcio plasmático continúa aumentando (alrededor de 15 a 17 mg/dl), puede provocar el coma y la muerte.

Contrariamente, la **hipocalcemia** o disminución del calcio plasmático, puede causar hiperexcitabilidad de los nervios

sensoriales y motores y de las células musculares, resultando en entumecimiento y hormigueo, así como temblores musculares y **tetania**. La tetania puede ocurrir cuando el calcio plasmático cae alrededor del 30% (hasta ~6 mg/dl), y puede acaecer la muerte si las concentraciones caen a 4 mg/dl. La hipocalcemia puede ser el resultado de cambios en las hormonas reguladoras, así como de deficiencia de calcio en la dieta. Los efectos de una ingesta inadecuada de calcio se muestran en la ilustración.

Los cambios en el calcio plasmático pueden manifestarse mediante alteraciones que afectan a la hormona paratiroidea y la vitamina D (v. Correlación clínica, «Fisiopatología relacionada con el calcio»).



Deficiencia del calcio de la dieta. Una ingesta inadecuada de calcio en la dieta (1) reduce la concentración de calcio en plasma (2), lo que estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (3 y 4). La PTH aumenta la producción renal de vitamina D activa (5) (lo que aumenta la absorción intestinal de calcio) (8), aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la reabsorción renal de fosfato (6), al mismo tiempo que aumenta la resorción ósea de calcio y fosfato (7). Todos estos mecanismos sirven para aumentar la concentración de calcio en plasma hasta la normalidad (9). Cuando hay una deficiencia sostenida de calcio, el calcio plasmático se mantiene a expensas de una importante desmineralización ósea (10).

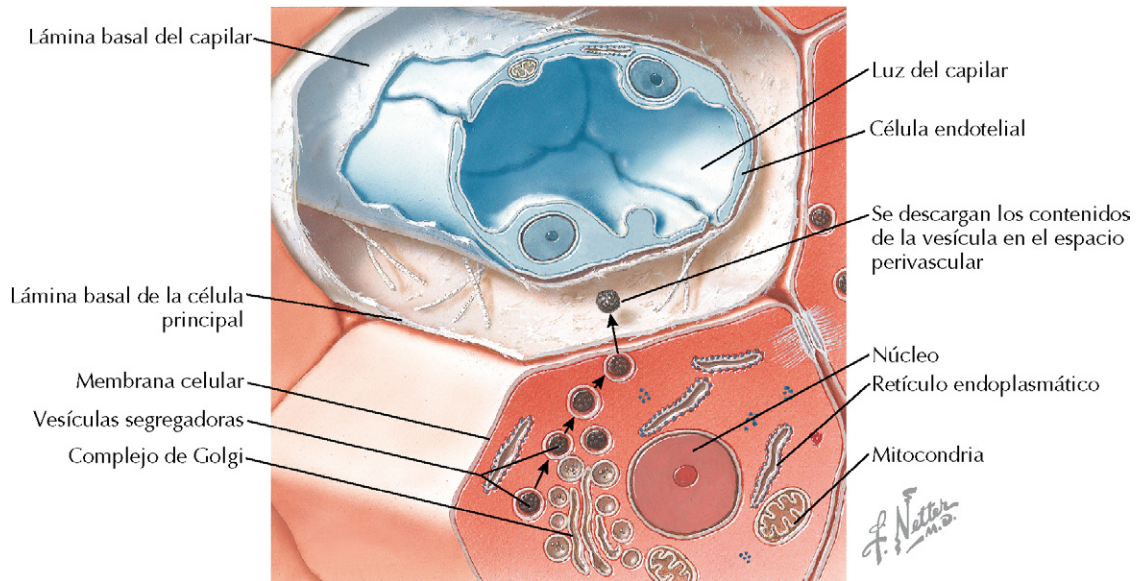


Figura 30-1 Secreción de hormona paratiroidea. La hormona paratiroidea se sintetiza en las células principales de las glándulas paratiroides. La hormona activa se guarda en vesículas y se almacena en el citoplasma hasta que se libera. La secreción de PTH es estimulada por pequeñas disminuciones en las concentraciones de calcio plasmático y promueve la rápida movilización de calcio hacia el líquido extracelular.

- **Cambios en las concentraciones de aniones plasmáticos:** esto es especialmente importante con los niveles de fosfato plasmáticos. Si el fosfato aumenta, los complejos calcio-fosfato aumentan, reduciendo el calcio ionizado, y viceversa. Debido a esta relación, la hormona PTH regula tanto el calcio como el fosfato.

a través de sus receptores acoplados a proteínas G, en los siguientes órganos:

- **En el riñón:** (1) para aumentar la reabsorción de calcio en el túbulo distal y para inhibir la reabsorción de fosfato tanto en los túbulos proximal como distal, y (2) para aumentar la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol, el metabolito activo de la vitamina D. Esta conversión es fundamental para la producción de la vitamina D activa y la falta de PTH o la pérdida de la función renal puede empeorar el metabolismo y la función de la vitamina D. Las acciones en el riñón son rápidas y son una vía principal para la rápida restauración de las concentraciones de calcio plasmático.
- **En el hueso:** para aumentar la resorción ósea, liberando calcio hacia la sangre. Esto ocurre por la **osteólisis osteocítica**, que moviliza rápidamente (en 1-2 h) calcio desde el fondo de calcio fosfato no mineralizado, y por la **osteólisis osteoclástica**, que rompe el hueso mineralizado en alrededor de 12 h. En respuesta a disminuciones más acusadas y prolongadas de calcio plasmático (días a semanas), la PTH puede estimular la proliferación de osteoclastos para romper de nuevo hueso mineralizado. El resultado final es aumentar el calcio y el fosfato en plasma, a expensas de una pérdida de mineralización del hueso.

SÍNTESIS Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS REGULADORAS DEL CALCIO

Hormona paratiroidea

Síntesis de la hormona paratiroidea

La **hormona paratiroidea (PTH)** es la principal hormona reguladora de la concentración plasmática de calcio. La PTH es sintetizada por las células principales de las glándulas paratiroides como una prohormona de 110 aminoácidos (v. fig. 27-1). Después se transforma en prohormona en el retículo endoplasmático y pasa a una hormona peptídica activa de 84 aminoácidos en el aparato de Golgi. Se guarda entonces en vesículas secretorias, que se almacenan hasta que son necesarias (fig. 30-1).

Acciones de la hormona paratiroidea

La hormona es sintetizada continuamente y existe una liberación baja constante de PTH hacia la sangre. En respuesta a pequeñas disminuciones en el calcio ionizado en plasma, se libera PTH adicional hacia la sangre y actúa en los intestinos, el hueso y el riñón para restaurar las concentraciones normales de calcio plasmático (fig. 30-2). La PTH estimula el AMPc

Las células principales de la glándula paratiroides tienen sensores de calcio, los cuales monitorizan la concentración plasmática de calcio. Esto permite una rápida respuesta cuando el calcio plasmático disminuye, y la PTH puede movilizar rápidamente el calcio desde el hueso, estimulando la producción y el mantenimiento de la homeostasis del calcio.

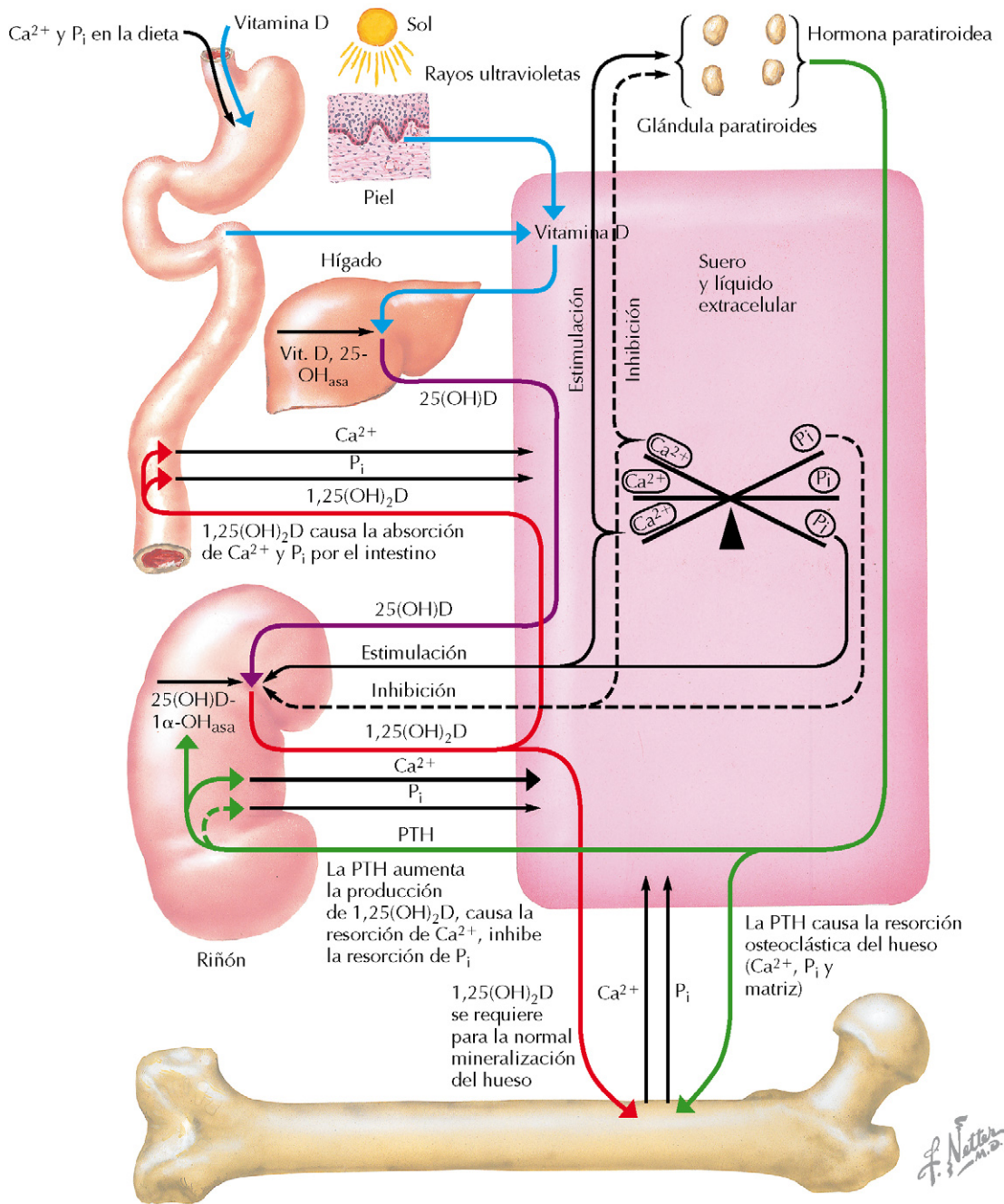


Figura 30-2 Acciones de la hormona paratiroidea y la vitamina D sobre las concentraciones de calcio plasmático. La hormona paratiroidea (PTH) es segregada por las glándulas paratiroides en respuesta a una disminución en el Ca^{2+} ionizado plasmático. La PTH actúa rápidamente: (1) sobre el hueso para causar resorción y aumentar el Ca^{2+} plasmático, y (2) sobre el riñón para aumentar la reabsorción de Ca^{2+} , disminuir la resorción de fósforo y aumentar la producción de vitamina D activa. El aumento de la vitamina D aumenta la absorción de Ca^{2+} en el intestino y promueve la mineralización ósea. Generalmente los rápidos efectos de la PTH aumentan el Ca^{2+} en sangre y restauran la homeostasis.



La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrp) mimetiza los efectos de movilización del calcio de la PTH. Se presenta en distintos tejidos, incluido el músculo liso, la mama y el sistema nervioso central, y se cree que actúa de manera paracrina. Aunque sus acciones normales todavía se están investigando, la PTHrp la segrega también ciertos tumores, como los cánceres de mama y los carcinomas de células renales y de células escamosas.

Vitamina D

Síntesis de vitamina D

La **vitamina D** o **colecalfiferol** es un esteroide que entra en la sangre y el líquido extracelular (LEC) desde las fuentes de la dieta y por la acción de la luz ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol en las células de la piel. La forma inicial de la vitamina D se convierte a 25-hidroxicolecalciferol en el hígado y después sufre una hidroxilación final a la forma activa, **1,25-dihidroxi-**

colecálciferol, en los riñones. La vitamina D activa se une a proteínas del plasma y actúa para aumentar la concentración plasmática de calcio y promover la mineralización ósea.

Acciones de la vitamina D

Cuando las concentraciones de calcio en plasma disminuyen, la PTH aumenta y estimula la 1- α -hidroxilasa renal para incrementar la formación de vitamina D activa. La PTH aumentará también la resorción de calcio-fosfato del hueso y la de calcio renal, con el efecto total de aumento de las concentraciones de calcio plasmático. La vitamina D activa se une a su receptor esteroideo intracelular y actúa:

- **En el intestino delgado:** para aumentar la absorción de calcio aumentando la calbindina apical (proteínas de unión al Ca^{2+}) y aumentando las ATPasas basolaterales de Ca^{2+} . Esto aumenta la absorción de calcio intestinal. La vitamina D también aumenta la absorción de fosfato, y el exceso de fosfato plasmático es excretado por los riñones (por la acción de la PTH).
- **En el hueso:** para aumentar la remodelación ósea y la mineralización a través de los efectos tanto sobre los osteoblastos como los osteoclastos. A concentraciones altas, la vitamina D puede causar desmineralización ósea.

La síntesis y las acciones de la vitamina D necesitan tiempo, pero actúa para aumentar el aporte de calcio de la dieta. Así, mientras en las concentraciones de calcio plasmático a corto plazo están reguladas por la PTH, la activación de la vitamina D por la PTH es importante en la homeostasis del calcio a largo plazo. Cuando las concentraciones de calcio están estabilizadas, el calcio puede ser restaurado al hueso por la vitamina D.

Las concentraciones de vitamina D activa en sangre están fuertemente reguladas por un control de retroalimentación. En condiciones normales, las concentraciones de hidroxicolecálciferol en plasma permanecerán constantes, a pesar de que se incremente la ingesta de vitamina D en la dieta. Además, el 25-hidroxicolecálciferol puede almacenarse en el hígado durante varios meses, liberarse y convertirse en vitamina D activa cuando sea necesario, permitiendo otra forma de regulación de las concentraciones plasmáticas de vitamina D. Este control global de las concentraciones de vitamina D es importante, debido a que una sobreproducción de vitamina D activa puede llegar a causar resorción ósea en lugar de reposición.

Calcitonina

La **calcitonina** es una hormona peptídica de 32 aminoácidos que se produce en las células parafoliculares de la glándula tiroides, y aunque parece tener efectos sobre el manejo del calcio, no contribuye a la regulación rápida del calcio. Se libera en respuesta a elevadas concentraciones de calcio plasmático y actúa sobre los receptores acoplados a proteínas G:

- **En el riñón:** para aumentar tanto la excreción de calcio como de fosfato.
- **En el hueso:** para disminuir la resorción ósea reduciendo la actividad osteoclástica.

No está claro si los efectos fisiológicos de la calcitonina son importantes en humanos debido a que la extirpación de las células parafoliculares no tiene un efecto crítico sobre la homeostasis del calcio.

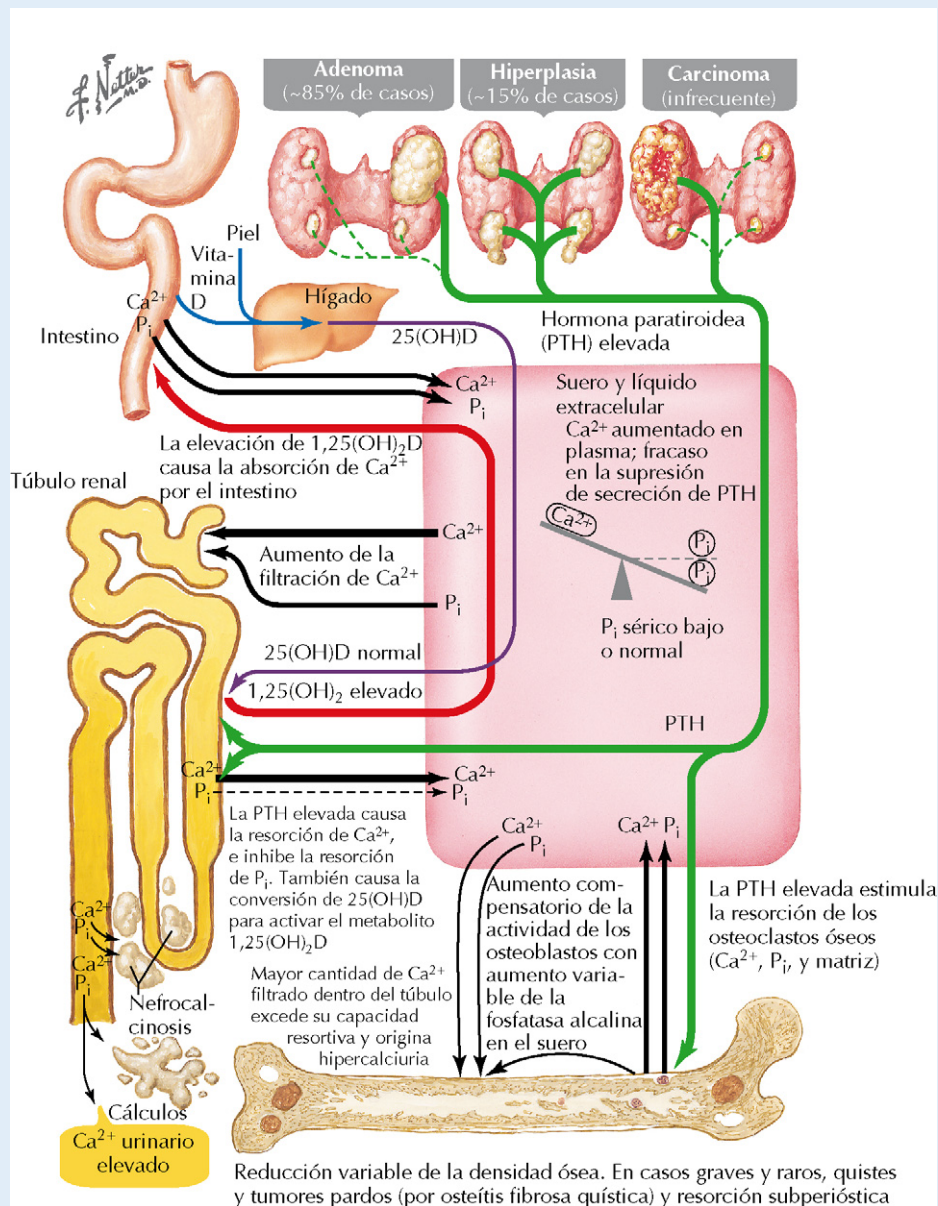
CORRELACIÓN CLÍNICA**Fisiopatología relacionada con el calcio:
hiperparatiroidismo**

El **hiperparatiroidismo** está asociado con un exceso de secreción de PTH y da lugar a una hipercalcemia (calcio plasmático elevado) e hipofosfatemia (fosfato plasmático bajo).

El **hiperparatiroidismo primario** está causado normalmente por tumores paratiroides que producen PTH pero no tienen una regulación de retroalimentación. La PTH elevada aumenta la activación renal de la vitamina D, aumenta el calcio plasmático a través de un aumento de la absorción intestinal, reabsorción renal, resorción ósea y disminuye el fosfato plasmático reduciendo la reabsorción renal de fosfato. Aunque la resorción de calcio renal esté elevada, el aumento significativo de la carga de calcio filtrado da lugar a una elevada excreción urinaria de calcio y fosfato, aumentando la probabilidad de formación de cálculos renales.

Aunque muchas veces es asintomática, la elevación del calcio plasmático puede causar alguna de las siguientes alteraciones: «cálculos», «huesos», «gemidos» y «quejas»: formación de cálculos renales de fosfato cálcico y oxalato cálcico en la orina, dolor óseo por una excesiva resorción, gemidos por estreñimiento debido a la reducción de calcio fecal y quejas debido por lo general a malestar y fatiga. El tratamiento es la extirpación quirúrgica del tumor.

El **hiperparatiroidismo secundario** está causado en respuesta al problema primario de unos niveles bajos de calcio plasmático. En el hiperparatiroidismo secundario, los niveles bajos de calcio plasmático están causados normalmente por una deficiencia de vitamina D y/o una insuficiencia renal crónica, y las glándulas paratiroides secretan PTH para corregir este problema. Así, los niveles de PTH serán altos, pero el calcio plasmático será bajo o normal. El tratamiento es con vitamina D, cuando está indicado.



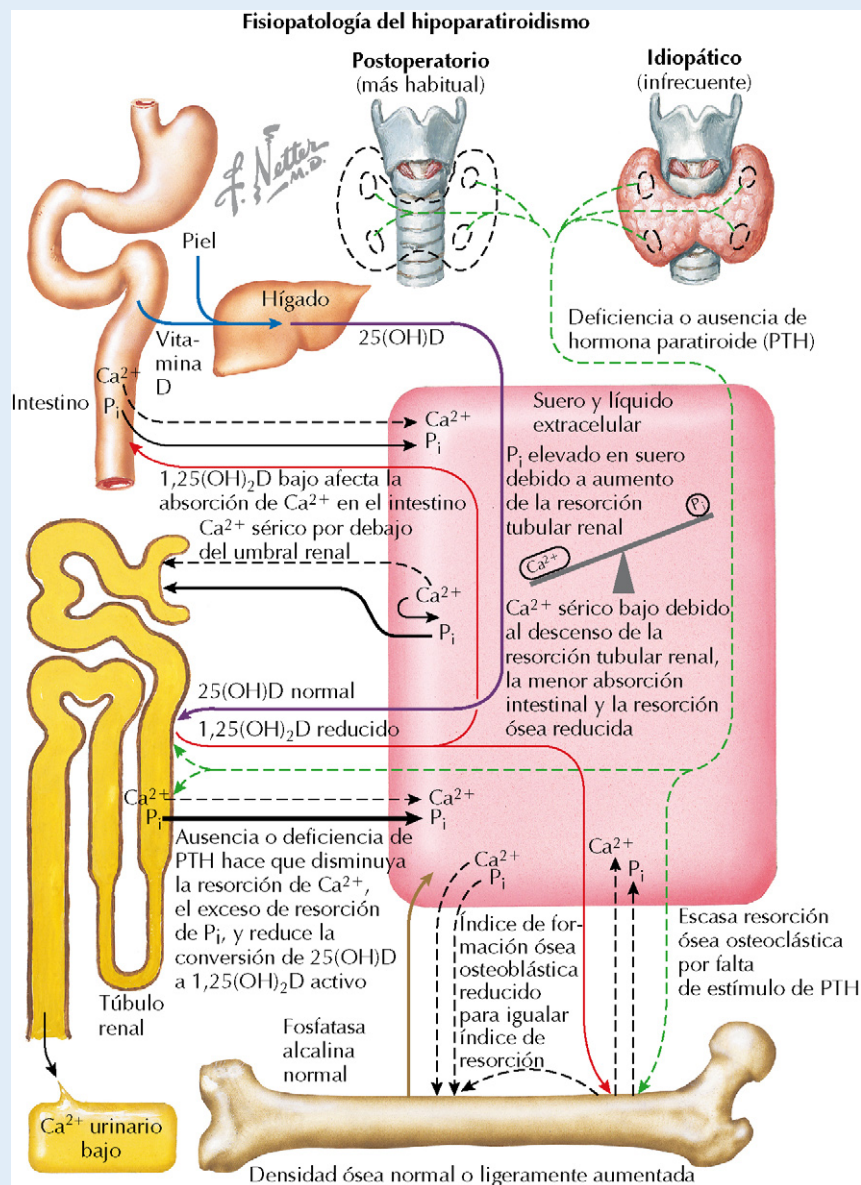
Fisiopatología del hiperparatiroidismo. La mayoría de casos de hiperparatiroidismo derivan de tumores paratiroides que causan una hipersecreción de hormona paratiroidea (PTH). La PTH elevada aumenta la resorción ósea, la reabsorción renal de calcio, y la producción de vitamina D activa (que aumenta la absorción intestinal de calcio). Esto origina hipercalcemia, que da como resultado múltiples síntomas («cálculos», «huesos», «gemidos» y «quejas»).

CORRELACIÓN CLÍNICA**Fisiopatología relacionada con el calcio:
hipoparatiroidismo**

El **hipoparatiroidismo** es una deficiencia de PTH que da lugar a hipocalcemia (calcio plasmático bajo) e hiperfosfatemia (fosfato plasmático alto). Este hecho es bastante frecuente tras la cirugía de tiroides o paratiroides, y la disminución de calcio en el LEC aumenta la excitabilidad de las neuronas sensoriales y motoras, y de las células musculares. Esta excitabilidad puede causar efectos sensoriales como hormigueos o entumecimiento en labios y dedos, así como efectos motores como calambres y temblores. La hipocalcemia grave puede llevar a espasmos musculares tetánicos y convulsiones, por lo que el tratamiento ha de iniciarse cuando se adviertan los primeros síntomas. El tratamiento inicial puede incluir calcio intravenoso (si las concentraciones plasmáticas son peligrosamente bajas), seguido por suplementos de calcio oral

con vitamina D activa. El hipoparatiroidismo crónico no tratado puede dar lugar a cataratas, alopecia (pérdida de cabello), debilidad del esmalte dental, además de espasmos musculares y convulsiones. Aunque es inusual, las concentraciones bajas de calcio plasmático (4 mg/dl) sostenidas pueden llevar al coma y la muerte. Si la vida está en peligro, el tratamiento es calcio intravenoso; en el resto de los casos, la vitamina D activa y el calcio oral son eficaces en el mantenimiento de las concentraciones de calcio plasmático.

El **seudohipoparatiroidismo** tiene el mismo efecto en general que el hipoparatiroidismo, disminuyendo el calcio plasmático y aumentando sin embargo el fosfato plasmático. La causa es un defecto primario en la proteína G de los receptores de la PTH del hueso y el riñón. Aunque la PTH puede unirse, la vía del AMPc no puede activarse, y mientras las concentraciones de PTH estén elevadas, el transporte de calcio renal y óseo no está activado.



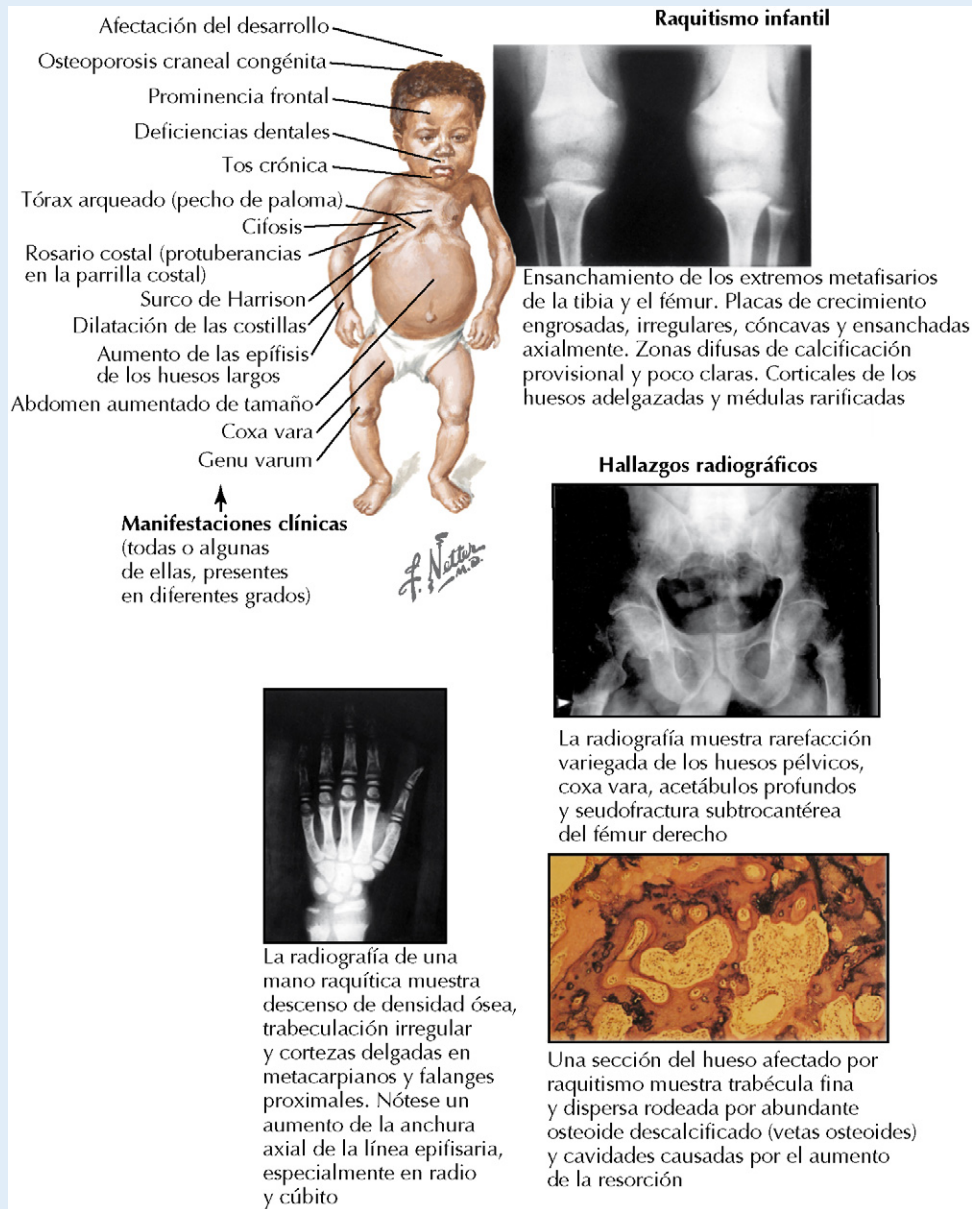
Fisiopatología del hipoparatiroidismo. El hipoparatiroidismo suele ser el resultado de una cirugía de tiroides o paratiroides; la falta de hormona paratiroidea reduce la formación de vitamina D activa, disminuye la resorción renal de calcio y altera la actividad de resorción ósea. Se desarrolla hipocalcemia y las concentraciones de calcio plasmático bajo aumentan la excitación de las células neuronales y musculares, causando hormigueos, calambres y, en casos extremos, tetania.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Fisiopatología relacionada con el calcio: deficiencia de vitamina D

La **deficiencia de vitamina D** casi nunca se encuentra en zonas donde la vitamina D es suplementada en la dieta y tiene lugar una exposición regular a la luz solar. El **raquitismo** es una enfermedad causada por una cantidad insuficiente de vitamina D durante la infancia. La falta de vitamina D impide que haya una cantidad adecuada de calcio y fósforo para la mineralización ósea, lo que da lugar a atrofia del crecimiento y a malformación ósea. En los

adultos, la deficiencia prolongada de vitamina D disminuirá la mineralización de hueso nuevo, dando lugar a una deformación ósea (osteomalacia). Esto es especialmente evidente en huesos de carga y puede causar curvaturas importantes en las piernas. Aunque es inusual observar esto en adultos, puede dar lugar a esteatorrea crónica, debido a que la vitamina es liposoluble y la mayoría se perderá en las heces. El raquitismo renal es una forma específica de osteomalacia causada por una lesión renal crónica. La producción de vitamina D está limitada debido a que el tejido renal está lesionado o ausente, y la PTH no puede convertir el 25-hidroxico-lecalciferol a la forma activa, 1,25-dihidroxico-lecalciferol.



Raquitismo. La principal manifestación de la deficiencia de vitamina D se observa en la mineralización del hueso. Como se aprecia en la ilustración, en los niños esto ocasiona raquitismo. En los adultos, la deficiencia de vitamina D ocasiona osteomalacia.

CAPÍTULO 31

Hormonas del sistema reproductor

Las hormonas sexuales intervienen en el desarrollo fetal, la diferenciación sexual, los cambios somáticos puberales y la fisiología reproductiva. Aunque el término **hormona sexual** se refiere a los esteroides sexuales (principalmente estrógenos, progesterona, testosterona y andrógenos adrenales), hay una amplia colección de hormonas hipotalámicas, hipofisarias, gonadales y placentarias que cumplen un cometido muy importante en el sistema reproductor. Los problemas endocrinos que afectan el sistema reproductor son relativamente frecuentes. Por ejemplo, la infertilidad, muy frecuente, es el resultado de una alteración endocrina y afecta aproximadamente al 10% de la población.



La síntesis y secreción de testosterona por los testículos fetales es estimulada inicialmente por una hormona placentaria conocida como **gonadotropina coriónica**, la misma hormona que es esencial en el mantenimiento de la producción de progesterona por el ovario materno durante el embarazo. Después del primer trimestre se necesita la **hormona luteinizante (LH)** de la hipófisis fetal para mantener la producción de andrógenos en un feto masculino. Igualmente, en un feto femenino los estrógenos son segregados por los ovarios en respuesta a la LH hipofisaria. Después del nacimiento, las gonadotropinas hipofisarias llegan a ser quiescentes hasta la pubertad. El papel de las gonadotropinas en el desarrollo puberal, la función reproductora y el embarazo se expone más adelante.

DESARROLLO FETAL DE LOS ÓRGANOS REPRODUCTORES Y DIFERENCIACIÓN DE LOS GENITALES

El sexo de los individuos puede caracterizarse en términos genéticos (el genotipo XY masculino frente al genotipo XX femenino), de las gónadas (testículos frente a ovarios) y fenotípicos (apariencia externa de «masculinidad» o de «feminidad»). Aunque el sexo genético queda determinado en el momento de la concepción, el feto permanece indeterminado en términos de sexo gonadal durante las primeras 5 semanas del desarrollo (fig. 31-1).

Desarrollo del sexo gonadal

Las gónadas indiferenciadas se desarrollan en **testículos** bajo el control del **gen SRY** en el cromosoma Y. El desarrollo completo del sexo gonadal requiere de otros muchos genes del cromosoma Y y varios cromosomas autosómicos. En las semanas 8 a 9 del desarrollo, las **células de Leydig** de los testículos empiezan a segregar **testosterona**. Por otro lado, el desarrollo de los **ovarios** empieza hacia la semana 9 de gestación y requiere la presencia de dos cromosomas X. Las células germinales dentro de los ovarios dan origen a la **oogonia**, que prolifera y pronto entra en la meiosis, iniciando el **estado de oocito primario** en el que se detiene la meiosis hasta que se vuelve a activar durante los ciclos sexuales después de la pubertad. El desarrollo del ovario produce los **estrógenos**.

Durante el estado indiferenciado del desarrollo fetal, dos pares de ductos, los **ductos de Wolf** y los **ductos de Müller**, se desarrollan en ambos sexos (v. fig. 31-1). Bajo la influencia de la testosterona, los ductos wolffianos se desarrollan hacia estructuras masculinas incluyendo el epidídimo, los conductos deferentes y las vesículas seminales. Mientras tanto, el **factor inhibidor mülleriano**, una hormona glucoproteica dimérica secretada por las **células de Sertoli** de los testículos fetales, causa regresión de los ductos müllerianos. La combinación de estas dos series de fenómenos lleva al desarrollo del sistema masculino. En ausencia de testículos y sus secreciones, los ductos müllerianos persisten y se desarrollan, formando las trompas de Falopio, el útero y la vagina superior, mientras que los ductos wolffianos degeneran.

Desarrollo del sexo genital

Los genitales externos están también presentes de forma indiferenciada durante el desarrollo precoz (fig. 31-2). La diferenciación empieza a las 9-10 semanas de gestación. En ausencia de andrógenos, se forman genitales femeninos. En el feto masculino, la testosterona producida por los testículos y segregada hacia la circulación se convierte en **dihidrotestosterona (DHT)** en las estructuras genitales primitivas; la DHT estimula la formación de los genitales masculinos (la conversión de testosterona en DHT no está implicada en la acción de la testosterona sobre la diferenciación de los ductos wolffianos).

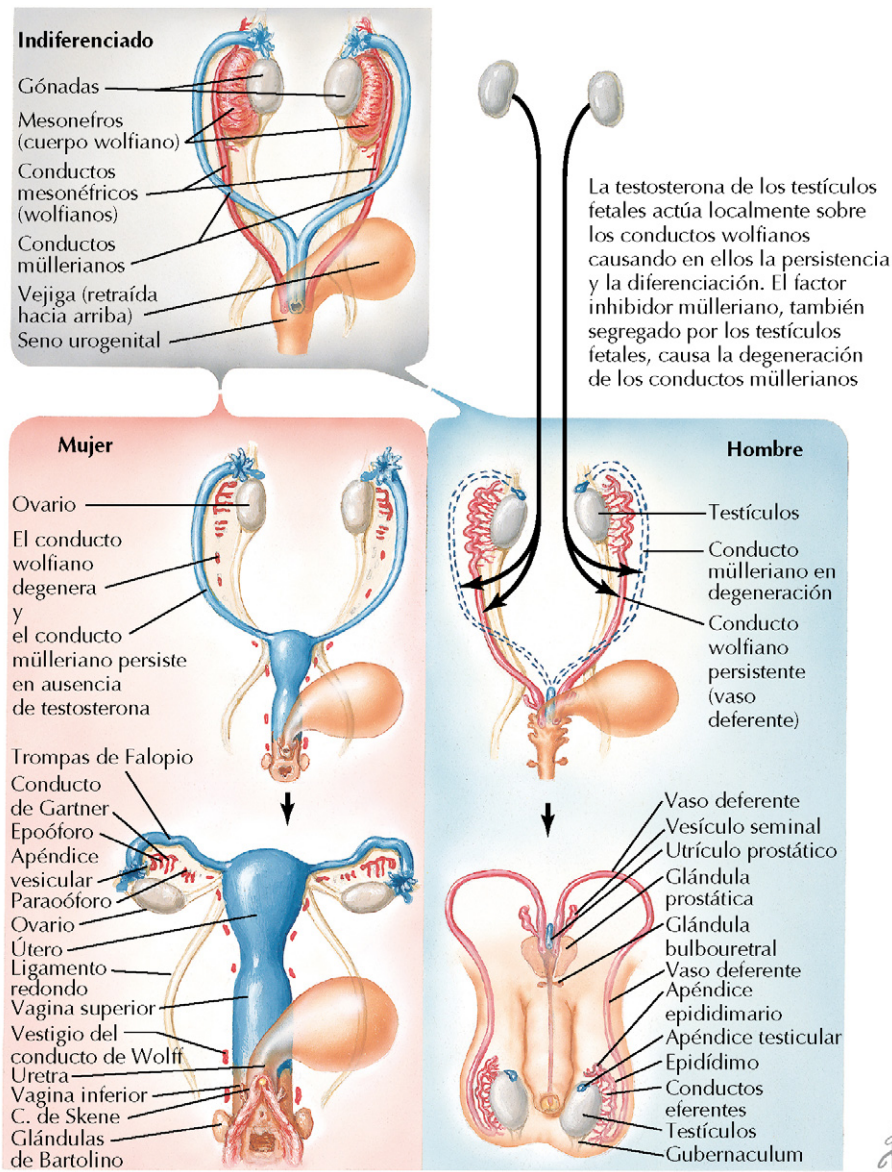


Figura 31-1 Formación de las gónadas y los conductos genitales. Las gónadas y los ductos indiferenciados del embrión inicial se diferencian hacia gónadas y ductos masculinos o femeninos bajo la influencia de varios productos codificados por los cromosomas X e Y. Hay que destacar que, un producto del gen SRY del cromosoma Y da lugar a una diferenciación de las gónadas hacia testículos. La producción de testosterona por los testículos da lugar a persistencia y diferenciación de los conductos de Wolff. El factor de inhibición mülleriano segregado por los testículos causa degeneración de los conductos müllerianos. En el feto femenino, en ausencia de testosterona, las gónadas se desarrollan hacia ovarios y los conductos wolfianos degeneran.

Sexo fenotípico

El sexo fenotípico es la apariencia externa de masculinidad o feminidad. Mientras el sexo genético está basado en la presencia del genotipo XY o XX, y el sexo gonadal está determinado por genes específicos en el cromosoma X así como en varios genes autosómicos, el sexo fenotípico se desarrolla en respuesta a las hormonas gonadales. En presencia de testosterona, se desarrollan genitales masculinos; en su ausencia, la forma genital femenina prevalece. Otras características fenotípicas de la feminidad son promovidas por la ausencia de andrógenos y la

presencia de estrógenos. En el síndrome de insensibilidad androgénica, por ejemplo, los receptores androgénicos están ausentes, y prevalece el fenotipo femenino.

PUBERTAD

Un año o dos antes del inicio de la pubertad, empieza la producción de andrógenos por la zona reticular de las glándulas adrenales. Los principales andrógenos adrenales son la **dehidroepiandrosterona (DHEA)** y la **androstenediona**.

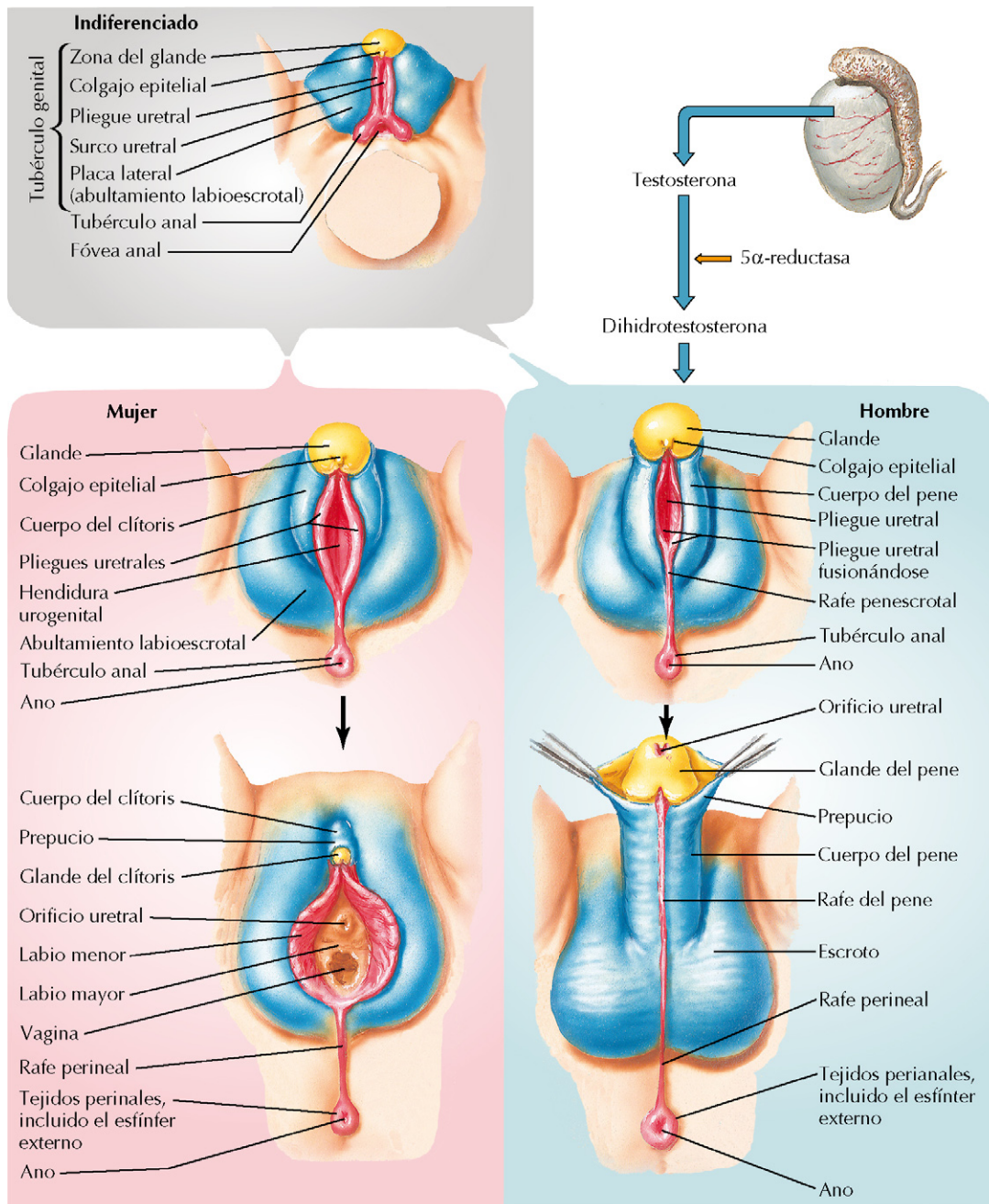


Figura 31-2 Diferenciación de los genitales externos. En ausencia de testosterona, los genitales externos indiferenciados se desarrollan hacia las estructuras femeninas. La testosterona, después de la conversión a dihidrotestosterona, estimula la formación de los genitales externos masculinos desde las estructuras indiferenciadas. Las homólogas entre las estructuras masculinas y femeninas tienen el mismo color.

Este fenómeno se denomina **adrenarquia** y define la pubertad. La secreción de los andrógenos adrenales da lugar a:

- Aparición de vello púbico y axilar.
- Olor corporal adulto.
- Acné y grasa cutánea.

Regulación hormonal de la pubertad

El proceso actual de la pubertad se asocia con la maduración del hipotálamo y la adenohipófisis anterior. La secreción hipotálamica del decapeptido **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** aumenta y se hace pulsátil, así el hipotálamo se hace menos sensible a la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales. Así, se establece una secreción hipofisaria pulsátil de las gonadotropinas **hormona foliculoestimulante (FSH)** y **hormona luteinizante (LH)**, estimulando la maduración gonadal y la síntesis de hormonas sexuales. El **estradiol** (el principal estrógeno u «hormona estrogénica») y la **progesterona** son las hormonas sexuales predominantes producidas en la mujer, mientras que la **testosterona** es el principal esteroide sexual del hombre (los detalles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal se discuten en el capítulo 32).

El proceso actual de la pubertad se asocia con la maduración del hipotálamo y la adenohipófisis anterior. La secreción hipotálamica del decapeptido **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** aumenta y se hace pulsátil, así el hipotálamo se hace menos sensible a la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales. Así, se establece una secreción hipofisaria pulsátil de las gonadotropinas **hormona foliculoestimulante (FSH)** y **hormona luteinizante (LH)**, estimulando la maduración gonadal y la síntesis de hormonas sexuales. El **estradiol** (el principal estrógeno u «hormona estrogénica») y la **progesterona** son las hormonas sexuales predominantes producidas en la mujer, mientras que la **testosterona** es el principal esteroide sexual del hombre (los detalles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal se discuten en el capítulo 32).



El crecimiento puberal empieza antes normalmente en las chicas que en los chicos. Se cree que antes del crecimiento puberal, los andrógenos (testosterona y andrógenos adrenales) son responsables del rápido aumento de la altura. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que, aunque la testosterona aumenta la masa y la densidad ósea, el estradiol es la principal hormona responsable del acelerón de crecimiento en los dos sexos. El estradiol estimula el crecimiento de los huesos largos, pero también promueve el cierre de las placas de crecimiento. Como las mujeres entran antes en la pubertad, alcanzan una altura adulta menor que los hombres.

lamo-hipofisario-gonadal se tratan más adelante en el capítulo). Los andrógenos adrenales continúan teniendo un papel fisiológico en la pubertad y después en las mujeres (los efectos de los andrógenos adrenales son eclipsados por los de la testosterona en el hombre). En los hombres, parte de la testosterona se convierte en estradiol, y esta última hormona tiene un papel importante en la pubertad masculina. Los cambios fisiológicos y anatómicos que ocurren en la pubertad son el resultado de varias acciones hormonales e incluyen:

- Maduración gonadal, síntesis y liberación de esteroides sexuales como resultado del incremento de la secreción de gonadotropinas.
- Maduración de otros órganos sexuales y genitales, estimulados principalmente por el estradiol en las mujeres y por la testosterona en los hombres.
- Desarrollo de características sexuales secundarias (características de «masculinidad» o «feminidad» no asociadas directamente con la reproducción). Incluyen cambios específicos de sexo en la distribución del vello corporal y facial, desarrollo mamario, distribución de la grasa corporal, desarrollo muscular y tono de voz. Los estrógenos son responsables principalmente de las características femeninas, mientras la testosterona es el principal estímulo para el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas.
- Período de crecimiento rápido («estirón»). Este hecho se atribuye principalmente al estradiol en los dos sexos; las hormonas estrogénicas causan un crecimiento acelerado de los huesos largos y también promueven el cierre de las placas epifisarias de estos huesos, y por tanto el final del crecimiento en altura.

ENDOCRINOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL Y REPRODUCTIVO FEMENINO

Al final de la pubertad, las adolescentes tienen su primera menstruación, un fenómeno llamado **menarquía**, y comienzan los **ciclos menstruales**, que continúan hasta la **menopausia** y sólo son interrumpidos por los embarazos. Estos ciclos duran un promedio de 28 días y constan de tres fases (fig. 31-3):

- **Fase folicular:** caracterizada por la proliferación del endometrio del útero y el desarrollo de los folículos ováricos.

- **Fase ovulatoria:** durante la cual el folículo que ha madurado completamente se rompe y libera el óvulo.
- **Fase lútea:** caracterizada por la transformación de las células foliculares en un **cuerpo lúteo** y una nueva proliferación del endometrio. Si no se implanta un óvulo fecundado, el cuerpo lúteo degenera y desaparece, por lo que el endometrio que había proliferado muda y tiene lugar el sangrado durante un período de 3 a 5 días.

Fase folicular

El desarrollo de los folículos en el ovario se muestra en la figura 31-4. Durante cada ciclo, después del inicio de las menstruaciones (por convención, «día 1» del ciclo), varios folículos ováricos primordiales empiezan a sufrir un nuevo desarrollo bajo la influencia de la FSH, y por consiguiente, el término **fase folicular** se utiliza para describir la primera mitad del ciclo. En los folículos en desarrollo, las células de la **teca interna** secretan **andrógenos**, que son convertidos en **estradiol** por las **células de la granulosa** de los folículos. Esta conversión es estimulada por la LH. El estradiol produce la proliferación endometrial, así como el desarrollo de las glándulas y el crecimiento de las arterias espirales en el endometrio, en preparación para la posible implantación de un huevo fecundado. Por esta razón, la fase folicular se llama también **fase proliferativa**. Además, el estradiol estimula la secreción de moco cervical fluido, a través del cual el esperma puede entrar en el útero. Al final, uno de los folículos desarrollados predomina y llega a ser un **folículo maduro** (folículo de Graaf), y los otros degeneran.

Fase ovulatoria

El estradiol ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción hipotalámica de GnRH y la secreción de la hipófisis anterior de FSH (la LH no es reducida durante este período) en la fase folicular. Además, las células de la granulosa de los folículos desarrollados segregan una hormona peptídica, la inhibina, la cual tiene efectos específicos de retroalimentación negativa sobre la FSH. Hacia el final de la fase folicular, el estradiol sube a un nivel en el que se provoca una retroalimentación positiva (fig. 31-5). Ocurre un aumento en la LH, y en menor grado, de la FSH, y se produce la ovulación a mitad del ciclo, liberando un óvulo maduro, el cual es transportado por la acción ciliar hacia las trompas de Falopio (v. fig. 31-3). Es interesante que la producción del óvulo maduro se va alternando en los ovarios cada mes, pero si una mujer solamente tiene un ovario funcional, este único ovario producirá normalmente un óvulo maduro mensualmente.

Fase lútea

En la fase lútea siguiente del ciclo, el folículo roto sufre una involución, formando el cuerpo lúteo. La producción de progesterona e inhibina por el cuerpo lúteo aumenta, a medida que la producción de estradiol disminuye. Los estrógenos, la progesterona y la inhibina contribuyen ahora a la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior (v. fig. 31-5). De nuevo ocurren cambios proliferativos y secretores en el

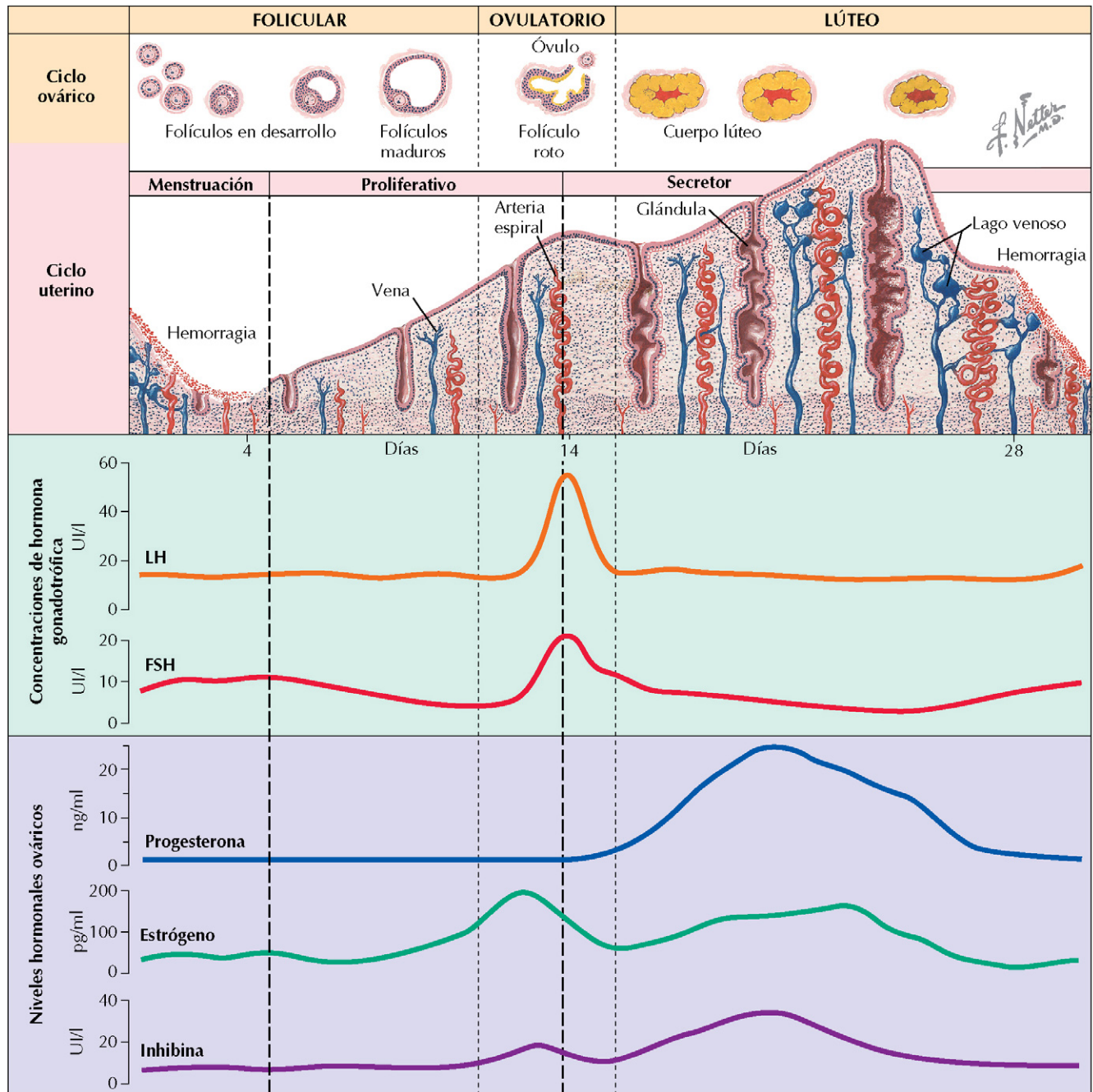


Figura 31-3 Ciclo menstrual. Durante el ciclo menstrual femenino, los cambios ocurren en los ovarios y el útero, bajo el control del hipotálamo y la hipófisis anterior. Durante la fase folicular, varios folículos primarios sufren un nuevo desarrollo en respuesta a la FSH y la síntesis de andrógenos convertidos en estradiol por influencia de la LH. Finalmente, un folículo madura completamente y los otros degeneran. El endometrio uterino prolifera en respuesta al estradiol. Cerca de la mitad del ciclo, el estradiol aumenta a un nivel que inicia la *retroalimentación positiva*, con aumento en la liberación de LH y FSH por la hipófisis anterior que da lugar a la ovulación. Durante la siguiente fase lútea, el folículo maduro se transforma en cuerpo lúteo, el cual segrega progesterona y estradiol. El útero sufre nuevos cambios proliferativos y secretores. A no ser que haya un embarazo, el endometrio muda y aparece la menstruación, marcando el inicio de un nuevo ciclo. FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante.

endometrio, estimulados por la progesterona. La fase lútea se denomina también fase secretora por esta razón. En el cuello uterino, la secreción se hace espesa, haciendo más difícil el paso del espermatozoide hacia el útero. La concepción al cabo de un día o dos de la ovulación, debido a que el óvulo es viable solamente

durante un corto período después de la liberación del folículo de De Graaf (normalmente, la concepción ocurre mientras el huevo está siendo transportado en la trompa de Falopio). Hacia el final de la fase lútea, si no hay embarazo, disminuye la secreción de esteroides e inhibina y aparece la menstruación.

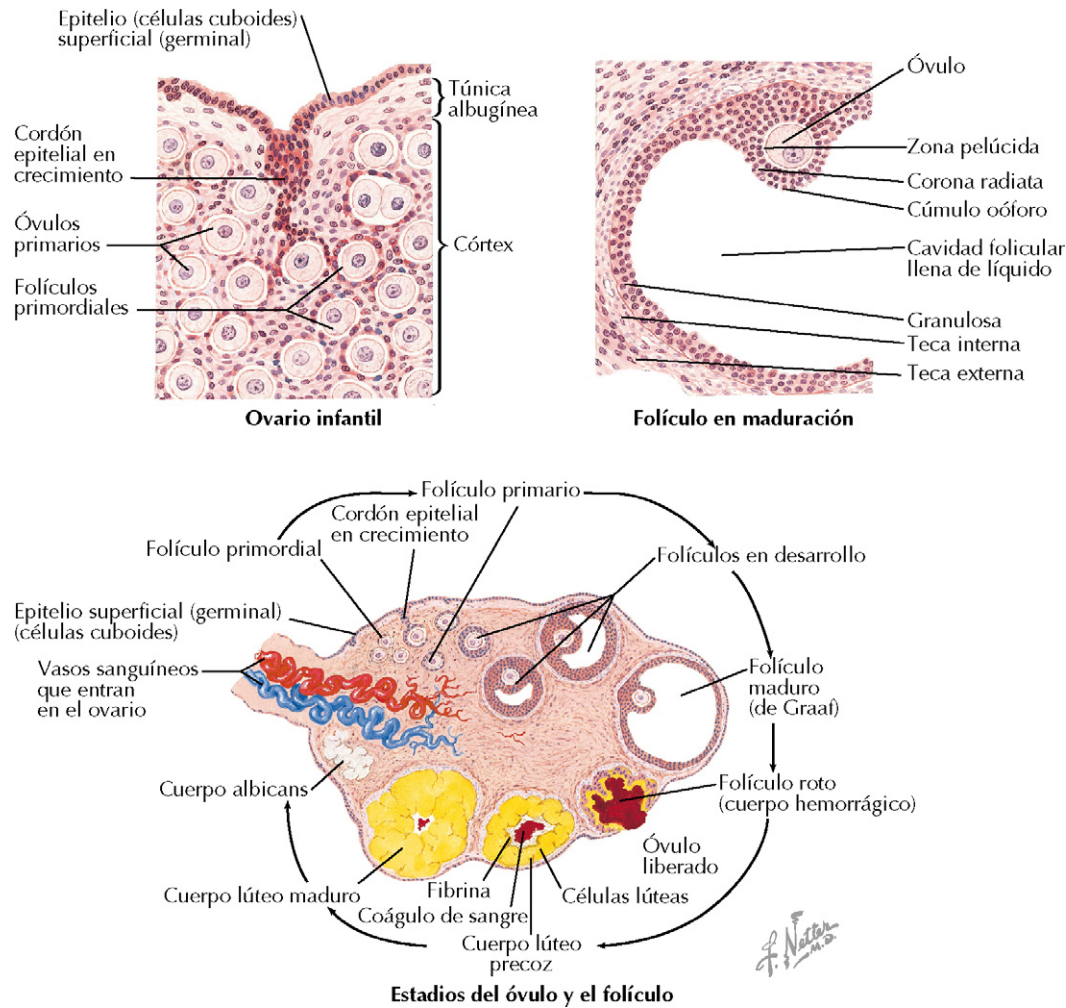


Figura 31-4 Ovario, óvulo, y folículos. Hasta la pubertad, el ovario contiene numerosos folículos primordiales que permanecen en un estado latente. Después de la pubertad, varios folículos empiezan a madurar con cada ciclo menstrual, dando los estadios que se muestran en la figura. Solamente un folículo llega a folículo maduro; los otros finalmente degeneran. Después de la ovulación y liberación del óvulo, el folículo maduro involuciona para formar el cuerpo lúteo, el cual persiste hasta el final del ciclo.

CORRELACIÓN CLÍNICA

El método rítmico y los anticonceptivos orales

El promedio del ciclo menstrual es de 28 días de duración (empezando con el primer día de la menstruación), pero este período es variable para cada mujer e incluso en la misma mujer, según los meses. La ovulación ocurre alrededor de la mitad del ciclo, más exactamente *14 días antes del inicio del próximo ciclo menstrual*. En otras palabras, en un ciclo de 26 días, la ovulación tiene lugar el día 12, pero en un ciclo de 30 días, la ovulación ocurre en el día 16. El espermatozoides es viable en el tracto reproductor femenino durante unos pocos días, mientras que el óvulo maduro es viable durante sólo un corto período después de su liberación.

Para que pueda haber embarazo, el coito debe tener lugar entre unos 5 días antes y 1 día después de la ovulación como máximo. Sin embargo, debido a que no es posible predecir exactamente cuándo tendrá lugar la ovulación (porque la fecha de inicio de la menstruación no puede predecirse con certeza), los «métodos anticonceptivos de ritmo» tienen una baja fiabilidad comparados con la mayoría de las formas de control de la natalidad. En varios

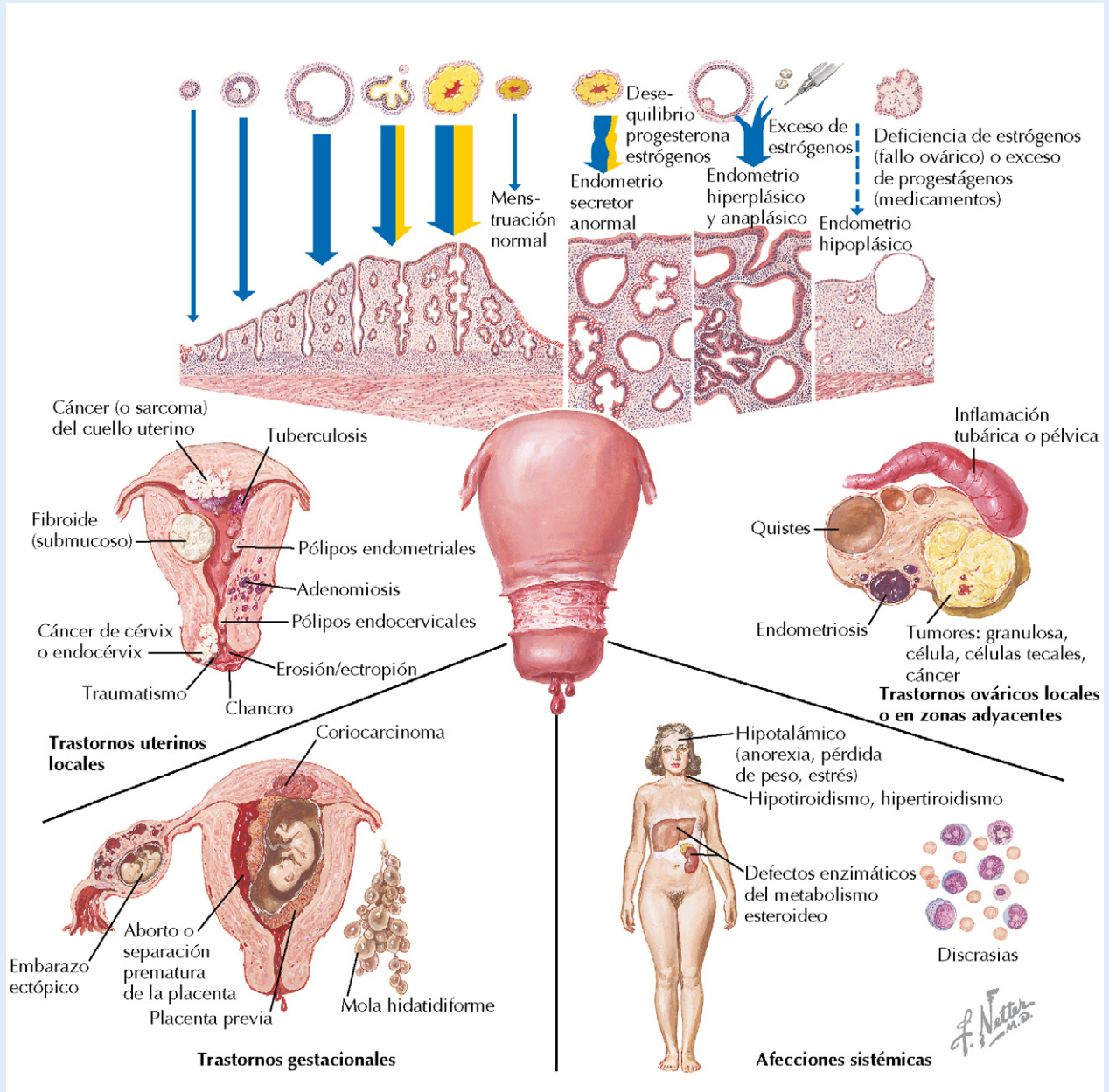
métodos de ritmo, el coito se evita durante varios días antes y después de la fecha prevista de la ovulación. Por ejemplo, en el método de los días estándar, las mujeres cuyos ciclos están entre 26 y 32 días de duración evitan el coito entre los días 8 y 19 de sus ciclos. En general, el método de ritmo tiene una tasa de fallos porcentualmente elevada anualmente cuando se utiliza perfectamente, y de más del 25% en caso contrario.

Con el uso de los anticonceptivos orales, mayoritariamente compuestos por la combinación de un estrógeno y un progestágeno (fármaco tipo progesterona), los ciclos son controlados por el fármaco. Normalmente, las píldoras que contienen las hormonas se toman durante 21 días, después sigue una semana sin toma de píldoras o con toma de píldoras de azúcar. El embarazo se evita principalmente por la inhibición de la ovulación, gracias a la inhibición de la liberación de gonadotropina por las hormonas orales. El sangrado (menstruación) aparece con la retirada de las hormonas después de los 21 días. Con el uso perfecto, la tasa anual de concepción es del 0,3%, aunque la tasa anual de fallos actualmente presenta un porcentaje superior.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Sangrado uterino anormal**

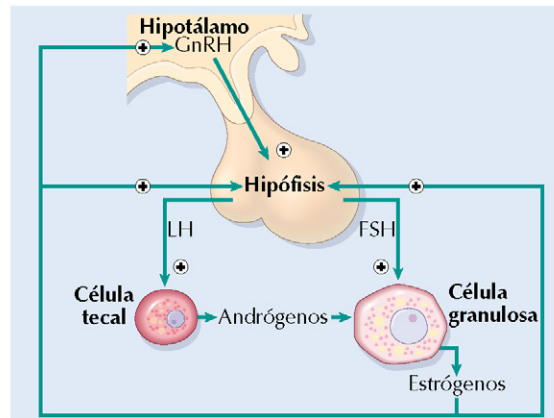
El sangrado uterino normal sigue a la fase lútea del ciclo y está causado por la bajada de las concentraciones de hormonas gonadales. Un sangrado intenso durante la menstruación (menorragia) o un sangrado irregular durante el ciclo pueden estar causados por una alteración hormonal. El sangrado uterino anormal también puede estar causado por diversos trastornos del útero o de sus

órganos acompañantes, así como trastornos sistémicos en la mujer no embarazada en edad reproductiva. En la mujer embarazada, el sangrado puede estar causado por una rotura de vasos sanguíneos placentarios o puede hacer presagiar un aborto inminente. La placenta previa, en la que la placenta se extiende hacia el cuello uterino, se asocia con frecuencia a sangrado después del primer trimestre del embarazo. Se muestran varias causas de hemorragia uterina anormal.



Causas de hemorragia uterina anormal. El sangrado uterino anormal se asocia con distintas enfermedades y trastornos.

A. Última fase folicular y ovulatoria



B. Fase lútea

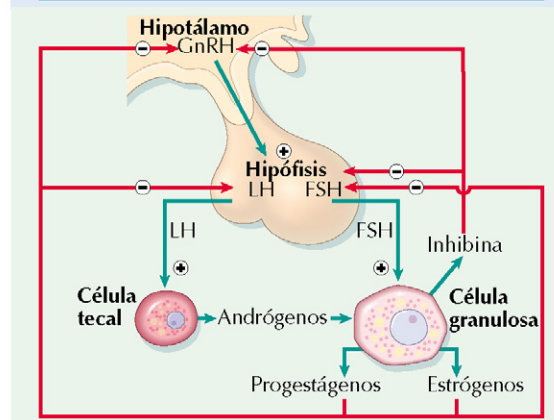
J. Perkins
MS, MFA

Figura 31-5 Regulación hormonal del ciclo menstrual. El eje hipotálamo-hipofisario-ovárico se caracteriza por una retroalimentación positiva y otra negativa durante el curso de un ciclo menstrual. Inicialmente, la GnRH estimula la liberación de LH y FSH por la hipófisis; los estrógenos sintetizados por el desarrollo de los folículos ováricos tienen efectos de retroalimentación negativa sobre el eje. Sin embargo, en la fase folicular tardía (A), el estradiol en sangre alcanza una concentración elevada que inicia la retroalimentación positiva y un aumento en la liberación de LH y FSH, provocando la ovulación. En la fase lútea, el sistema se caracteriza por una retroalimentación negativa (B). El estradiol, la progesterona y la inhibina producida por el cuerpo lúteo tienen efectos de retroalimentación negativa sobre la liberación de gonadotropinas. FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante.

IMPLANTACIÓN Y EMBARAZO

Como se comentó antes, la fecundación del óvulo tiene lugar en la trompa de Falopio. Cuando el espermatozoide penetra en el óvulo, se completa la segunda división meiótica (todos los oocitos se detienen en la primera división meiótica hasta que la mujer alcanza la pubertad; el «óvulo maduro» liberado durante cada ciclo sufre un nuevo desarrollo y se para en la segunda división meiótica hasta la penetración del espermatozoide). Entonces se inicia la división mitótica del huevo fecundado y se forma un blastocisto. Unos 5 días después de la ovulación el blastocisto empieza a implantarse en el endometrio uterino; la secuencia de fenómenos desde la maduración folicular hasta la implantación del blastocisto se muestra en la figura 31-6.

La **placenta** está formada por las células **trofoblásticas** del blastocisto y por **células deciduales** derivadas de la capa endometrial. Los **trofoblastos** segregan una hormona conocida como **gonadotropina coriónica humana (HCG)**, que tiene acciones semejantes a la LH. La HCG «rescata» el cuerpo lúteo de la gradación que, de otro modo, ocurriría al final del ciclo

menstrual, de manera que la síntesis del estradiol y la progesterona continúa, y así, el estado proliferativo, secretorio del endometrio se mantiene para apoyar el embarazo. La HCG es importante en este aspecto en el primer trimestre del embarazo. En el segundo trimestre, la placenta segrega grandes cantidades de **progesterona** y **estrógenos** (principalmente **estriol**) para servir de apoyo al útero.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Medida de la HCG

La mayoría de las pruebas de embarazo, incluidas las pruebas autoaplicables de amplia difusión, están basadas en la medición de la HCG. Aunque las pruebas sanguíneas son más sensibles y pueden detectar embarazos precoces, las pruebas urinarias son capaces de detectar la HCG unos pocos días después de la implantación del blastocisto. Las mediciones seriadas de la HCG pueden ser útiles para monitorizar el progreso inicial de un embarazo cuando existe riesgo de embarazo ectópico o de aborto, debido a que la HCG suele aumentar rápidamente tras una implantación satisfactoria.

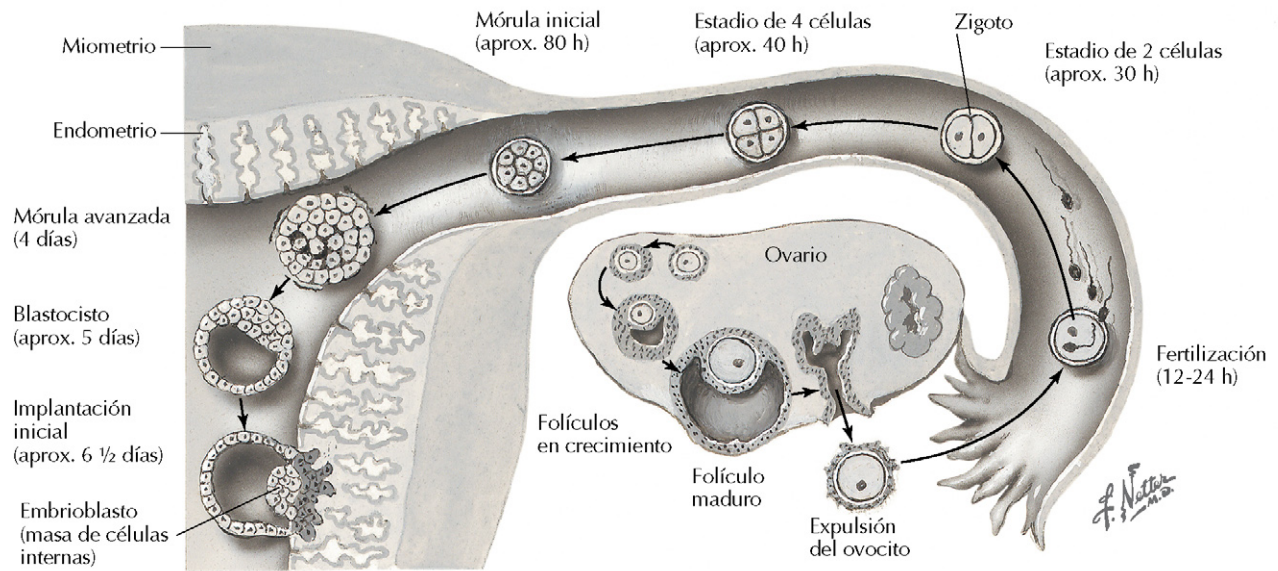


Figura 31-6 Fecundación e implantación. Tras la rotura del folículo de De Graaf, el óvulo entra en la trompa de Falopio. Si tiene lugar la fecundación, sucede dentro de la trompa de Falopio, que transporta el óvulo o cigoto al útero. Un cigoto alcanzará el estado del blastocisto el día 5 y se implantará en la capa endometrial en ese momento.

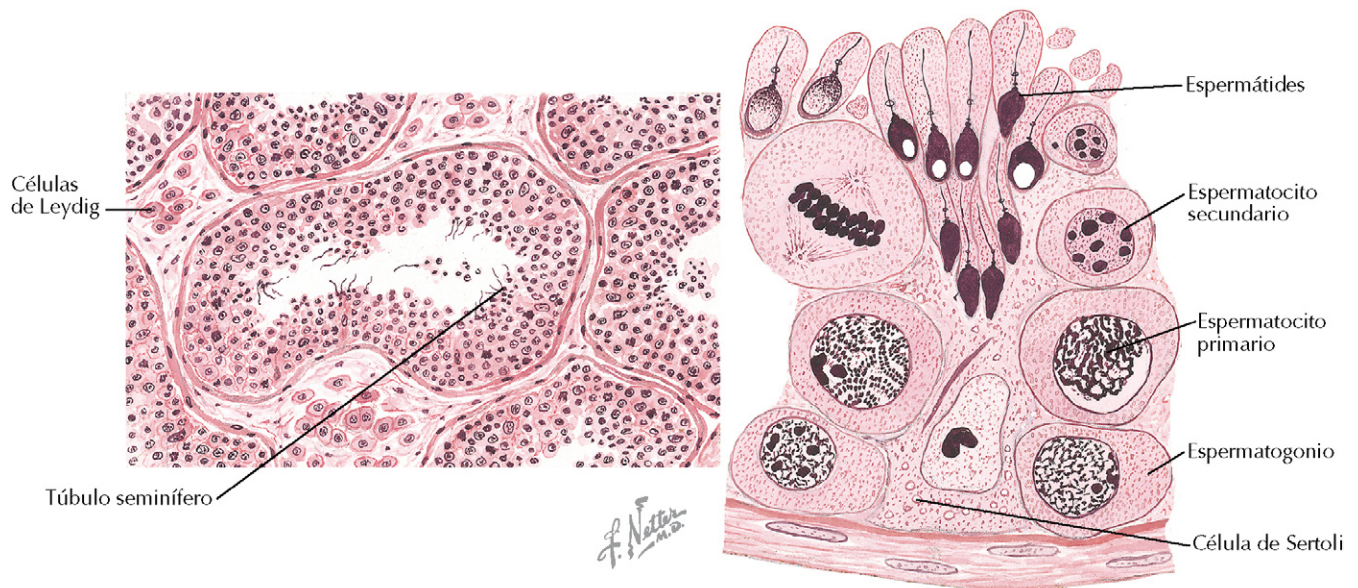


Figura 31-7 Los testículos y la espermatogénesis. Los testículos contienen túbulos seminíferos contorneados (donde tiene lugar la espermatogénesis) y, entre los túbulos, las células de Leydig, que sintetizan la testosterona en el hombre adulto (*imagen derecha*). Las células de Sertoli constituyen el epitelio de los túbulos (*imagen izquierda*). La diferenciación de los espermatozoides primarios del espermatozoide comienza entre las células de Sertoli y se completa en el epidídimo.

ENDOCRINOLOGÍA REPRODUCTORA MASCULINA

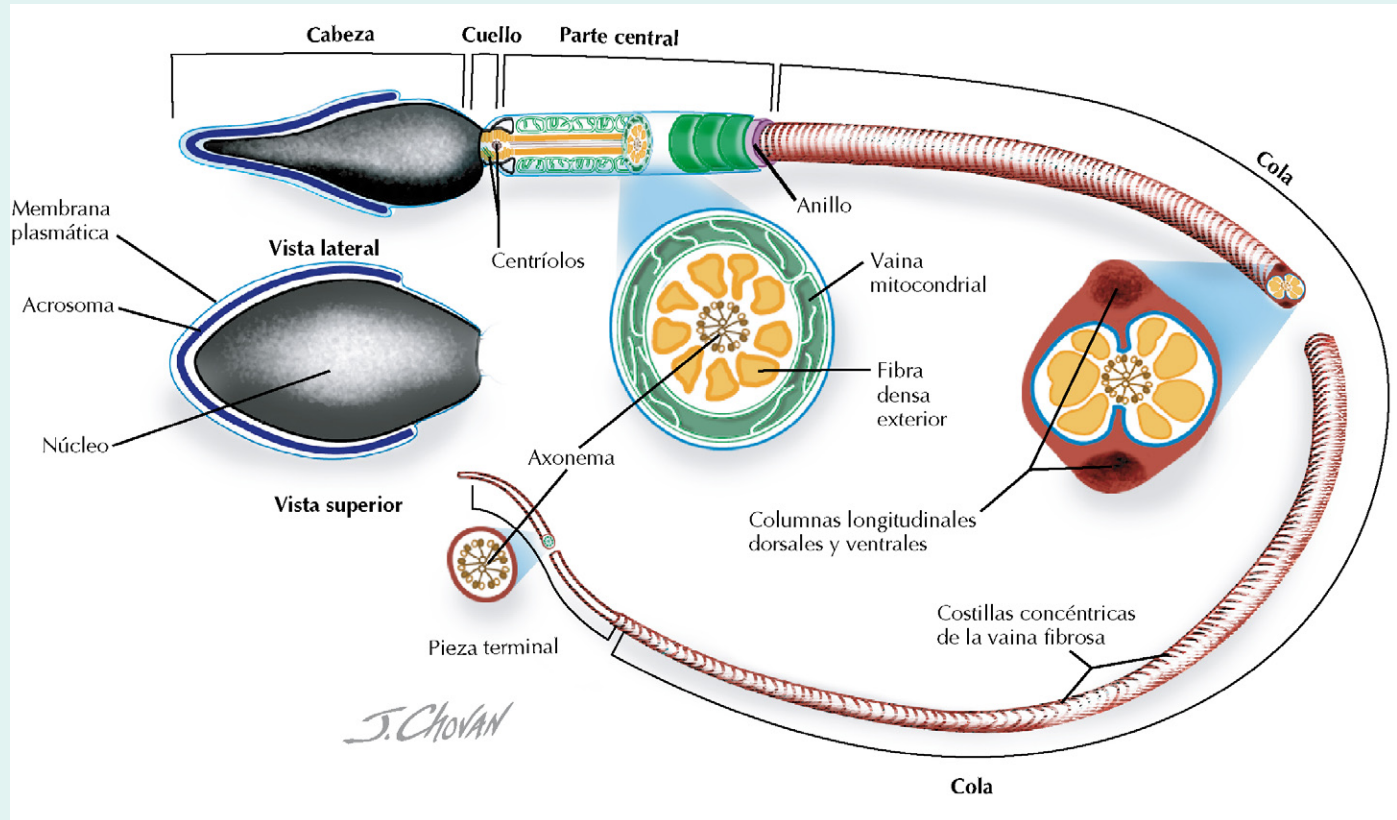
En los testículos tiene lugar la gametogénesis y la esteroidogénesis. La espermatogénesis ocurre en el interior de los túbulos seminíferos de los testículos, mientras que las **células de Leydig**, localizadas entre los túbulos, producen las células de Sertoli en

la testosterona (fig. 31-7). Dentro de los túbulos seminíferos las células de Sertoli sintetizan la hormona **inhibina**. Las células de Sertoli proporcionan la estructura sobre la que se desarrollan las células germinales masculinas y segregan el líquido de soporte que desplaza el espermatozoide a través de los túbulos seminíferos hacia el epidídimo (donde tiene lugar la maduración



La **espermátogénesis** es un proceso complejo que se inicia con la división mitótica de la espermatogonia para formar los espermatocitos primarios y espermatogonias de reserva (a diferencia de lo que sucede en las mujeres, que tienen un número fijo de oocitos primarios en el momento del nacimiento, el número de células germinales en los hombres no es fijo). La meiosis de los espermatocitos primarios produce espermatocitos

secundarios y después, espermátides haploides, que sufren una nueva diferenciación para llegar a espermatozoides. El producto final, el espermatozoide maduro, incluye una parte de cabeza, una pieza intermedia rica en mitocondrias para la producción de energía y una sección de cola móvil. La cabeza tiene un acrosoma prominente que contiene enzimas proteolíticas necesarias para la penetración de un óvulo.



El espermatozoide maduro. La morfología de los espermatozoides maduros refleja su movilidad y funciones de penetración del óvulo.

del espermatozoide) y donde se almacena el espermatozoide hasta la eyaculación. La célula de Sertoli forma uniones estrechas que proporcionan una barrera «hemato-testicular», resguardando el desarrollo de los espermatocitos de posibles daños por sustancias nocivas circulantes en la sangre.

Regulación endocrina de la función testicular

La función testicular (tanto gametogénesis como esteroidogénesis) está regulada por el hipotálamo y la adenohipófisis (fig. 31-8). El núcleo hipotalámico segrega la GnRH hacia la circulación portal hipofisaria (la liberación de GnRH es pulsátil en las mujeres y los hombres), y a continuación estimula la liberación de LH y FSH por las células gonadotropas de la adenohipófisis. La LH estimula la primera etapa de la síntesis de

testosterona (conversión de colesterol en Δ^5 -pregnenolona por el CYP11A10, mientras que la FSH actúa sobre las células de Sertoli, estimulando la síntesis de la **proteína de unión a andrógenos**, que a continuación se une a la testosterona, estimulando la espermatogénesis en los túbulos seminíferos (v. fig. 31-7). La retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisario-testicular se debe a la inhibición por acción de la testosterona de la GnRH y la LH liberada y por la inhibición de la secreción de FSH a través de la inhibina producida por las células de Sertoli.

Acciones no reproductoras de la testosterona

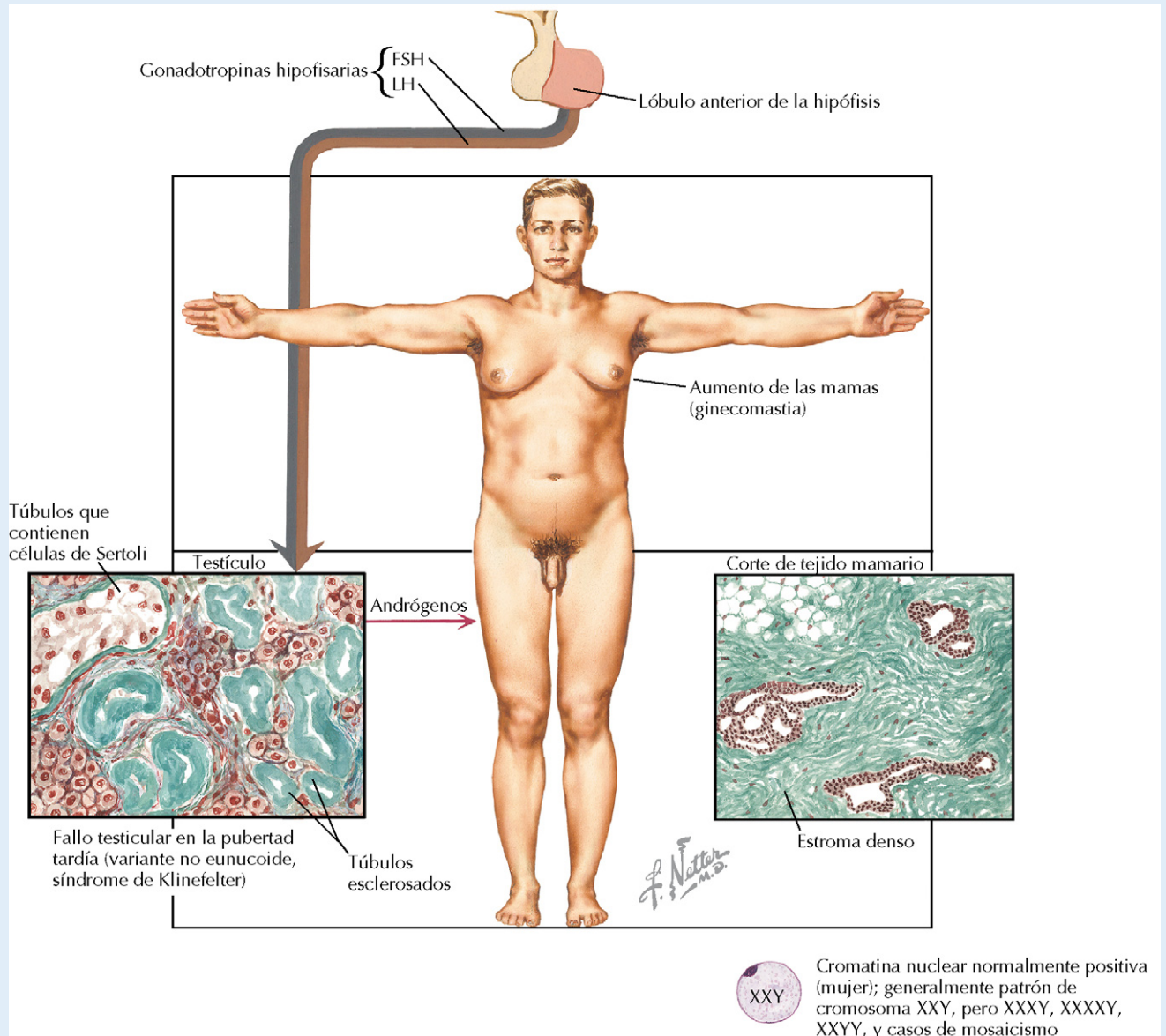
Además de las acciones no reproductoras de la testosterona en la pubertad expuestas antes, son también acciones de la testosterona el incremento de la masa muscular, el desarrollo del

CORRELACIÓN CLÍNICA

Síndrome de Klinefelter

La infertilidad masculina tiene un gran número de causas, incluido el bloqueo de los vasos deferentes debido a infección o lesión; un número bajo de espermatozoides (oligospermia) debido a infecciones como la parotiditis y algunas enfermedades de transmisión sexual; la falta de producción de espermatozoides como resultado de una enfermedad crónica, problemas hormonales o lesión de los testículos; impotencia, y exposición a toxinas. En algunos casos, la

infertilidad puede tener una base genética. Por ejemplo, el síndrome de Klinefelter se caracteriza por el genotipo 47, XXY. Los pacientes con este síndrome son fenotípicamente masculinos pero tienen algunas características identificables, incluida ginecomastia (aumento de las mamas) y son casi siempre infértiles (v. ilustración). Tienen hipogonadismo, lo que hace que las concentraciones de hormonas gonadales sea baja, y como resultado, las concentraciones de gonadotropinas están elevadas y el tamaño testicular está reducido. El síndrome de Klinefelter afecta a 1-2 hombres de cada 1.000.



Insuficiencia testicular en el síndrome de Klinefelter. La presencia de dos cromosomas X (47, genotipo XXY) da lugar a una disgenesia en los túbulos seminíferos e infertilidad, así como hipogonadismo primario (concentraciones de hormonas testiculares bajas, y como resultado, una concentración de gonadotropinas alta).

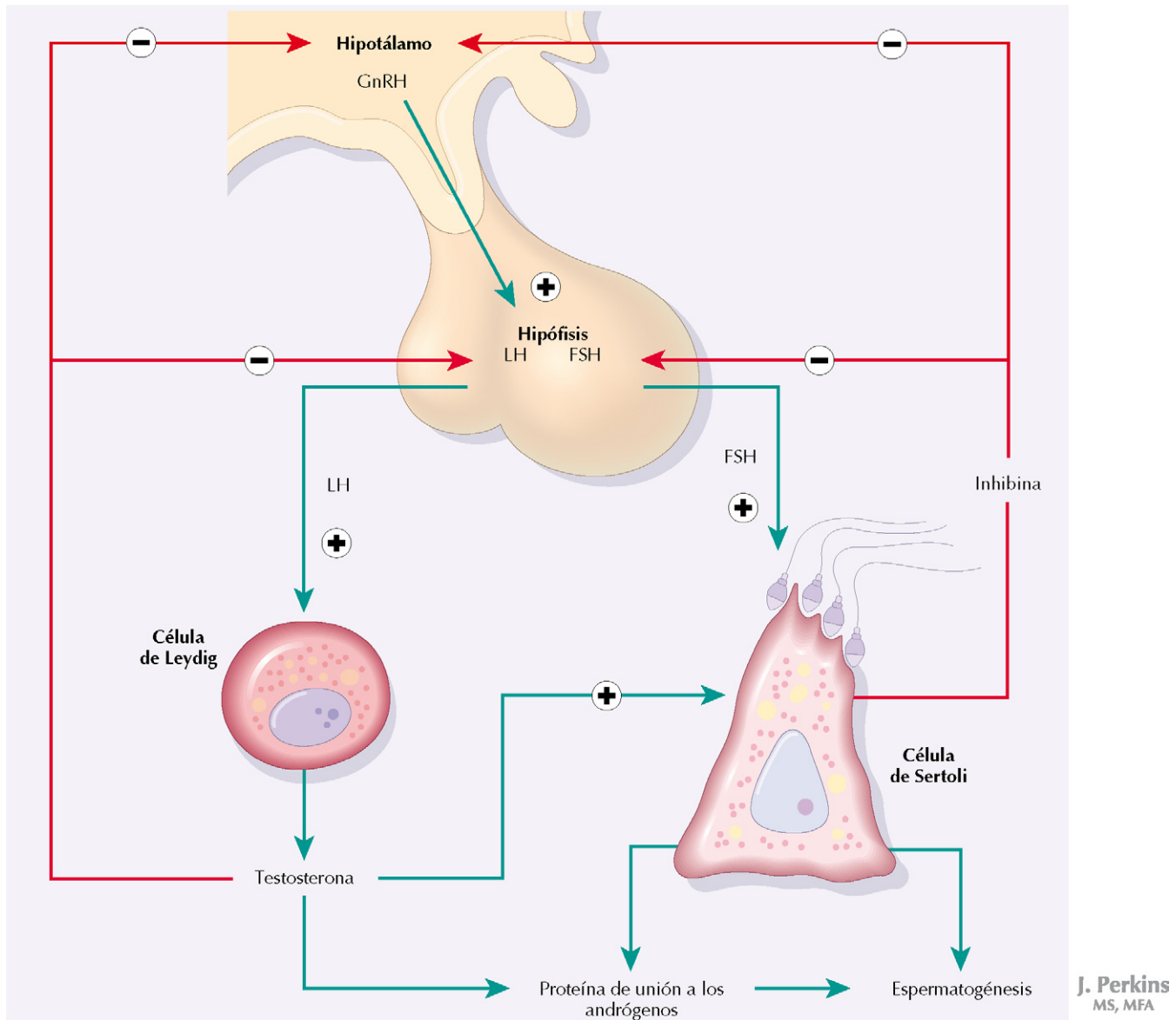


Figura 31-8 Control de la función testicular. La GnRH segregada por el hipotálamo estimula la secreción de LH y FSH por la adenohipófisis. La LH estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig de los testículos, mientras que la testosterona y la FSH son necesarias para la espermatogénesis. La FSH provoca la producción de proteína de unión a los andrógenos (ABG); los andrógenos están concentrados en los túbulos unidos a la ABG, favoreciendo la espermatogénesis. Las células de Sertoli también producen inhibina que, junto con la testosterona, ejerce efectos de retroalimentación negativa sobre el eje (la inhibina inhibe específicamente la secreción de FSH). FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante.



La **globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG)** y la **proteína de unión a andrógenos (ABG)** son proteínas idénticas, producidas en el hígado y los testículos respectivamente. La SHBG circula en el torrente sanguíneo y es el principal transportador de testosterona y estradiol en la sangre (sólo una pequeña fracción de hormonas sexuales circulan como hormona libre). La ABG la producen los testículos y sirve para concentrar la testosterona en los túbulos seminíferos, donde los andrógenos promueven la espermatogénesis.

patrón masculino de distribución del pelo y calvicie, y la voz grave. Algunas de las acciones de la testosterona dependen de su conversión a **dihidrotestosterona** (diferenciación genital, desarrollo y crecimiento de la próstata, distribución del vello masculino, y calvicie, por ejemplo), mientras otras son efectos directos de la testosterona.

Preguntas de revisión

CAPÍTULO 26: PRINCIPIOS GENERALES DE ENDOCRINOLOGÍA. HORMONAS HIPOFISARIAS E HIPOTALÁMICAS

1. ¿Cuál de las siguientes hormonas inicia su acción en el tejido diana por unión a receptores nucleares?

- A. ACTH.
- B. Vasopresina.
- C. Adrenalina.
- D. IGF-1.
- E. Hormona tiroidea.

2. Las acciones hormonales están reguladas por:

- A. La afinidad de los receptores por la hormona.
- B. El número de receptores para la hormona.
- C. El grado de unión de la hormona a las proteínas plasmáticas.
- D. La concentración de la hormona en sangre.
- E. Todas las anteriores.

3. La secreción de la vasopresina (ADH) por la adenohipófisis posterior es estimulada por:

- A. La disminución de la osmolaridad corporal.
- B. La disminución del volumen sanguíneo.
- C. El péptido natriurético auricular.
- D. El etanol.
- E. La presión arterial elevada.

4. La oxitocina:

- A. Se libera directamente a la circulación general.
- B. Se sintetiza en la hipófisis posterior.
- C. Promueve la quiescencia uterina.
- D. Tiene un papel fisiológico bien establecido en la inducción y progresión del parto.
- E. Es un péptido de 191 aminoácidos.

5. La secreción de hormona de crecimiento:

- A. Ocurre en pulsos, principalmente durante el sueño.
- B. Es estimulada por una neurohormona específica hipotalámica.
- C. Es inhibida por la somatostatina.
- D. Produce la síntesis del factor de crecimiento tipo insulínico (IGF) en diferentes tejidos diana.
- E. Todos los anteriores.

CAPÍTULO 27: HORMONAS TIROIDEAS

6. La secreción de hormona tiroidea es:

- A. Inhibida por aumento de las concentraciones de estrógenos en plasma.
- B. Estimulada por la T_3 alta en plasma.
- C. Inhibida por la globulina de unión a la tiroxina (TBG).
- D. Estimulada por una T_4 alta en plasma.
- E. Estimulada por la TSH.

7. ¿Con cuál de los fenotipos enumerados a continuación se asocia el hipotiroidismo en los adultos?

- A. Hipertensión, intolerancia al frío, diarrea.
- B. Hipertensión, edema duro, intolerancia al frío.
- C. Hipotensión, temperatura superior a la normal, diarrea.
- D. Hipotensión, temperatura superior a la normal, edema sin fovea.
- E. Hipotensión, edema duro, intolerancia al frío.

8. En el plasma, la hormona tiroidea:

- A. Está presente principalmente en la forma T_3 .
- B. Está presente principalmente en la forma T_3 y se une a proteínas.
- C. Está completamente unida a la proteína de unión a la tiroxina (TBG).
- D. Está presente principalmente en la forma T_4 y está unida mayoritariamente a proteínas, incluida la TBG.
- E. Está presente solamente como T_3 y T_4 libre.

9. La regulación por retroalimentación de la hormona tiroidea es como sigue:

- A. Altas concentraciones de T_3 y T_4 libres circulantes que elevan la TRH.
- B. Altas concentraciones de T_3 y T_4 libres circulantes, que elevan la TSH.
- C. Altas concentraciones de T_3 y T_4 libres circulantes que disminuyen la TRH.
- D. TRH disminuida que eleva la TSH.
- E. TSH disminuida que eleva la TRH.

CAPÍTULO 28: HORMONAS SUPRARRENALES

10. La estimulación de las glándulas adrenales por la ACTH tiene un efecto directo mayor sobre la liberación de:

- A. Adrenalina.
- B. Noradrenalina.
- C. Cortisol.
- D. Andrógenos.
- E. Aldosterona.

11. ¿Qué parte de las glándulas adrenales segregan una hormona con acciones antiinflamatorias?

- A. La médula.
- B. La zona reticular.
- C. La zona fasciculada.
- D. La zona glomerulosa.
- E. Ninguna de las anteriores.

12. ¿Cuál de las siguientes es una acción significativa de los andrógenos adrenales en mujeres?

- A. Estimulación de la libido.
- B. Hipertrofia de las glándulas sebáceas.
- C. Desarrollo de vello púbico.
- D. Desarrollo de vello axilar.
- E. Todas las anteriores.

13. La secreción de aldosterona por las glándulas adrenales es estimulada por:

- A. Hipopotasemia.
- B. Alta concentración de Na^+ en plasma.
- C. Angiotensina II.
- D. Péptido natriurético auricular.
- E. Todas las anteriores.

CAPÍTULO 29: EL PÁNCREAS ENDOCRINO

14. La insulina es necesaria para:

- A. La entrada de glucosa en los tejidos a través del transportador GLUT1.
- B. La entrada de glucosa en todos los tejidos.
- C. La entrada de glucosa en el cerebro.
- D. La entrada de glucosa en el páncreas.
- E. La entrada de glucosa en los tejidos a través del transportador GLUT4.

15. ¿A través de cuál de las siguientes secuencias de pasos actúa la regulación de la liberación de insulina mediante el aumento de la glucosa en plasma?

- A. Entrada de glucosa hacia las células β pancreáticas a través de los transportadores GLUT1; aumento del ATP, lo que disminuye el flujo de K^+ ; despolarización de la célula β ; entrada de Ca^{2+} ; liberación de los gránulos de insulina.
- B. Entrada de glucosa en las células β pancreáticas a través de los transportadores GLUT1; hiperpolarización de la célula β ; flujo de Ca^{2+} ; liberación de los gránulos de insulina.
- C. Entrada de glucosa en las células β pancreáticas mediante los transportadores GLUT2; aumento del ATP, que disminuye el flujo de K^+ ; despolarización de las células β ; flujo de Ca^{2+} ; liberación de los gránulos de insulina.
- D. Entrada de glucosa en las células pancreáticas β a través de los transportadores GLUT2; hiperpolarización de la célula β ; flujo de Ca^{2+} ; liberación de los gránulos de insulina.

E. Entrada de glucosa en las células β -pancreáticas a través de los transportadores GLUT4; despolarización de la célula β ; entrada de Ca^{2+} ; liberación de los gránulos de insulina.

16. Los factores que estimulan la secreción de insulina incluyen:

- A. Péptido tipo glucagón-1 (GLP-1).
- B. Aminoácidos.
- C. Péptido insulínico de la glucosa (GIP).
- D. Ácidos grasos.
- E. Todos los anteriores.

17. La insulina es una hormona hipoglucémica por su capacidad para:

- A. Aumentar la gluconeogénesis.
- B. Reducir el depósito de glucógeno en el músculo.
- C. Aumentar la glucogenólisis.
- D. Aumentar los transportadores GLUT1 en las membranas del tejido cerebral.
- E. Aumentar los transportadores GLUT4 de las membranas del tejido adiposo, el músculo esquelético y el cardíaco.

CAPÍTULO 30: HORMONAS REGULADORAS DEL CALCIO

18. La disminución de las concentraciones de calcio plasmático da lugar a:

- A. Disminución de la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol.
- B. Disminución de la producción de 25-hidroxicolecalciferol.
- C. Aumento de la mineralización ósea.
- D. Aumento de la resorción ósea.
- E. Aumento de la calcitonina en plasma.

19. La hormona paratiroidea (PTH):

- A. Se libera hacia el plasma en respuesta a un aumento en las concentraciones de calcio plasmático.
- B. Actúa en el riñón para aumentar la resorción de calcio y disminuir la resorción de fósforo.
- C. Actúa en el riñón para disminuir la resorción de calcio en el túbulo distal.
- D. Actúa en el hueso para aumentar la mineralización ósea.
- E. Actúa en el hueso disminuyendo la osteólisis osteoclástica.

20. El hiperparatiroidismo primario se asocia con frecuencia a:

- A. Desarrollo de cálculos renales.
- B. Dolor óseo.
- C. Estreñimiento.
- D. Fatiga.
- E. Todas las anteriores.

CAPÍTULO 31: HORMONAS DEL SISTEMA REPRODUCTOR

21. Durante el desarrollo fetal, la formación de genitales masculinos se estimula directamente por:

- A. Testosterona.
- B. Dihidrotestosterona.
- C. Dehidroepiandrosterona.
- D. Androstenediona.
- E. Estrona.

22. El período de crecimiento rápido puberal es estimulado principalmente por la hormona:

- A. Calcitonina.
- B. Vitamina D.
- C. Estradiol.
- D. Testosterona.
- E. Dihidrotestosterona.

23. La conversión de andrógenos en estradiol en las células de la granulosa del folículo es estimulada por la hormona:

- A. LH.
- B. FSH.

- C. Oxitocina.
- D. Hormona de crecimiento.
- E. Prolactina.

24. ¿En qué estadio de la gametogénesis están paradas las células germinales en la mujer durante el período prepuberal?

- A. Oogonia.
- B. Oocito primario.
- C. Oocito secundario.
- D. Óvulo.
- E. Zigoto.

25. La hormona inhibina tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre la liberación de:

- A. Prolactina.
- B. FSH.
- C. LH.
- D. Testosterona.
- E. GnRH.

Respuestas a las preguntas de revisión

Sección 1: Fisiología celular, homeostasis de líquidos y transporte de membranas

1. B. La antipirina se difunde desde el agua corporal y se puede usar para medir el volumen de agua corporal total. La inulina no entra en las células y puede usarse para medir el volumen del líquido extracelular (LEC). Usando la fórmula de dilución del indicador, la cantidad de indicador inyectada dividida por la concentración en plasma será igual al volumen del compartimento. Con este método, el agua total (indicada mediante la antipirina) es de 36 l y el LEC (indicado por la inulina) es de 12 l. El líquido intracelular (LIC) es de 24 l. El LEC (12 l) es una cuarta parte del plasma (3 l) y tres cuartas partes del líquido intersticial (LIS) (8 l).
2. D. Las fuerzas de Starling que favorecen el movimiento de salida de los capilares son la presión hidrostática capilar (P_c) y la presión oncótica intersticial (π_i), mientras que las fuerzas que favorecen el movimiento hacia el interior de los capilares son la presión hidrostática intersticial (P_i) y la presión oncótica capilar (π_c). Por tanto, $(30 + 8) - (3 + 28) = 7$ mmHg saliendo del capilar.
3. D. El agua se distribuirá a través de todos los compartimentos y, por tanto, aumentarán los volúmenes del LEC y LIC. Al aumentar el volumen, la osmolaridad de los compartimentos disminuirá.
4. C. Los canales activados por el voltaje son muy selectivos y su activación depende del voltaje de la membrana.
5. D. La Na^+/K^+ ATPasa basolateral o «bomba de sodio» utiliza el transporte activo primario para bombear tres iones de sodio hacia fuera de la célula en intercambio por dos iones de K^+ . La baja concentración de Na^+ intracelular facilita la entrada apical de sodio siguiendo el gradiente hacia el lado de concentración menor a través de varios transportes activos secundarios simporte (p. ej., Na^+ -aminoácido, Na^+ -glucosa) y antiporte diferentes (p. ej., $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, Na^+/H^+).
6. B. La digoxina es un glucósido cardíaco que bloquea irreversiblemente la Na^+/K^+ ATPasa, permitiendo el equilibrio de sodio y potasio a través de la membrana celular. De esta forma, se detienen los procesos de transporte dependientes del sodio y se despolariza la membrana.

Sección 2: El sistema nervioso y el músculo

1. A. El descenso de la permeabilidad del ion sodio dará lugar a la hiperpolarización de la célula. Normalmente, la pérdida de sodio hacia el interior de la célula contribuye al potencial de membrana en reposo real, haciendo que sea menos negativo de lo que podría predecirse por la concentración de potasio y la permeabilidad. Por otro lado, la reducción de la permeabilidad al ion potasio causará la despolarización de la célula, como lo haría la entrada del ion calcio o el aumento de la concentración extracelular de los iones sodio o potasio.
2. C. Los potenciales de acción neuronales tienen lugar cuando se alcanza el potencial umbral y se abren los canales de sodio dependientes del voltaje. Aunque los potenciales de acción en algunas células excitables se deben a la abertura de los canales de Ca^{2+} , la abertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje es responsable de la pendiente ascendente de la fase 0 del potencial de acción neuronal.
3. D. La mielinización de un axón disminuye la capacitancia y aumenta la resistencia de la membrana. En consecuencia, la corriente viaja por el interior del axón, pero no a través de la membrana. La mielinización incrementa en gran medida la velocidad de conducción.
4. A. Cuando la despolarización axonal alcanza el botón sináptico, los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se abren, provocando la entrada de Ca^{2+} y la liberación de las vesículas de neurotransmisor en la hendidura sináptica.
5. D. Durante un potencial de la placa motora, un único canal grande de Na^+ y K^+ es el responsable de la carga de despolarización, mientras que el potencial de acción neuronal implica la participación de varios canales iónicos y la despolarización se debe principalmente a la entrada de Na^+ . La despolarización es rápida en la placa motora y en los potenciales de acción. La despolarización a +40 mV, debida a los canales activados por el voltaje, y la repolarización asociada al aumento de la conductancia de K^+ son características de los potenciales de acción neuronal, pero no de los potenciales de la placa motora.
6. E. El tejido nervioso de la médula espinal está cubierto por tres membranas (meninges): la piamadre (interior), la aracnoides (media) y la duramadre (exterior).
7. B. El LCR se produce en los plexos coroideos y se reabsorbe en las granulaciones aracnoideas y en el sistema venoso, así como en los capilares del SNC y la piamadre.
8. E. Las vías asociativas que enlazan funcional y anatómicamente los dos hemisferios cerebrales son el cuerpo calloso y las comisuras anterior, posterior y del hipocampo.
9. C. Aunque la protuberancia también participa en la regulación de la respiración, el bulbo raquídeo es el principal lugar de regulación autónoma, incluida la regulación e integración de las funciones cardiovasculares y respiratorias. El tálamo y el hipotálamo no forman parte del tronco del encéfalo.
10. A. Los corpúsculos de Meissner, que se localizan en las papilas dérmicas, especialmente de las yemas de los dedos, palmas, plantas, labios, cara, lengua y piel de los genitales (piel sin pelo), son receptores de adaptación rápida con pequeños campos receptivos que permiten la discriminación puntual y la detección de los estímulos de baja frecuencia, como el aleteo. Los corpúsculos de Pacini responden a cambios rápidos de presión y vibración, los discos de Merkel responden a la presión y al tacto, especialmente a la depresión de la piel, los receptores del folículo piloso responden al movimiento sobre la superficie de la piel y los corpúsculos de Ruffini responden al estiramiento de la piel y las articulaciones.
11. B. Los fotorreceptores responden a la entrada de la luz mediante una secuencia de fenómenos que desembocan en el descenso de la permeabilidad al Na^+ y la hiperpolarización de sus membranas celulares, lo que inhibe la liberación del neurotransmisor por los fotorreceptores.
12. E. Los tres conductos del laberinto membranoso de la cóclea en el oído interno son la rampa vestibular, la rampa timpánica y la rampa media. Esta última contiene endolinfa, cuya composición recuerda a la del líquido intracelular. Los otros dos conductos contienen perilinfa, cuya composición se parece a la del líquido extracelular.
13. E. El patrón de los cambios de presión entre los tres canales semicirculares, orientados perpendicularmente, durante la aceleración angular de la cabeza depende de la dirección del movimiento de la cabeza. La inclinación de los cilios como consecuencia de los cambios de presión produce la hiperpolarización o despolarización y modifica la liberación del neurotransmisor en las células ciliadas. En consecuencia, se altera la velocidad de descarga de las fibras nervio-

- sas aferentes que terminan en las células ciliadas. Esas señales son transportadas por el par craneal VIII a los núcleos vestibulares de la protuberancia.
14. **A.** Cuando se golpea suavemente el tendón rotuliano de la rodilla se estiran los haces musculares del músculo cuádriceps, produciendo un reflejo en el cual los nervios aferentes de tipo Ia se despolarizan y conducen la señal hacia la médula espinal. Las sinapsis con las neuronas motoras α , que conducen la señal de vuelta hacia el cuádriceps, provocan la contracción. Este reflejo de estiramiento es un reflejo monosináptico. El reflejo tendinoso de Golgi es un reflejo bisináptico involucrado en la prevención del daño muscular cuando la tensión muscular es excesiva. El reflejo flexor de retirada es un reflejo polisináptico que se produce en respuesta a estímulos dolorosos.
 15. **E.** El tracto corticoespinal transporta fibras que se originan en la corteza motora primaria, áreas premotora y motora suplementaria y áreas somatosensoriales posteriores a la corteza motora. Es la vía más importante de la actividad motora fina controlada por la corteza. Los demás tractos que se mencionan están implicados en otros aspectos de la función motora, incluido el control del tronco del encéfalo del equilibrio y la postura.
 16. **C.** El cerebelo coordina y realiza el ajuste fino del movimiento. Todas las señales eferentes de la corteza cerebelosa son inhibitorias, originándose en las células de Purkinje. Esta información inhibitoria está regulada por las aferencias excitatorias procedentes de las fibras trepadoras y las fibras musgosas a través de las células granulares, y de las aferencias inhibitorias procedentes de las interneuronas de la corteza cerebelosa.
 17. **B.** Al igual que el cerebelo, los ganglios basales tienen una función de apoyo a la corteza motora. Los ganglios basales producen el movimiento uniforme y regulan la postura a través de sus aferencias procedentes de la corteza motora y eferencias hacia la corteza motora a través del tálamo.
 18. **B.** Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se originan en las columnas de células intermedio-laterales e intermedio-mediales de la médula espinal dorsolumbar (D1-D3). Sus axones se extienden hacia los ganglios de la cadena donde hacen sinapsis con las neuronas posganglionares. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso parasimpático poseen cuerpos celulares en el tronco del encéfalo.
 19. **D.** Las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático (SNPS) liberan acetilcolina, que actúa sobre receptores muscarínicos de la unión neuroefectora. Las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático (SNS) liberan principalmente noradrenalina y adrenalina, que actúa sobre varios receptores adrenérgicos de los órganos y tejidos efectores. Los nervios preganglionares simpáticos y parasimpáticos llevan a cabo la neurotransmisión ganglionar liberando acetilcolina, que actúa sobre receptores nicotínicos.
 20. **C.** Los receptores adrenérgicos β_2 median en la dilatación bronquial simpática. La constricción del músculo liso vascular y la midriasis se deben a la liberación de noradrenalina y adrenalina en los nervios simpáticos posganglionares y su posterior unión a los receptores α_1 . El aumento de la contractilidad está mediado por los receptores β_2 . La secreción de la glándula sudorípara se estimula por acción de las fibras nerviosas simpáticas posganglionares atípicas que secretan acetilcolina.
 3. **A.** La circulación coronaria recibe aproximadamente el 4% del gasto cardíaco en reposo, mientras que cada uno de los demás componentes de la circulación que se mencionan recibe entre el 15% (cerebro) y el 24% (hígado y tubo digestivo) de la circulación.
 4. **E.** Después de la fase de meseta del potencial de acción se produce la inactivación gradual de los canales de Ca^{2+} de tipo L, que desemboca en la activación de los canales de K^+ y la repolarización rápida. La abertura de los canales de Na^+ es responsable de la pendiente ascendente de la fase 0, un paso que se acompaña con el descenso de la conductancia de la corriente rectificadora de K^+ hacia el interior. La abertura de los canales de Ca^{2+} de tipo L es la responsable principal de la meseta (fase 2); la inactivación de los canales de Na^+ y la abertura de los canales de K^+ sensibles al voltaje provoca la rápida repolarización hasta la fase de meseta (fase 1).
 5. **E.** Un electrocardiograma en varias derivaciones puede aportar información sobre el ritmo cardíaco y la conducción, la presencia, localización y extensión de la isquemia, la orientación del corazón y el tamaño de la cámara y las alteraciones resultantes de las alteraciones de electrolitos o fármacos. No aporta información directa sobre el gasto cardíaco, el volumen sistólico, la fracción de eyección u otros parámetros relacionados con el flujo.
 6. **B.** La velocidad de conducción es función de la pendiente ascendente de la fase 0 del potencial de acción. La velocidad se reduce en el nódulo AV, provocando una pausa entre la despolarización auricular y ventricular. En consecuencia, se produce una pausa entre la contracción auricular y la ventricular que da tiempo a que la contracción auricular produzca el llenado final de los ventrículos antes de que se contraigan.
 7. **B.** La presión arterial media no es simplemente la media aritmética de la presión diastólica y la presión sistólica, ya que la curva de presión arterial tiene una morfología compleja y la diástole tiene una duración mayor de la sístole. Como norma, con frecuencias cardíacas normales, la presión arterial media es aproximadamente igual a la presión diastólica más un tercio de la presión del pulso. En el problema que se presenta, la presión diastólica es de 80 y el tercio de la presión del pulso es de 16,7. Por tanto, se calcula una presión arterial media de 97 mmHg.
 8. **A.** La presión del pulso más alta se observa en el ventrículo izquierdo, donde la presión en reposo normal es de 120/0 mmHg. Se necesita una presión sistólica alta para bombear la sangre a través de la circulación sistémica de alta resistencia, mientras que la presión diastólica baja permite el llenado durante la diástole. En el circuito pulmonar, la presión del pulso más alta tiene lugar en el ventrículo derecho (25/0 mmHg en reposo).
 9. **E.** Según la ley de Poiseuille, el flujo es proporcional a la cuarta potencia del radio de un tubo. Por tanto, el aumento al doble del radio del tubo dará lugar al incremento en flujo en un factor de 16, si las demás variables se mantienen constantes. El aumento al doble del gradiente de presión, la reducción a la mitad de la viscosidad del líquido o la reducción a la mitad de la longitud del tubo aumentarán al doble el flujo. El aumento al doble de la viscosidad reducirá el flujo en un 50%.
 10. **C.** La elevada viscosidad del líquido favorece el flujo laminar. Cuando se reduce el hematocrito, con lo que baja la viscosidad de la sangre, el flujo puede ser turbulento, dando lugar a soplos audibles. Un diámetro amplio del tubo, la velocidad rápida del flujo del líquido, una densidad alta del líquido y la pulsatilidad del flujo son factores que aumentan el número de Reynolds y favorecen el desarrollo del flujo turbulento.
 11. **C.** La tensión de la pared (T) se define por la ley de Laplace ($T = P_r r$), donde P_r es la presión transmural y r es el radio del vaso. La reducción de la presión intersticial dará lugar al aumento de la presión transmural y, por tanto, al aumento de la tensión de la pared. El descenso del radio, la presión hidrostática vascular o la presión transmural se asociarán a una menor tensión parietal.

Sección 3: Fisiología cardiovascular

1. **B.** Las venas sistémicas normalmente contienen más del 60% del volumen sanguíneo y pueden actuar como reservorio de sangre. La sangre se puede movilizar desde las venas durante una hemorragia o deshidratación como medida compensadora para mantener la presión arterial hasta que se pueda restaurar el volumen sanguíneo.
2. **C.** La contracción del ventrículo izquierdo consiste en una constricción poderosa de la cámara con acortamiento del corazón desde la base hacia el vértice, lo que da lugar a las altas presiones necesarias para bombear la sangre a través de la circulación sistémica de alta resistencia.

12. **D.** El período de contracción isovolumétrica comienza cuando la contracción ventricular da lugar al aumento de la presión ventricular hasta que supera la presión auricular, con el consiguiente cierre de la válvula auriculoventricular. Por tanto, el comienzo del período de contracción isovolumétrica para el ventrículo derecho está marcado por el cierre de la válvula tricúspide.
13. **A.** Durante el ciclo cardíaco, las válvulas del corazón izquierdo se cierran antes que las válvulas correspondientes del corazón derecho (la válvula mitral se cierra antes que la válvula tricúspide y la válvula aórtica se cierra antes que la pulmonar), mientras que las válvulas del lado derecho se abren antes que las válvulas correspondientes en el lado izquierdo (la válvula pulmonar se abre antes que la válvula aórtica y la válvula tricúspide se abre antes que la mitral).
14. **E.** En la arritmia sinusal respiratoria, que se presenta principalmente en lactantes y niños, la frecuencia cardíaca aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración como consecuencia del aumento del retorno venoso durante la inspiración, provocando la distensión de los barorreceptores auriculares de baja presión y el incremento reflejo de la frecuencia cardíaca.
15. **E.** La activación del sistema nervioso simpático (SNS) producirá todos los efectos mencionados. Los efectos en el corazón (aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad) implican la unión del neurotransmisor adrenérgico a los receptores β_1 ; la constricción de las arterias y venas se produce por la unión del transmisor adrenérgico a los receptores α_1 .
16. **B.** La relación fuerza-velocidad en el músculo cardíaco demuestra la relación inversa entre la velocidad de contracción y la poscarga (fuerza de contracción). Al aumentar la contractilidad aumenta la velocidad de contracción máxima (V_m , que tiene lugar cuando la poscarga es cero), al igual que la fuerza de contracción máxima. La fuerza de contracción máxima tiene lugar durante la contracción isométrica, en la intersección en el eje x de la relación fuerza-velocidad, donde la velocidad es cero.
17. **B.** La curva de función vascular representa la relación entre la presión venosa central y el gasto cardíaco cuando la presión venosa central es la variable dependiente; la curva de función cardíaca representa la relación cuando el gasto cardíaco es la variable dependiente. La intersección de las dos curvas tiene lugar en el punto de equilibrio entre el gasto cardíaco y la presión venosa central normales en reposo [aproximadamente, 5 l/min para el gasto cardíaco y una presión venosa central (PVC) de 2 mmHg].
18. **C.** El óxido nítrico liberado por las células endoteliales produce la vasodilatación del vaso al relajar el músculo liso adyacente. Este efecto está mediado por el segundo mensajero GMPc, que reduce el Ca^{2+} libre intracelular y, con ello, produce la relajación del músculo liso. La dilatación de los vasos arteriales da lugar a una mayor presión hidrostática capilar distal. El óxido nítrico también inhibe la adhesión de las plaquetas a la pared vascular.
19. **A.** En muchos tejidos y órganos, si el flujo sanguíneo aumenta debido a la mayor presión de perfusión, después de la elevación esperada del flujo se producirá el retorno del flujo sanguíneo hacia el valor basal. De acuerdo a la hipótesis miógena, esta autorregulación implica la constricción del músculo liso en respuesta a la presión transmural elevada (en otras palabras, en respuesta al estiramiento).
20. **D.** La unión al receptor β_2 produce vasodilatación, mientras que la unión a los receptores α_1 y α_2 se asocia a vasoconstricción. Los receptores β_1 se encuentran en el corazón, donde los principales efectos están mediados por esos receptores con el aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y de la velocidad de conducción.
21. **A.** Los barorreceptores arteriales responden a una presión arterial alta (y, por tanto, al estiramiento) enviando los impulsos nerviosos aferentes al centro cardiovascular central, reduciendo la actividad eferente simpática y aumentando la actividad parasimpática. Además

de las presiones altas, los barorreceptores también responden a la presión del pulso.

22. **C.** El flujo de la arteria coronaria izquierda es mayor al inicio de la diástole y es más bajo durante la sístole, debido a la compresión de los vasos miocárdicos por el miocardio contraído. Esta compresión se libera a medida que el corazón se relaja, lo cual, combinado con los efectos de los metabolitos vasodilatadores que se acumulan en el miocardio durante el flujo bajo de la sístole, da lugar al importante incremento del flujo sanguíneo en la arteria coronaria izquierda al inicio de la diástole.

Sección 4: Fisiología respiratoria

1. **A.** El aumento de presión en la arteria pulmonar produce la distensión pasiva de los vasos de la microcirculación pulmonar y la abertura de algunos vasos que previamente estaban colapsados (reclutamiento).
2. **D.** Los parámetros espirométricos del volumen pulmonar (volumen corriente, volumen de reserva espiratorio, volumen de reserva inspiratorio, capacidad vital, capacidad inspiratoria) se modifican pero no se puede medir la capacidad pulmonar total, el volumen residual o la capacidad funcional residual. Para determinar esos tres valores, uno de ellos debe medirse indirectamente, por ejemplo, con una prueba de lavado de nitrógeno, dilución de helio o pletismografía corporal.
3. **C.** De pie, tanto la ventilación como la perfusión del pulmón son mayores en la porción inferior y peores en la porción superior del órgano. No obstante, el gradiente vertical de la perfusión es mucho mayor que el gradiente de la ventilación. Por tanto, la relación ventilación-perfusión es mayor hacia la parte superior del pulmón y se acerca al infinito en zonas de espacio muerto y a cero en las áreas de derivaciones.
4. **B.** La difusión de un gas a través de una membrana es un proceso pasivo que sigue la ley de Fick. Es directamente proporcional al gradiente de presión parcial, directamente proporcional a la superficie y a la constante de difusión del gas, e inversamente con el grosor de la membrana.
5. **C.** En la porción media del pulmón, la zona 2, la presión alveolar se encuentra entre las presiones en la arteria y la vena pulmonares, y la ventilación y la perfusión están en equilibrio, con lo que su cociente se acerca a 1.
6. **B.** La capacidad residual funcional (CRF) es el volumen pulmonar después de una espiración en una respiración tranquila normal. En ese momento, las fuerzas mecánicas están en equilibrio y la presión de retracción elástica que empuja el tórax hacia el exterior está en equilibrio con la presión de retracción elástica hacia el interior que ejerce el pulmón.
7. **C.** En el sistema respiratorio en su conjunto, la mayor resistencia al flujo tiene lugar en las vías respiratorias de mediano tamaño (entre la cuarta y la octava generación). Descendiendo por las vías respiratorias, el diámetro de las mismas disminuye a la vez que aumenta con rapidez el número de conductos. Teniendo en cuenta ambos factores, la resistencia es mayor en los bronquios de mediano tamaño (en su conjunto).
8. **A.** Con un esfuerzo progresivamente mayor, el flujo máximo de aire también aumenta durante la espiración, pero el flujo aéreo es independiente del esfuerzo durante la pendiente descendente de las curvas espiratorias flujo-volumen.
9. **B.** La EPOC grave se caracteriza por enfisema con aumento de la distensibilidad pulmonar y descenso de su retracción elástica. Como consecuencia de este último, se forma un punto de presión igualada al inicio de la espiración que provoca el atrapamiento de aire y, en último término, aumenta la capacidad pulmonar total, de la capacidad funcional residual y del volumen residual. En consecuencia, en las pruebas de función pulmonar se comprobará el descenso del flujo espiratorio y del FEV₁.

10. A. La presencia de surfactante en la interfase aire-líquido de los alvéolos y vías respiratorias pequeñas reduce la tensión superficial y, por tanto, aumenta la distensibilidad pulmonar, reduciendo el trabajo respiratorio. El surfactante contiene el fosfolípido dipalmitoil fosfatidilcolina. La deficiencia de surfactantes es la responsable del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.
11. A. El incremento del hematocrito dará lugar a un incremento proporcional de la cantidad de oxígeno ligado a la hemoglobina en la sangre. Con una PO_2 de 100 mmHg la hemoglobina está saturada en oxígeno y el incremento de la PO_2 sólo provocará un aumento pequeño del contenido de oxígeno al elevar un poco la cantidad de oxígeno disuelto. Asimismo, como la hemoglobina en la sangre arterial está normalmente casi saturada en oxígeno, el aumento de la ventilación alveolar tendrá poco efecto en el contenido de oxígeno. El incremento del 2,3-DPG o el descenso del pH sanguíneo desplazarán la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, con lo que descenderá el oxígeno ligado.
12. C. El pH es menor que el nivel normal de 7,4, lo que indica acidosis; como la PCO_2 está elevada, es un caso de acidosis respiratoria (la PCO_2 alta es la causa del pH bajo).
13. D. En la adaptación aguda a las grandes alturas, la hipoxemia estimula la frecuencia respiratoria. La frecuencia cardíaca también se eleva. El 2,3-DPG aumenta en sangre, con lo que se desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, facilitando la liberación de oxígeno de la hemoglobina a los tejidos. La compensación renal dará lugar a la elevación de la concentración de bicarbonato en plasma. Sin embargo, el aumento del hematocrito (aumento del recuento de eritrocitos y de la concentración de hemoglobina en sangre) a largo plazo es un mecanismo compensador importante que aumenta la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre.
14. B. Los quimiorreceptores centrales responden principalmente a los cambios de la PCO_2 arterial, que difunde con facilidad hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR) y altera su pH, estimulando la respiración cuando la PCO_2 arterial es elevada. La barrera hematoencefálica es esencialmente impermeable al HCO_3^- o al H^+ . Los quimiorreceptores periféricos responden a los cambios de la PO_2 arterial, y también a los del pH y la PCO_2 .
15. D. El ajuste rápido inicial de la respiración durante el ejercicio se debe a la entrada de aferentes propioceptivos de los receptores de las articulaciones en el centro de la respiración cerebral, con colaterales hacia el centro de la respiración desde las vías motoras para la activación muscular y también con otros factores mal definidos. La elevación adicional de la respiración durante el ejercicio continuado se debe a los sistemas de retroalimentación relacionados con los quimiorreceptores y los cambios de temperatura corporal.
6. D. La hormona antidiurética plasmática no tiene efecto directo sobre el control renal del potasio, mientras que otras condiciones causan aumento de la secreción (dieta rica en potasio, potasio plasmático alto y aldosterona) o de la reabsorción (dieta pobre en potasio, potasio plasmático bajo y acidosis).
7. D. Los diuréticos del asa actúan sobre los cotransportadores $Na^+-K^+-2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Cuando los transportadores son bloqueados, los solutos llegan a regiones distales (donde existe poca reabsorción de sodio en ausencia de aldosterona) y la mayor parte del líquido se excreta como orina. Puesto que ese transportador es un factor clave en el mecanismo multiplicador contracorriente, una consecuencia adicional de la administración de diuréticos del asa es la pérdida del gradiente de concentración del intersticio medular, lo que contribuye a la diuresis mantenida.
8. E. En las células de los túbulos colectores, la unión de la ADH a los receptores V2 estimula la inserción de acuaporinas en las membranas lumbinales. Esto causa reabsorción de agua sin sodio.
9. A. La reabsorción distal de sodio no tiene efecto sobre el gradiente de concentración medular, mientras que todos los demás factores interpretan papeles significativos en la creación y el mantenimiento del gradiente.
10. D. Aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}) = $V - [(U_{osm}/P_{osm}) \times V]$, o +1. El valor positivo implica eliminación de agua en cantidad superior a la requerida para la excreción isoosmótica de los solutos presentes en la orina.
11. C. La angiotensina II tiene dos acciones directas sobre los riñones, aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y contraer las arteriolas aferentes y eferentes renales. Estas acciones aumentan la reabsorción de sodio y de agua. La renina es segregada por las células yuxtaglomerulares en respuesta a la concentración de sodio *baja* y la velocidad de flujo de líquido *baja* en el túbulo distal. La aldosterona estimula la reabsorción de sodio en el final de los túbulos distales y en los túbulos colectores.
12. A. La reducción del volumen vascular estimula la vasoconstricción simpática y aumenta la actividad de los sistemas de reabsorción de sodio y de líquido. El péptido natriurético auricular es liberado por los miocitos cardíacos en respuesta al aumento del estiramiento auricular *debido a incremento* de volumen. Así pues, el PNA disminuye en caso de deshidratación.
13. E. La diabetes insípida (DI) suele ser de origen central (la DI nefrógena es infrecuente), a consecuencia de traumatismo, enfermedad o cirugía que afectan a la hipófisis. La DI central conlleva pérdida de ADH, por lo que no existen canales de agua en las membranas lumbinales de los túbulos colectores y la orina no puede concentrarse. Esto conduce a una excreción enorme (3 a 18 l/día) de orina hipotónica.
14. C. El bicarbonato plasmático está reducido en la acidosis metabólica y las células intercalares α de los túbulos colectores aumentan la secreción de H^+ .
15. C. La ENA está determinada por la suma de amonio urinario y ácidos titulables menos el bicarbonato excretado. No depende de la excreción de sodio.
16. B. El pH es <7,4 y por tanto la situación es de acidosis. Puesto que el bicarbonato plasmático (<24 mEq/l) también refleja acidosis, el trastorno es de origen metabólico. El hiato iónico se puede usar para aclarar si la acidosis se debe a un aumento de ácido o a pérdida de álcali; $HA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$, o $136 - 114 = 22$. El hiato iónico usual es ~8-12 y su aumento refleja la adición de ácido. La pérdida de base (como en caso de diarrea) no cambiaría el HA, puesto que la pérdida de HCO_3^- en las heces se equilibraría con el aumento de Cl^- en plasma.
17. D. En la alcalosis respiratoria el pH alto se equilibra con una PCO_2 baja (lo que indica que el trastorno primario es una reducción del «ácido» plasmático). En la alcalosis respiratoria *descompensada* el HCO_3^- plasmático será normal.

Sección 5: Fisiología renal

1. C. El aclaramiento de inulina (C_{in}) es igual a la velocidad de filtración glomerular, puesto que la inulina se filtra libremente, no se reabsorbe ni segrega y toda la cantidad filtrada es excretada. Así, si el aclaramiento de una sustancia filtrada libremente es inferior a C_{in} quiere decir que en conjunto existe reabsorción (sin embargo, no se sabe si la sustancia también se segrega).
2. C. El aumento de las proteínas de la matriz extracelular aumenta el grosor de la membrana basal glomerular, con lo que aumenta la barrera a la filtración y se reduce su permeabilidad al plasma.
3. A. La aldosterona se produce en la zona glomerular de la corteza suprarrenal.
4. B. La fracción de filtración se define como la velocidad de filtración glomerular (VFG) dividida por el flujo plasmático renal (FPR). El flujo plasmático renal es igual al flujo sanguíneo renal \times (1-hematocrito) o 600 ml/min. Puesto que C_{in} es igual a TFG, la fracción de filtración es $125 \text{ ml/min} \div 600 \text{ ml/min}$ o ~20%.
5. A. La glucosa se reabsorbe al 100% en el túbulo contorneado proximal a través de cotransportadores Na^+ -glucosa.

18. **A.** El ácido fosfórico (H_2PO_4^-) es el AT principal que excreta la orina. Los fosfatos son tampones muy eficaces en la orina, puesto que su pK es similar al pH de la orina y por tanto existe una gran cantidad (~25% de la carga de fosfato filtrada) de difosfato dibásico (HPO_4^{2-}) disponible para conversión en AT y excreción.

Sección 6: Fisiología gastrointestinal

1. **D.** El tracto GI no regula directamente el flujo sanguíneo sistémico.
2. **E.** La hormona del crecimiento no tiene efecto aparente sobre la motilidad o la secreción del tracto GI.
3. **D.** El tracto GI cuenta con un sistema nervioso intrínseco (nervios entéricos), que responde a señales procedentes de receptores luminales y a hormonas, además de los nervios extrínsecos. La secreción y la motilidad continúan cuando se elimina la información nerviosa extrínseca, pero con menos eficacia.
4. **B.** Los nervios aferentes vagales regulan todas las acciones EXCEPTO el peristaltismo esofágico primario, que está mediado por el centro de la deglución del bulbo. El vago participa en el peristaltismo esofágico secundario, en conjunción con los nervios entéricos locales.
5. **B.** Los potenciales de acción (o espigas) del tracto GI se deben a la entrada de calcio en el músculo liso, momento en el que las ondas lentas son despolarizadas por encima de -40 mV. Ese mecanismo actúa a lo largo de todo el tracto y la despolarización se puede deber al estiramiento local (mecanorreceptores que actúan sobre los nervios entéricos), a los nervios extrínsecos y a péptidos.
6. **C.** Las ondas lentas son el resultado de cambios pequeños en el potencial de membrana debidos a la actividad de la $\text{ATPase Na}^+/\text{K}^+$ basolateral. Las ondas lentas se producen con distintas frecuencias de la porción media del estómago hasta el colon.
7. **D.** El peristaltismo sigue la ley del intestino, donde el músculo se contrae en la parte proximal al bolo y se relaja en la porción distal al bolo, produciendo el movimiento aboral (en dirección opuesta a la boca) del quimo.
8. **B.** No existen pruebas de actuación del sistema nervioso parasimpático en el CMM.
9. **D.** El péptido inhibidor gástrico (PIG) es una hormona endocrina segregada por las células del duodeno y el yeyuno del intestino delgado. Las otras sustancias son segregadas directamente en la luz gástrica.
10. **C.** Los nervios aferentes vagales estimulan la secreción de ácido gástrico directamente en la célula parietal e indirectamente por aumento de péptido liberador de gastrina (PLG) (y por tanto de la liberación de gastrina) e inhibición de la liberación de somatostatina.
11. **E.** La actividad de la bomba de protones impulsa la secreción de ácido y sirve de diana a las hormonas, los péptidos y los nervios reguladores.
12. **B.** El sodio entra en la membrana luminal por todos los mecanismos excepto la bomba de Na^+ ($\text{ATPase Na}^+/\text{K}^+$), que está localizada en la membrana *basolateral* y conserva la concentración intracelular baja de Na^+ necesaria para impulsar los mecanismos de transporte luminal con Na^+ .
13. **C.** La secretina es una hormona liberada por las células S del duodeno y la primera parte del yeyuno en respuesta a la acidez del quimo. La secretina se une a receptores en las células acinares pancreáticas y estimula la liberación de tampones de electrolitos en el conducto pancreático.
14. **B.** El hígado realiza todas las funciones mencionadas excepto la producción de vitamina. Almacena una variedad de vitaminas y minerales importantes, entre ellos la vitamina B_{12} y el hierro.
15. **D.** La obstrucción del flujo de sangre a través del hígado aumenta la presión en la vena porta, que conduce sangre desde el intestino hasta el hígado. Este aumento acaba originando hipertensión portal. La obstrucción reduce también la secreción biliar.
16. **A.** Los hepatocitos son el principal lugar de formación de lipoproteínas, proteínas que transportan grasas y colesterol a diferentes tejidos para su procesamiento y almacenamiento.
17. **B.** La bilis es anfipática y resulta esencial para el transporte de los lípidos hidrofóbicos a través de la capa de agua inmóvil adyacente a los enterocitos. Permite el transporte eficiente de los lípidos a las células intestinales por su capacidad para formar micelas, con los extremos hidrofílicos de los ácidos biliares orientados hacia fuera y los extremos lipofílicos orientados hacia dentro y en contacto con los lípidos.
18. **D.** La digestión eficiente de las proteínas en el intestino delgado depende de las proteasas pancreáticas, que tienen actividad catalítica óptima cerca del pH fisiológico (entre 7 y 8). El pH luminal bajo disminuye en forma significativa la actividad catalítica y reduce la cantidad de proteínas digeridas hasta constituyentes que puedan ser absorbidos.
19. **D.** El almidón es el principal carbohidrato de la dieta. Su digestión comienza en la boca con la α -amilasa salival. Sólo alrededor del 25% de la digestión ocurre antes del duodeno: la α -amilasa pancreática digiere el almidón restante hasta malto-oligosacáridos, y después las disacaridasas del borde en cepillo intestinal (maltasa, isomaltasa, sacarasa y lactasa) digieren los oligosacáridos y los disacáridos (sacarosa y lactosa) hasta monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa).
20. **A.** La presencia de quimo en el antro del estómago y el duodeno estimula la liberación de gastrina, que es un estimulador potente de la secreción ácida. No favorece la secreción de tampón.
21. **C.** La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmunitaria iniciada por proteínas del gluten del trigo, que origina aplanamiento de las vellosidades y expansión de las criptas. La reducción de las vellosidades superiores disminuye intensamente la digestión de los hidratos de carbono y las proteínas por las enzimas del borde en cepillo y reduce el área superficial disponible para la absorción.
22. **B.** La vitamina B_{12} es un nutriente esencial, existen múltiples mecanismos para protegerla frente a la actividad proteasa y facilitar su entrada en las células intestinales. Las concentraciones intracelulares de B_{12} no imponen limitaciones a su absorción.

Sección 7: Fisiología del sistema endocrino

1. **E.** Las hormonas tiroideas, la vitamina D y las hormonas esteroideas son lipofílicas y se difunden rápidamente en las células diana, donde actúan por medio de receptores nucleares, iniciando la transcripción génica. Las hormonas peptídicas y las catecolaminas actúan mediante receptores de membrana, iniciando la cascada de señales intracelulares que conducirá finalmente a la regulación de la función celular.
2. **E.** La acción celular de las hormonas depende de la concentración de la hormona en sangre, así como del número y afinidad de los receptores hormonales dentro de la célula o en la membrana celular. Además, ciertas hormonas (principalmente las hormonas lipofílicas, pero también las esteroideas) se transportan en la sangre mediante proteínas de unión y es específicamente la fracción libre de estas hormonas en sangre la que se encuentra disponible para unirse a los receptores celulares.
3. **B.** La vasopresina causa un aumento de la absorción de agua por el riñón y su liberación se estimula por la disminución del volumen sanguíneo, el aumento de la osmolaridad del líquido corporal y la disminución de la presión arterial.
4. **A.** La oxitocina, un péptido de 9 aminoácidos, se libera directamente a la circulación general por la hipófisis posterior, aunque es sintetizada en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Se desplaza por transporte axonal hasta las terminaciones neuronales en la hipófisis posterior. Sus acciones incluyen la eyeción de leche durante la lactancia y la contracción uterina, aunque no se ha establecido con claridad un papel fisiológico en la inducción o progresión del parto.

5. **E.** La hormona de crecimiento es liberada por las células somatotropas de la hipófisis anterior en diversos pulsos que tienen lugar durante el sueño, así como en un nivel basal de secreción. Su liberación es estimulada por la hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento, y es inhibida por la somatostatina. En los tejidos actúa estimulando la síntesis del factor de crecimiento tipo insulínico.
6. **E.** La hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) es un estímulo primario para la liberación de hormona tiroidea (TH).
7. **E.** El hipotiroidismo provoca mixedema en los adultos, que se asocia a edema duro, hipotensión, deposición grasa, intolerancia al frío y depresión, entre otros síntomas.
8. **D.** Tanto la T_3 como la T_4 son liberadas por la glándula tiroides, aunque la cantidad de T_4 liberada es 20 veces superior a la de T_3 . La mayor parte de T_3 y T_4 se unen a proteínas, incluida la albúmina y la globulina de unión a la tiroxina.
9. **C.** El control mediante retroalimentación de la producción de TH se manifiesta por las concentraciones circulantes elevadas de T_3 y T_4 libres, lo que reduce tanto la hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) como la hormona hipotalámica liberadora de tirotrópina (TRH), provocando la reducción de la producción de TH.
10. **C.** La síntesis y liberación de cortisol por la corteza suprarrenal está regulada por la hormona de la hipófisis anterior, ACTH. Aunque la ACTH es precisa para la síntesis de todos los esteroides suprarrenales, la síntesis y liberación de los andrógenos y la aldosterona son controlados principalmente por otros mecanismos. La liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal la controla el sistema nervioso simpático.
11. **C.** La zona fasciculada segrega cortisol, que presenta, entre sus numerosas acciones, efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. La zona reticular segrega andrógenos y la zona glomerulosa, aldosterona. La médula suprarrenal segrega catecolaminas.
12. **E.** La deshidroepiandrosterona y la androstenediona son los principales andrógenos suprarrenales. En las mujeres, en quienes la glándula suprarrenal es la única fuente significativa de andrógenos circulantes, todos los efectos descritos son estimulados por esas hormonas.
13. **C.** Los estímulos primarios para la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa suprarrenal son la hiperpotasemia y la angiotensina II. La síntesis y secreción de aldosterona se encuentra inhibida por el péptido natriurético auricular.
14. **E.** Los transportadores GLUT4 son los transportadores sensibles a la insulina presentes en la mayoría de membranas celulares y la inserción de dichos transportadores facilita la entrada de glucosa.
15. **C.** Los transportadores GLUT2 son numerosos en el páncreas, en el intestino delgado, el cerebro y el hígado, y facilitan la entrada de glucosa hacia las células. En las células β del páncreas, el metabolismo de la glucosa aumenta el flujo de salida del ATP y reduce el del K^+ . Este hecho despolariza las células β , provocando un flujo de entrada del Ca^{2+} y liberación de insulina (y péptido C).
16. **E.** Todos los factores descritos estimularán la secreción de insulina.
17. **E.** La insulina presenta un efecto hipoglucémico sobre el plasma al aumentar los transportadores GLUT4, lo que facilita la entrada de glucosa en el tejido adiposo y en el músculo cardíaco y esquelético, mientras disminuyen la gluconeogénesis y la glucogenólisis y aumenta el almacenamiento de glucógeno.
18. **D.** La reducción de las concentraciones de calcio en el plasma estimulará la liberación de la hormona paratiroidea (PTH), que actúa sobre el hueso para aumentar la resorción, liberando calcio a la sangre. La PTH actúa también en el riñón para aumentar la reabsorción de calcio.
19. **B.** La PTH se libera al plasma como respuesta a las concentraciones reducidas de calcio plasmático. En los riñones aumenta la resorción distal de calcio y se reduce la resorción de fosfato. Estimula también la conversión renal de 25-hidroxicoalciferol a la vitamina D activa (1,25-dihidroxicoalciferol), lo que aumenta la absorción intestinal de calcio.
20. **E.** El hiperparatiroidismo primario procede fundamentalmente de tumores paratiroideos que no tienen mecanismos de retroalimentación negativa y, finalmente, aumenta las concentraciones plasmáticas de calcio. La PTH elevada aumenta la conversión renal de la 25-hidroxivitamina D a vitamina D activa, incrementando la reabsorción intestinal de calcio; la reducción del calcio fecal puede provocar estreñimiento. Además, la PTH incrementa la resorción ósea (puede provocar dolor óseo), y la elevada carga de calcio filtrado en el riñón puede provocar la formación de cálculos. En general, estos síntomas pueden causar fatiga y malestar general. Estas «piedras, huesos, quejas y gemidos» pueden ser síntomas característicos del hiperparatiroidismo.
21. **B.** La diferenciación de los genitales externos da lugar a genitales femeninos en ausencia de andrógenos. En el feto masculino, los testículos producen testosterona, que se convierte en dihidrotestosterona (DHT) en las estructuras genitales primitivas. La DHT estimula la formación de genitales masculinos.
22. **C.** La aceleración del crecimiento que se presenta durante la pubertad se atribuye principalmente al estradiol, tanto en niños como en niñas. Las hormonas estrogénicas aumentan el crecimiento lineal de los huesos largos y promueven también el cierre de las zonas epifisarias.
23. **A.** En los folículos en desarrollo, los andrógenos se sintetizan y se segregan en las células de la teca interna. La conversión de andrógenos a estradiol por las células de la capa granulosa folicular se encuentra estimulada por la hormona luteinizante (LH).
24. **B.** Durante el desarrollo fetal, las células germinales de los ovarios dan lugar a las ovogonias, que proliferan e inician la meiosis. Se convierten en ovocitos primarios y se detienen en este estadio.
25. **B.** La FSH actúa sobre las células de Sertoli de los conductos seminíferos, estimulando la síntesis de proteínas de unión de andrógenos. Esta proteína se une a la testosterona, lo que estimula la espermatogénesis. Las células de Sertoli sintetizan también la inhibina, que frena la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) por parte de la hipófisis anterior.

Índice alfabético

Los números de página seguidos por la letra *f* indican figuras; *t*, tablas, y *c*, cuadros.

A

Abetalipoproteinemia, 296
 Absorción
 de agua, 297
 descripción, 8
 electrolitos, 297
 en el tracto gastrointestinal, 246
 hidratos de carbono, 291-292, 293f
 hierro, 297, 299f
 lípidos, 295-296, 296f
 proteínas, 293-295, 294f
 vitaminas, 297, 299-300
 Acalasia, 269
 Acetil coenzima A, 307
 Acetilcolina, 33t, 34, 87, 253
 Acetilcolinesterasa, 39
 Acetoacetato, 345
 Acidemia, 186
 Ácido(s)
 bilíares, 283
 clorhídrico, 275-277, 277f
 descripción, 185
 excreción, 234, 234f
 fosfórico, 233, 235
 γ -aminobutírico, 33t
 grasos, 283
 láctico, 191, 235
 neutralización, 231-232
 no volátiles, 185
 titulables, 233-234
 Acidosis
 brecha aniónica para
 diferenciar, 236-238
 cetoacidosis metabólica, 238
 descripción, 235-236
 fisiopatología, 235-236
 metabólica, 186t, 235
 respiratoria, 186t, 235
 Aclaramiento
 de agua libre, 222-223
 renal, 204-206
 Acometidas peristálticas, 261
 Acomplamiento
 excitación-contracción
 del músculo liso, 47f
 descripción, 38, 42f
 farmacomecánico, 44
 Actina, 39, 43
 Acuporinas, 16, 221
 Acueducto
 cerebral, 50f
 de Silvio, 50f
 Adaptación a grandes altitudes, 191
 Adenilil ciclasa (AMPC), 18t
 Adenohipófisis. *Ver* Hipófisis anterior
 Adenomas, 318
 acidófilos, 318
 Adenosina, 33t
 Adrenalina, 87, 337
 Adrenarquia, 334
 Agonistas, 17
 Agua corporal total (ACT), 4, 7f, 12
 Aire alveolar, 156-157
 Alcalosis
 definición, 186
 descripción, 235
 fisiopatología, 237-238
 metabólica, 186t, 235, 237-238, 267
 respiratoria, 186t, 235
 Aldosterona, 134, 225, 336-337
 Almidón, 291
 Alvéolos, 149-150
 Ambiente interno (*milieu intérieur*), 11
 Amígdala, 51
 α -amilasa
 pancreática, 291, 293f
 salival, 271, 282, 291, 293f
 Aminoácidos, 287, 345
 Amoníaco, 233-234
 Amoniogénesis, 197, 233-234
 AMPc, 91, 345
 Análisis de la función renal, 208
 Androstenediona, 332f, 334, 356
 Anemia, 181, 184
 Aneurisma aórtico, 112
 Angioplastia coronaria, 138
 Angiotensina
 I, 197
 II, 26, 128f, 134, 197, 207, 337
 Angiotensinógeno, 131, 225, 289
 Anhídrida carbónica, 183
 Anhídrido carbónico
 curva de disociación para, 183
 difusión, 159f
 disuelto, 181
 equilibrio ácido-base, 183, 185-186
 paso de la barrera hematoencefálica, 187
 transporte
 descripción, 181-183
 diagrama, 182f
 ión bicarbonato, 183
 Anticonceptivos, 360
 orales, 360
 Antiportadores, 13
 Antiportes Na^+/H^+ , 209
 Aparato
 vestibular, 69
 yuxtaglomerular, 131, 200, 202, 202f, 207
 Apetito, 248-250, 249f
 Apnea del sueño central, 187

Apneusia, 187
 Arquicerebelo, 81
 Arrastre de solventes, 211, 287
 Arritmia sinusal respiratoria, 117
 Arteria(s), 125, 126f
 coronaria izquierda, 135
 epicárdica, 135
 hepática, 284
 umbilicales, 140
 Arteriolas, 125
 Asa de Henle
 concentración de orina, 219
 descripción, 200t
 rama
 ascendente gruesa, 210, 215, 219, 232
 descendente fina, 210
 reabsorción del bicarbonato, 232
 Ascitis, 284
 Asma, 171, 334
 ATPasa H^+/K^+ , 276
 Atrofia muscular, 42
 Atropina, 91
 Axolema, 34f
 Axón
 descripción, 30
 ilustración, 34f
 mielínico, 31f
B
 Banda
 gástrica, 257
 Z, 39, 43f
 Barorreceptores
 arteriales, 131
 de baja presión, 131
 descripción, 12, 225
 efectos de la presión del pulso, 131
 Barrera hematoencefálica, 49, 187
 Bastones, 65f
 Bicarbonato
 formación de, 297
 iones, 183
 pérdidas, 235
 reabsorción renal, 213f
 transporte renal, 211, 232
 usos en la neutralización, 231
 Bilirrubina, 285
 Bilis, 287, 289
 Bloqueadores
 de los canales de calcio, 48
 del receptor de la angiotensina (BRA), 228
 Bloqueo auriculoventricular (AV), 102
 de primer grado, 102
 de segundo grado, 102
 de tercer grado, 102

- Boca
anatomía, 243, 244f
funciones, 256
- Bocio, 327
- Bomba
de protones, 276
de sodio, 4, 14
Na⁺/K⁺ ATPasa, 209
- Borborigmos, 250
- Botón sináptico, 33, 34f
- Bradycardia, 102
- Brecha aniónica, 236-238
- Bronquiolos, 149
- Bronquios, 150f
- Bulbo
olfatorio, 74, 75f
raquídeo, 50f
- Bumetanida, 210
- α-bungarotoxina, 36
- C**
- Ca²⁺-ATPasa, 37
- Cabeza, 64f
- Cafeína, 278
- Calbindina, 297, 351
- Calcio
absorción del intestino delgado, 297, 299f
alteraciones, 348
concentraciones
extracelulares, 28
plasmática, 347, 349
deficiencias de la dieta, 348
efectos de despolarización en los niveles
intracelulares, 44, 46
homeostasis, 347
regulación, 347
transporte renal, 214-215
- Calcitonina, 351
- Cálculos renales, 216
- Calmodulina, 17, 46
- Calsecustrina, 37
- Campos visuales, 62
- Canales
activados, 13
por ligando, 15, 17, 18f
por voltaje, 15
de agua, 17f
de calcio dependientes del voltaje, 48
de sodio, 28
de uniones intercelulares, 15
iónicos, 13, 15-16
- Canalículos biliares, 283
- Capacidad
de cierre, 178f
de difusión del pulmón para CO,
159-160, 177f
de unión del oxígeno, 179
inspiratoria (CI), 152-154, 177f
pulmonar
descripción, 152
medición, 154-156, 155f
total (CPT), 152, 156, 163, 166f, 177f
residual funcional (CRF), 152, 154, 156,
163, 166f, 177f
- Capacidad (*cont.*)
vital (CV), 152, 153-154, 177f
forzada (CVF), 152
- Capacitancia, 30
- Capilares
glomerulares, 197, 204
linfáticos, 245
peritubulares, 199
- Cápsula de Bowman, 197, 202f
- Carbaminohemoglobina, 183
- Carboxihemoglobina, 184
- Carga tubular de sodio, 208
- Catecolaminas
descripción, 87
receptores, 91
secreción, 207
- Catéter, 109
Swan-Ganz, 109
- Cateterización de la arteria pulmonar, 109
- Cavidad pleural, 163
- Cayado aórtico, 131
- Células, 30
bipolares, 63
caliciformes, 149, 152f, 279, 280f
ciliadas, 66, 67-68, 70f
cromafines, 329, 337
de Clara, 149
de Kupffer, 283
de la granulosa, 358
de la mácula densa, 200, 226f
de Leydig, 355, 363
de los islotes de Langerhans, 339, 341
de Paneth, 279, 280f
de Purkinje, 84
de Schwann, 32
de Sertoli, 355, 363
del nodo auriculoventricular (NA), 101
en cesta, 85
epiteliales, 151
seudoestratificadas columnares, 149
estrelladas, 85
ganglionares, 63
granulares, 85
gustativas, 72-73
horizontales, 63
intercalares, 200t, 232
intersticiales de Cajal (CIC), 253
mesangiales, 200
mitrales, 74, 75f
nerviosas
en estado de reposo, 36f
mielínicas, 31f, 32
potencial de membrana en reposo, 25
sumación, 36f, 41
olfatorias, 74
parietales, 275-276, 277f
principales, 274, 349
- Celulosa, 291
- Centro
neumotáxico, 187
respiratorio dorsal, 187
- Cerebelo
anatomía, 50f, 53-54
lóbulos, 81, 83f, 84
papel en el sistema motor, 81, 83f, 84
- Cerebelo (*cont.*)
subdivisiones funcionales de, 83f
vías
aferentes, 83f
eferentes, 84f
- Cerebro
amígdala, 51
anatomía, 50f
barrera hematoencefálica, 49
cerebelo. *Ver* Cerebelo
corteza cerebral, 49, 51, 52-53f
diencéfalo, 53
hipocampo, 51
hipotálamo. *Ver* Hipotálamo
telencéfalo, 49, 51, 52f, 53
ventrículos, 50f
- Cetoácidos, 235, 238
- Cetoacidosis, 238
- Cetoacidosis metabólica, 238
- α-cetoglutarato, 233
- CI. *Ver* Capacidad inspiratoria (CI)
- Ciclo
antral, 258
cardíaco
definición, 113
fonocardiograma, 115
inicio, 115
períodos isovolumétricos, 113
presión
aórtica, 115
auricular, 115
ventricular, 113-115
secuencia de apertura y cierre de
válvulas, 113
volumen ventricular, 115
menstrual, 358-359, 359f, 360, 362f
- Cinetocilio, 70
- Circulación
biofísica, 108, 111-112
cerebral, 134
coronaria, 135, 136f, 137
diagrama, 135f
esquema general, 97, 99f
fetal, 137, 140f, 140-141
intrapulmonar, 153f
neonatal, 140f
periférica, 125
placentaria, 140
pulmonar, 147f, 161f
respuesta al ejercicio, 139f
velocidad de flujo, 107
- Circunvolución
del cíngulo, 50f
frontal media, 50f
lingual, 50f
paraterminal, 50f
recta, 50f
- Cirrosis, 288
- Cirugía bariátrica, 257
- Cisura calcarina, 50f
- Cloro, 209
- Coactivación γ, 80f
- Cociente respiratorio, 157
- Cóclea, 68f
- Colecalciferol. *Ver* Vitamina D

- Colecistocinina, 262, 267f, 280t, 282
 Cólera, 268
 Colesterol, 283, 287
 ésteres, hidrolasa, 295
 7 α -hidroxilasa, 289
 Colículo superior, 81
 Colipasa, 282
 Coloide, 321
 Colon
 absorción de agua, 297
 inervación autónoma, 264-265f
 motilidad, 263f
 secreciones, 282
 Ver también Intestino grueso
 Columna vertebral, 50f
 Comisura
 anterior, 49, 52f
 del hipocampo, 49, 52f
 habenular, 50f
 posterior, 49, 52f
 Compartimentos líquidos corporales, 7f
 Compensación metabólica, 235
 Complejo
 calcio-calmodulina
 descripción, 46
 traducción de señales, 18f
 de migración mioeléctrico, 254-255
 olivar superior, 68
 Compuertas
 de activación, 28
 de inactivación, 28
 Concentración alveolar de oxígeno, 148
 Conducción
 axonal, 31f
 saltatoria, 32
 Conductancia (G), 28
 del sodio, 28
 Conducto(s)
 arterioso, 141
 coclear, 66
 de Müller, 355
 de Wolff, 355
 semicirculares, 69
 venoso, 141
 "Congestivo azulado", 188
 Cono axónico, 30
 Constante de espacio, 30
 Consumo de oxígeno, 180, 191
 Contenido de oxígeno en sangre, 179, 184f
 Contracción
 isométrica, 42
 isotónica, 42
 isovolumétrica, 113
 músculo
 esquelético, 37, 41-42, 43-44f, 48
 liso, 44, 46
 uterina, 315
 Contractilidad, 117
 Control respiratorio
 adaptación a grandes altitudes, 191
 diafragma, 189f
 en la enfermedad pulmonar obstructiva
 crónica, 188
 introducción, 186-187
 mecanismos involuntarios, 186
 Control respiratorio (*cont.*)
 papel
 de los mecanorreceptores, 187
 de los quimiorreceptores, 187, 189f
 Corazón
 actividad eléctrica, 103f, 106f
 cámaras, 97, 100f
 ecocardiografía, 120
 enfermedades, 98
 estructura, 97-98, 100f
 evaluación de la función, 119, 121
 potenciales de acción, 101-102
 sistema de conducción, 98, 100f
 válvulas, 97, 100f
 Corpúsculos
 de Meissner, 59, 60f
 de Pacini, 59, 62f
 de Ruffini, 59
 Corrientes locales, 30
 Corteza
 calcarina, 50f
 cerebelosa, 84-86
 cerebral, 49, 51, 52-53f
 motora primaria, 79
 suprarrenal
 anatomía, 329, 331f
 hormonas, 329-330, 332f
 Corticosterona, 330
 Corticotropas, 316
 Cortisol
 acciones, 330-333, 333f
 secreción, 330-331
 Cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻, 210, 219
 Cotransporte, 15
 CPT. *Ver* Capacidad pulmonar total (CPT)
 Creatinina, 197, 206
 plasmática, 206
 Cresta, 70f
 ampular, 69
 CRF. *Ver* Capacidad residual funcional (CRF)
 Cripta
 de Lieberkühn, 278, 280f, 292f
 gástrica, 273-274
 Crisis
 addisoniana, 337
 miasténica, 39
 Cuarto ventrículo, 50f
 Cuerda tendinosa, 97, 98f
 Cuerpo
 calloso, 50f
 cetónico, 345
 geniculado medial, 69
 lúteo, 358
 mamilar, 50f
 Cuña, 50f
 Cúpula, 70
 Curare, 36, 89
 Curva
 de disociación de oxihemoglobina, 180-181, 182f
 de la función
 cardíaca, 118, 119, 122-124
 vascular, 122-124
 flujo espiratorio
 máximo-volumen, 178f
 volumen, 171, 174f
 CV. *Ver* Capacidad vital (CV)
 CVF. *Ver* Capacidad vital forzada (CVF)
D
 DDAVP, 229
 Defecación, 263-264, 266f
 Deglución, 256
 Dendrita, 34f
 Derivación, 160-161
 anatómica, 161
 de flujo, 161
 en Y de Roux, 257
 fisiológica, 161
 gástrica, 257
 Dermatomas, 61
 Desdoblamiento fisiológico de los ruidos
 cardíacos, 115
 Deshidroepiandrosterona (DHEA), 329, 334, 356
 Desplazamiento del cloruro, 183
 Despolarización, 101, 104-106f
 auricular, 104f
 de la punta, 105f
 diastólica, 101
 parcial, 36f
 septal, 104f
 ventricular, 105f
 5'-desyodinasas, 324
 Diabetes
 insípida, 229
 central, 229
 nefrógena, 229
 mellitus, 345-346
 no insulino dependiente, 345
 Diacilglicerol (DAG), 17
 Diafragma, 163
 Diagrama
 de presión-volumen, 119, 121f
 ventricular, 119, 121f
 de Wiggers. *Ver* Ciclo cardíaco
 Diarrea, 261, 267, 268
 osmótica, 268
 secretora, 268
 Diástasis, 115
 Diencefalo, 53
 Diferencia alvéolo-arterial de O₂, 178f
 Diferenciación de los genitales, 355-356, 357f
 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), 180, 191
 Difusión, 6
 a través de la membrana semipermeable, 14f
 de gases, 157-160
 de oxígeno, 159f
 facilitada, 13-14
 simple, 13, 125
 Digestión
 fisiología, 243, 245, 275f
 hidratos de carbono, 291-292
 lípidos, 295-296, 296f
 mecánica, 245
 proteínas, 293-295, 294f
 química, 245
 Dihidropiridinas, 48
 Dihidrotestosterona (DHT), 355, 366
 1,25-dihidroxicolecalciferol, 347, 350-351
 1,25-dihidroxitamina D, 197

Dilución de orina, 221, 223f
 Dipalmitoil fosfatidilcolina, 170
 Disacáridos, 291
 Discos
 de Merkel, 59, 60f
 intercalares, 46
 Distensibilidad (*compliance*), 122
 pulmonar, 167, 168f, 170f
 venosa, 122
 Diuréticos
 del asa, 210, 212
 tácidos, 210
 Diyodotirosina, 321
 Dopamina, 33t, 319
 Drepanocitosis, 183
 Duodeno, 243

E

Ecocardiografía, 120
 Doppler, 120
 transesofágica, 120
 transtorácica, 120
 Ecuación
 de Goldman-Hodgkin-Katz, 26-27
 de Henderson-Hasselbalch, 185-186, 231, 233
 de Nernst, 25
 de Starling, 8, 125
 del gas alveolar, 157
 Edema, 125
 Efectos
 cronotrópicos, 101
 dromotrópicos, 101
 escalera (*trappe*), 119
 Haldane, 183
 inotrópicos, 101
 “primer paso”, 284
 Eje hipotálamo-glándula hipofisaria (HPA), 330
 Ejercicio
 dinámico, 137
 flujo sanguíneo, 137
 hiponatremia, 217
 respuesta
 integrada, 190f, 191
 respiratoria, 190f
 Elasticidad (*elastance*), 164
 Electrocardiograma, 102, 104-106f
 Electrolitos
 absorción, 297
 regulación renal, 197
 transporte, 298f
 Ver también electrolitos específicos
 Elementos
 de respuesta tiroidea (TRE), 324
 elásticos en serie, 42
 Embarazo, 362
 Endocardio, 136
 Endocitosis, 15
 Endolinfia, 66
 Endoprótesis, 138
 Endotelina, 128-129
 Endotelio, 129
 Enfermedad(es)
 celíaca, 300
 de Addison, 337

Enfermedad(es) (*cont.*)
 de Graves, 327
 de Hirschsprung, 269
 de las vías aéreas pequeñas, 178f
 de Parkinson, 86
 pulmonar obstructiva crónica (EPOC),
 173, 188
 pulmonares, 169
 obstructivas
 descripción, 173
 función pulmonar, 175f
 restrictivas
 descripción, 169
 pruebas de la función
 respiratoria, 173, 176f
 Enfisema, 169, 175f
 Enterocinasa, 279, 282, 294
 Enterocitos, 243, 294
 Enteropatía por gluten, 300
 Enzima conversora de la angiotensina (ECA),
 129, 131, 197
 Epicardio, 136
 Epitelio
 bronquial, 152f
 bronquiolar, 152f
 olfatorio, 74
 Equilibrio
 ácido-base
 descripción, 183, 185-186
 evaluaciones, 235
 importancia, 231
 papel
 de los pulmones, 185f, 236f
 de los riñones, 185f, 236f
 electroquímico, 5
 osmolar, 7
 Eritropoyesis, 181
 Eritropoyetina, 197
 Esclerosis múltiple, 32
 Escleroterapia, 288
 Esfigmomanómetro, 109
 Esfínter
 de Oddi, 262, 281, 289
 esofágico inferior, 243, 256,
 259f, 269
 ileocecal, 243, 262
 pilórico, 243
 Esófago
 anatomía, 243, 244f
 funciones, 272
 Esogafomiotomía, 269
 Espacio
 de Disse, 283
 muerto
 anatómico, 149
 descripción, 160-161
 fisiológico, 160
 volumen corriente,
 relación, 178f
 Espermatogénesis, 363-364
 Espermatozoides, 364
 Espinocerebelo, 81
 Espiración
 compresión dinámica de las vías aéreas
 durante, 171-173

Espiración (*cont.*)
 fuerzas durante, 164, 165f
 retorno venoso, 122
 Espirometría, 153-154, 155f
 “Estado de cierre”, 44, 47f
 Estenosis aórtica, 98
 Estereocilios, 67
 Estómago
 anatomía, 243, 244-245f, 256, 258, 261
 digestión de proteínas, 293-294
 Estradiol, 332f, 357
 Estríado, 86
 Estribos, 64
 Estrógenos, 355
 Evaluación de la función cardíaca, 119, 121
 Excreción
 neta de ácido, 234
 urinaria del sodio, 208
 Exocitosis, 15

F

Factor
 activador de plaquetas, 333
 de crecimiento de los hepatocitos, 289
 de crecimiento similar a la insulina, 289,
 310, 316
 inhibidor mülleriano, 355
 intrínseco, 299
 relajante dependiente del endotelio, 129
 Faringe, 244f
 Fármacos
 adrenérgicos, 171
 antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 279
 Fascículos musculares, 37, 40f
 Fentolamina, 91
 Feocromocitoma, 92
 Ferritina, 283, 297
 Feto
 aporte de oxígeno, 181
 circulación, 137, 140f, 140-141
 FEV1, 177f
 Fibras
 de bolsa nuclear, 77
 de cadena nuclear, 77
 de contracción
 lenta, 41
 rápida, 41
 extrafusales, 77, 78f
 intrafusales, 77, 78f
 musgosas, 85
 Fibrosis
 intersticial pulmonar, 160
 quística, 20
 Filtración
 glomerular, 203-204, 205f
 neta, 8
 Fisiología, 1
 Flujo
 laminar, 111, 111f, 171, 173f
 mesoespiratorio forzado, 177f
 plasmático renal (FPR), 202
 efectivo (FPre), 202, 208
 sanguíneo
 a los riñones, 198-199

Flujo (*cont.*)

- autorregulación, 129
 - cambios relacionados con el ejercicio, 137
 - cerebral, 134
 - pulmonar, 147-148, 161f
 - regulación, 127-131
 - extrínseca, 129-131
 - local, 129, 130f
 - renal, 198-199
 - efectivo (FSRe), 208
 - velocidad, 107, 111f
 - transicional, 173f
 - turbulento, 111f, 111-112, 171, 173f
- Folículos, 321, 360f
- Fonocardiograma, 115
- Foramen oval, 141
- Fosfato
- neutralización, 233
 - regulación renal, 216-217, 233
- Fosfolipasa
- A, 295
 - C, 18t
- Fosfolípidos, 3, 287
- Fóvea, 63
- Fracción
- de derivación, 178f
 - de excreción de sodio, 208
 - de eyección, 120
 - de filtración (FF), 205, 208
 - de reabsorción de sodio, 208
- Fragmentos de péptido C, 339
- Frecuencia cardíaca, 117
- Fructosa, 286, 291
- Fuerzas de Starling, 8-11, 9f, 203-204
- Furosemida, 210

G

- Galactosa, 286
- Ganglios basales
- anatomía, 51, 52f
 - papel en el sistema motor, 86
- Gas alveolar, 156-157
- Gasto cardíaco
- fórmula, 116
 - función vascular, 122
 - regulación, 116-119, 122
 - del sistema nervioso autonómico
 - de, 116-117
 - retorno venoso y, 122
- Gastrina, 274, 278f, 280t
- Gastrinomas, 282
- Gastroplastia, 257
- con banda vertical, 257
- Gen
- del regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 20, 268
 - SRY, 355
- Genitales
- femeninos, 357f
 - masculinos, 357f
- Glándula(s)
- de Brunner, 279
 - de Von Ebner, 271, 295
 - paratiroides, 308f

Glándula(s) (*cont.*)

- parótida, 272t, 273f
 - pineal, 50f
 - salivales
 - anatomía, 244f, 271, 273f
 - células acinares, 274f
 - sublingual, 272t, 273f
 - submaxilar, 272t, 273f
 - sudoríparas, 87, 89
 - suprarrenales
 - anatomía, 329, 330f
 - histología, 331f
 - hormonas, 308f, 329-330
 - tiroides, 321, 322f
- Globo ocular, 65f
- Globulina
- de unión a hormonas sexuales, 366
 - transportadora de tiroxina, 324
- Glomerulonefritis, 201
- aguda, 201
 - crónica, 201
- Glomérulos, 199-200, 200t
- Glucagón, 339, 341, 344f, 345
- Glucocorticoides
- acciones, 333
 - cortisol, 330-331, 333f
 - definición, 330
 - efectos metabólicos, 331-333
 - usos
 - antiinflamatorios, 334
 - inmunosupresores, 334
- Glucógeno, 286
- Glucogenólisis, 343-344
- Gluconeogénesis, 197, 287, 331, 344, 345
- Glucosa
- captación estimulada por la insulina, 331
 - efectos del glucagón, 341
 - plasmática en ayunas, 211
 - transporte renal, 211, 212f
- Glucosuria, 211, 238
- GLUT
- 1, 339-340
 - 2, 292, 340, 344
 - 3, 340
 - 4, 340, 344
 - 5, 292, 340
- Glutamato, 33t, 233
- GMPc, 127
- Gonadotropas, 316
- Gonadotropinas, 310
- coriónica, 355
 - humana (HCG), 316, 362
- Gradiente
- alvéolo-arterial de PO_2 , 161
 - arteriovenoso de oxígeno, 179-180
- Gravedad, 122
- Grelina, 319
- Grupo
- de neuronas motoras, 34
 - respiratorio
 - dorsal, 187
 - ventral, 187
- Guanilato ciclasa (GMPc), 18, 18t
- Guanilil ciclasa, 127
- Gusto, 72

H

- Haces musculares, 77, 78f
- Hambre, 248-250, 249f
- Haustras, 262
- Hemicanales, 15
- Hemisferios cerebrales, 49, 52f
- Hemodinámica, 107, 207
- Hemoglobina
- F, 181
 - fetal, 181
 - oxígeno unido, 179
 - S, 183
- Hendidura
- óptica, 50f
 - sináptica, 34f
- Hepatocitos, 283
- Hepatomegalia, 284
- Hidratos de carbono
- absorción y digestión, 291-292, 293f
 - metabolismo, 157, 286-287
- Hidrógeno, 232, 235
- Hidroxibutirato, 345
- 25-hidroxicolecalciferol, 350
- Hierro
- absorción, 297, 299f
 - almacenamiento, 283
 - unido a la transferrina, 297
- Hígado
- almacenamiento de hierro, 283
 - detoxificación, 283
 - enfermedades, 288
 - estructura, 286f
 - funciones, 283, 284f
 - endocrinas, 289
 - metabolismo
 - de las proteínas, 287
 - de los hidratos de carbono, 286-287
 - de los lípidos, 287
 - producción y secreción de bilis, 287, 289
 - riego sanguíneo, 284
- Hipercalcemia, 348
- Hiperemia
- activa, 129, 130f
 - reactiva, 129, 130f
- Hiperosmolalidad, 314
- plasmática, 314
- Hiperparatiroidismo, 352
- primario, 352
 - secundario, 352
- Hiperplasia, 42
- Hiperpotasemia, 337
- Hipertensión
- portal, 284, 288
 - pulmonar, 98
- Hipertiroidismo, 324, 327
- Hipertrofia
- del músculo, 42
 - ventricular
 - derecha, 98
 - izquierda, 98
- Hipocalcemia, 348
- Hipocampo, 51
- Hipófisis
- anatomía, 50f, 310f
 - anterior

Hipófisis (*cont.*)

- anatomía, 308, 311f
- hormonas, 316
- funciones, 308, 310-311
- hormonas producidas, 308f, 312, 314-316
- lóbulo, 308
- posterior
 - descripción, 308
 - función, 314f
 - hormonas producidas, 312, 314-316
- Hiponatremia, 217
- Hipoparatiroidismo, 353
- Hipopotasemia, 267
- Hipotálamo
 - anatomía, 52t, 53, 310f
 - funciones, 87
 - endocrinas, 308, 310-311
 - hormonas, 308f
- Hipotensión, 314
 - ortostática, 122
- Hipótesis miógena, 129, 130f
- Hipotiroidismo, 326
- Hipoventilación, 161, 231
- Hipovolemia, 124, 314
- Hipoxemia, 161-162, 191
- Histamina, 274
- Histéresis, 168
- Homeostasis, 11-12, 228
- Homúnculo motor, 79
- Hormona(s)
 - adrenocorticotropa (ATCH), 310, 329-330, 334
 - antidiurética (ADH)
 - canales de agua sensibles, 219, 221
 - descripción, 134
 - en respuesta a la sed, 248
 - liberación, 221
 - plasma, 221
 - respuesta renal a la secreción, 222f
 - secreción, 312, 314-316
 - síndrome agudo de secreción inapropiada, 217
 - definición, 307
 - del crecimiento, 310, 316-317, 319
 - diabetogénicas, 319
 - esteroideas, 307, 329-330
 - estimulante
 - de melanocitos beta, 329
 - del tiroides, 310
 - foliculoestimulante (FSH), 310, 357
 - hipófisis posterior, 312, 314-316
 - liberadora
 - corticotropina, 329-330
 - de gonadotropina, 312, 319, 357, 364
 - de la hormona de crecimiento, 316
 - de tiotropina, 319
 - lugares de producción, 308f
 - luteinizante (LH), 310, 355, 357
 - mecanismo de acción, 307, 309f
 - pancreáticas, 342-345
 - paratiroidea (PTH), 217, 347, 349
 - péptidos, 307
 - regulación de la pubertad, 356-358
 - renales, 197
 - sexuales, 355

Hormona(s) (*cont.*)

- tiroides
 - acciones, 324, 325f
 - captación en los tejidos diana, 324
 - descripción, 17, 308f
 - función, 321
 - liberación, 324
 - regulación, 323f
 - síntesis, 321, 323f, 324
- tracto gastrointestinal, 253
- tróficas, 311
- Ver también* hormonas específicas
- Huesecillos, 64

I

- Ictericia, 285
 - primaria, 285
 - secundaria, 285
- Íleon, 297, 299
 - terminal, 299
- Incretinas, 341
- Índice
 - FEV1/FVC, 174
 - glucémico, 286
- Inducción del parto, 315
- Infarto de miocardio, 138
- Infecciones del tracto urinario, 224
- Infrarregulación, 312
- Ingesta de líquidos, 12
- Inhibición
 - postsináptica, 33
 - presináptica, 33
- Inhibidor(es)
 - de colinesterasa, 39
 - de la bomba de protones, 276-277
 - de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), 228
 - de tripsina, 295
 - de secreción pancreática, 295
- Inhibina, 358
- Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, 327
- Inotropismo, 117
- Inspiración
 - fuerzas durante, 163-164, 165f
 - retorno venoso, 122
- Insuficiencia
 - cardíaca, 124
 - mitral, 98
- Insulina
 - acciones, 342-344, 343f
 - estructura, 341f
 - liberación, 342f
 - producción, 339
 - secreción, 340-341
 - síntesis, 339-341, 342f
- Intercambios
 - bicarbonato-cloro, 236-237
- Intestino
 - delgado
 - absorción
 - de nutrientes, 291
 - de proteínas, 294
 - del calcio, 297, 299f
 - anatomía, 243, 244f
 - borde en cepillo, 280f, 291, 294, 300

Intestino (*cont.*)

- luz, 291
- microvellosidades, 292f
- motilidad, 261f, 261-262
- secreciones, 278-279
- grueso
 - absorción de agua, 297
 - anatomía, 243, 244f
 - inervación autónoma, 264-265f
 - motilidad, 262-263, 263f
 - secreciones, 282
- Intoxicación por monóxido de carbono, 184
- Inulina, 205
- Isquemia de miocardio, 138

L

- Laberinto
 - membranoso, 66, 68f, 70f
 - óseo, 66
- Lactancia materna, 319
- Lactosa, 291
- Lactotropas, 316
- Lámina terminal, 50f
- Lesión de la médula espinal, 58
- Ley
 - de Boyle, 156
 - de Dalton, 156
 - de Fick, 13, 157
 - de Henry, 183
 - de Laplace, 112, 171
 - de Ohm, 27, 107
 - de Poiseuille, 10, 108, 110f, 173f
- Línea M, 39
- Linfa, 127
- Linfáticos
 - descripción, 125, 127
 - tracto gastrointestinal, 245
- Lipasa
 - gástrica, 274, 282
 - lingual, 271, 295
- Lípidos
 - digestión y absorción, 295-296, 296f
 - metabolismo, 157, 287
 - micelas, 283, 287, 295, 296f
 - procesamiento intracelular, 295-296
- Lipoproteínas, 287, 295-296
- Líquido(s)
 - cefalorraquídeo (LCR)
 - circulación, 50f
 - composición, 49, 51t
 - secreción, 49
 - extracelular (LEC)
 - control del pH, 231-232
 - descripción, 4, 8f
 - regulación, 231-232
 - intersticial (LIS), 4
 - intracelular (LIC), 4, 8f
 - regulación renal, 197
 - transporte, 298f
- Lisoizima, 279
- Llenado
 - pasivo
 - lento, 115
 - rápido, 115

Llenado (*cont.*)
 ventricular, 115
 activo, 115

M

Mácula, 70f, 71
 Mal de altura agudo, 191
 Maniobra
 de capacidad vital forzada, 171
 de Valsalva, 264
 Marea alcalina, 276
 Masticación, 243
 Mecanorreceptores, 59, 187, 251
 articulares, 191
 musculares, 191
 Médula
 espinal, 54-55, 55f
 suprarrenal, 87, 92, 329, 337, 338f
 Megacolon. *Ver* Enfermedad de Hirschsprung
 Membrana, 5-6
 alvéolo-capilar, 150
 basal, 199
 celular
 descripción, 3
 “fuga”, 28
 espinal, 55, 56f
 otolítica, 71
 plasmática, 3, 6f
 eucariota, 6f
 semipermeable
 descripción, 5, 7
 difusión a través de, 14f
 ideal, 7
 tectoria, 66
 Ver también Membrana celular
 Meninges, 54
 Mesencéfalo, 50f, 54
 Metabolitos de ácido araquidónico, 333
 Método
 de dilución del indicador, 12
 rítmico, 360
 Miastenia gravis, 39
 Micción, 221
 Micelas
 descripción, 283, 287
 formación, 295, 296f
 Microcirculación, 125, 127
 Miocardio, 136
 Miofibrillas, 37
 Mioglobina, 41, 203
 Miosina, 39
 Mixedema, 326
 mm Hg, 107
 Moco, 149, 274
 Monóxido de carbono
 capacidad de difusión del pulmón, 159-160
 descripción, 159
 Monoyodotirosina, 321
 Motilidad del tracto gastrointestinal
 boca, 256
 complejo de migración mioeléctrico, 254-255
 control local, 255f
 descripción, 246
 efecto de las hormonas, 267f
 esófago, 256

Motilidad del tracto gastrointestinal (*cont.*)
 potenciales eléctricos, 253-254
 regulación, 264-265
 secuencia, 260f
 segmentación, 261f, 262
 Motilina, 255, 280t
 Multiplicador de contracorriente medular,
 219-221
 Muscarina, 89
 Músculo(s)
 cardíaco
 anatomía, 46, 47f, 48, 100f
 relación fuerza-velocidad, 119, 119f
 esquelético
 atrofia, 42
 características, 46t
 contracción, 37, 41-42, 43-44f, 48
 fibras, 41, 48, 77
 generación de fuerza, 41
 hipertrofia, 42
 organización, 37-38, 40f
 relación longitud-tensión, 42, 45f
 teoría del filamento deslizante, 39-41, 43f
 intercostales, 163
 liso
 acoplamiento excitación-contracción, 47f
 características, 46t
 contracción, 44, 46
 descripción, 43
 estructura, 47f
 fásico, 44
 multiunitario, 43
 relajación, 46
 tónico, 44
 unitario, 43
 papilares, 97, 100f
 respiratorios, 164f

N

Nefrona(s)
 anatomía, 197-198, 199f, 200t
 corticales, 197
 reabsorción de sodio, 210f
 regulación del potasio, 211-213
 secreción de hidrógeno, 233t
 yuxtamedulares, 198
 Neocerebelo, 81
 Neocórtex, 49
 Nervio(s)
 auditivo, 68
 entéricos, 264-265
 óptico, 63
 trigémico, 61
 Neumotórax, 167
 a tensión, 167
 abierto, 167
 Neurohipófisis. *Ver* Hipófisis posterior
 Neurona(s)
 anatomía, 30f
 motoras, 33-37, 55
 posganglionares, 87
 preganglionares, 87
 propagación de los potenciales de acción, 30
 sensoriales, 55

Neuropéptido Y, 87, 337
 Neurotransmisores
 en la sinapsis química, 33
 liberación inducida por la despolarización, 70
 resumen, 33t
 Ver también neurotransmisores específicos
 Neutralización, 231-232
 Nociceptores, 59
 Nodo sinoauricular (NS), 98, 117
 Nódulo
 auriculoventricular (NA), 98
 de Ranvier, 32
 Noradrenalina, 33t, 87, 337
 Núcleo(s)
 reticulares, 80
 medulares, 80
 pontinos, 80
 rojo, 81
 Número de Reynolds, 111

O

Olfato, 72
 Olores, 74
 Organismos unicelulares, 3, 4f
 Órgano(s)
 de Corti, 66, 68, 68f
 espiral de Corti, 66, 68, 68f
 otolíticos, 69, 70f
 reproductores, 355-356, 356f
 tendinosos de Golgi, 77
 Orina
 aclaramiento de agua libre,
 222-223
 concentración, 219-221
 dilución, 221, 223f
 multiplicador de contracorriente medular,
 219-221
 pH, 234-235
 Osmolaridad, 5
 plasmática
 descripción, 197, 219
 respuestas renales a los cambios, 227, 229
 sed, 248
 Osmorreceptores, 251
 Ósmosis, 5-8, 9f
 Osteoblastos, 347
 Osteoclastos, 347
 Osteoide, 347
 Osteólisis
 osteocítica, 349
 osteoclástica, 349
 Osteomalacia, 354
 Ouabaína, 15
 Ovario, 355, 360f
 Ovulación, 358
 Óvulos
 esquema, 360f
 implantación, 362, 363f
 nitrato (NO), 18, 127-128, 158
 sintetasa, 127
 Oxígeno
 aporte al feto, 181
 disuelto, 179
 en sangre, 179, 184f

Oxígeno (*cont.*)

- presión parcial, 158f, 178f, 183
- transporte, 179-180

Oxitocina, 308, 315f, 315-316

P

PAI. *Ver* Presión auricular izquierda (PAI)

Paleocerebelo, 81

Páncreas

- estructura, 281f, 339, 340f
- exocrino, 339
- funciones, 244f
- hormonas, 342-345
- secreciones, 281f, 281-282

Papilas

- circunvaladas, 72
- de Vater, 281
- foliadas, 72
- fungiformes, 72

Paraaminohipurato (PAH), 202, 203f

Pared torácica

- distensibilidad, 167
- retracción elástica, 163

PCO₂ arterial, 134

Pepsinógenos, 274, 293

Péptido(s), 307

- inhibidor gástrico, 280t
- insulínico de la glucosa, 278
- intestinal vasoactivo (PIV), 253, 256, 260f
- liberador de gastrina, 277
- natriurético auricular (PNA), 131, 207, 226-227, 337
- YY, 278

Percepción del color, 62

Período refractario, 28

- efectivo, 101
- relativo, 28, 101

Peristaltismo, 256, 258t, 261f

- inverso, 265
- reverso, 261

Peroxidasa tiroidea, 321

pH

- líquido extracelular, 231-232
- orina, 234-235
- quimo, 250

Pielonefritis, 224

- aguda, 224
- crónica, 224

Placas terminales motoras, 34

Placenta, 362

Plasma, 4

Pletismografía corporal, 156

Pleura, 163

- parietal, 163
- visceral, 163

Plexo

- Auerbach, 250
- braquial, 55
- cervical, 55
- coroideo, 50f
- de Meissner, 246f, 250
- lumbosacro, 55
- mientérico, 246f, 250
- submucoso, 246f, 250

Podocitos, 199

Polígono de Willis, 134

Polipéptido pancreático, 342

Pontocerebelo, 81

Poros, 13

Poscarga, 117, 119

Potasio

- efectos de la aldosterona, 336
- homeostasis, 336, 336f
- iones, 5
- transporte renal, 211-213

Potencial

de acción

- características, 28
- cardíacos, 101-102
- conducción, 27, 30-33
- definición, 28
- fases, 101
- frente potencial de la placa motora, 36-37
- ilustración, 29f
- inicio, 28

del ciclo cardíaco, 115

meseta, 101

propagación, 30, 31f

“salto” entre nódulos, 32

de membrana

- en reposo, 25-27, 27f, 253
- ilustración, 26f
- reposo, 25-27, 27f

del receptor, 59

de la placa motora, 36-37

eléctrico, 253-254

en estado de equilibrio, 25

postsináptico

- excitador (EPSP), 33
- inhibidor (IPSP), 33
- umbral, 28

Precarga, 117

Precuña, 50f

Presión, 107-108

aórtica, 110f, 115

arterial

- descripción, 107-108
- diastólica, 107
- media (PAM), 107, 131
- monitorización, 109
- onda, 108f
- regulación, 131-134
- sistólica, 107
- atmosférica, 163

auricular, 115

derecha, 110f

izquierda (PAI), 110f, 113, 115

circulatoria media, 122

de la arteria pulmonar, 147

de retracción elástica, 163

del pulso, 107, 110f, 131

hidrostática, 6-8

capilar, 8

intersticial, 8, 125

neta de filtración, 125, 204

oncótica, 8

- capilar, 8
- efectiva del capilar, 8
- plasmática, 125

osmótica

capilar, 8

Presión (*cont.*)

- descripción, 7
- diagrama, 9f
- intersticial, 8

parcial

- del anhídrido carbónico, 158f, 178f, 183
- del oxígeno, 158f, 178f, 183

pleural, 163

sanguínea

- descripción, 107-108
- medida, 109
- monitorización, 132f
- regulación, 131-134
- a largo plazo, 133-134
- respuesta a los cambios, 133f
- telediastólica ventricular izquierda (PTDVI), 109, 113

ventricular, 113-115

derecha, 110f

izquierda (PVI), 110f, 113-115

Procolipasa, 295

Progesterona, 357, 362

Prolactina, 310, 319

Proopiomelanocortina, 329

Propagación sin disminución, 28

Propiedades del cable, 30

Propiltiouracilo, 324

Propranolol, 91

Propriocepción, 53-54, 79f

Prostaciclina, 128

Prostaglandinas, 207

Proteasas, 282

pancreáticas, 294

Proteína(s)

absorción y digestión, 293-295, 294f

catabolismo, 331

de transporte de metales divalentes, 297

de unión

- a andrógenos, 364, 366
- al GTP, 17
- heterotrimérico, 17

G, 17t

metabolismo, 287

plasmáticas, 287, 347

quinasas, 17

R, 271, 299

relacionada con la hormona paratiroidea, 350

Protuberancia, 50f

Pruebas de la función pulmonar

descripción, 155f

enfermedades pulmonares

restrictivas, 173, 176f

resumen, 177-178f

PTDVI. *Ver* Presión telediastólica ventricular izquierda (PTDVI)

Ptialina, 271

Pubertad, 319, 356-358

Puente cruzado, 40

Pulmón(es)

- anatomía, 148-151, 149f
- distensibilidad, 170f, 176f
- flujo sanguíneo, 147-148
- lóbulos, 148, 149f
- papel en el equilibrio ácido-base, 185f, 236f
- propiedades elásticas, 168f, 177f
- resistencia de las vías aéreas, 163, 170-171

Pulmón(es) (*cont.*)
 retracción elástica, 164, 166f
 zona, 160
 de conducción, 149-150
 respiratoria, 150-151
 Punto de igual presión, 17
 PVI. *Ver* Presión ventricular izquierda (PVI)

Q

Quiasma óptico, 50f, 63
 Quilomicrones, 287, 296
 Quimiorreceptores, 130f, 187, 251
 centrales, 187, 189f
 periféricos, 187, 189f
 Quimo, 243, 245

R

Rama
 ascendente gruesa del asa de Henle, 210, 215, 232
 descendente fina del asa de Henle, 210
 Raquitismo, 354
 Receptor(es)
 acoplados a proteínas G, 19f, 345, 349
 adrenérgicos, 91
 α , 129
 autónomos, 89, 91
 β , 91
 β_2 , 129
 catecolaminas, 91
 citoplasmático/nuclear, 18f
 cocleares, 68f
 cutáneos, 60f
 de articulaciones, 59
 de dihidropiridina, 38
 de estiramiento, 77
 de folículos pilosos, 59
 de insulina, 343-344
 de músculos, 59
 de proteínas nucleares, 19f
 de rianodina, 38
 del gusto, 72, 72f
 dihidropiridina, 38
 irritantes, 190
 lumbales, 251
 muscarínicos, 87, 89, 91
 nicotínicos, 36, 87, 89, 91
 nucleares, 18, 19f
 rianodina, 38
 sensoriales
 señales somatosensoriales, 61, 62
 tipos, 59
 térmicos, 59
 visuales, 65f
 yuxtacapilares, 191
 Recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria, 172
 Reflejo(s)
 bisináptico, 77, 81f
 colonocolónico, 258t
 de Bainbridge, 117, 131
 de barorreceptores, 116f, 116-117, 122
 de Cushing, 134
 de defecación, 258t, 263-264

Reflejo(s) (*cont.*)
 de estiramiento, 77, 81f
 de Hering-breuer, 190
 de inmersión, 134
 de los órganos tendinosos de Golgi, 77, 81f
 del vómito, 265c
 enteroentérico, 258t
 flexor de retirada, 78
 gástrico, 258t
 gástrico, 258t, 266f
 ileogástrico, 258t
 medulares, 77-78
 miotático inverso, 77, 81f
 monosinápticos, 77
 ortocólico, 266f
 rectoefintérico, 258t, 263-264
 rotuliano, 77
 Reflujo gastroesofágico, 269
 Regulación
 heteróloga, 312
 intracelular, 232
 Regurgitación mitral, 98f
 Relación
 flujo espiratorio-volumen, 174f
 Frank-Starling, 118, 118f, 119
 fuerza-velocidad, 119, 119f
 longitud-tensión, 42, 45f
 ventilación-perfusión, 160, 162f
 Relajación
 isovolumétrica, 113, 137
 receptiva, 247, 256-257
 Remodelado óseo, 347
 Renina, 131, 197, 202, 226f
 Repolarización, 106f
 Resistencia, 107
 a la insulina, 345
 de la membrana, 30
 de las vías aéreas, 163, 170-171, 177f
 interna, 30
 periférica total (RPT), 124, 131, 137
 pulmonar, 147-148
 vascular pulmonar, 148f
 Respiración, 164, 164f
 efecto sobre el retorno venoso, 122
 respuestas relacionadas con
 el ejercicio, 190f
Ver también Control respiratorio; Espiración; Inspiración
 Respuesta
 al estrés, 87
 de lucha o huida, 87
 “todo o nada”, 28
 Retículo sarcoplásmico, 37, 41f
 Retina, 65f
 Retorno venoso, 122
 Retracción elástica, 164
 Retroalimentación
 ciclo
 corto, 312
 largo, 312
 ultracorto, 312
 negativa, 312, 313f, 330
 positiva, 312, 313f
 tubuloglomerular (RTG), 207
 Riñón(es)
 análisis, 208

Riñón(es) (*cont.*)
 anatomía, 197, 198f
 aparato yuxtaglomerular, 200, 202, 202f, 207
 asa de Henle. *Ver* Asa de Henle
 efectos
 de la hormona paratiroidea, 349
 de la secreción de la hormona antidiurética, 222f
 excreción de ácido, 234, 234f
 flujo
 plasmático, 202
 sanguíneo, 198-199
 medular, 225
 funciones, 197
 glómerulos, 199-200, 200t
 hemodinámica, 207
 hormonas, 197, 308f
 nefronas, 197-198, 199f, 200t
 osmolaridad del plasma, 197, 227, 229
 papel en el equilibrio ácido-base, 185f, 236f
 regulación
 del bicarbonato, 211, 232
 del equilibrio
 de líquidos, 197
 electrolítico, 197
 del fosfato, 216-217, 233
 del potasio, 211-213
 y transporte del calcio, 214-215, 347
 transporte
 de glucosa, 211, 212f
 dependiente de sodio, 209-211, 225
 túbulo(s)
 contorneado distal. *Ver* Túbulo contorneado distal
 colectores. *Ver* Túbulos colectores proximales. *Ver* Túbulos proximales
 velocidad de filtración glomerular, 204
 Ritmo eléctrico básico (REB), 253
 Rodopsina, 62
 Ruidos
 cardíacos, 115
 de Korotkoff, 109

S

Sacaridasas, 292t
 Sacarosa, 291
 Saco amniótico, 140
 Sáculo, 69, 70f
 Sal, necesidad de ingerir, 12
 Sales biliares, 287
 Saliva, 271-272, 272t
 Salivación, 251
 Sangrado uterino, anormal, 361
 Sarcolema, 34
 Sarcómeros
 definición, 37
 filamentos gruesos, 39
 Secretina, 245, 278, 280t, 281
 Sed, 12, 247-248
 Senos
 carotídeos, 131
 rectos, 50f
 Sentidos
 células
 gustativas, 72-73

Sentidos (*cont.*)

- olfatorias, 74
- olfato, 74
- Señales somatosensoriales, 61, 62
- Serotonina, 33t
- Seudohiponatremia, 217
- Seudohipoparatiroidismo, 353

Sexo

- fenotípico, 356
- genital, 355
- gonadal, 355
- Silla turca, 308
- Simportadores, 13
- Sinapsis
 - adrenérgica, 88f
 - colinérgica, 88f
 - definición, 33
 - eléctrica, 33
 - mecanismos inhibidores, 37f
 - morfología, 34f
 - química, 33, 35f

Síndrome

- agudo de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, 217
- de Cushing, 335
- de dificultad respiratoria del recién nacido, 172
- de Klinefelter, 365
- de Zollinger-Ellison, 282

Sistema(s)

- auditivo, 63-64, 66-69, 67f
- cardiovascular
 - circulación, 97, 99f
 - corazón. *Ver* Corazón
 - funciones, 97
- de conducción del corazón, 98, 100f
- de retroalimentación, 311-312, 313f, 351
- de segundo mensajero, 17
- endocrino
 - funciones, 305
 - hipófisis. *Ver* Hipófisis
 - hipotálamo. *Ver* Hipotálamo
 - organización, 308f
 - papel del hígado, 289
 - sistemas de retroalimentación, 311-312, 313f
- Hist-Purkinje, 101
- motor somático
 - haces musculares, 77, 78f
 - papel
 - de la corteza cerebelosa, 84-86
 - de los ganglios basales, 86
 - del cerebelo, 81, 83f, 84
 - del tracto corticoespinal, 79, 82f
 - del tronco del encéfalo, 80-81
 - reflejos medulares, 77-78
- nervioso
 - autónomo
 - acciones, 91t
 - componentes, 87
 - descripción, 56
 - divisiones, 87
 - parasimpática, 87, 88t, 90f, 91t
 - simpática, 87, 88t, 89f, 91t
 - efectos sobre la resistencia de las vías aéreas, 171

Sistema(s) (*cont.*)

- regulación
 - de la frecuencia cardíaca, 117
 - del gasto cardíaco, 116-117
 - del sistema nervioso entérico, 254f
- central
 - cerebro. *Ver* Cerebro
 - columna vertebral, 50f
 - función del sistema gastrointestinal, 251
 - líquido cefalorraquídeo. *Ver* Líquido cefalorraquídeo (LCR)
 - médula espinal, 54-55, 55f
 - neurotransmisores, 33t
 - reflejo isquémico, 134
- entérico
 - anatomía, 246f, 250
 - regulación, 254f
- parasimpático
 - descripción, 87, 88t, 90f, 91t
 - función del sistema gastrointestinal, 251
- periférico
 - anatomía, 55-56
 - componente somático, 56, 57f
 - neurotransmisores, 33t
- simpático
 - descripción, 87, 88t, 89f, 91t
 - función del sistema gastrointestinal, 251
 - inervación de los vasos sanguíneos, 130
 - regulación del volumen sistólico, 117
- somático, 56
- portal, 247f
- renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), 207, 225-226
- reproductor masculino, 363-364, 366
- respiratorio, 166f. *Ver también* Pulmón(es)
- sensorial(es)
 - sistema
 - auditivo, 63-64, 66-69, 67f
 - vestibular, 69-72
 - visual, 62-63
 - somatovisceral, 59
- somestésico, 63-64f
- vestibular, 69-72
- visual, 62-63
- Sodio
 - absorción, 97, 297
 - carga tubular, 209
 - extracelular, 5
 - reabsorbido, 208
 - reabsorción, 225-227, 336
 - nefronas, 210f
 - regulación, 209
 - transporte renal, 209, 225-227
- Solución salina
 - hipertónica, 10f
 - isotónica, 10f
- Solutos biliares, 287
- Somatostatina, 274, 278, 316, 339, 341, 345
- Somatotropas, 316
- Somatotropina. *Ver* Hormona del crecimiento
- “Soplador rosado”, 188
- SRAA. *Ver* Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
- Subida de la leche, 315
- Sudor, 250

Sumación

- espacial, 33, 36f, 41
- temporal, 33, 36f, 41

Surco

- del cíngulo, 50f
- hipotalámico, 50f
- precentral, 50f

Surfactante, 168, 170

Sustancia

- negra, 54, 86
- P, 87, 253

T

- Tabique interventricular, 97
- Taenia coli*, 262
- Tálamo, 50f, 86
- Tampones, 231
- Taquicardia, 102
- Tasa del flujo espiratorio máximo, 171, 174f
- Técnica de dilución de helio, 154
- Telencéfalo, 49, 51, 53, 53f
- Tensión
 - de cizallamiento, 128f
 - de la pared, 112
 - muscular, 80f
 - superficial, 168, 170
- Testículos, 355, 363f, 364, 366f
- Testosterona, 312, 332f, 355, 357, 363f, 364, 366
- Tetania, 348
- Tiempo de tránsito, 157
- Tiroglobulina, 321
- Tiroiditis de Hashimoto, 326-327
- Tirosina quinasa, 18t
- Tirotropas, 316
- Tiroxina, 283, 321, 322f
- Tono arteriolar, 128f
- Tormenta tiroidea, 327
- Trabajo respiratorio, 169
- Tracto
 - corticoespinal, 79, 82f
 - anterior, 79
 - lateral, 79
 - gastrointestinal
 - absorción, 246
 - digestión, 243
 - estructura, 243-247, 244-245f
 - funciones, 245-247, 251
 - hormonas, 253
 - intercambio de líquidos, 250, 250f
 - linfáticos, 245
 - mucosa, 276f
 - reflejos, 258t
 - regulación del calcio, 347
 - riego sanguíneo, 244-245
 - secreciones, 245, 250, 272f, 277-278
 - piramidal. *Ver* Tracto corticoespinal
 - reticuloespinal pontino, 80
 - rubroespinal, 81
 - vestibuloespinal, 71f
 - lateral, 80
 - medial, 80
- Traducción
 - de los sonidos, 66-69

- Traducción (*cont.*)
de señales
descripción, 16-19
vías, 18t
- Transcitosis, 16
- Transcobalamina II, 300
- Transferrina, 297
- Transportadores
de glucosa. *Ver* GLUT
de membrana, 20
SGLT-1, 292
- Transporte
activo, 14-15, 15-16f
primario, 14, 15f
secundario, 14-15, 16f
celular
activo, 14-15, 15-16f
pasivo, 13-14
de gas limitado
por la difusión, 159-160
por la perfusión, 157-158
de membrana mediante vesículas, 15-16
máximo, 211
mucociliar, 149
pasivo, 13-14, 14f
- Tráquea
anatomía, 148, 150f
epitelio, 152f
- Trastornos ácido-base
acidosis. *Ver* Acidosis
alcalosis. *Ver* Alcalosis
efecto sobre las concentraciones de calcio, 347
introducción, 186
- Tratamiento de rehidratación oral (TRO), 293
- Treppe, 119
- Trifosfato de adenosina (ATP)
descripción, 14
liberación, 87
localización del sistema nervioso, 33t
parcialmente hidrolizado (ADP), 40
- Triglicéridos, 286
- Tripsina, 294
- Triyodotironina, 283, 321, 322f
- Trofoblastos, 362
- Trombopoyetina, 289
- Tromboxano A₂, 128
- Tronco del encéfalo
anatomía, 54
funciones, 87
papel en el sistema motor, 80-81
- Tropomiosina, 39
- Troponina, 39
- Túbulo(s)
colectores
ajuste de la formación de ácido, 233t
anatomía, 200t
regulación del potasio, 212, 214f
transporte del sodio, 211
contorneado
distal
anatomía, 200t
regulación del calcio, 215
transporte del sodio, 210-211
proximal, 200t, 209
proximales
- Túbulo(s) (*cont.*)
regulación del calcio, 214
sodio, 209
rectos proximales, 200t, 209
T, 38
transversos, 38
- Túnica
adventicia, 125, 126f
íntima, 125, 126f
media, 125, 126f
- U**
- Úlceras, 279
- Umami, 71
- Unidades motoras, 41
- Unión(es)
estrechas, 276
intercelulares
descripción, 33, 43
en el músculo cardíaco, 48
neuromuscular, 33-34, 36-37, 38f
- Uniportadores, 13
- Urea, 197, 221, 287
- Urodilatina, 227
- Utrículo, 69, 70f
- V**
- Vaciamiento gástrico, 258t, 260f
- Vaina de mielina, 34f
- Válvula
mitral, 97, 100f
tricúspide, 97, 100f
- Varices esofágicas, 288
- Vasodilatación, 137
- Vasodilatadores, 127
dependientes del endotelio, 127
- Vasopresina. *Ver* Hormona antidiurética (ADH)
- Vasos rectos, 199
- VC. *Ver* Volumen corriente (VC)
- Velo medular inferior, 50f
- Velocidad
de conducción, 30
de filtración glomerular (VFG), 204, 207-208, 225
de flujo
del líquido tubular, 225
urinario, 208
- Vena(s), 125, 126f
cerebral magna, 50f
portales, 245, 284
hipofisarias, 308
umbilical, 140
- Veneno de cobra, 36
- Ventana oval, 64
- Ventilación
alveolar, 156
de espacio muerto, 156
definición, 156
gradientes, 160
mecánica, 163-164
minuto, 157
- Vénula, 126f
- Vesícula(s)
biliar, 244f, 262, 282
sinápticas, 34f
- Vía(s)
aéreas
anatomía, 148, 151f
compresión dinámica, durante la espiración, 171-173
intrapulmonares, 151f
auditivas, 69f
del gusto, 73f
olfatoria, 75f
para la recepción del sonido, 67f
reflejas medulares, 81f
visuales, 66f
retinogénicoestriado, 66f
- Vibrio cholerae*, 268
- Vitamina(s), 297, 299t, 299-300
B12, 297, 299f, 299-300
D
deficiencia, 354
descripción, 289, 297
síntesis, 350-351
hidrosolubles, 299t
liposolubles, 299t
- V_{máx}, 14
- Volumen
corriente (VC)
descripción, 151, 153, 177f
en reposo, 156
espacio muerto, relación, 178f
de cierre, 178f
de los compartimentos líquidos, 12
de reserva inspiratorio (VRI), 152
plasmático
descripción, 213
respuestas renales a los cambios, 227, 229
pulmonar, 151-152
descripción, 147
medición, 155f
Ver también volumen específico residual (VR), 152, 156, 177f
sistólico
en la fórmula del gasto cardíaco, 116
regulación, 117-119
simpática, 118-119
telediastólico (VTD), 115
telesistólico (VTS), 115
ventricular, 115
izquierdo, 115
- Vómito, 258t, 265, 268
- VR. *Ver* Volumen residual (VR)
- VRI. *Ver* Volumen de reserva inspiratorio (VRI)
- Y**
- Yeyuno, 297
- Yoduro, 321
- Z**
- Zona
fasciculada, 329, 331f
glomerulosa, 329, 331f