Aprende de una forma nueva con **Student Consult**



SUSAN E. MULRONEY
ADAM K. MYERS

NETTER FUNDAMENTOS DE FISIOLOGÍA

2.ª EDICIÓN

booksmedicos.org



ELSEVIER

Netter. Fundamentos de fisiología

booksmedicos.org

SEGUNDA EDICIÓN

Susan E. Mulroney PhD

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

Adam K. Myers PhD

Professor of Pharmacology & Physiology
Associate Dean and Assistant Vice President for Special Graduate Programs
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

Tiffany Slaybaugh DaVanzo, MA, CMI

ELSEVIER

Índice de capítulos

Cubierta

Portada

Página de créditos

Dedicatoria

Prefacio

Agradecimientos

Sobre los autores

Animaciones en vídeo

Sobre los ilustradores

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

booksmedicos.org

Introducción

Capítulo 1: La célula y la homeostasis de líquidos

Estructura y organización celular

Membrana celular

Compartimentos líquidos: tamaño y elementos constitutivos

Ósmosis, fuerzas de Starling y homeostasis de líquidos

Capítulo 2: Transporte de membranas

Transporte celular: mecanismos pasivos y activos

Canales iónicos

Mecanismos de transducción de señales

Preguntas de revisión

Capítulo 1: la célula y la homeostasis de líquidos

Capítulo 2: transporte de membranas

Sección 2: El sistema nervioso y el músculo

Introducción

Capítulo 3: Fisiología del nervio y del músculo

Potenciales de membrana en reposo

Principios electrofísicos

Potenciales de acción

Conducción del potencial de acción

booksmedicos.org

Transmisión sináptica

Unión neuromuscular

Organización del músculo esquelético

Acoplamiento excitación-contracción

Teoría del filamento deslizante

Consideraciones mecánicas de la contracción del músculo esquelético

Músculo liso

Músculo cardíaco

Capítulo 4: Organización y funciones generales del sistema nervioso

El sistema nervioso central

El sistema nervioso periférico

Capítulo 5: Fisiología de los sentidos

Receptores sensoriales

El sistema visual

El sistema auditivo

El sistema vestibular

Sentidos químicos

Capítulo 6: Sistema motor somático

Haces musculares

Reflejos medulares

Papel de los centros superiores en el control motor

booksmedicos.org

Capítulo 7: Sistema nervioso autónomo

Organización y funciones generales del sistema nervioso autónomo

Receptores autónomos

Preguntas de revisión

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

Sección 3: Fisiología cardiovascular

Introducción

Capítulo 8: La sangre

Composición de la sangre

Hemostasia

Capítulo 9: Revisión del corazón y la circulación

Esquema general de la circulación

Estructura del corazón

Sistema de conducción del corazón

Capítulo 10: Electrofisiología cardíaca

Potenciales de acción cardíacos

booksmedicos.org

Electrocardiograma

Capítulo 11: Flujo, presión y resistencia

Hemodinámica básica

Presión arterial

Biofísica de la circulación

Capítulo 12: La bomba cardíaca

El ciclo cardíaco

Regulación del gasto cardíaco

Evaluación de la función cardíaca

Función vascular y gasto cardíaco

Capítulo 13: Circulación periférica

Microcirculación

Sistema linfático

Regulación del flujo sanguíneo

Regulación de la presión arterial

Circulaciones especiales

Preguntas de revisión

Capítulo 8: la sangre

Capítulo 9: revisión del corazón y la circulación

Capítulo 10: electrofisiología cardíaca

Capítulo 11: flujo, presión y resistencia

Capítulo 12: la bomba cardíaca

booksmedicos.org

Capítulo 13: circulación periférica

Sección 4: Fisiología respiratoria

Introducción

Capítulo 14: Ventilación y perfusión pulmonar y difusión de gases

Flujo sanguíneo pulmonar

Anatomía funcional de los pulmones y las vías respiratorias

Volúmenes y capacidades pulmonares

Ventilación y composición del gas alveolar

Difusión de gases

Gradientes de ventilación y perfusión

Hipoxemia

Capítulo 15: Mecánica de la respiración

Mecánica del aparato respiratorio

Distensibilidad, elastancia y relaciones de presión y volumen

Surfactante y tensión superficial

Resistencia de las vías respiratorias

Compresión dinámica de las vías respiratorias durante la espiración

Enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva y pruebas de función respiratoria

Capítulo 16: Transporte de oxígeno y dióxido de carbono, y control de la respiración

booksmedicos.org

Transporte de oxígeno

Curva de disociación de la oxihemoglobina

Transporte de dióxido de carbono

Transporte del dióxido de carbono y equilibrio acidobásico

Trastornos acidobásicos

Control de la respiración

Preguntas de revisión

Capítulo 14: Ventilación y perfusión pulmonar y difusión de gases

Capítulo 15: Mecánica de la respiración

Capítulo 16: Transporte de oxígeno y dióxido de carbono, y control de la respiración

Sección 5: Fisiología renal

Introducción

Capítulo 17: Generalidades, filtración glomerular y aclaramiento renal

Estructura y función global de los riñones

Filtración glomerular: factores físicos y fuerzas de Starling

Aclaramiento renal

Regulación de la hemodinámica renal

Capítulo 18: Procesos del transporte renal

Visión general del transporte renal

booksmedicos.org

Transporte de solutos dependiente de sodio

Regulación del bicarbonato

Regulación del potasio

Transporte de calcio y fosfato

Capítulo 19: Mecanismos de concentración y dilución de la orina

Asa de Henle y células de los conductos colectores

Mecanismo de concentración de la orina

Dilución de la orina

Aclaramiento de agua libre

Capítulo 20: Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular

Regulación intrarrenal de la reabsorción de sodio y de agua

Control neuroendocrino de la reabsorción renal de sodio

Respuesta renal a los cambios del volumen y la osmolaridad del plasma

Capítulo 21: Regulación renal del equilibrio acidobásico

Control del pH del líquido extracelular

Control del HCO^-_3 y el H^+ a través del túbulo renal

Mecanismos renales que contribuyen a la excreción neta de ácido

Acidosis y alcalosis

El hiato aniónico

Preguntas de revisión

Capítulo 17: Generalidades, filtración glomerular y aclaramiento renal

booksmedicos.org

Capítulo 18: Procesos del transporte renal

Capítulo 19: Mecanismos de concentración y dilución de la orina

Capítulo 20: Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular

Capítulo 21: Regulación renal del equilibrio acidobásico

Sección 6: Fisiología gastrointestinal

Introducción

Capítulo 22: Generalidades del aparato gastrointestinal

Estructura y función general del aparato gastrointestinal

Sed y hambre: respuestas de conducta para mantener el medio interno

Intercambio de líquidos y de pH a lo largo del sistema GI

Sistema nervioso entérico

El sistema GI como órgano endocrino

Flora intestinal

Regulación integrada de la función GI

Capítulo 23: Motilidad a través del aparato gastrointestinal

Potenciales eléctricos

Mantenimiento interdigestivo: el complejo de migración mioeléctrico

Propulsión específica de localización

Defecación y reflejo rectoesfinteriano (de la defecación)

Regulación de la motilidad

Vómito y diarrea

booksmedicos.org

Reflejos

Capítulo 24: Secreciones gastrointestinales

Secreción salival y regulación

Secreciones de las glándulas gástricas y regulación de la secreción de ácido clorhídrico

Secreciones del intestino delgado: tampones, enzimas y hormonas

Secreciones tampón y enzimática del páncreas

Función de la vesícula biliar

Secreciones colónicas

Capítulo 25: Función hepatobiliar

Revisión de las funciones del hígado

Estructura y flujo sanguíneo del hígado

Metabolismo básico de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas

Producción y secreción de bilis

Funciones endocrinas básicas

Capítulo 26: Digestión y absorción

Anatomía y absorción de nutrientes

Absorción y digestión de los hidratos de carbono

Digestión y absorción de proteínas

Digestión y absorción de los lípidos

Absorción de agua y electrólitos

Absorción de cationes divalentes

booksmedicos.org

Absorción de vitaminas

Preguntas de revisión

Capítulo 22: Generalidades del tracto gastrointestinal

Capítulo 23: Motilidad a través del sistema gastrointestinal

Capítulo 24: Secreciones gastrointestinales

Capítulo 25: Función hepatobiliar

Capítulo 26: Digestión y absorción

Sección 7: Fisiología del sistema endocrino

Introducción

Capítulo 27: Principios generales de endocrinología. Hormonas hipofisarias e hipotalámicas

Síntesis de hormonas

Mecanismos de acción hormonal

Funciones endocrinas generales del hipotálamo y de la hipófisis

Sistemas de retroalimentación y regulación de receptores en el sistema endocrino

Hormonas de la hipófisis posterior

Hormonas de la hipófisis anterior

Hormona del crecimiento

Prolactina

Capítulo 28: Hormonas tiroideas

booksmedicos.org

Estructura de la glándula tiroides

Síntesis, liberación y captación de hormonas tiroideas

Capítulo 29: Hormonas suprarrenales

Estructura de la glándula suprarrenal

Síntesis y regulación de las hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal

Acciones del cortisol

Acciones de los andrógenos suprarrenales

Regulación y acciones de la aldosterona

Médula suprarrenal

Capítulo 30: El páncreas endocrino

Estructura del páncreas

Síntesis, secreción y acciones de la insulina

Síntesis, secreción y acciones del glucagón

Síntesis, secreción y acciones de la somatostatina

Capítulo 31: Hormonas reguladoras del calcio

Introducción a la homeostasis del calcio

Síntesis y mecanismos de acción de las hormonas reguladoras del calcio

Capítulo 32: Hormonas del sistema reproductor

Desarrollo fetal de los órganos reproductores y diferenciación de los genitales

Pubertad

Endocrinología del ciclo menstrual y reproductivo femenino

booksmedicos.org

Implantación y embarazo

Endocrinología reproductora masculina

Preguntas de revisión

Capítulo 27: Principios generales de endocrinología. Hormonas hipofisarias e hipotalámicas

Capítulo 28: Hormonas tiroideas

Capítulo 29: Hormonas suprarrenales

Capítulo 30: El páncreas endocrino

Capítulo 31: Hormonas reguladoras del calcio

Capítulo 32: Hormonas del sistema reproductor

Respuestas a las preguntas de revisión

Índice alfabético

booksmedicos.org

Página de créditos

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.°, 08029, Barcelona, España

Netter's Essential Physiology
Copyright © 2016 Elsevier, Inc. All rights reserved.
978-0-323-35819-4

This translation of *Netter's Essential Physiology, 2e* by Susan E. Mulroney and Adam K. Myers was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Netter's Essential Physiology, 2e* de Susan E. Mulroney y Adam K. Myers, ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Netter. Fundamentos de fisiología, 2.ª ed. de Susan E. Mulroney y Adam K. Myers.
Copyright © 2016 Elsevier España. 1.ª edición © 2011, Elsevier España. Es una publicación MASSON.

ISBN: 978-84-458-2658-4
eISBN: 978-84-9113-090-1

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,

booksmedicos.org

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.

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 la 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

Revisión científica:
M.ª Coronación Rodríguez Borrajo
Profesora Adjunta de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid

Isabel Sánchez-Vera Gómez-Trelles

booksmedicos.org

Profesora Agregada de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid
Directora de la sección departamental de Fisiología, Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid

Depósito legal: B. 11.172 - 2016
Servicios editoriales: DRK Edición

Impreso en España

booksmedicos.org

Dedicatoria

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

booksmedicos.org

Prefacio

La fisiología humana se ocupa del estudio de las funciones de nuestro organismo a todos los niveles: el organismo en su conjunto, los sistemas, órganos y 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 segunda edición de *Netter. Fundamentos de fisiología* se ha concebido teniendo en cuenta todo ello. Sus numerosas ilustraciones y el texto, conciso, claro y ordenado, se han diseñado para atraer al estudiante y centrar sus esfuerzos en el conocimiento de los aspectos fundamentales de los conceptos más complejos. 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.

El libro se estructura según 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, James Perkins y Tiffany DaVanzo.

En esta edición hemos ampliado parte del contenido y hemos aclarado algunas áreas basándonos en las sugerencias de los estudiantes y los profesores recibidas a lo largo de estos últimos años. Además de haber actualizado la información, hemos añadido

booksmedicos.org

una serie de correlaciones clínicas para reforzar aún más el material y proporcionar un contexto fisiopatológico. Para complementar la sección dedicada al aparato cardiovascular hemos añadido un capítulo nuevo, «La sangre», en el que se abordan puntos fundamentales sobre la hemostasia y la coagulación sanguínea.

En tanto que la fisiología, la biología celular y la anatomía van de la mano en el actual currículo integral de numerosas instituciones, hemos incluido un mayor número 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 esenciales de cada subdisciplina 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 sean compendios muy útiles. Esperamos que encuentren este libro enriquecedor y estimulante, y que les inspire en el aprendizaje de esta fascinante materia.

Susan E. MulroneyPhD

Adam K. MyersPhD

booksmedicos.org

Agradecimientos

En la preparación de este libro se unieron 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 de la primera edición. Asimismo, expresamos nuestro agradecimiento a Adriane Fugh-Berman, Stefano Vicini y Aruna Natarajan por su inestimable asesoramiento durante la preparación de esta edición; a Amy Richards, por su buen humor constante y sus deseos de ayudar, y a nuestros colegas y compañeros por su amistad y apoyo durante el proyecto.

Un agradecimiento especial al entregado equipo de Elsevier, sobre todo a Stacy Eastman, Carrie Stetz, Marybeth Thiel y Elyse O'Grady. También damos las gracias a Jim Perkins y Tiffany DaVanzo 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. Aprendemos de ellos al igual que ellos de nosotros; su entusiasmo por aprender es la principal inspiración de nuestro trabajo.

booksmedicos.org

Sobre los autores

booksmedicos.org

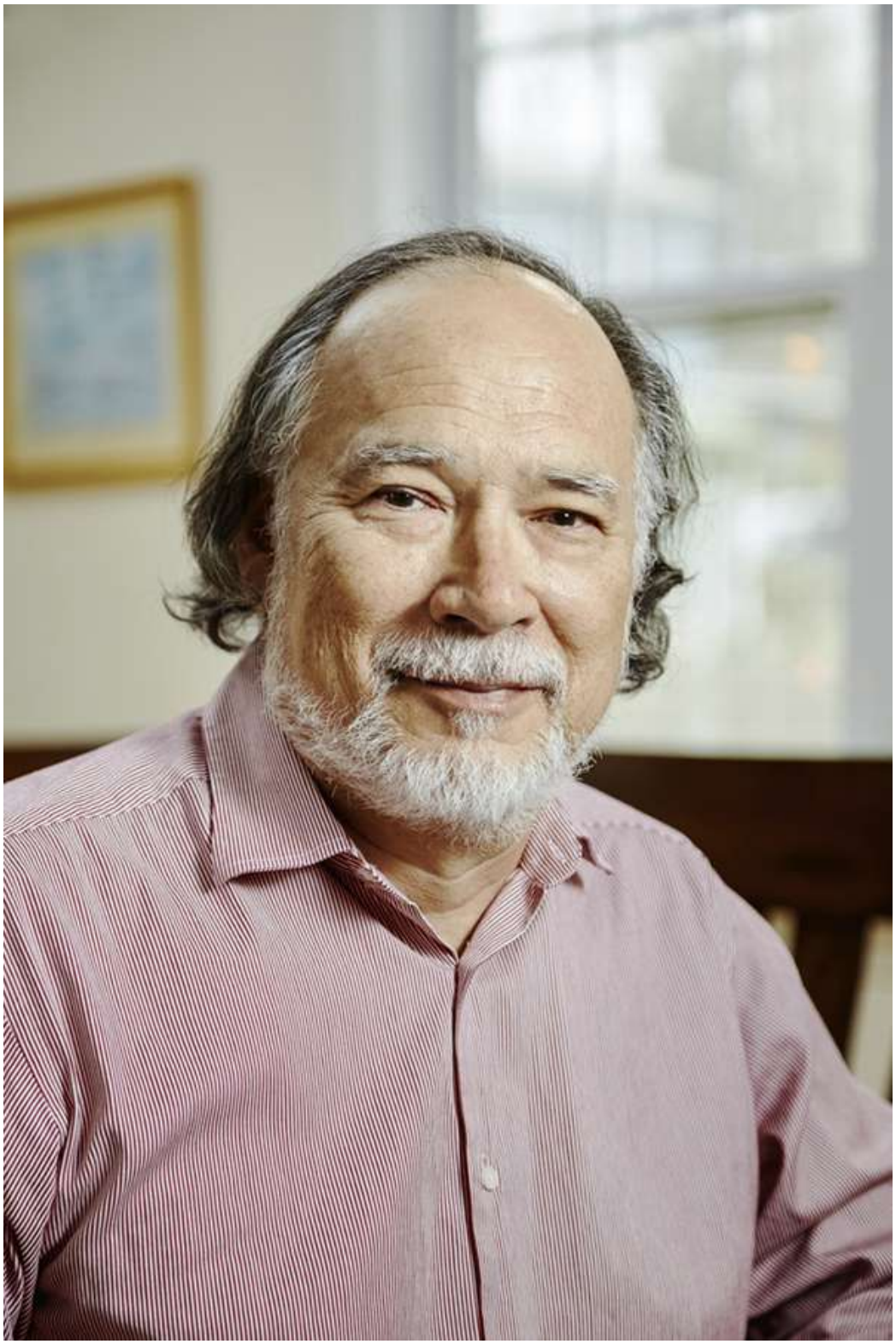


Fotografía de Ulf Wallin Photography

booksmedicos.org

SUSAN E. MULRONEY, PhD, es profesora e investigadora galardonada del Georgetown University Medical Center, donde imparte Fisiología y Farmacología y es directora del afamado Physiology Special Master's Program. 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. 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. Ha obtenido varios Golden Apple Awards como profesora del año otorgados por las clases del Georgetown University Medical Center y otros muchos premios de profesorado. En 2015 recibió el Arthur C. Guyton Physiology Educator of the Year Award de la American Physiological Society. 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.*

booksmedicos.org



Fotografía de Ulf Wallin Photography

booksmedicos.org

ADAM K. MYERS, PhD, es catedrático de Fisiología y Farmacología y vicedecano y rector adjunto de Graduate Education en el Georgetown University Medical Center. El Dr. Myers fue director del Special Master's Program en Georgetown durante doce años y desarrolló y dirigió otros programas de posdoctorado. Ha sido galardonado con 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 así como por la puesta en marcha de nuevas tecnologías educativas. Su continua investigación sobre las plaquetas y la 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.*

booksmedicos.org

Animaciones en vídeo

Las animaciones en vídeo están disponibles en StudentConsult.com.

Vídeo 2-1 *Endocytosis*
Vídeo 3-1 *Action Potential*
Vídeo 3-2 *Chemical Synaptic Transmission*
Vídeo 3-3 *The Crossbrigde Cycle*
Vídeo 12-1 *The Cardiac Cycle*
Vídeo 19-1 *The Countercurrent Multiplier*
Vídeo 23-1 *Peristalsis*
Vídeo 32-1 *The Menstrual Cycle*

booksmedicos.org

Sobre los ilustradores

FRANK H. NETTER, MD, nació en la ciudad de Nueva York en 1906. Estudió arte en la Art Student's League y en 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 establecer una clínica quirúrgica en 1933, continuó dibujando como actividad paralela, pero finalmente optó por dejar la práctica de la cirugía y dedicarse al arte a tiempo completo. Tras servir en el ejército estadounidense durante la Segunda Guerra Mundial, el Dr. Netter empezó su larga colaboración con la empresa farmacéutica CIBA (actualmente Novartis Pharmaceuticals). Esta asociación de cuarenta y cinco años se tradujo en la producción de la extraordinaria colección de ilustraciones 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. Existe actualmente más de 50 publicaciones que cuentan con las ilustraciones del Dr. Netter a través de Elsevier Inc. (en Estados Unidos: www.us.elsevierhealth.com/Netter y fuera de Estados Unidos: www.elsevierhealth.com.)

Los trabajos del Dr. Netter se encuentran entre los más bellos ejemplos del uso de la ilustración en la enseñanza de los conceptos médicos. Los trece libros de la Colección Netter de ilustraciones médicas, que incluyen la mayoría de los más de 20.000 dibujos creados por el Dr. Netter, fueron y siguen siendo uno de los trabajos médicos más famosos hasta ahora publicados. El *Atlas de anatomía humana,* publicado por primera vez en 1989, presenta los dibujos

booksmedicos.org

anatómicos de la Colección Netter. Traducido a 16 idiomas, es el atlas de anatomía de elección entre los estudiantes de medicina y de ciencias de la salud de todo el mundo.

Estas ilustraciones se aprecian no solo por sus cualidades estéticas, 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 de la pintura, 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». El planteamiento, la concepción y el punto de vista del Dr. Netter son lo que da coherencia a sus dibujos y lo que los hace tan valiosos intelectualmente.

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

Conozca más sobre el médico y 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 ilustrador que contribuye a actualizar la Colección Netter de ilustraciones médicas.

Ilustrador médico autodidacta, el cardiólogo Carlos Machado ha realizado meticulosas actualizaciones de algunas de las láminas originales del Dr. Netter y ha creado numerosas ilustraciones propias para la colección Netter. La pericia fotorrealista del Dr. Machado y su aguda percepción de la relación médico-paciente cobran forma en 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 de hoy en día.

Conozca más acerca de Carlos Machado y su obra en http://www.netterimages.com/artist/machado.htm.

booksmedicos.org

SECCIÓN 1

Fisiología celular, homeostasis de líquidos y transporte de membranas

Introducción

Capítulo 1: La célula y la homeostasis de líquidos

Capítulo 2: Transporte de membranas

booksmedicos.org

Introducción

La fisiología estudia el funcionamiento de los sistemas corporales, no solo individualmente, sino también en su conjunto, para mantener todo el organismo. La medicina, que es la aplicación de esos principios y su conocimiento, nos proporciona una perspectiva 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 actuar 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.

booksmedicos.org

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 pluricelulares 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, disminuyendo 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 organismos pluricelulares, las células fueron desarrollando nuevas barreras que les permitieran regular mejor su medio intracelular frente al ambiente exterior.

booksmedicos.org

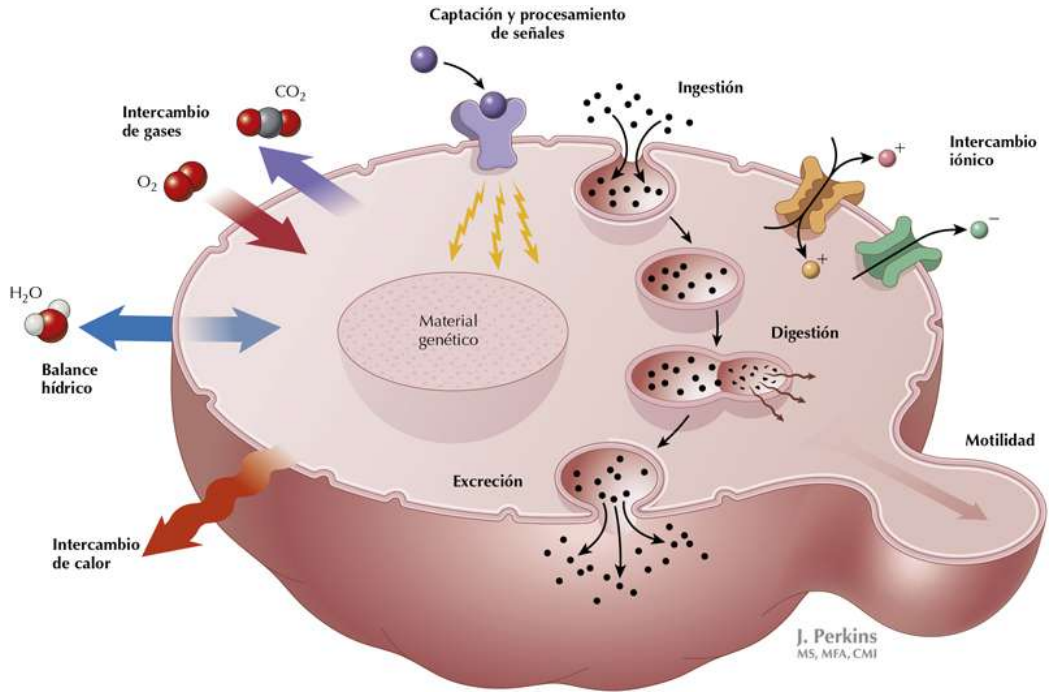


FIGURA 1.1 La célula en el caldo primitivo
Los primeros organismos unicelulares tenían que realizar todas sus funciones básicas y debían adaptarse a los cambios del ambiente exterior. La membrana celular semipermeable facilitaba procesos que aportaban los nutrientes a la célula mediante difusión, endocitosis y exocitosis y con transportadores de proteínas que mantenían la homeostasis.

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

Hay 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

booksmedicos.org

necesidades de líquidos y electrólitos 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).

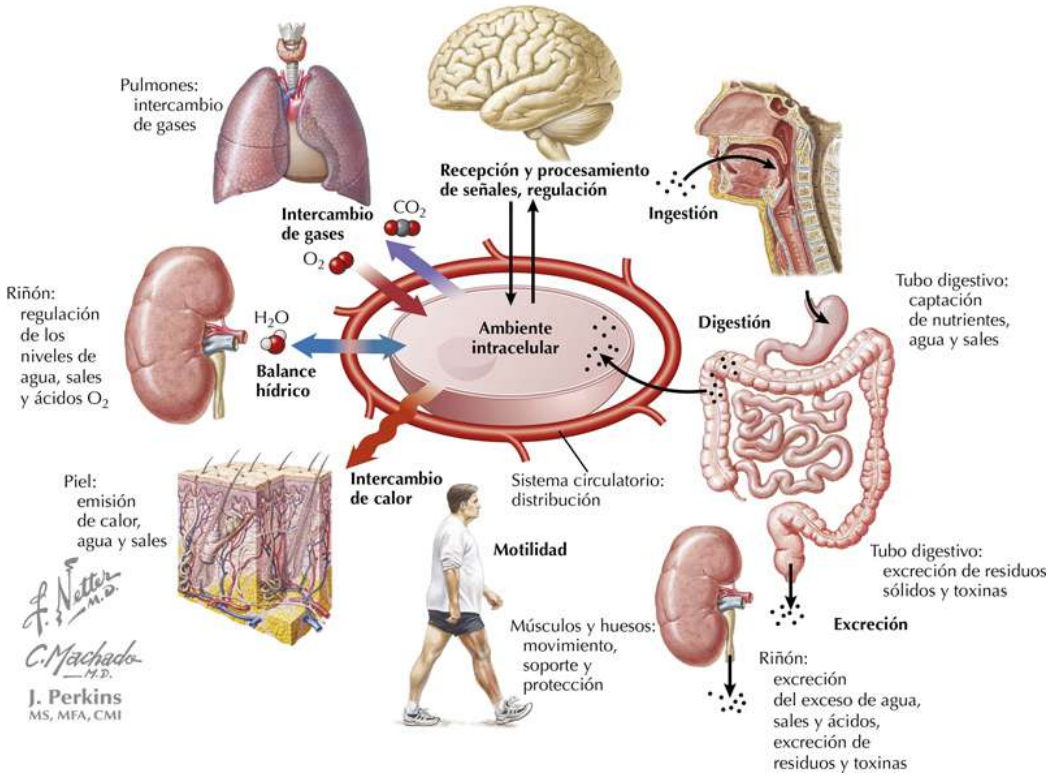


FIGURA 1.2 Amortiguación del ambiente exterior
En los organismos pluricelulares se reflejan los mecanismos básicos de homeostasis de los seres unicelulares, para ello se integran los órganos y sistemas especializados, para crear un ambiente estable para las células y permitir la especialización de sus funciones y la protección de los sistemas.

Membrana celular

El cuerpo humano está formado por células eucarióticas (con núcleo verdadero) que contienen varios orgánulos (mitocondrias, retículo endoplásmico liso y rugoso, aparato de Golgi, etc.) que cumplen

booksmedicos.org

funciones específicas. La célula, con su núcleo y los orgánulos, está rodeada 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 enfrentados en la zona central de la membrana y los grupos hidrofílicos con sus cabezas polares orientadas hacia el espacio extracelular 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 presencia de colesterol en la bicapa lipídica reduce su fluidez (fig. 1.3). La región hidrofóbica liposoluble interior convierte a la bicapa en una barrera eficaz contra los líquidos (en ambos lados), lo que permite la permeabilidad sólo ante algunos solutos hidrofóbicos pequeños como el etanol, que puede difundir a través de los lípidos.

booksmedicos.org

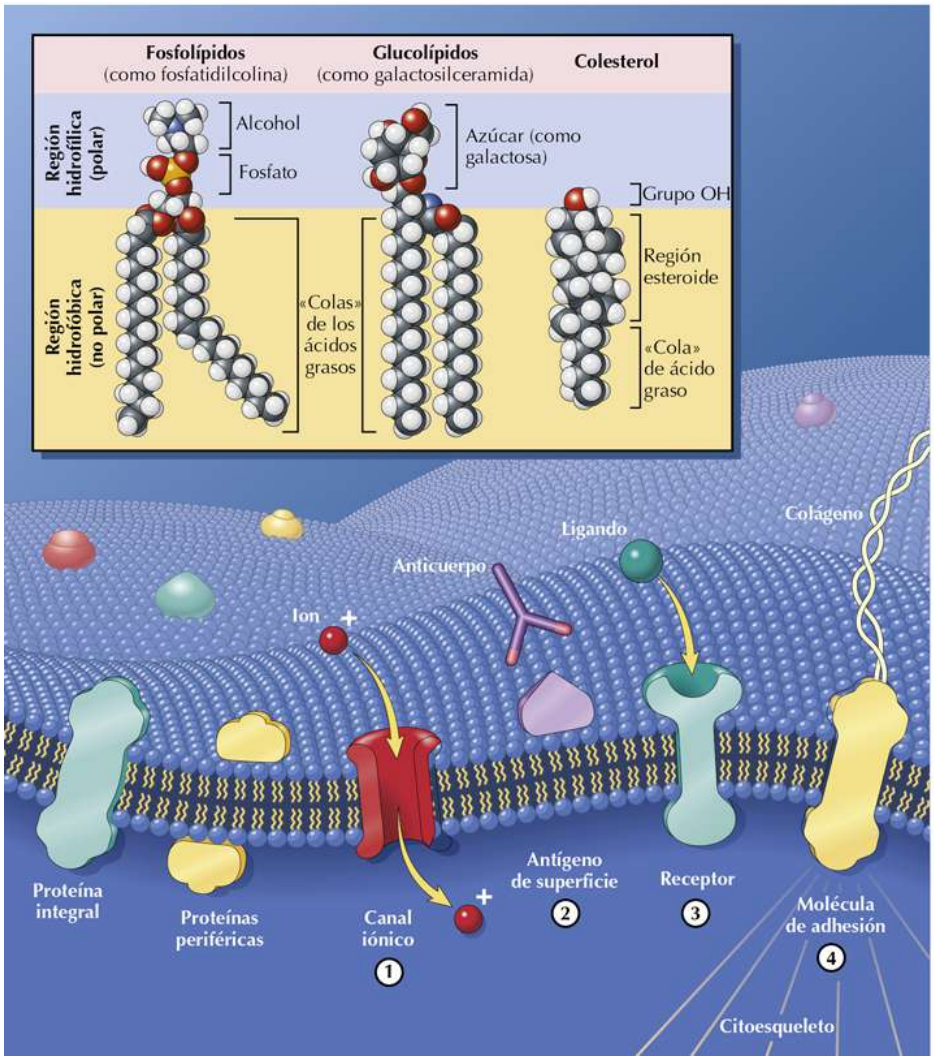


FIGURA 1.3 La membrana plasmática eucariótica
La membrana plasmática es una bicapa lipídica con los extremos hidrofóbicos orientados hacia el interior y los extremos hidrofílicos orientados hacia el exterior. Los principales componentes de la membrana son fosfolípidos, glucolípidos y colesterol. Existe una amplia variedad de proteínas de membrana, como son *(1)* los canales iónicos, *(2)* los antígenos de superficie, *(3)* los receptores y *(4)* las moléculas de adhesión.

Las membranas son **semipermeables** para acomodar las distintas funciones celulares gracias a una serie de proteínas inmersas en la bicapa lipídica. Esas proteínas son canales iónicos, receptores de ligandos, moléculas de adhesión o marcadores del reconocimiento celular. El transporte a través de la membrana conlleva mecanismos

booksmedicos.org

pasivos o activos y depende de la composición de la membrana, del gradiente de concentración del soluto y de la disponibilidad de proteínas de transporte (v. cap. 2). Los procesos de transporte se alterarán si se modifica la integridad de la membrana por un cambio en la fluidez, en la concentración de proteínas o en su grosor.

Compartimentos líquidos: tamaño y elementos constitutivos

Compartimentos 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 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** (**ACT:** 28 l) y el **líquido extracelular (LEC)** supone el otro tercio del agua corporal total (14 l).
- El compartimento del líquido extracelular (LEC) está compuesto por el *plasma* (sangre sin células) 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 (3,5 l) y el LIS constituye las otras tres cuartas partes (10,5 l).

booksmedicos.org

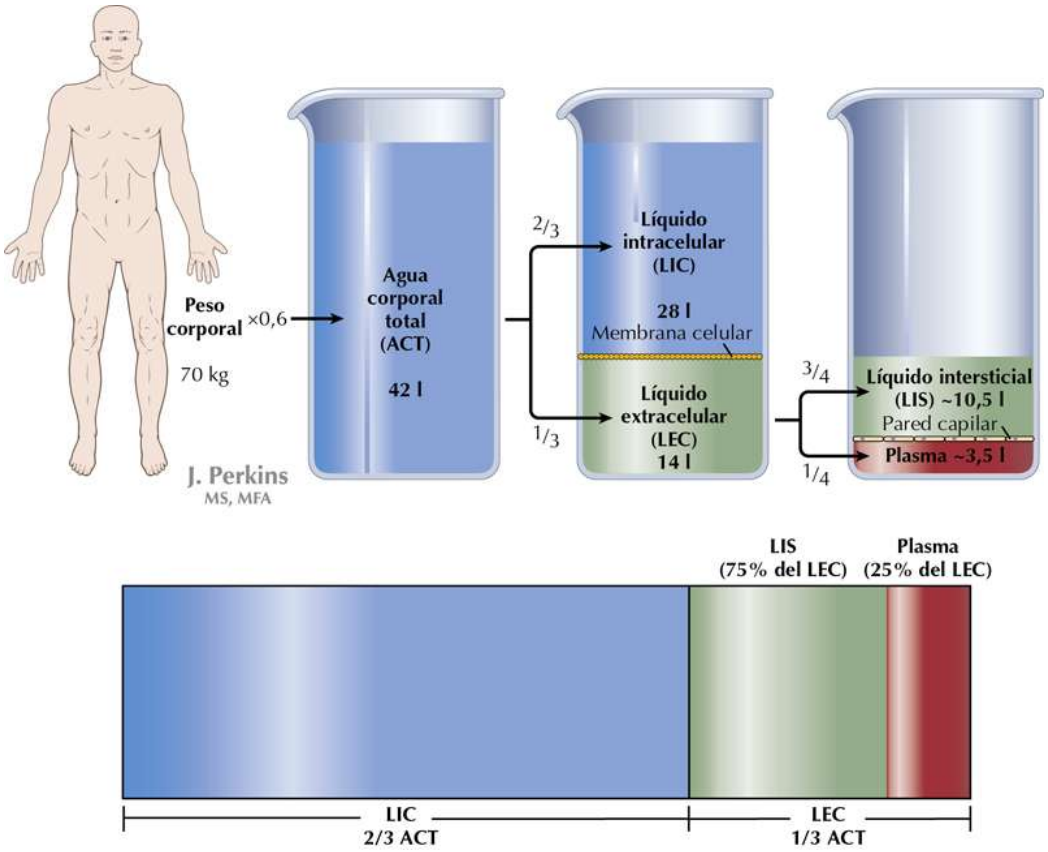


FIGURA 1.4 Compartimentos líquidos corporales
En condiciones normales, el volumen total de agua en el cuerpo humano (ACT) supone el 60% del peso corporal. Del ACT, la mayor parte (2/3) se encuentra en el líquido intracelular (LIC) y 1/3 en el líquido extracelular (LEC). El líquido extracelular está formado por el plasma y el líquido intersticial (LIS).

La cantidad de **agua corporal total (ACT)** varía con la edad y las características físicas. El ACT de los lactantes en rápido crecimiento supone el 75% del peso corporal, un porcentaje que se reduce con la 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. La cantidad de ACT es especialmente relevante para calcular la posología de los fármacos. Como la

booksmedicos.org

liposolubilidad 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).

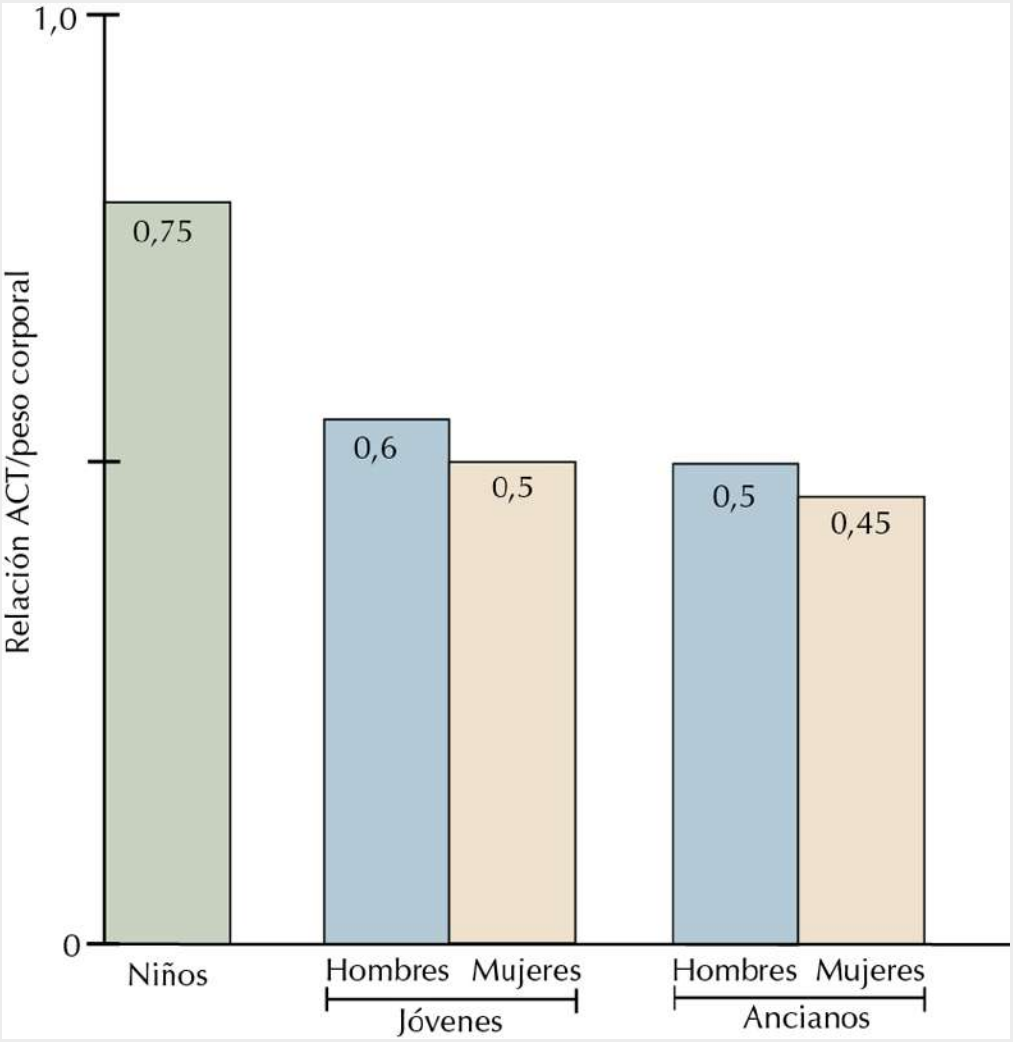


FIGURA 1.5 Agua corporal total en función del peso corporal
En condiciones normales, el agua corporal total depende principalmente de la cantidad de grasa corporal, y hay más agua corporal en porcentaje del peso en niños y hombres. El envejecimiento también disminuye la proporción debido a la disminución de la masa muscular.

booksmedicos.org

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 sodio potasio adenosina trifosfatasa (Na^+/K^+ ATPasa o «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, y el número de cargas positivas de cada compartimento es igual al número de cargas negativas (v. fig. 1.6). Como el flujo iónico que 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.**

booksmedicos.org

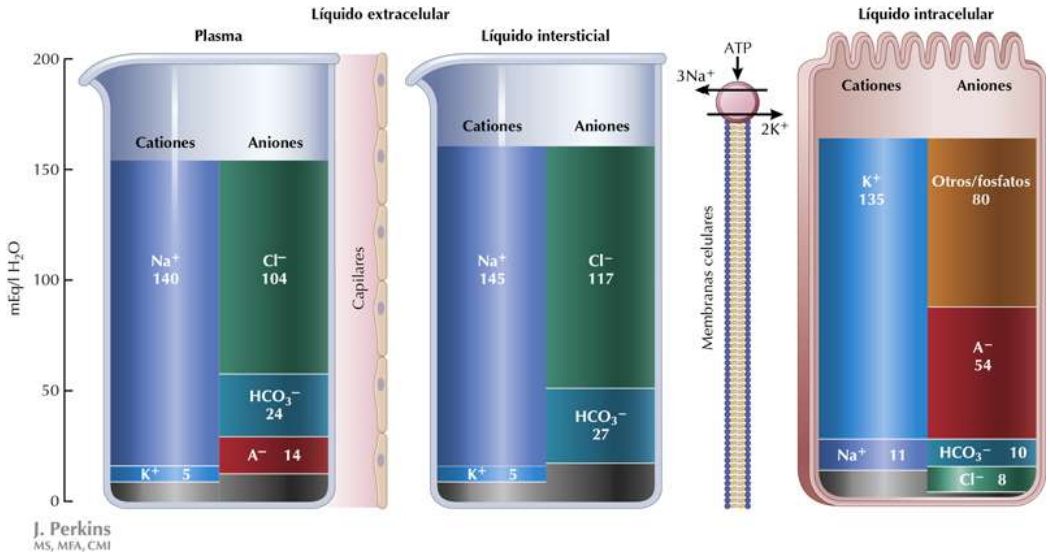


FIGURA 1.6 Concentración de electrólitos en el líquido intracelular y extracelular

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^+ ATPasa 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.) A^-, proteínas.

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 es cierto en todos los compartimentos de líquidos (fig. 1.6). Las bombas de sodio ATPasa basolaterales (de las membranas celulares) son esenciales para establecer y mantener los medios 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^-), atrapadas en el espacio vascular (ya que en condiciones normales, no pueden

booksmedicos.org

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 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).



La osmolaridad describe el número de partículas disueltas presentes en un litro de solución. En el caso de solutos no electrolíticos, como la sacarosa, 1 milimol (mmol) de la sustancia es igual a 1 mOsm de la solución. Sin embargo, en el caso de los electrólitos, es preciso tener en cuenta cada ion disociado, de modo que una solución 1 mM de NaCl es igual a una solución de 2 mOsm/l, una solución de 1 mM de $CaCl_2$ es igual a una solución de 3 mOsm/l, y así sucesivamente. Además, las soluciones pueden describirse como isoosmóticas (aproximadamente 300 mOsm/l), hipoosmóticas (<300 mOsm/l) o hiperosmóticas (>300 mOsm/l) si se comparan con la osmolaridad normal del plasma (300 mOsm/l).

Ósmosis, fuerzas de Starling y homeostasis de líquidos

Ósmosis

Las membranas tienen **permeabilidad selectiva (semipermeables),** lo que significa que permiten que algunas moléculas, pero no todas,

booksmedicos.org

las atraviesen. Las membranas de los tejidos presentan una permeabilidad diferente para cada soluto en particular. Esta especificidad de los tejidos es fundamental para su funcionamiento, como se ve por la variación de la permeabilidad de los solutos celulares a través de la nefrona renal (v. caps. 18 y 19). Hay factores a cada lado de la membrana 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 por difusión hacia el otro lado.
- La concentración total de solutos. Una osmolaridad mayor en un lado proporciona un 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 estas establece una presión osmótica que «tira» del agua hacia el espacio de mayor concentración.
- La presión hidrostática, ya que es la fuerza que «empuja» el agua fuera de un espacio, por ejemplo, de los capilares al LIS (cuando la presión hidrostática en el 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 a favor de gradiente de concentración hacia donde la concentración es menor (v. cap. 2). No obstante, si la membrana no 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 de estos 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 de un soluto no permeable determinará cuánta agua se desplazará a través de la membrana para conseguir el **equilibrio osmolar** entre el LEC y el LIC.

booksmedicos.org



Como la osmolaridad de una solución describe la concentración de partículas disueltas, una solución puede considerarse hipoosmótica, isoosmótica o hiperosmótica con respecto a otra. El movimiento de líquido entre dos soluciones isoosmóticas a través de una membrana dependerá de si los solutos son permeables. Cuando se infunde al plasma (LEC) sacarosa, un monosacárido impermeable para las células, permanecerá en el compartimento del LEC. Así pues, una solución de sacarosa de 300 mOsm/l será isotónica con respecto a las células con una osmolaridad normal de 300 mOsm/l, con lo que no habrá movimiento de líquido. Una solución de sacarosa de más de 300 mOsm/l es hipertónica, mientras que una con concentración menor que esta será hipotónica respecto a la osmolaridad celular normal. A diferencia de los solutos impermeables, uno permeable, como la urea, difundirá libremente al interior de las células hasta que alcance el equilibrio. De este modo, una solución de urea de 300 mOsm/l será hipotónica, incluso aunque la solución sea isoosmótica. Cuando una solución como esta se infunde en el LEC, provocará expansión del compartimento del LIC.

La ósmosis se produce cuando hay una diferencia de **presión osmótica.** La presión osmótica equivale a la presión hidrostática necesaria para evitar el movimiento de líquido por ósmosis a través de la membrana semipermeable. 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** (es decir, permeable al agua pero impermeable al soluto) (fig. 1.7, *A*).

booksmedicos.org

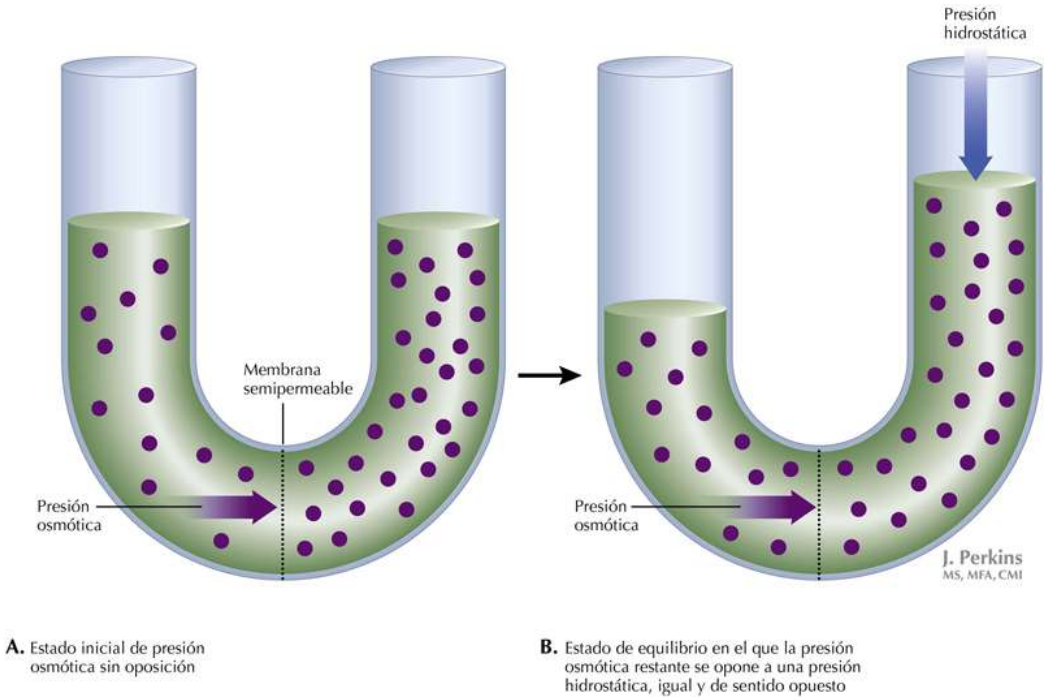


FIGURA 1.7 Ósmosis y presión osmótica
Cuando una membrana semipermeable separa dos compartimentos en un «tubo en U», el líquido se desplazará a través de la membrana hacia el lado de mayor concentración de solutos **(A),** hasta que se alcance un estado de casi equilibrio de solutos y la presión osmótica restante se opone 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.

Debido a la desigual concentración de soluto, el líquido se desplaza hacia el lado que presenta mayor concentración de solutos (lado derecho del tubo) en contra de la presión hidrostática que se opone a ella, hasta que se iguale la **presión hidrostática** generada con la **presión osmótica.** En el ejemplo, en el equilibrio, la

booksmedicos.org

concentración del soluto es casi igual y el nivel de agua es desigual, el desplazamiento del agua se debe a la presión osmótica (fig. 1.7, *B*).

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 componentes 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 concentración de proteínas en la sangre. El único agente oncótico eficaz en los capilares es la cantidad de proteínas, que normalmente son impermeables a través de 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 de salida de los capilares, pero en condiciones normales hay una pequeña pérdida de proteínas que salen de los capilares y su valor es cercano a cero.

booksmedicos.org

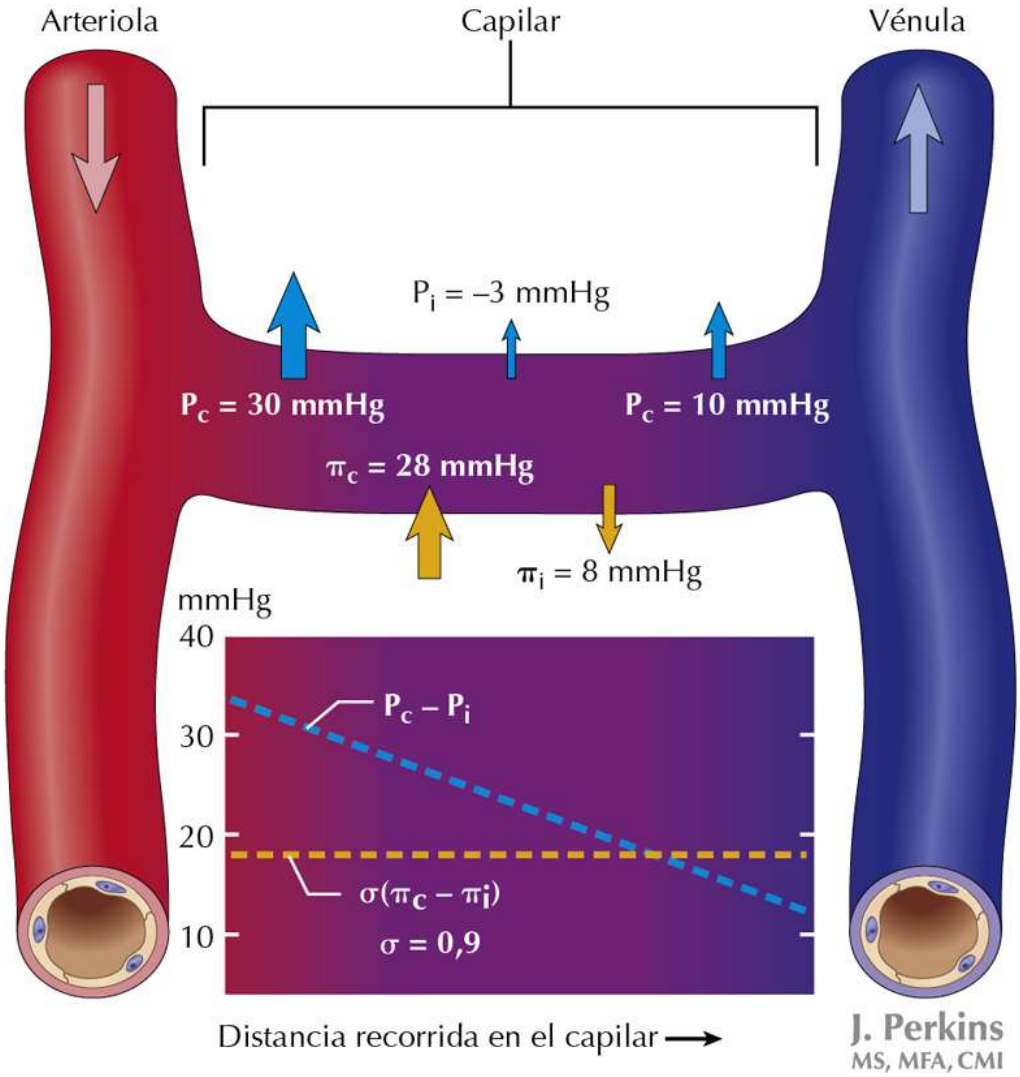


FIGURA 1.8 Fuerzas de starling a través del capilar
Las fuerzas de Starling (presión hidrostática y presión oncótica) permiten el máximo flujo de líquidos y nutrientes a través de la pared capilar. La permeabilidad de las proteínas en las membranas de la pared capilar es muy baja en la mayoría de los 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).* π_c, presión oncótica capilar; π_i, presión oncótica intersticial; *Pi,* presión hidrostática intersticial.

booksmedicos.org

El movimiento del líquido a través de los lechos capilares puede diferir por 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:***

$$\text{Filtración neta} = K_f[(HP_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)] \quad \textbf{Ec. 1.1}$$

donde la constante $\mathbf{K_f}$ se refiere a los factores físicos que afectan a la permeabilidad de la pared capilar y σ (coeficiente de reflexión) describe la permeabilidad de la membrana a las proteínas (en donde $0 < \sigma < 1$). Los capilares hepáticos (sinusoides) son muy 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 gobiernan la filtración menos las que favorecen la absorción:

$$\begin{aligned} &(\text{Filtración}) - (\text{Absorción}) \qquad \textbf{Ec. 1.2} \\ &\text{Filtración neta} = K_f[(HP_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)] \end{aligned}$$

Si bien K_f es una «constante», es diferente en los capilares sistémicos, cerebrales y glomerulares renales, con su valor más bajo en los capilares cerebrales (limitando la filtración) y el más alto en los capilares glomerulares (favoreciéndola) si se compara 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 de presión oncótica entre el capilar y el intersticio (corregidas en función del coeficiente de reflexión de proteínas). Debe quedar claro que, normalmente, las

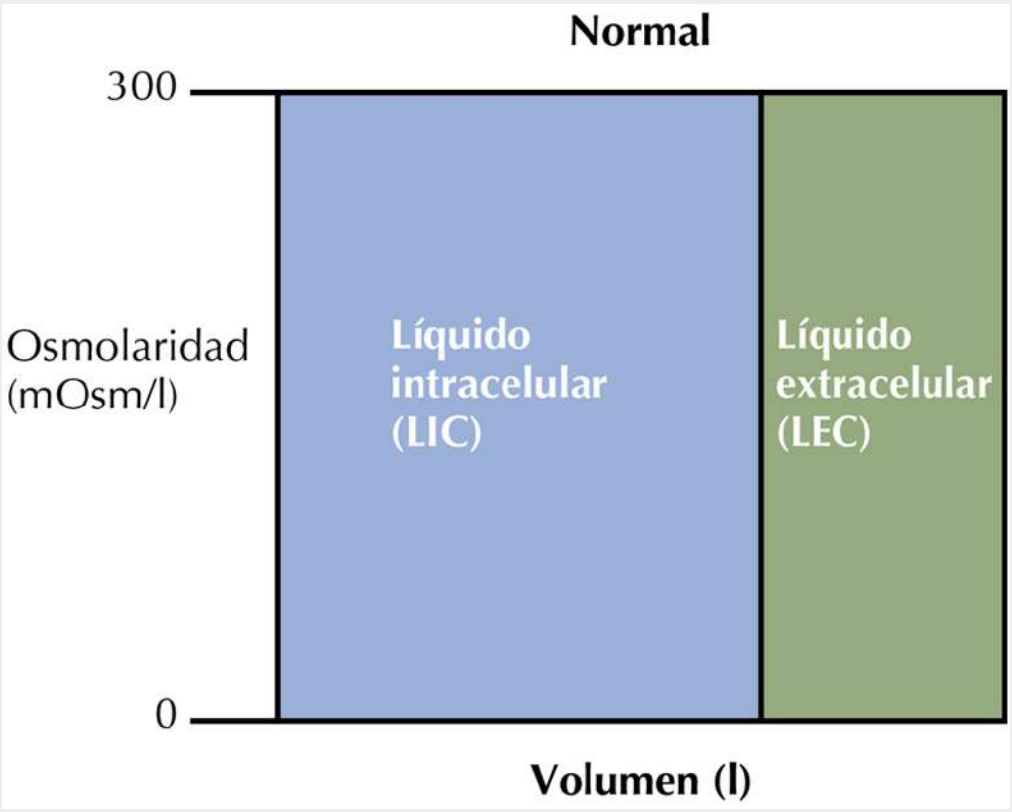
booksmedicos.org

fuerzas más variables son la HP_c y la π_c, ya que son las que reflejan los cambios del volumen plasmático.

Aplicación clínica 1.1 Efectos sobre el tamaño del compartimento al añadir solutos al líquido extracelular

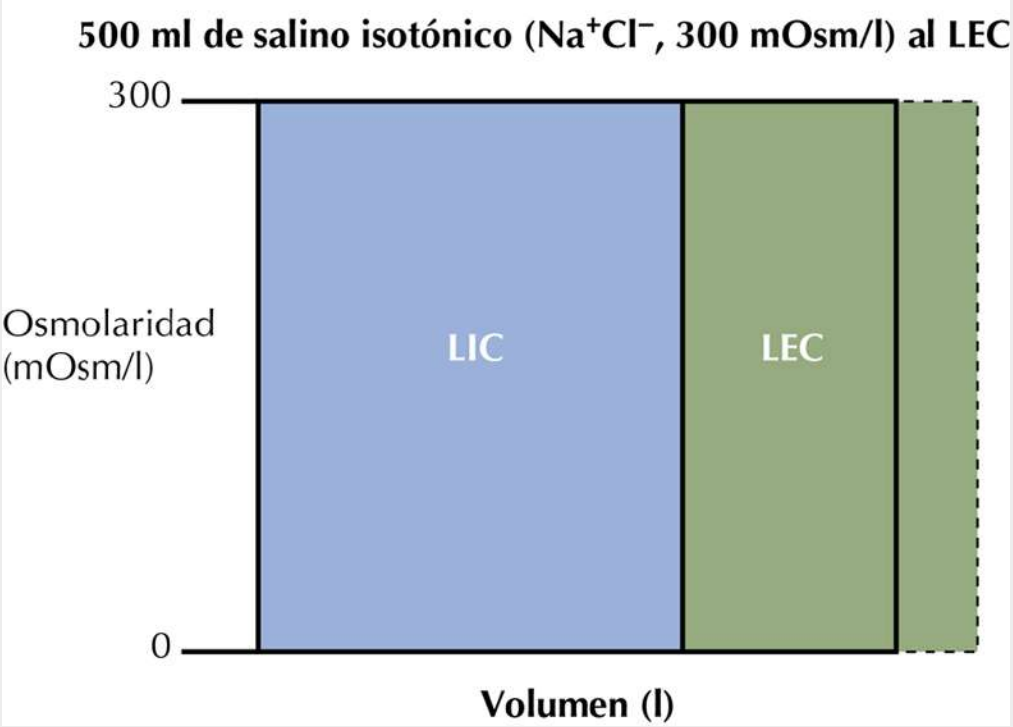
Aunque los sistemas endocrino y renal funcionan conjuntamente para garantizar una regulación rápida de la homeostasis de líquido y electrólitos, es importante comprender el impacto potencial que se produce en el volumen y la osmolaridad del LIC al añadir agua y soluciones hipertónicas al LEC. Para ilustrar los cambios que ocurrirían (sin compensación renal), un individuo de 60 kg de peso tendría 36 l de ACT (60 kg × 60%). En estas condiciones, el LIC supone dos tercios (24 l) y el LEC un tercio (12 l) del ACT. La osmolaridad será de 300 mOsm/l, con 7.200 mOsm de solutos en el LIC y 3.600 mOsm en el LEC (solutos corporales totales = 10.800 mOsm).

booksmedicos.org



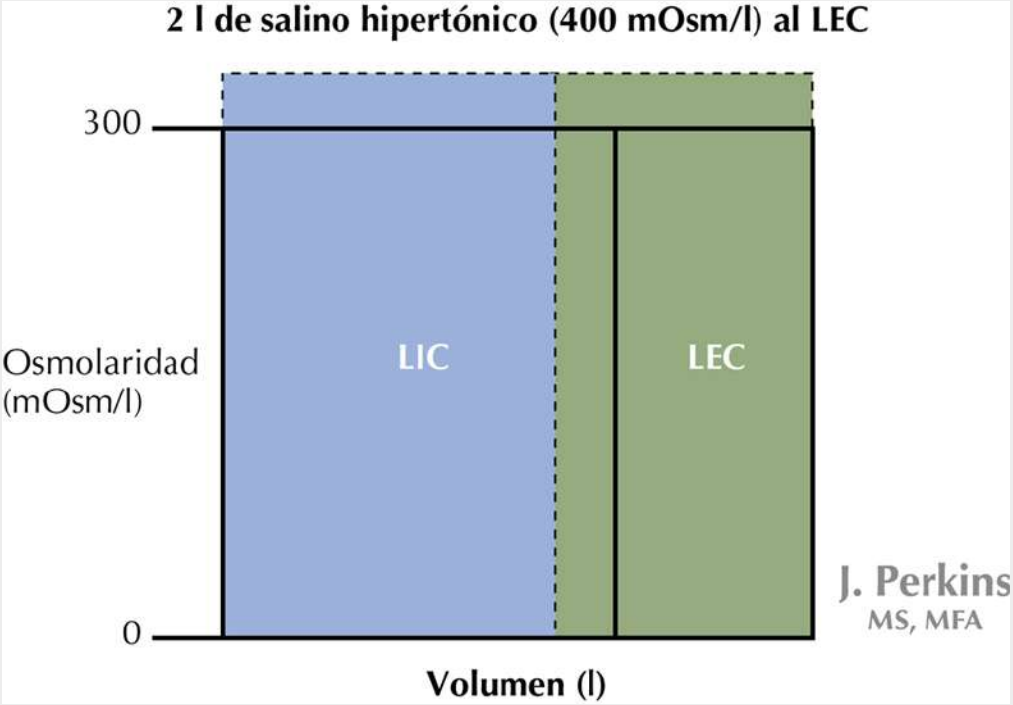
Teniendo en cuenta que la osmolaridad final se equilibrará entre los compartimentos del LIC y el LEC, al añadir soluciones al plasma (LEC) se producirán los siguientes efectos sobre el tamaño y la osmolaridad del compartimento:

booksmedicos.org



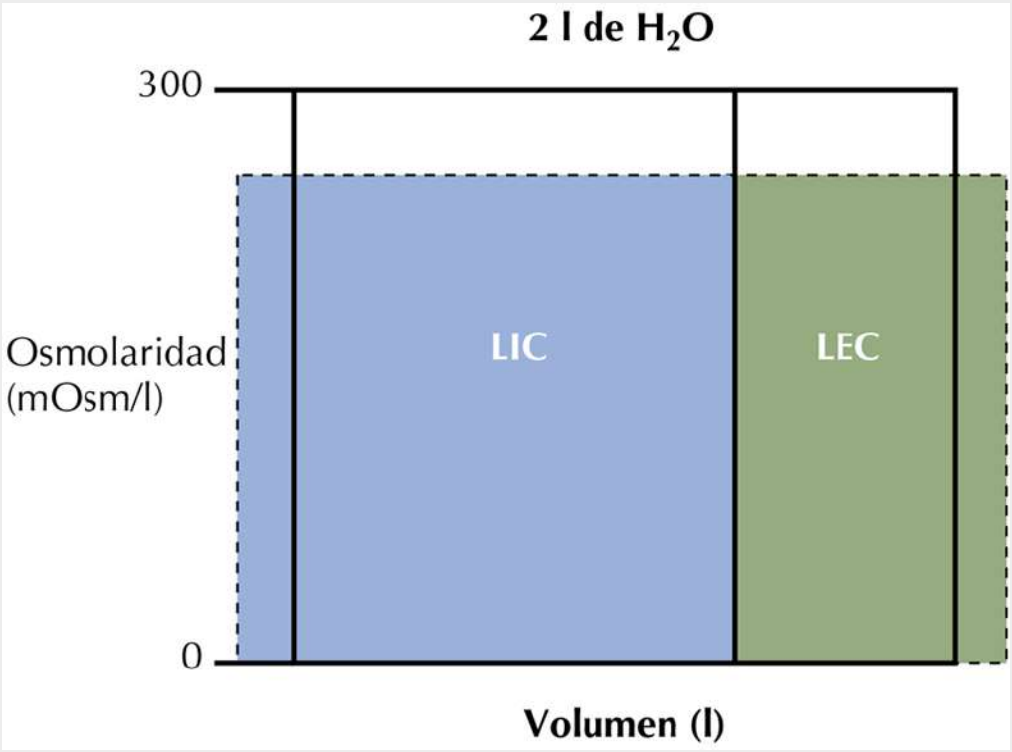
Como el Na^+Cl^- se quedará en el LEC y expandirá el compartimento en unos 500 ml (de 12 l a 12,5 l) y 150 mOsm (300 mOsm/l × 500 ml), el volumen del LIC se mantendrá constante, y su osmolaridad seguirá siendo normal (300 mOsm/l).

booksmedicos.org



De nuevo, como la solución era Na^+Cl^-, los solutos (osmoles) permanecen en el LEC, elevando el total de solutos en el LEC a 4.400 mOsm (3.600 mOsm iniciales + 800 mOsm infundidos). Esta elevación de la osmolaridad arrastra líquido fuera del LIC (es decir, el LIC «se encoge») y el LEC se expande hasta que se alcanza el equilibrio osmolar. La osmolaridad final viene determinada por los mOsm totales del cuerpo (7.200 + 3.600 + 800 = 11.600 mOsm) divididos entre el ACT (36 + 2 = 38 l), es decir, 11.600 mOsm / 38 l = 305 mOsm/l. El volumen del LEC es el soluto del LEC total dividido entre la osmolaridad, es decir, 4.400 mOsm / 305 mOsm/l = 14,4 l. El volumen del LIC se reduce a 23,6 l (38 l – 14,4 l).

booksmedicos.org



La osmolaridad del LEC se diluirá inmediatamente al añadir al plasma agua libre de solutos haciendo que el LEC se vuelva hipotónico con respecto al LIC y provocando un desplazamiento de líquido desde el LEC al LIC. Tras el equilibrio, cada compartimento tendrá una osmolaridad menor y un volumen mayor. La osmolaridad final será de 284 mOsm/l (10.800 mOsm / 38 l) con unos volúmenes de 25,3 l (LIC, dos tercios del ACT) y de 12,7 l (LEC, un tercio del ACT).

Como se verá en el capítulo 20, los riñones responderán rápidamente a los cambios en el volumen y la osmolaridad del LEC para garantizar la homeostasis del LIC.

Homeostasis

El fisiólogo francés Claude Bernard fue el primero en proponer el concepto de que mantener un medio interno constante (o ***milieu intérieur***), era esencial para tener una buena salud. En los organismos pluricelulares es fundamental mantener el equilibrio entre el medio interno y externo. La capacidad de mantener la

booksmedicos.org

función interna constante a pesar de los cambios del medio externo se denomina **homeostasis.** La homeostasis se consigue gracias a una regulación integrada del ambiente interno por los distintos órganos y sistemas (v. fig. 1.2).

En las células, la homeostasis es posible debido a la existencia de 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.

El plasma forma una interfase entre el medio interno y el externo. Así pues, el mantenimiento de la osmolaridad del plasma es fundamental para la homeostasis celular y, en consecuencia, son muchos los sistemas implicados. Tanto la **sed** como el **apetito por la sal** son comportamientos que pueden ser estimulados por la deshidratación o la pérdida de sangre. Estas respuestas sirven para estimular una ingesta específica (p. ej., beber o comer alimentos salados, lo que también inducirá a beber) y esto aumentará la entrada de líquidos y sales en el sistema. El sistema endocrino y el sistema nervioso simpático actúan minuto a minuto regulando la cantidad de sodio y agua que retienen los riñones, controlando en consecuencia la osmolaridad del plasma (v. cap. 20). Normalmente, los cambios en la osmolaridad del plasma están bien controlados y la homeostasis se mantiene como consecuencia de la actuación de osmorreceptores hipotalámicos así como de receptores sensoriales en los riñones que detectan la composición de los líquidos, barorreceptores carotídeos y aórticos que detectan la presión, la liberación de hormonas en respuesta a los cambios de presión y osmolaridad, y por la acción 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 electrólitos por el riñón se comenta en la sección 5.



Los efectos de las fuerzas de Starling sobre el movimiento de líquido pueden ilustrarse por cambios en el volumen de líquido y en factores físicos. Una persona con una

booksmedicos.org

deshidratación intensa presentará hipovolemia, la cual disminuirá potencialmente la presión arterial (p. ej., HP_c) y aumentará la π_c. Según la ecuación de Starling, dichos cambios disminuirán la fuerza de filtración y aumentarán la fuerza de absorción, ocasionando un descenso global de la filtración neta, con lo que se mantendrá líquido en el espacio vascular.

Cuando se modifica la estructura de la membrana también se ven afectadas las fuerzas de Starling: K_f puede cambiar cuando hay daño de la pared capilar por toxinas o enfermedades. Si se expanden los huecos entre las células endoteliales o las fenestraciones (como sucede en las glomerulopatías) las proteínas plasmáticas pueden pasar al espacio intersticial y alterar las fuerzas de Starling mediante un aumento de la π_i; este mecanismo provoca **edema** en los capilares periféricos. Las fuerzas de Starling también se modifican en personas con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y sepsis.

La ingesta y la eliminación de líquidos debe ser un proceso equilibrado (fig. 1.9). Si la ingesta de agua (a través de alimentos y líquidos) es mayor que la eliminación (orina, pérdidas insensibles por respiración y sudor, y heces), el organismo tiene un exceso de líquido que disminuirá la osmolaridad del plasma y que será excretado por los riñones (v. cap. 20). Por el contrario, si la ingesta es menor que la eliminación, el organismo tendrá 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 corporal, produciendo menos orina. Este concepto de equilibrio se amplía en las siguientes secciones, en las que se comenta con mayor detalle la integración de los sistemas endocrino, cardiovascular y renal para la regulación de la homeostasis de líquido y electrólitos.

booksmedicos.org

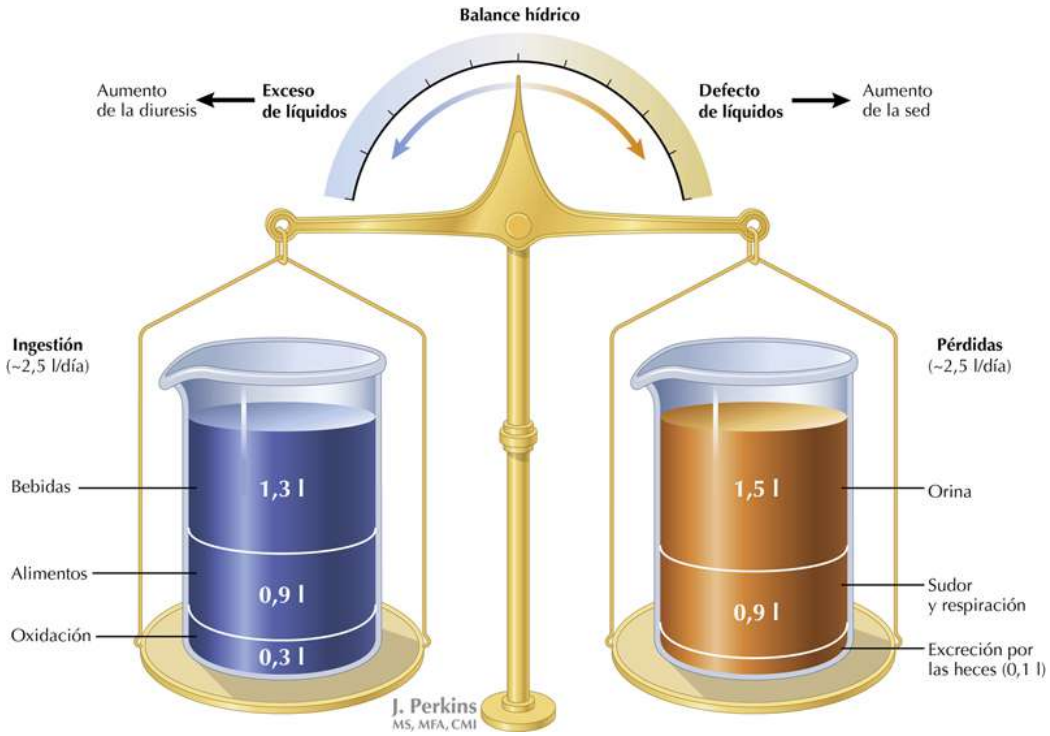


FIGURA 1.9 Balance neto de líquidos
Para mantener el equilibrio hídrico, es necesario que el aporte de líquidos sea igual a su pérdida. Si la ingesta (de alimentos y bebidas) es mayor que la eliminación (orina, líquidos en las heces y pérdidas insensibles), el organismo se encontrará en un equilibrio 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.

Aplicación clínica 1.2 Determinación del volumen de los compartimentos líquidos

Para determinar el volumen de líquido 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

booksmedicos.org

determina la cantidad de indicador. El volumen del compartimento se calcula aplicando la fórmula:

$$\text{Volumen (en litros)} = \frac{\text{Cantidad del indicador inyectada (mg)}}{\text{Concentración final del indicador (mg/l)}}$$

Compartimento	**Indicador**
ACT	Antipirina o agua tritiada, ya que ambas sustancias se difunden en *todos* los compartimentos.
LEC	Inulina, que difundirá a través del plasma y el LIS. La inulina es un azúcar grande (PM: 5.000) 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 las células sanguíneas 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.

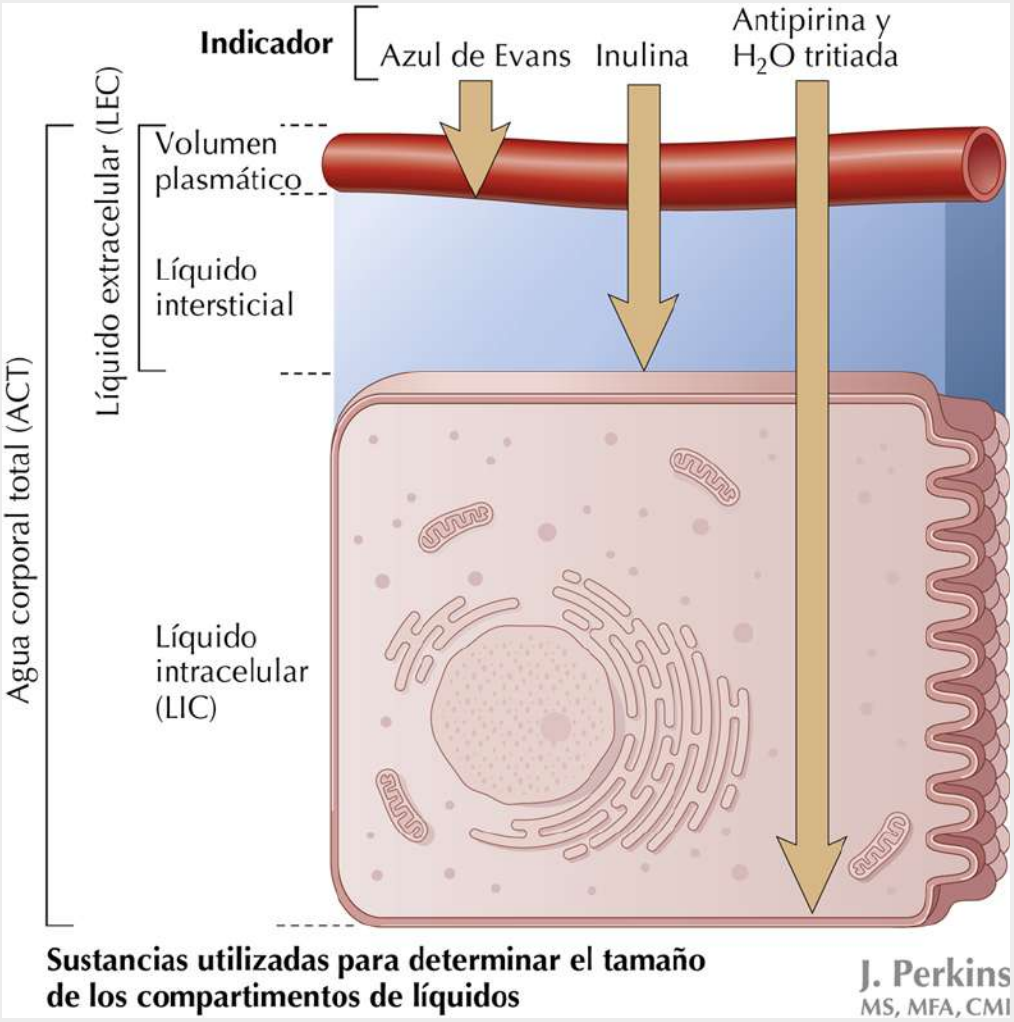
Por extrapolación, se pueden determinar los demás compartimentos aplicando la fórmula siguiente:

booksmedicos.org

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

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

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



Sustancias utilizadas para determinar el tamaño de los compartimentos de líquidos

J. Perkins MS, MFA, CMI

booksmedicos.org

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 que es 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 que es 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 HCO_3^-/Cl^-.

Los transportadores (o proteínas transportadoras) pueden ser dependientes de energía o no. 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 a través de 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**

booksmedicos.org

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 por **difusión simple** siguiendo el gradiente de concentración a través de la membrana celular hacia el lado de menor concentración (fig. 2.1). Este movimiento se describe siguiendo la ***ley de Fick***.

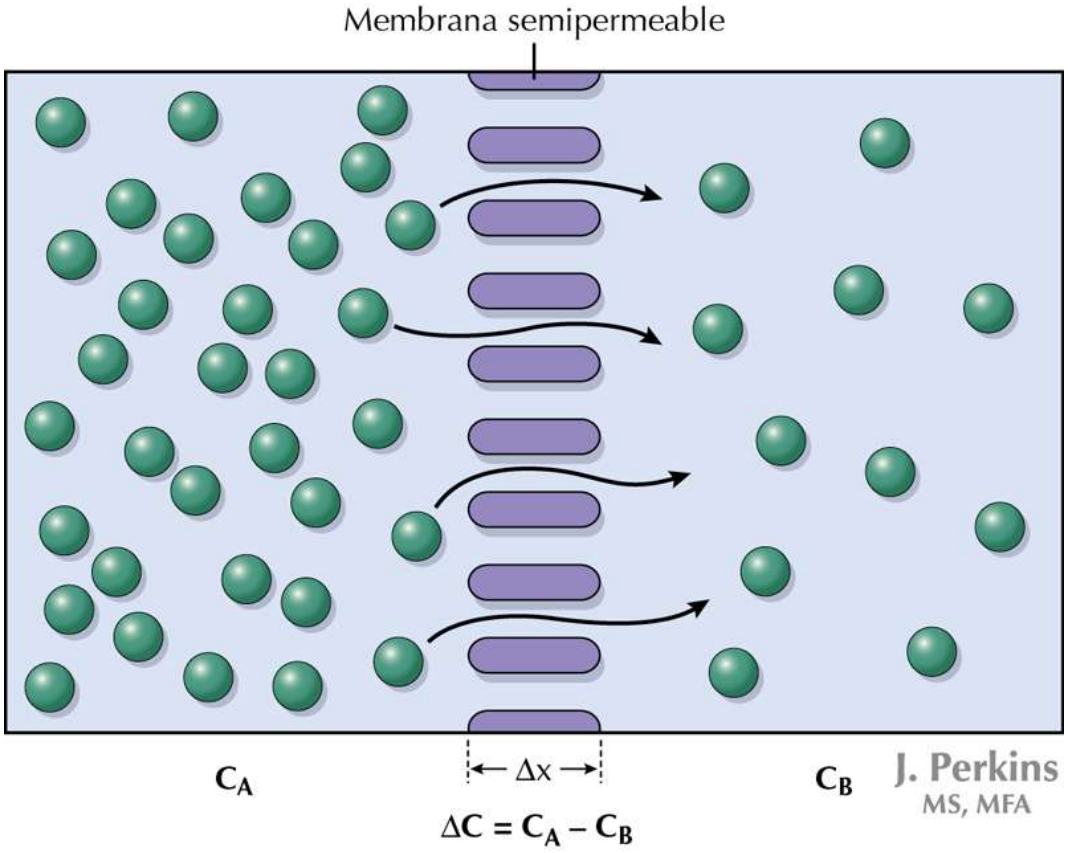


FIGURA 2.1 Difusión a través de la membrana semipermeable
Si la membrana es permeable a un soluto, la difusión tiene lugar siguiendo el gradiente de concentración del soluto, hacia el lado de menor concentración. La velocidad de difusión depende del gradiente del soluto (ΔC) y de la distancia que tiene que atravesar en la membrana (Δ×).

booksmedicos.org

Ley de Fick **Ec. 2.1**

$$J_i = D_i \times A\,(1/X) \times (C_1 - C_2)$$

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 al área de 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 «compuertas» que pueden abrirse o cerrarse en respuesta a elementos externos, regulando el flujo del soluto (fig. 2.2, *A*). 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 (fig. 2.2, *B*).

booksmedicos.org

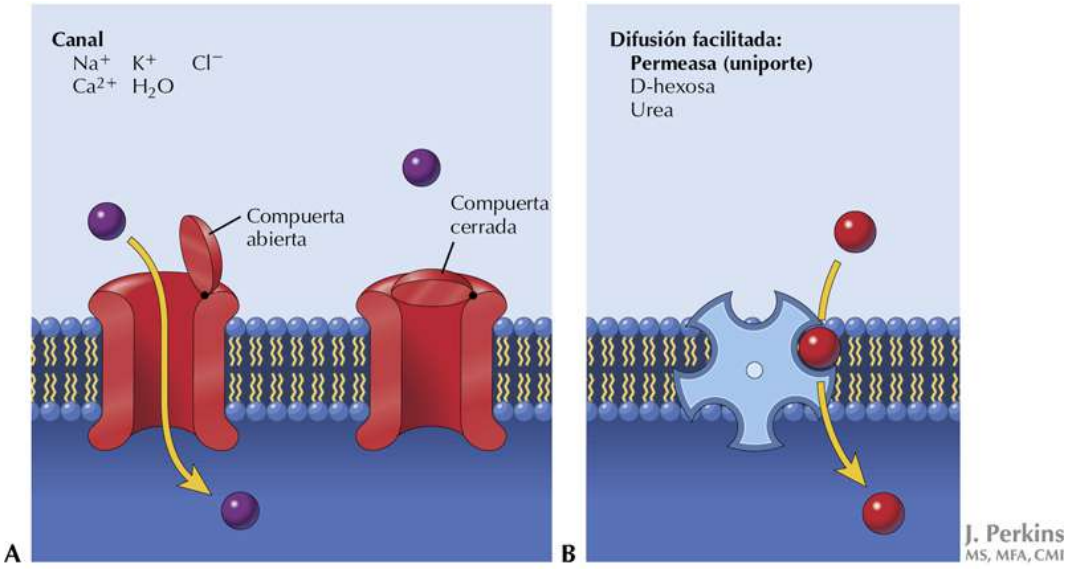


FIGURA 2.2 Transporte de membrana pasivo
El transporte pasivo de sustancias a través de la membrana tiene lugar utilizando canales o proteínas de transporte específicos. Los canales **(A)** se pueden abrir o cerrar, dependiendo de la posición de la «compuerta». El cambio de conformación para abrir y cerrar las compuertas se puede estimular mediante la unión del ligando o 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.

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

- **Difusión simple:** se produce con una velocidad lineal para cualquier valor de concentración proporcional al gradiente de concentración; a medida que aumenta el gradiente de concentración, también lo hará la velocidad de difusión desde el compartimento de concentración elevada hacia el de concentración baja.
- **Difusión facilitada:** está sujeta a un ritmo de captación máximo **($V_{máx}$).** 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 $V_{máx}$ (porque 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 $V_{máx}$ puede aumentarse añadiendo proteínas de transporte a la membrana. Se trata de una función clave en la regulación del proceso de transporte.

booksmedicos.org

Transporte activo

Transporte activo primario

El **transporte activo 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 K^+, con lo que se establecen las concentraciones iónicas intracelulares y extracelulares esenciales (fig. 2.4). Como se intercambian tres moléculas de Na^+ que se transportan hacia fuera de la célula por dos moléculas de K^+ que se transportan hacia el interior, se establece un gradiente eléctrico (ligeramente negativo dentro de la célula) y además se produce la difusión iónica debida a los gradientes de concentración (como se comenta en el capítulo 3). La capacidad de la bomba de Na^+ para 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 ouabaína), 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).

booksmedicos.org

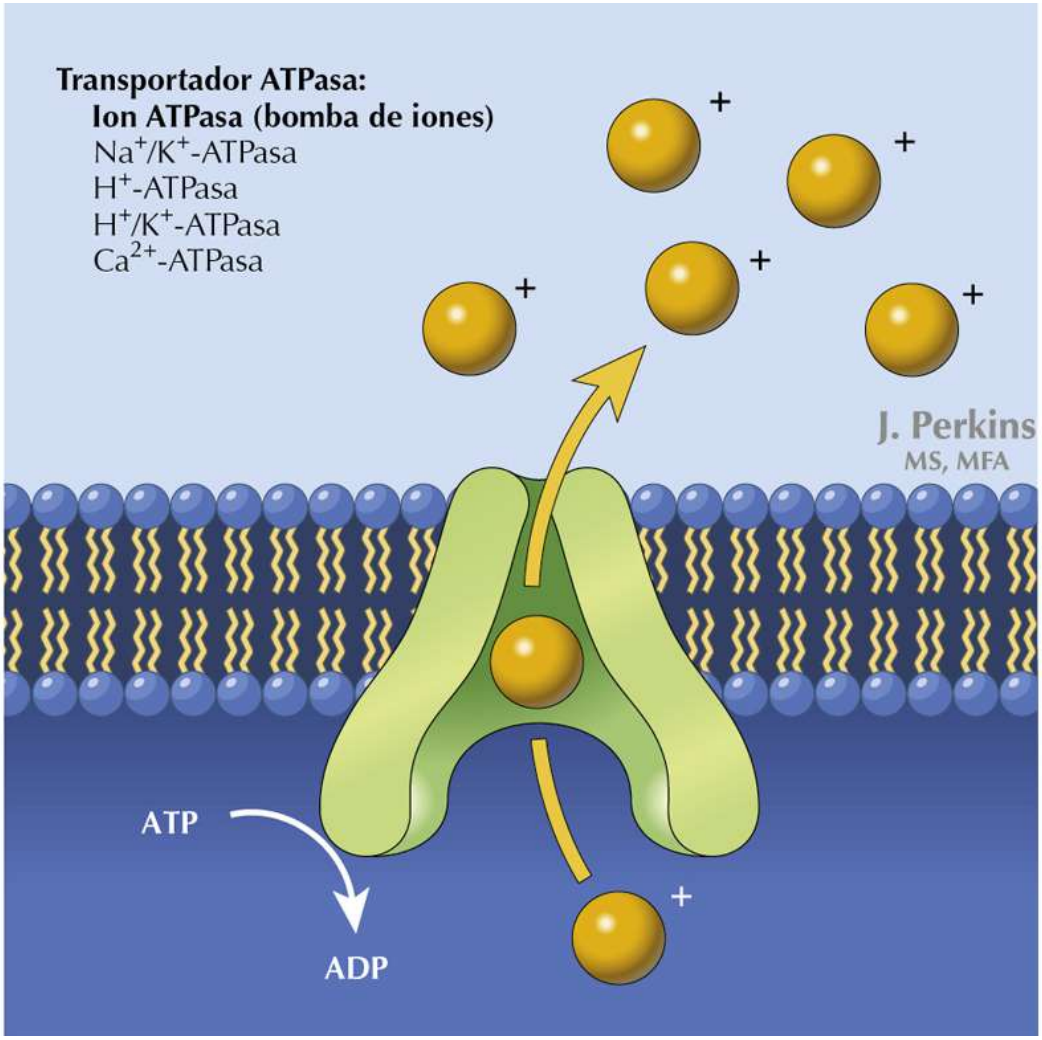


FIGURA 2.3 Transporte activo primario
Las proteínas implicadas en el transporte activo primario requieren energía en forma de ATP para transportar las sustancias contra sus gradientes de concentración. *ADP,* difosfato de adenosina.

booksmedicos.org

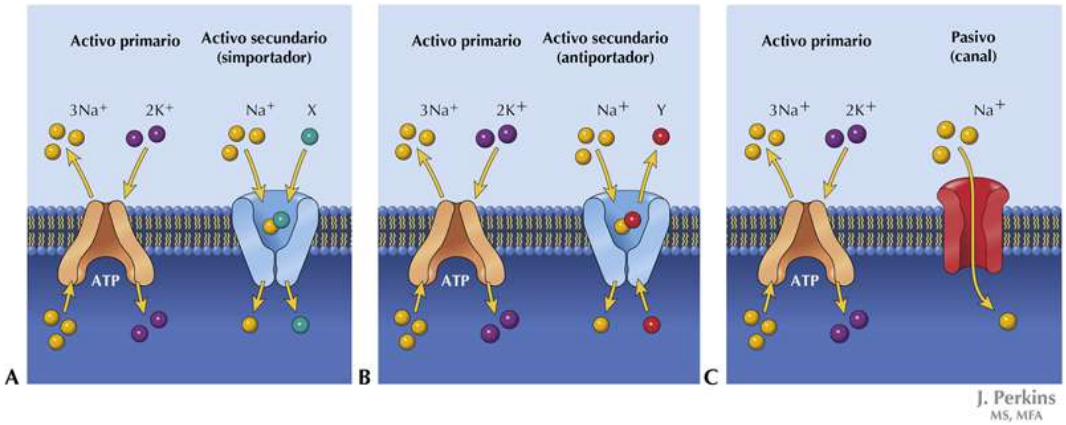


FIGURA 2.4 Transporte activo secundario
Aunque la energía no se consume directamente, los transportadores activos secundarios utilizan un gradiente de concentración (normalmente, de Na^+) establecido por los transportadores activos primarios para desplazar otra sustancia en la misma dirección (simportador **[A],** p. ej., transporte de Na^+-glucosa, Na^+-Cl^-, Na^+-PO_4^{2-}, o Na^+-aminoácidos en los túbulos renales y el intestino delgado), o en la dirección contraria (antiportador **[B],** p. ej., transporte de Na^+/H^+ o Na^+/K^+ en los túbulos renales y el intestino delgado) siguiendo el gradiente de concentración de aquel ion hacia el lado de menor concentración **(C).**



Los transportadores impulsados por ATP son esenciales para desplazar a determinados iones en contra de sus gradientes de concentración. Mientras que la ubicuidad de la Na^+/K^+ ATPasa (bomba de sodio) es imprescindible para el mantenimiento de las concentraciones intracelulares y extracelulares de sodio y potasio, otras bombas también facilitan funciones fisiológicas importantes. Por ejemplo, la H^+/K^+ ATPasa permite la formación de ácido gástrico, las H^+ ATPasas contribuyen a la excreción urinaria de ácido en la homeostasis acidobásica y las Ca^{2+} ATPasas bombean calcio fuera de las células para mantener un entorno intracelular de calcio sumamente bajo.

Transporte activo secundario

Muchas sustancias se transportan hacia dentro o fuera de la célula mediante un **transporte activo secundario** (también denominado **cotransporte**) con Na^+. El gradiente de concentración del Na^+ se mantiene

booksmedicos.org

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 parte *activa* de este proceso es el transporte primario de Na^+ contra su gradiente por la bomba de Na^+/K^+. Los pasos posteriores son *secundarios*. Un ejemplo típico de este transporte activo secundario por 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 iones a través de los canales: Na^+ (siguiendo el gradiente de concentración hacia el lado que es menor), Cl^- (siguiendo al Na^+ para mantener la electroneutralidad) y H_2O (siguiendo el gradiente de presión osmótica) (v. fig. 2.4, *C*).



La ouabaína y la digoxina son glucósidos cardíacos de origen vegetal que se usan en medicina para tratar la insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas. Los glucósidos cardíacos bloquean la Na^+/K^+ ATPasa aumentando la concentración de Na^+ intracelular. En presencia de una alta concentración intracelular de sodio se inhibe la actividad de un segundo transportador que bombea Ca^{2+} fuera de la célula intercambiándose con el sodio, con lo cual aumentan las reservas intracelulares de calcio. En estas circunstancias, la despolarización de los miocitos cardíacos provoca una mayor liberación de Ca^{2+} y por tanto una contracción muscular más fuerte. Entre los glucósidos cardíacos de origen vegetal están la estrofantina (ouabaína), la dedalera (digital) y el lirio del valle. Desde un punto de vista histórico, los extractos vegetales que contienen glucósidos cardíacos se han usado como venenos para puntas de flechas, como tónicos cardíacos y como diuréticos.

Canales iónicos

El movimiento de los iones se produce a través de canales, además de los procesos mediados por transportadores de membrana. Los **canales iónicos**

booksmedicos.org

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. 2.2, *A*). 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 las compuertas de activación de los canales iónicos.

Los tipos de canales son los siguientes:

- **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).
- **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.
- **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 el empaquetamiento de las sustancias en vesículas con membranas lipídicas 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 la vesícula.
- 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 (vídeo 2.1).

booksmedicos.org

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

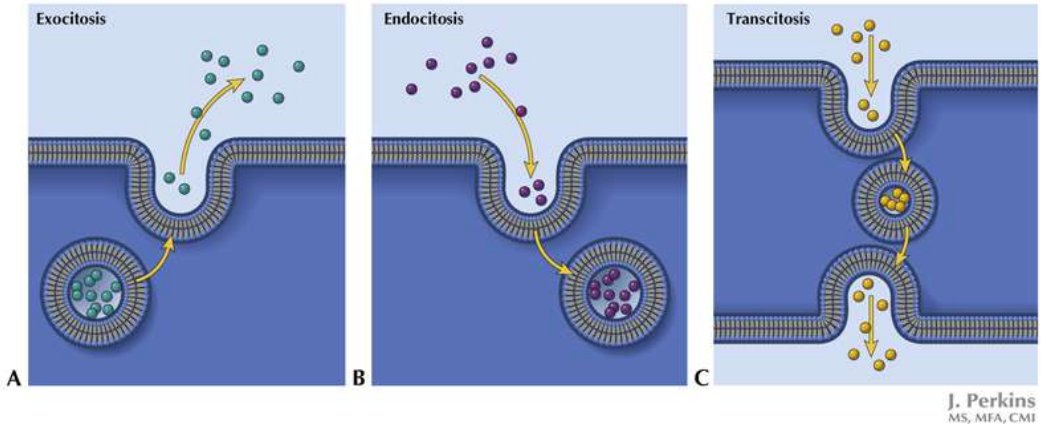


FIGURA 2.5 Transporte vesicular a través de la membrana
A, Exocitosis. **B,** Endocitosis. **C,** Transcitosis.

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+}).



Las **apoproteínas** son necesarias para el acoplamiento de las vesículas que contienen lípidos y facilitar su exportación desde las células mediante exocitosis. La **apoB** es una apoproteína importante en la formación de quilomicrones en las células epiteliales intestinales. El déficit de esta proteína (abetalipoproteinemia) da lugar a malabsorción de lípidos y vitaminas liposolubles como resultado de la incapacidad para exportar los quilomicrones desde los enterocitos a los conductos linfáticos. La abetalipoproteinemia también altera la exocitosis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) desde los hepatocitos a la sangre (v. cap. 26).

Acuaporinas

Además de los canales iónicos, hay otros canales de agua específicos, o **acuaporinas,** que permiten que el agua atraviese la membrana celular

booksmedicos.org

hidrofóbica, siguiendo el gradiente de presión osmótica (fig. 2.6). Se han identificado muchos tipos de acuaporinas (AQP); los canales se pueden expresar constitutivamente en las membranas, o bien su inserción en la membrana puede estar regulada (p. ej., por la hormona antidiurética [ADH]; v. cap. 19). 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).

booksmedicos.org

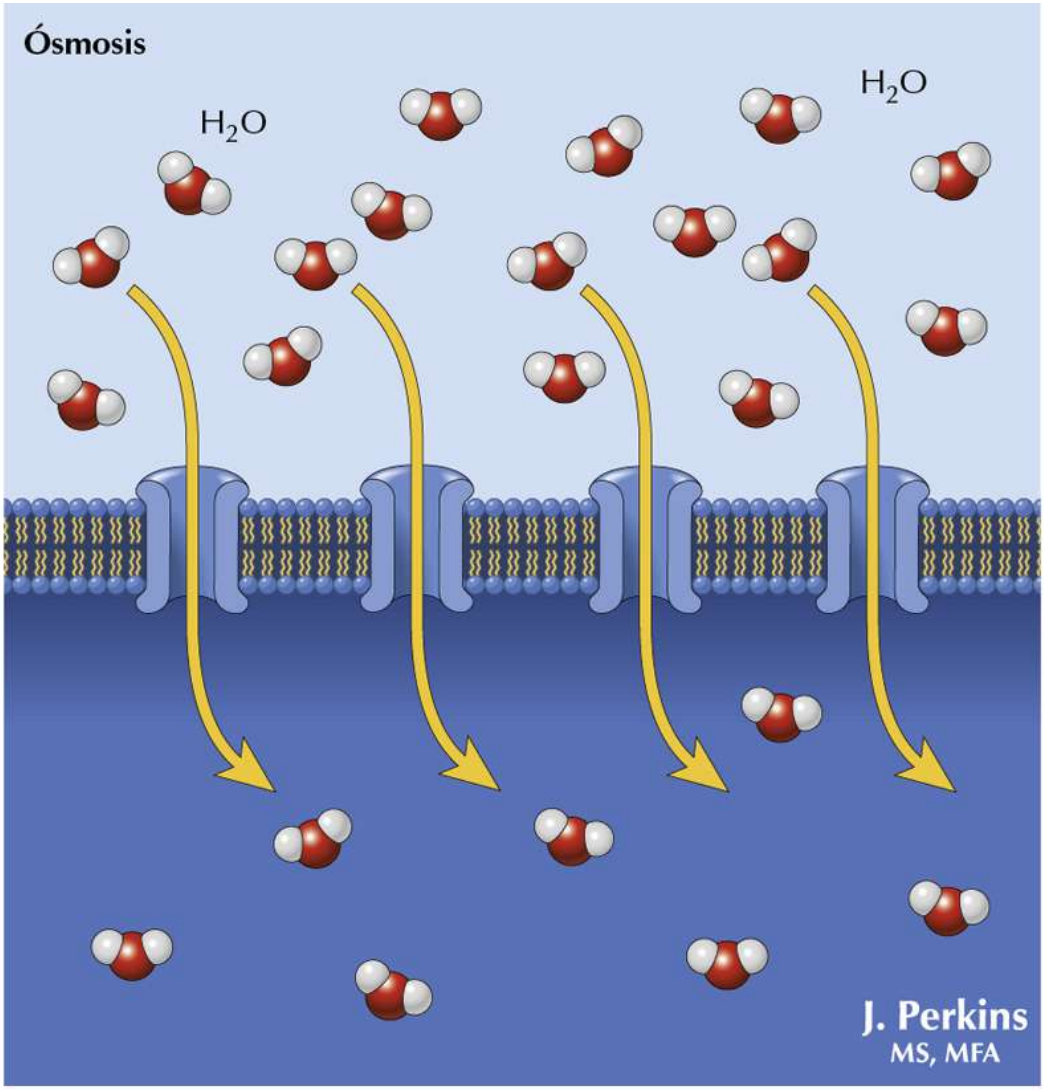


FIGURA 2.6 Canales de agua
El flujo de agua sigue el gradiente de presión osmótica y tiene lugar a través de canales específicos para el agua o acuaporinas. El movimiento del agua a través de las acuaporinas se puede regular mediante la inserción o eliminación de las proteínas de la membrana celular.

Mecanismos de transducción de señales

Gran parte de la regulación básica de los procesos celulares (p. ej., secreción de sustancias, contracción, relajación, producción de enzimas, crecimiento

booksmedicos.org

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 transducción. Es frecuente que las vías comprendan la activación de **sistemas de segundo mensajero** como monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), Ca^{2+} e IP_3 (inositol trifosfato). Los segundos mensajeros pueden activar a proteínas cinasas o, en el caso del Ca^{2+}, a 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.

En la tabla 2.1 se recogen algunos ejemplos de receptores acoplados a la proteína G que utilizan estas vías. Las vías de transducción de señales más comunes se resumen en la tabla 2.2.

booksmedicos.org

Tabla 2.1
Proteínas G

Proteína G	Activada por receptores para	Efectores	Vías de señalización
G_S	Adrenalina, noradrenalina, histamina, glucagón, ACTH, hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, hormona estimulante del tiroides, otras	Adenilil ciclasa Canales del Ca^{2+}	↑ AMP cíclico ↑ Entrada de Ca^{2+}
G_{olf}	Odorantes	Adenilil ciclasa	↑ AMP (olfato)
G_{r1} (bastones)	Fotones	Fosfodiesterasa de GMP cíclico	↓ GMP cíclico (visión)
G_{r2} (conos)	Fotones	Fosfodiesterasa de GMP cíclico	↓ GMP cíclico (visión en color)
G_{i1} G_{i2}, G_{i3}	Noradrenalina, prostaglandinas, opioides, angiotensina, numerosos péptidos	Adenilil ciclasa Fosfolipasa C Fosfolipasa A_2 Canales de K^+	↓ AMP cíclico ↑ Inositol 1,4,5-trifosfato, diacilglicerol, Ca^{2+} Polarización de la membrana
G_q	Acetilcolina, adrenalina	Fosfolipasa Cβ	↑ Inositol 1,4,5-trifosfato, diacilglicerol, Ca^{2+}

De Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.

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

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *AMP,* monofosfato de adenosina; *GMP,* monofosfato de guanosina.

booksmedicos.org

Tabla 2.2

Vías de transducción de señales

Adenilil ciclasa (AMPc)	Fosfolipasa C (IP_3 – Ca^{2+})	Receptor citoplasmático/nuclear	Tirosina cinasa	Guanilato ciclasa (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			

De Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.

Resumen de algunas hormonas, neurotransmisores, fármacos y vías de transducción de señales implicadas en sus acciones en las células.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *ADH,* hormona antidiurética (vasopresina); *AMPc,* monofosfato de adenosina cíclico; *CRH,* hormona liberadora de corticotropina; *FSH,* hormona foliculoestimulante; *GH,* hormona de crecimiento; *GMPc,* monofosfato de guanosina cíclico; *GHRH,* hormona liberadora de la hormona de crecimiento; *GnRH,* hormona liberadora de gonadotropina; *IGF,* factor de crecimiento tipo insulínico; *IP_3,* trifosfato de inositol; *LH,* hormona luteinizante; *PNA,* péptido natriurético auricular; *PTH,* hormona paratiroidea; *TRH,* hormona liberadora de tirotropina.

* También aumenta el AMPc intracelular.

Proteínas cinasas

Muchas vías de transducción 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

booksmedicos.org

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), que da 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.

booksmedicos.org

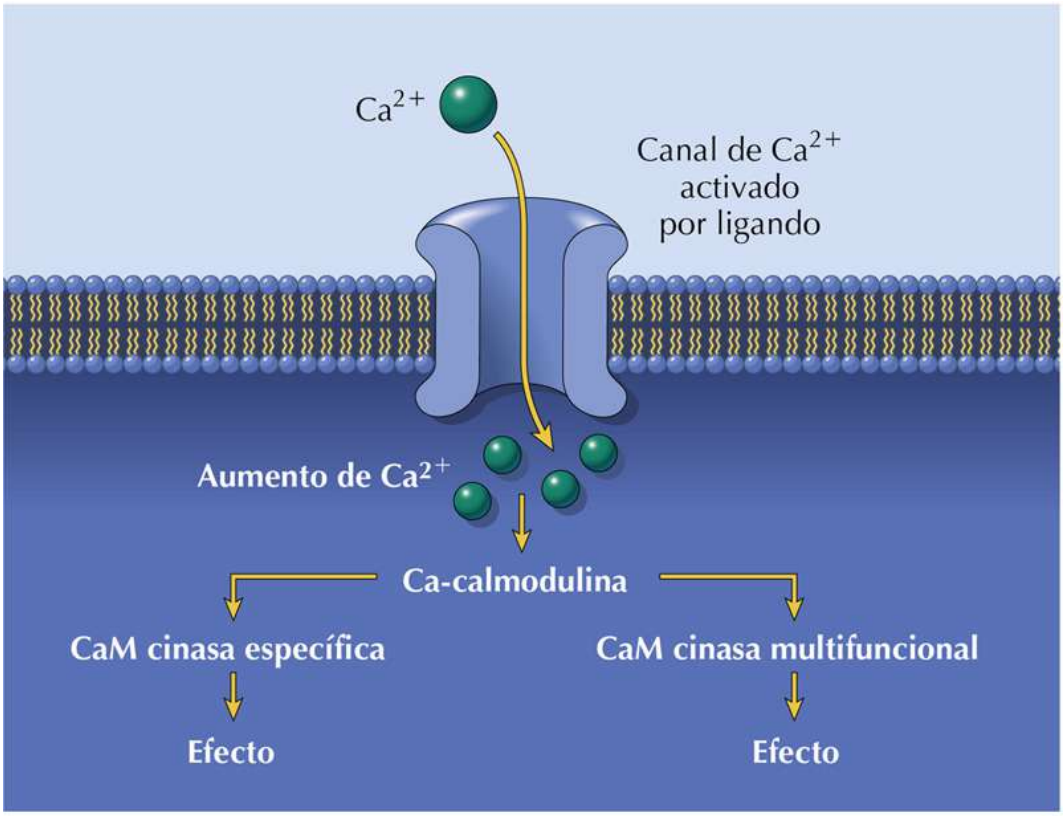


FIGURA 2.7 Transducción de señales mediadas por Ca^{2+}-calmodulina
Un buen ejemplo de este mecanismo es la estimulación de la contracción del músculo liso, en la que la liberación de un neurotransmisor (como taquicinina en el músculo liso intestinal) actuará sobre sus receptores para abrir los canales de Ca^{2+}. El aumento de Ca^{2+} en el citoplasma se une a la calmodulina *(CaM),* que activa la miosina cinasa específica. En este caso, la fosforilación de la miosina provoca la unión a la actina, dando lugar a la formación de puentes cruzados y a la contracción del músculo. *CaM cinasa,* proteína cinasa dependiente de Ca^{2+}-calmodulina.

Proteínas G (proteínas de unión al trifosfato de guanosina [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 GDP → GTP, permitiendo que la subunidad α

booksmedicos.org

de la proteína G interaccione y active diversas enzimas unidas a la membrana, como por ejemplo la adenilciclasa o la fosfolipasa C. Estos sistemas de segundo mensajero provocarán la activación de proteínas efectoras específicas como PK-A o PK-C (fig. 2.8). Las proteínas G activadas también tienen actividad GTPasa, que sirve para inactivar el proceso. En el caso de la adenilciclasa, la GTPasa producirá GDP + P_i y la presencia de GDP en la subunidad α condicionará que la G_α vuelva a unirse a las subunidades $\beta\gamma$ y, por tanto, se inactivará la adenilciclasa. 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.

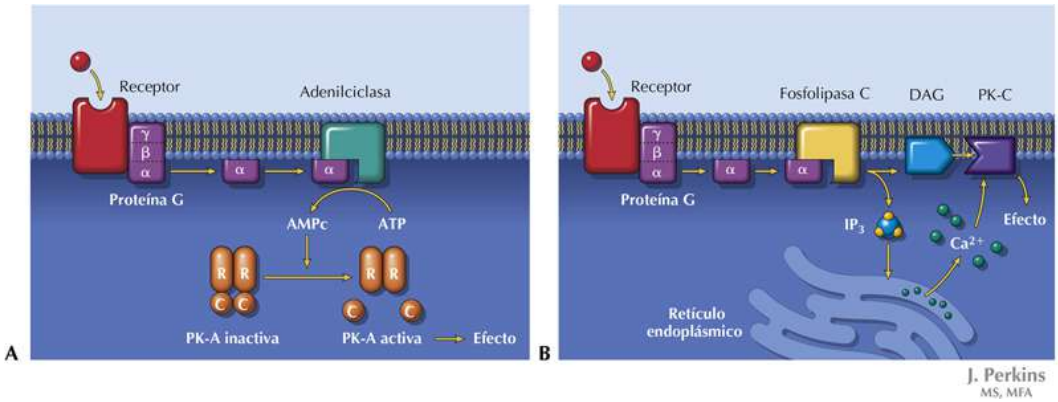


FIGURA 2.8 Receptores acoplados a proteína G
Numerosos ligandos se unen a los receptores asociados a las proteínas G unidas a la membrana para iniciar las vías de transducción. Esas proteínas G interaccionan con otras proteínas unidas a la membrana que activan los sistemas de segundo mensajero. Los segundos mensajeros representados (monofosfato de adenosina cíclico [AMPc] y trifosfato de inositol [IP_3]) activan las proteínas efectoras fosfocinasa A (PK-A) **(A)** y fosfocinasa C (PK-C) **(B),** respectivamente. *ATP,* trifosfato de adenosina; *DAG,* diacilglicerol.

Receptores nucleares

Varios ligandos, como las hormonas esteroides y la hormona tiroidea, se unen directamente a sus **receptores nucleares,** interaccionan con el ADN y aumentan o disminuyen la transcripción del ARNm en 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

booksmedicos.org

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.

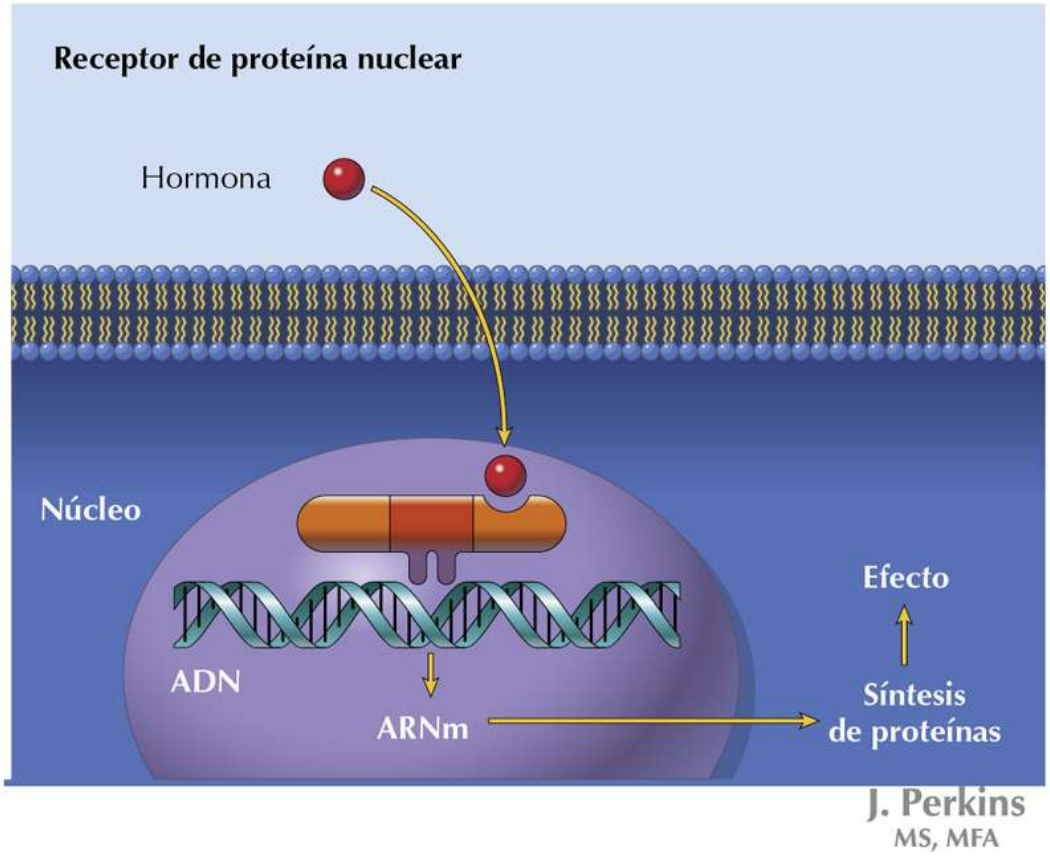


FIGURA 2.9 Receptores de proteínas nucleares
Varias hormonas lipofílicas no se unen a la membrana celular, sino que, por el contrario, se difunden a través de la membrana y se trasladan del citoplasma al núcleo. Una vez allí, se unen a receptores asociados al ADN y regulan la síntesis de ARN. Este paso implica la transcripción y traducción de proteínas, por lo que el proceso tarda más tiempo en producir el efecto final.

Vías simples y vías complejas

Las vías de transducción pueden ser relativamente simples y de acción rápida, como suele suceder en el sistema de la guanilato ciclasa (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

booksmedicos.org

endoteliales vasculares (fig. 2.10, *A*). Esto contrasta con el sistema de transducción más lento y complejo que tiene lugar en los numerosos pasos implicados en la transducción 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, *B*).

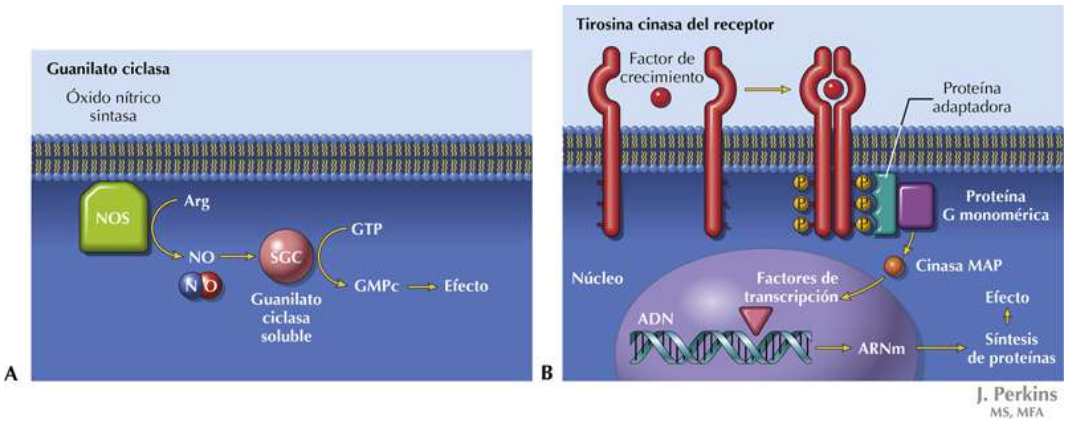


FIGURA 2.10 Sistemas de transducción simples y complejos
A, Algunas vías de transducción tienen efectos inmediatos, como los que se observan con la activación de la guanilato ciclasa y la síntesis del GMPc. **B,** Otras vías son mucho más complejas e implican varios efectores y la transcripción nuclear, lo que prolonga el tiempo hasta obtener el efecto final. *ADN,* ácido desoxirribonucleico; *Arg,* arginina; *ARN,* ácido ribonucleico mensajero; *GTP,* trifosfato de guanosina; *MAP,* proteína activada por mitógeno; *NO,* óxido nítrico; *NOS,* óxido nítrico sintasa.

Aplicación clínica 2.1 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. 2.2, *A*). 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 Na^+ y 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

booksmedicos.org

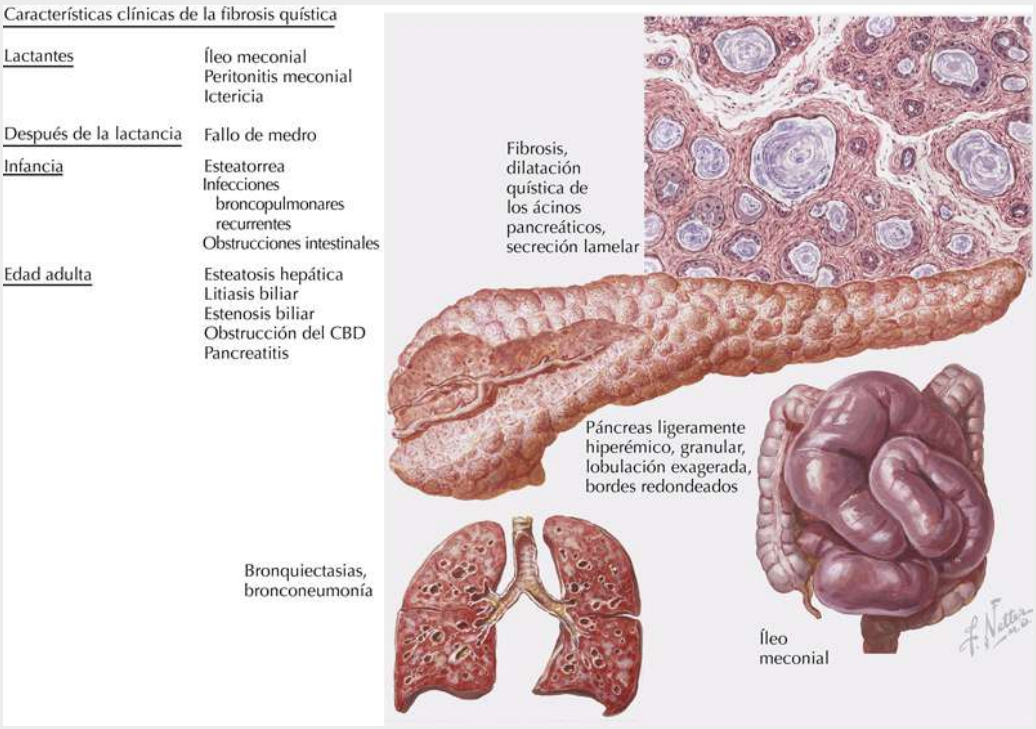
espesas. En los pulmones, la capa de moco espeso y seco favorece el aumento de infecciones. En el páncreas, los conductos de los ácinos están taponados con moco y no pueden segregar las cantidades adecuadas de los tampones y enzimas necesarios para que la digestión se realice de forma correcta. La insuficiencia 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.

booksmedicos.org



Fibrosis quística congénita
CBD, conducto biliar común.

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.

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

Utilizando estos valores, seleccione la mejor respuesta:

A. El volumen del líquido intracelular es de 28 l.

booksmedicos.org

B. El volumen del líquido intersticial es de 8 l.

C. El volumen plasmático es de 5 l.

D. El agua corporal total es de 42 l.

E. El volumen del líquido extracelular es de 28 l.

2. Determine 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 mmHg

HP_i = 3 mmHg

π_c = 28 mmHg

π_i = 8 mmHg

A. 3 mmHg, entra en el capilar.

B. 3 mmHg, sale del capilar.

C. 7 mmHg, entra en el capilar.

D. 7 mmHg, sale del capilar.

E. 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? Se debe suponer que no hay excreción de agua y que la osmolaridad original del plasma es de 300 mOsm/l.

A. El volumen del LIC disminuye, el volumen del LEC aumenta.

B. La osmolaridad del LIC disminuye, la osmolaridad del LEC aumenta.

C. La osmolaridad del LIC aumenta, la osmolaridad del LEC aumenta.

D. El volumen del LIC aumenta, el volumen del LEC aumenta.

E. El volumen y la osmolaridad del LIC disminuyen.

4. Transferir eritrocitos desde una solución isotónica, ¿en cuál de las siguientes soluciones causaría una contracción en el volumen de los eritrocitos?

A. 300 mM de NaCl.

B. 150 mM de NaCl.

booksmedicos.org

C. 300 mM de urea.

D. 300 mM de sacarosa.

E. 150 mM de sacarosa.

5. Un corredor de 80 kg de peso bebe 2 l de una solución salina fisiológica (300 mOsm/l de NaCl). Tras alcanzar el equilibrio (y asumiendo la ausencia de pérdidas urinarias), ¿cuáles serán los cambios más probables en su estado hídrico?

A. Su agua corporal total será de 42 l.

B. Los 2 l se distribuirán uniformemente entre el LIC y el LEC.

C. Un tercio de la solución estará en el LEC y dos tercios estarán en el LIC.

D. El volumen del LEC será de 18 l.

E. El volumen del LIC será de 34 l.

Capítulo 2: transporte de membranas

6. Seleccione la afirmación **VERDADERA** sobre los procesos de transporte celular:

A. La difusión simple (pasiva) de una molécula no depende del grosor de la membrana celular.

B. Los canales iónicos son relativamente no selectivos y permiten el movimiento de varios electrólitos a través de un único canal.

C. Los canales activados por voltaje son específicos de ion y se abren en respuesta a cambios de voltaje de la membrana.

D. El transporte activo secundario utiliza directamente el ATP para mover sustancias dentro y fuera de las células.

E. La difusión facilitada requiere energía para desplazar sustancias dentro y fuera de las células.

7. El transportador de membrana responsable directo del mantenimiento de la baja concentración de sodio intracelular en las células epiteliales intestinales o renales es el:

A. Transporte antiporte basolateral Na^+/H^+.

B. Transporte antiporte basolateral Na^+/Ca^{2+}.

C. Transporte antiporte apical Na^+/H^+.

booksmedicos.org

D. Na^+/K^+ ATPasa basolateral.

E. Na^+/K^+ ATPasa apical.

8. La ouabaína y la digoxina actúan:

A. Estimulando el GMPc.

B. Bloqueando la Na^+/K^+ ATPasa.

C. Estimulando la Na^+/K^+ ATPasa.

D. Bloqueando el GMPc.

E. Estimulando la H^+/K^+ ATPasa.

9. Las consecuencias anatomopatológicas de la fibrosis quística se deben a un defecto:

A. En un canal de calcio, aumentando el transporte de calcio al exterior celular.

B. En un canal de calcio acoplado a la proteína G, aumentando el calcio intracelular.

C. En un canal de cloro acoplado a la proteína G, aumentando el transporte de cloro al exterior celular.

D. En un canal de cloro, disminuyendo el transporte de cloro al exterior celular.

E. En la Na^+/K^+ ATPasa, aumentando la concentración extracelular de potasio.

10. La contracción del músculo liso tras la elevación del Ca^{2+} libre intracelular depende directamente de la presencia de:

A. Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

B. Calmodulina.

C. Fosfolipasa C.

D. GMPc.

E. Proteínas nucleares.

booksmedicos.org

SECCIÓN 2

El sistema nervioso y el músculo

Introducción

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

booksmedicos.org

Introducción

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.

booksmedicos.org

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.

booksmedicos.org

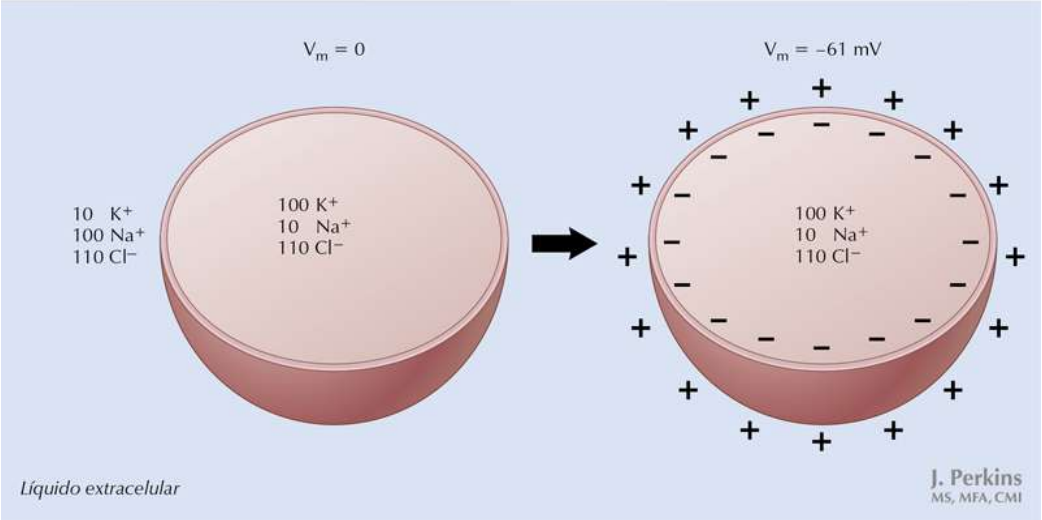


FIGURA 3.1 Potencial de membrana de una célula hipotética
Cuando se introduce una célula con la concentración de iones intracelular indicada (mEq/l) en una solución con diferente concentración de iones, se produce un gradiente para la difusión de esos iones. En este ejemplo, la membrana que separa los compartimentos interno y externo tiene una permeabilidad selectiva y solo es permeable 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. 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 solo un ion permeable se puede calcular V_m (el potencial de membrana) aplicando la ecuación de Nernst.

En el caso teórico más sencillo, si la membrana celular es permeable sólo a 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^+, que da lugar a un potencial de membrana negativo en el que el compartimento intracelular es

booksmedicos.org

eléctricamente negativo en relación con el exterior de la célula. Sólo una fracción mínima de los iones 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 sólo a un ion, aplicando la **ecuación de Nernst** (v. fig. 3.1):

$$E_X = (RT/ZF)\ln([X]_o/[X]_i) \qquad \textbf{Ec. 3.1}$$

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:

$$E_X = (61\,mV/Z)\log([X]_o/[X]_i) \qquad \textbf{Ec. 3.2}$$

booksmedicos.org

Por tanto, en una situación hipotética simple en la que un solo catión monovalente (p. ej., K^+) 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:

$$E_{K^+} = (61\,mV/+1)\log(0{,}1\,mM/1{,}0\,mM) \quad \textbf{Ec. 3.3}$$
$$E_{K^+} = (61\,mV)\log(0{,}1) = -61\,mV$$

El equilibrio electroquímico cambiará considerablemente cuando se altere la concentración del ion permeable en el interior o el exterior de la célula. Para un sistema en el que solo 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 solo a un ion específico. Dados los valores normales de las concentraciones de varios iones en el interior celular y en el líquido intersticial, el potencial aproximado de Nernst para los principales iones permeables se resume en la tabla 3.1.

booksmedicos.org

Tabla 3.1

Concentraciones aproximadas y potenciales de Nernst de los principales iones en el citoplasma y en el líquido intersticial

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

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:

$$V_m = \left(\frac{RT}{F}\right) \ln \left(\frac{P_{K^+}[K_o^+] + P_{Na^+}[Na_o^+] + P_{Cl^-}[Cl_i^-]}{P_{K^+}[K_i^+] + P_{Na^+}[Na_i^+] + P_{Cl^-}[Cl_o^-]} \right)$$

Ec. 3.4

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 gases ideales.
- T es la temperatura absoluta.
- 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

booksmedicos.org

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 milivoltios (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 al potencial de membrana en reposo. Específicamente, la salida de Na^+ a través de los canales de Na^+ junto con 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).

booksmedicos.org

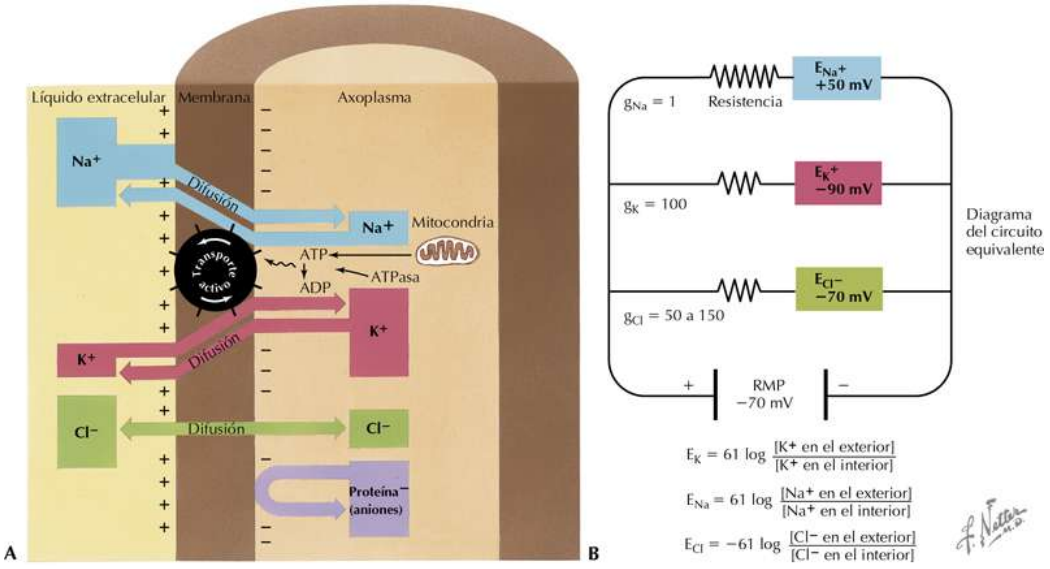


FIGURA 3.2 Potencial de membrana en reposo
Las diferencias de concentración de los iones entre el citoplasma (en este ejemplo, un axoplasma) y el líquido intersticial se deben a la actividad de los transportadores, principalmente la Na^+/K^+ ATPasa, que bombea el Na^+ fuera de la célula que se intercambia 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 milivoltios, a partir de los valores obtenidos en la ecuación de Nernst y la permeabilidad de los iones expresada en términos de conductancia (g).



Se dice que una célula está **hiperpolarizada** cuando su potencial de membrana es *más negativo* que el potencial de membrana en reposo normal para la célula, mientras que una

booksmedicos.org

célula con un potencial de membrana *menos negativo* que el potencial de membrana en reposo normal se dice que está **despolarizada.** El potencial de membrana depende de los gradientes de concentración individuales para cada ion a través de la membrana celular y de las permeabilidades de la membrana a dichos 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:**

$$V = IR \qquad \textbf{Ec. 3.5}$$

Donde:

- V es el voltaje, o diferencia de potencial a través de un conductor, 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 (MΩ, 10^{6} Ω).

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) guiada 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:

$$G = 1/R \qquad \textbf{Ec. 3.6}$$

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

booksmedicos.org

(relacionada con la permeabilidad o la presencia de canales abiertos). La ley de Ohm puede redefinirse para predecir la corriente de un ion específico basándose en el potencial de membrana y la conductancia del ion:

$$I_X = G(V_m - E_x) \qquad \textbf{Ec. 3.7}$$

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 potencial de membrana en reposo (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 y vídeo 3.1). Algunas de las características más importantes de los potenciales de acción son las siguientes:

booksmedicos.org

- **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 dicho umbral.
- Respuesta «**todo o nada**»**,** con una amplitud (cambio de voltaje) fija para un tipo de célula concreto 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.

booksmedicos.org

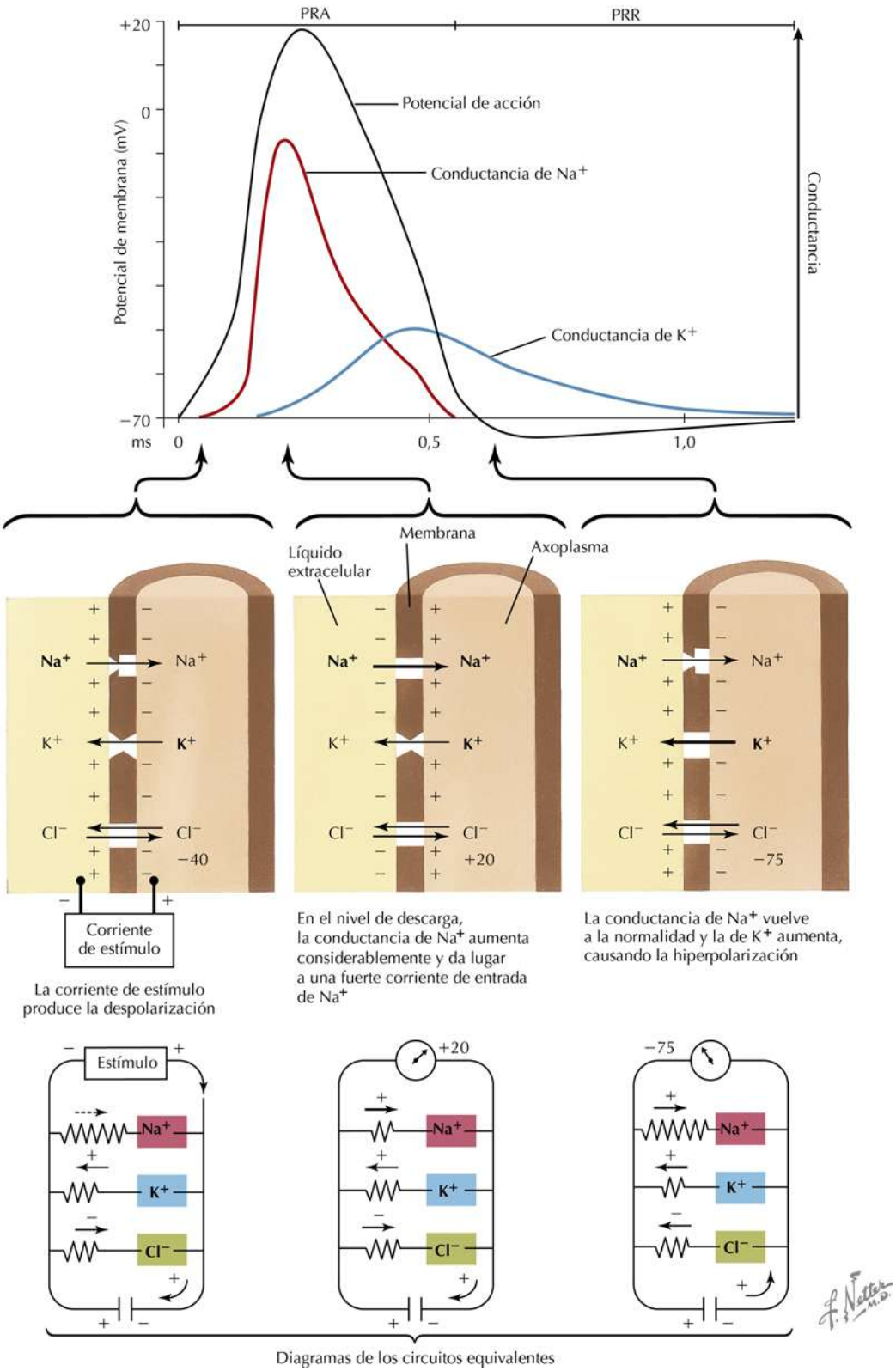


FIGURA 3.3 Potencial de acción

El potencial de acción en la mayoría de las células excitables se inicia cuando un potencial local en la célula alcanza un

booksmedicos.org

umbral en el que se abren los canales de Na^+ dependientes del voltaje, lo que aumenta considerablemente la conductancia de Na^+. El panel superior muestra el potencial de membrana y la permeabilidad relativa del Na^+ y el K^+. En los paneles del medio se representan los cambios de la conductancia de Na^+ y K^+ durante el potencial de acción y los diagramas del circuito equivalente *(paneles inferiores). PRA,* período refractario absoluto; *PRR,* período refractario relativo.

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^+ para 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 apertura de los canales de K^+ dependientes del voltaje y que, junto con el 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 hiperpolarizado hasta el potencial umbral tendrá que ser mayor. Un segundo factor que contribuye al período refractario,

booksmedicos.org

previo 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.



Un **potencial de acción** se inicia en una célula cuando el potencial de membrana se despolariza lo suficiente como para alcanzar el **potencial umbral.** Cuando ocurre esto, la apertura de los canales específicos dependientes del voltaje provoca un aumento de la conductancia para uno o varios iones, dando lugar a una despolarización rápida de la célula. En numerosas células excitables, la fase de ascenso del potencial de acción es el resultado de la apertura de canales de Na^+ dependientes del voltaje. Cuando la célula alcanza el potencial umbral, se abre un número suficiente de **puertas de activación** de los canales de Na^+ para permitir que este ion fluya a través de la membrana, lo que provoca el ascenso del potencial de acción. A los pocos milisegundos de la apertura de las puertas de activación, se cierran las puertas de inactivación dependientes de tiempo, produciendo un estado de inactivación de los canales de Na^+. Las puertas de inactivación vuelven a abrirse cuando la célula regresa al potencial de membrana en reposo.

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

booksmedicos.org

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. 3.5, *A*). 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 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.

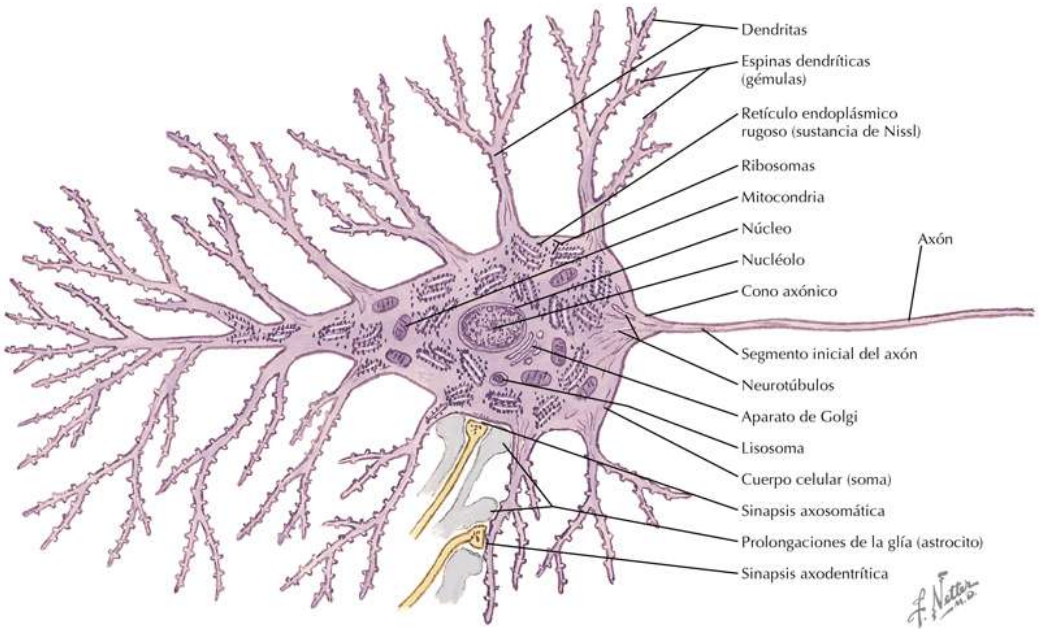


FIGURA 3.4 Neuronas
Las neuronas constan del soma (cuerpo celular), múltiples dendritas y un axón. Reciben las señales de otras neuronas en las sinapsis, que dan lugar a cambios en el potencial de membrana local. Cuando el potencial de membrana está suficientemente despolarizado, se inicia un potencial de acción en el cono del axón y se propaga distalmente siguiendo el axón hasta la sinapsis con otras neuronas o células musculares.

booksmedicos.org

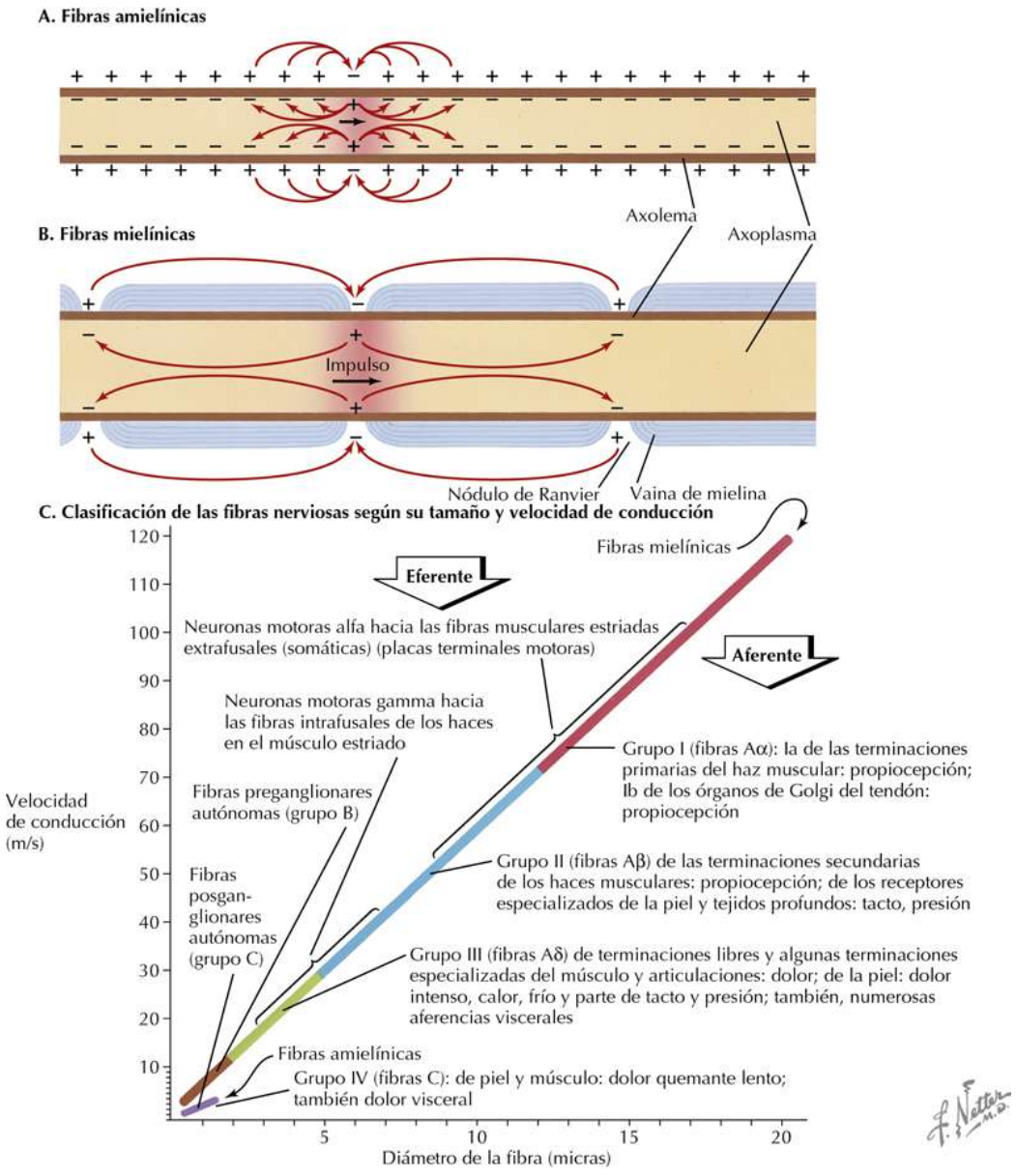


FIGURA 3.5 Conducción axonal

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.

Una propiedad esencial de las neuronas es la capacidad de propagar con rapidez un potencial de acción, de forma análoga a un

booksmedicos.org

cable eléctrico. La velocidad de conducción es función de:

- La **resistencia interna (R_i),** que es 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),** que es la impedancia al flujo de corriente a través de la membrana.
- La **capacitancia (C_m),** que es 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 relacionada con la velocidad de conducción del potencial de acción. Dado que τ está inversamente relacionada 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. 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:

$$\lambda = \sqrt{(R_m / R_i)} \qquad \textbf{Ec. 3.8}$$

booksmedicos.org



La importancia de la resistencia interna (R_i) sobre la velocidad de conducción del potencial de acción puede inferirse de la anatomía de los axones de los invertebrados grandes. El axón gigante del calamar tiene un diámetro de 500 micras (μm); con este diámetro, λ es alta porque la R_i es baja, dando lugar a la rápida conducción necesaria en un gran animal. El gran tamaño de estos axones los hizo ideales para los trabajos pioneros de los premios Nobel Alan Hodgkin y Andrew Huxley sobre la conducción neuronal.

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. 3.5, *B*), 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 nervioso tienen distintos diámetros y velocidades de conducción, dependiendo de

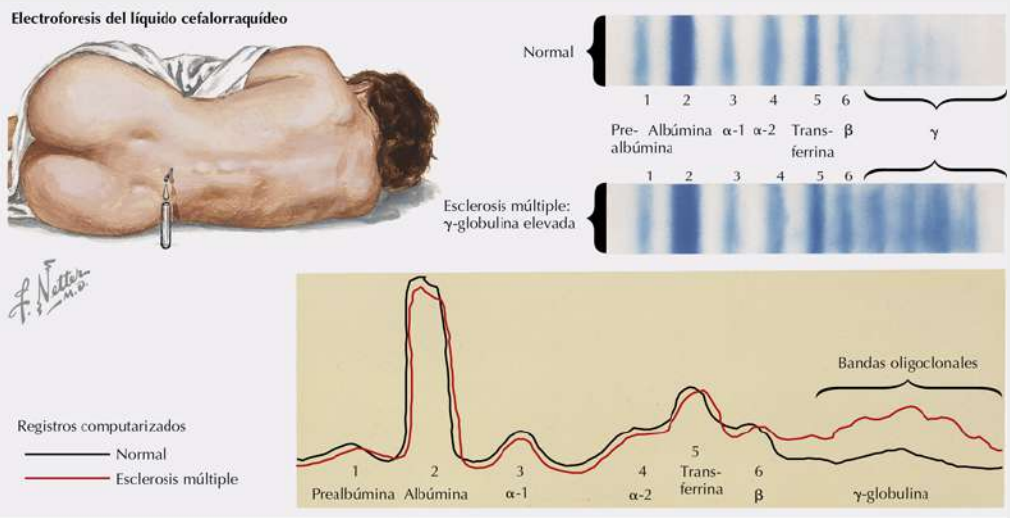
booksmedicos.org

los cuales se clasifican en varios tipos (fig. 3.5, *C*). 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.

Aplicación clínica 3.1 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. 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. 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).

booksmedicos.org



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.

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 postsináptica. 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 estructura de una

booksmedicos.org

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 abertura 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.

booksmedicos.org

Tabla 3.2

Resumen de los principales neurotransmisores y su localización en los sistemas nerviosos central y periférico

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

booksmedicos.org

De Hansen J: Netter’s Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.

SNC, sistema nervioso central.

booksmedicos.org

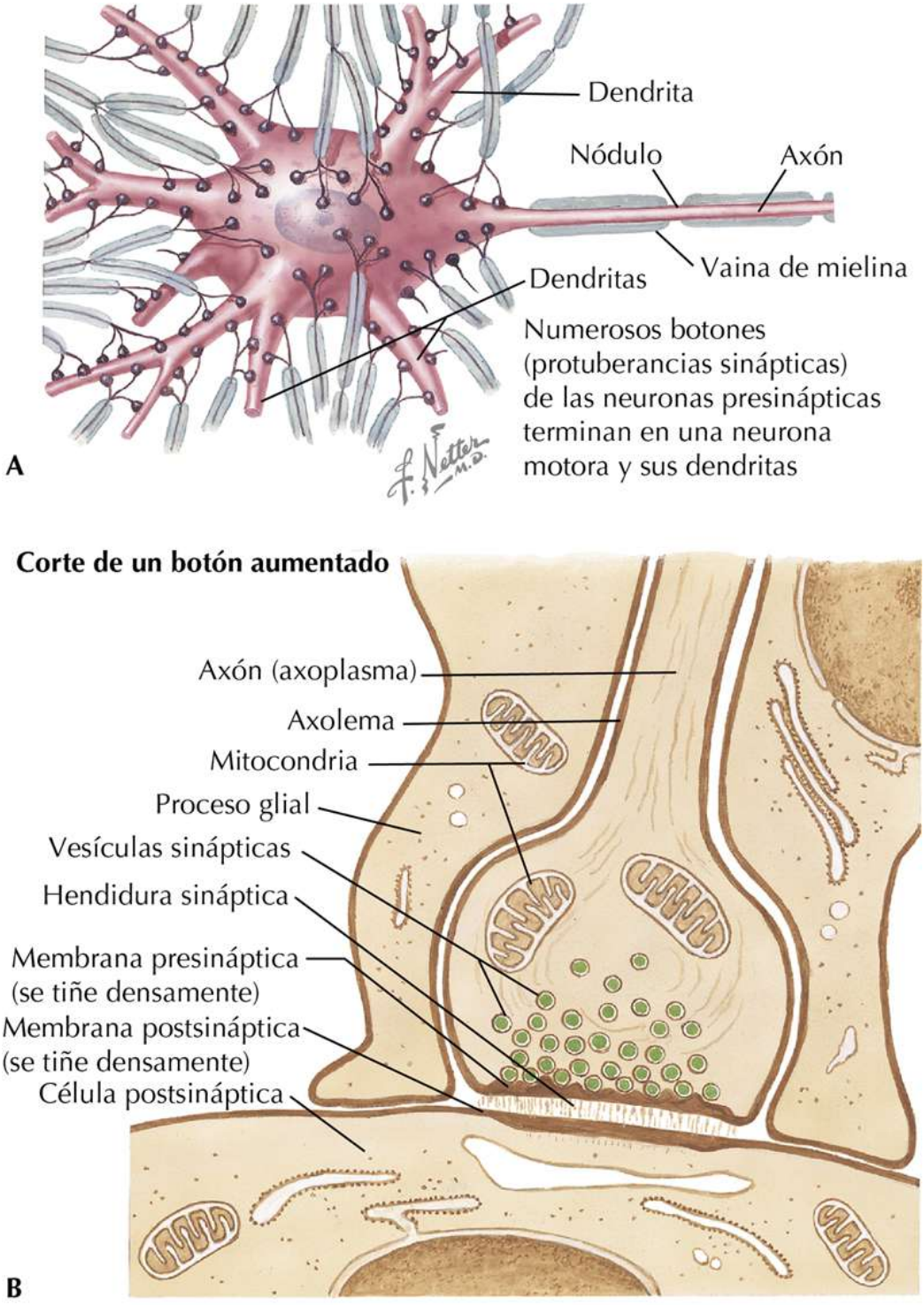


FIGURA 3.6 Morfología de la sinapsis
Un potencial de acción de una neurona se transmite a otra neurona o a un tejido efector en la sinapsis. Las regiones terminales de los axones se ramifican y forman botones sinápticos. La zona donde el botón está en estrecho contacto con una dendrita o un cuerpo celular de otra neurona no

booksmedicos.org

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.

Dependiendo de la neurona presináptica implicada (y, por tanto, del neurotransmisor específico liberado), la transmisión química puede dar lugar a un **potencial postsináptico excitador** (despolarización) o un **potencial postsináptico inhibidor** (hiperpolarización) como resultado de la entrada de Na^+ o Cl^- en la membrana postsináptica, respectivamente (fig. 3.7 y vídeo 3.2). La transmisión química es **unidireccional** entre una fibra presináptica y una célula postsináptica. Una neurona dada recibe normalmente aferencias sinápticas de muchas neuronas inhibidoras 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 inhibidoras 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.

booksmedicos.org

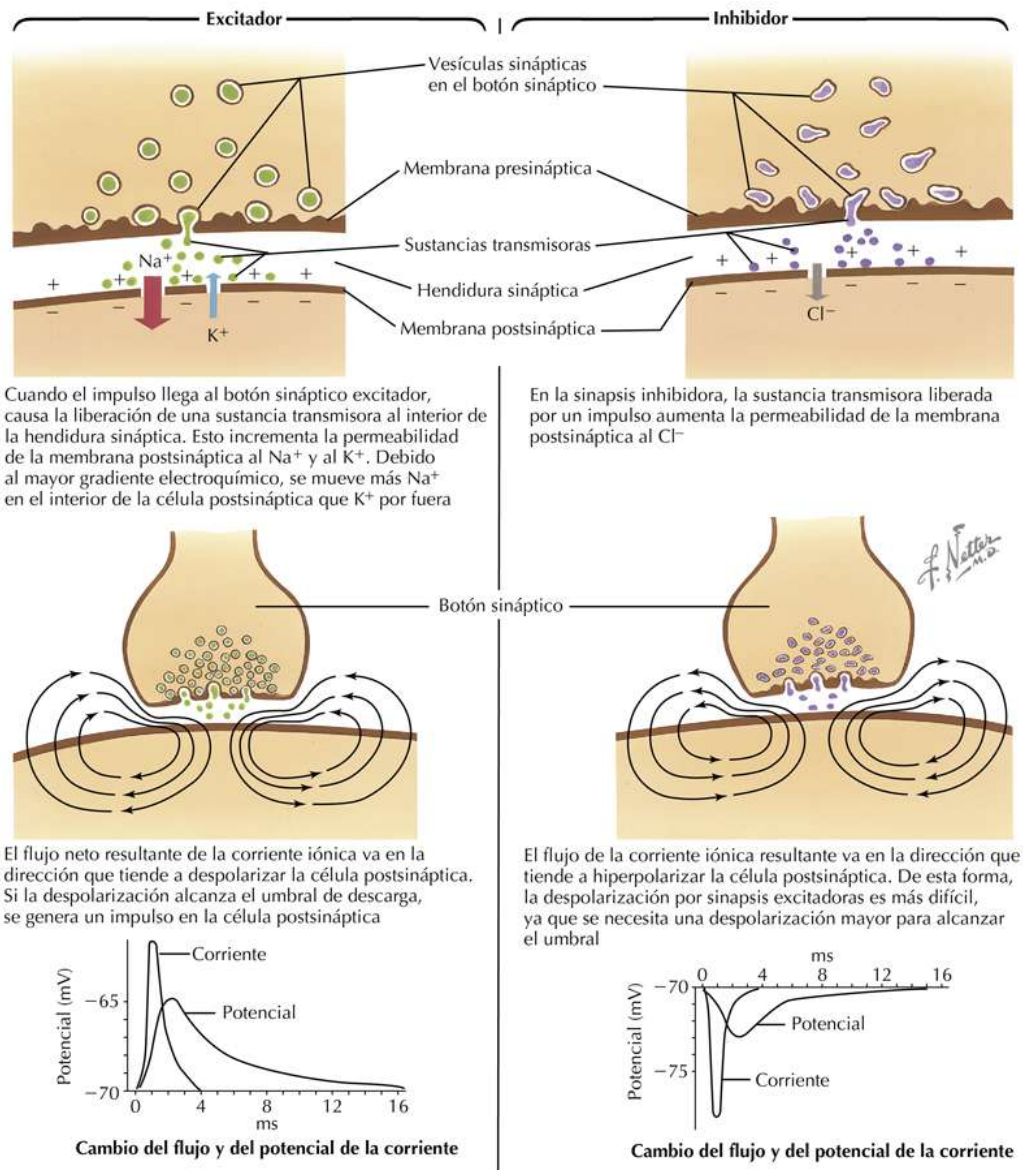


FIGURA 3.7 Transmisión sináptica química
La transmisión sináptica puede producir efectos excitadores o inhibidores en la membrana postsináptica. En la transmisión excitadora *(izquierda)* tiene lugar el cambio despolarizante del potencial local (potencial postsináptico excitador). En la transmisión inhibidora *(derecha),* el cambio es hiperpolarizante (potencial postsináptico inhibidor). 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).

booksmedicos.org

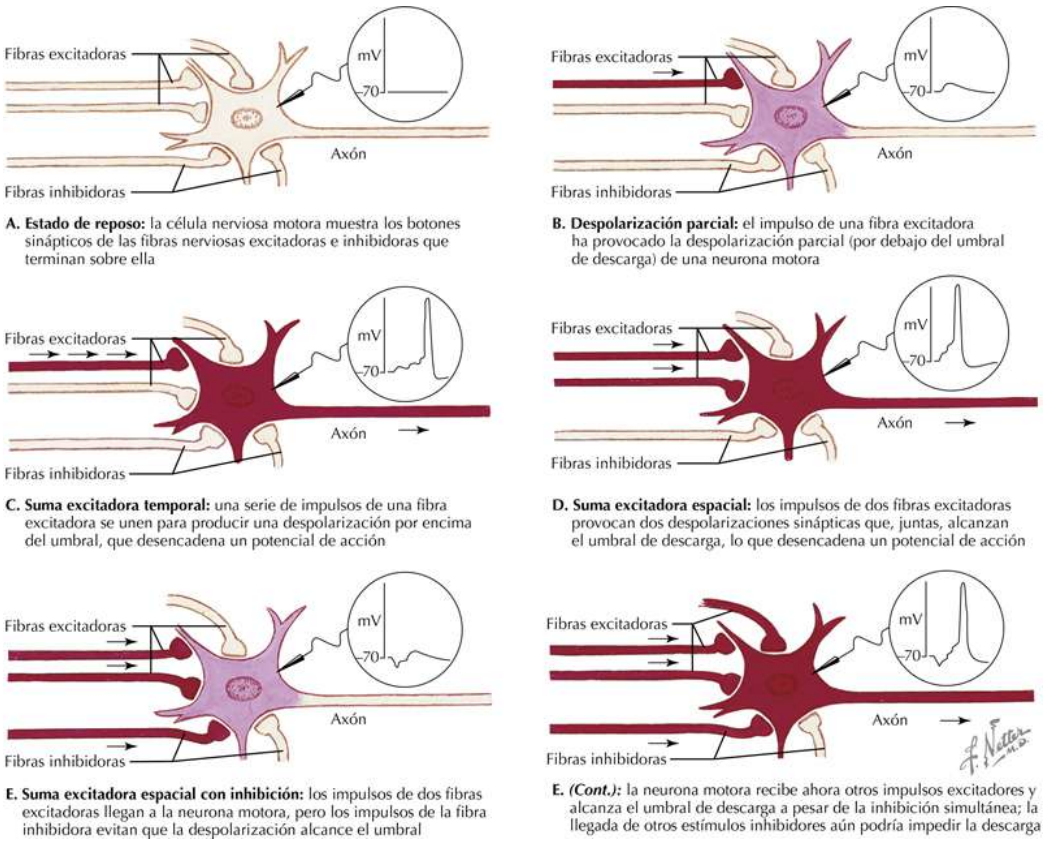


FIGURA 3.8 Sumación temporal y espacial

En el estado de reposo **(A),** la célula nerviosa se encuentra en su potencial de membrana en reposo. Las neuronas reciben múltiples señales inhibidoras 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).**

booksmedicos.org

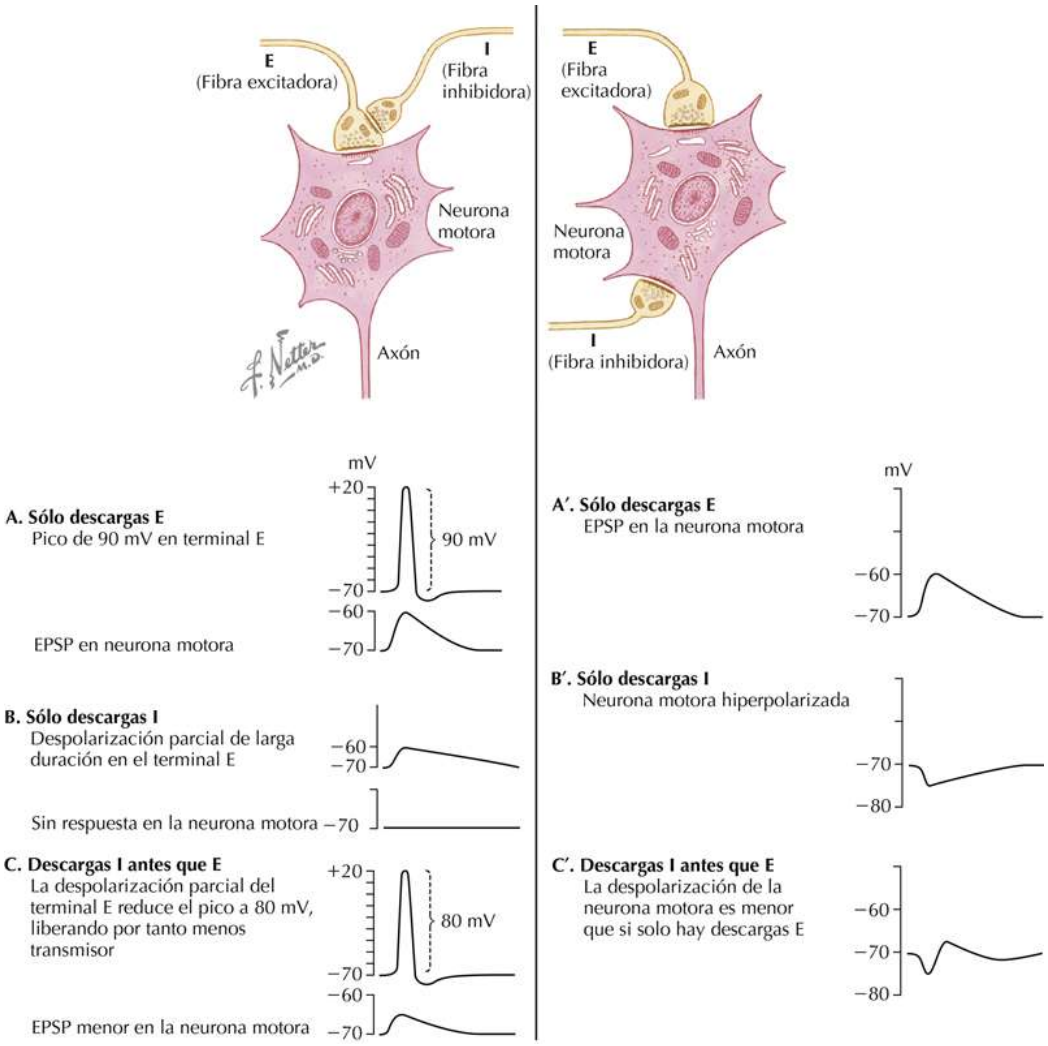


FIGURA 3.9 Mecanismos inhibidores sinápticos
La inhibición puede tener lugar mediante mecanismos presinápticos o postsinápticos. En la inhibición presináptica, que se muestra en una neurona motora *(parte superior izquierda)*, la fibra inhibidora de una célula nerviosa mantiene una sinapsis con un axón excitador de otra neurona, antes de que esta última se comunique con la neurona motora; en la inhibición postsináptica *(parte superior derecha),* 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 solo se descargan las fibras excitadoras, solo las inhibidoras o las fibras inhibidoras y excitadoras. **A', B'** y **C'** muestran los cambios del potencial de membrana en la neurona motora cuando solo descargan las fibras excitadoras, solo las inhibidoras o ambas fibras inhibidoras y excitadoras. *EPSP,* potencial postsináptico excitador.

booksmedicos.org

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 especializadas 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. Cada neurona motora α puede inervar varias fibras musculares, si bien cada una de ellas está inervada solo 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.**

booksmedicos.org

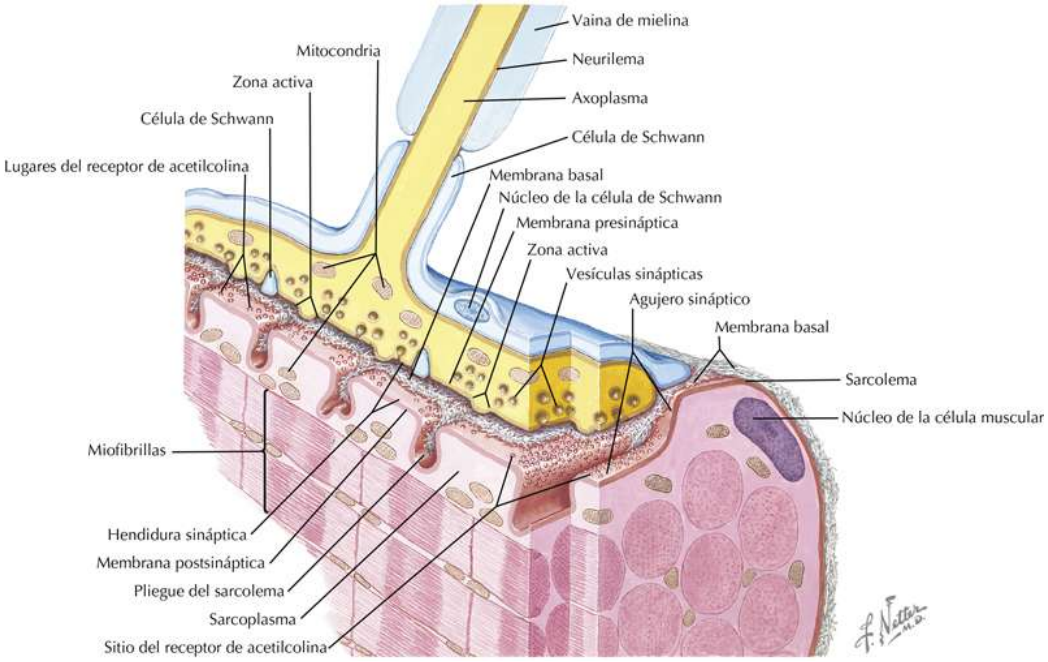


FIGURA 3.10 Estructura de la unión neuromuscular
En la unión neuromuscular, el axón de un nervio motor establece la sinapsis con el músculo esquelético en el lugar conocido como *placa terminal motora*. La estimulación de un nervio motor da lugar a la liberación de acetilcolina de las vesículas en la membrana presináptica. La acetilcolina se difunde y se une a los receptores postsinápticos, despolarizando el sarcolema y provocando un potencial de acción.

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 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

booksmedicos.org

rapidez por la acetilcolinesterasa situada en la membrana basal de la fibra muscular.

La unión de la acetilcolina a los receptores nicotínicos postsinápticos provoca la apertura 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.
- 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^+.



La lidocaína y otros fármacos similares se inyectan localmente para producir anestesia durante procedimientos odontológicos o médicos, y se pueden aplicar por vía tópica para

booksmedicos.org

aliviar el prurito y el dolor cutáneo. El efecto anestésico de la lidocaína se debe a que bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales, bloqueando de este modo la transmisión de la señal en las neuronas sensitivas. La lidocaína intravenosa también se usa en determinadas circunstancias como antiarrítmico; este efecto está relacionado con el bloqueo de los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las células cardíacas.

Organización del músculo esquelético

La contracción del músculo esquelético es la base del movimiento muscular voluntario. Las células multinucleadas contienen **sarcómeros,** que son 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»).

booksmedicos.org

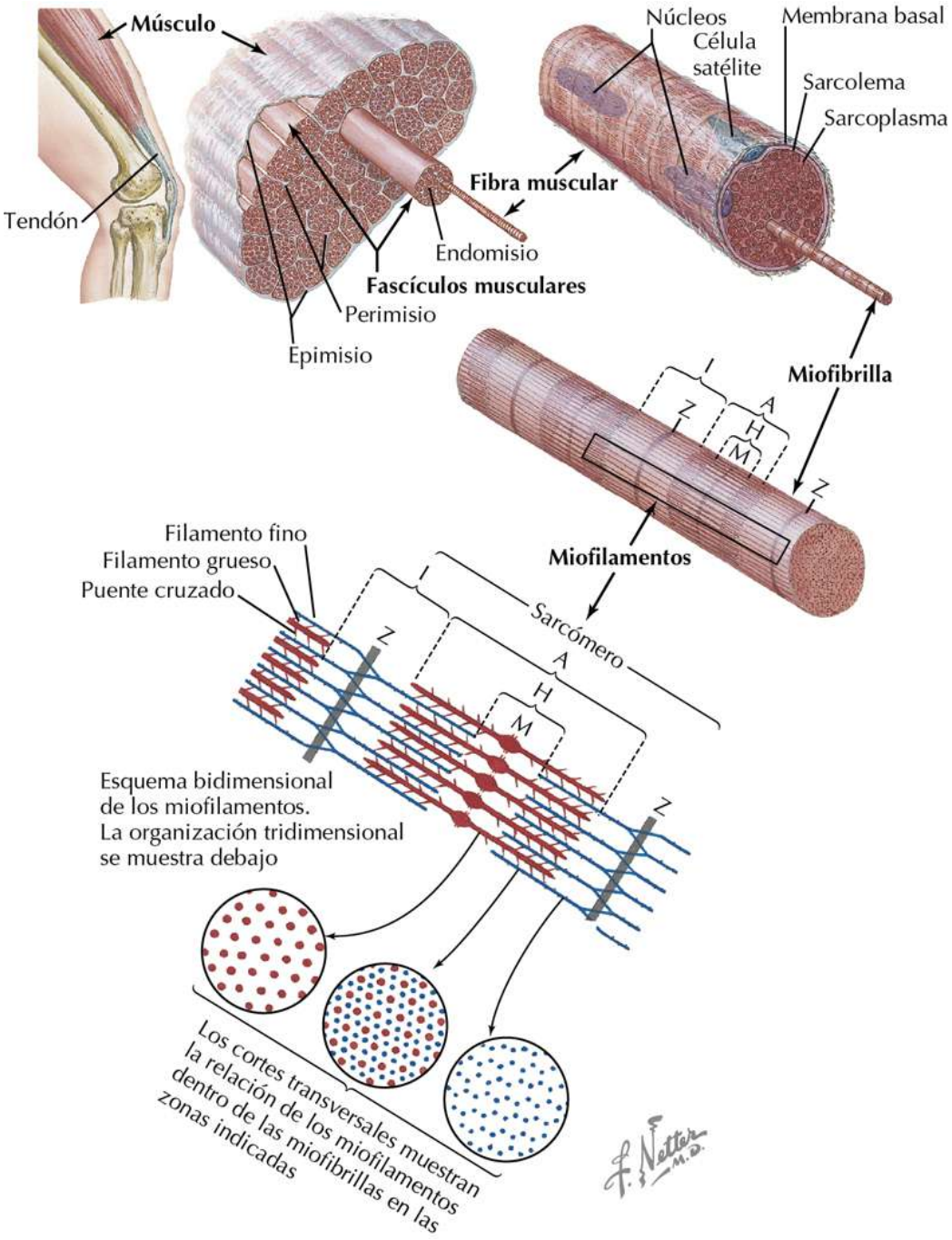


FIGURA 3.11 Organización del músculo esquelético
El músculo esquelético está compuesto por fascículos que a su vez contienen fibras musculares multinucleadas. Esas fibras están compuestas por miofibrillas más pequeñas que contienen sarcómeros, unidades en las que el deslizamiento de los filamentos de 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 solo

booksmedicos.org

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.

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 calsecuestrina (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 invaginaciones profundas de la membrana de la célula muscular (sarcolema) que forman **tríadas** 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.

booksmedicos.org

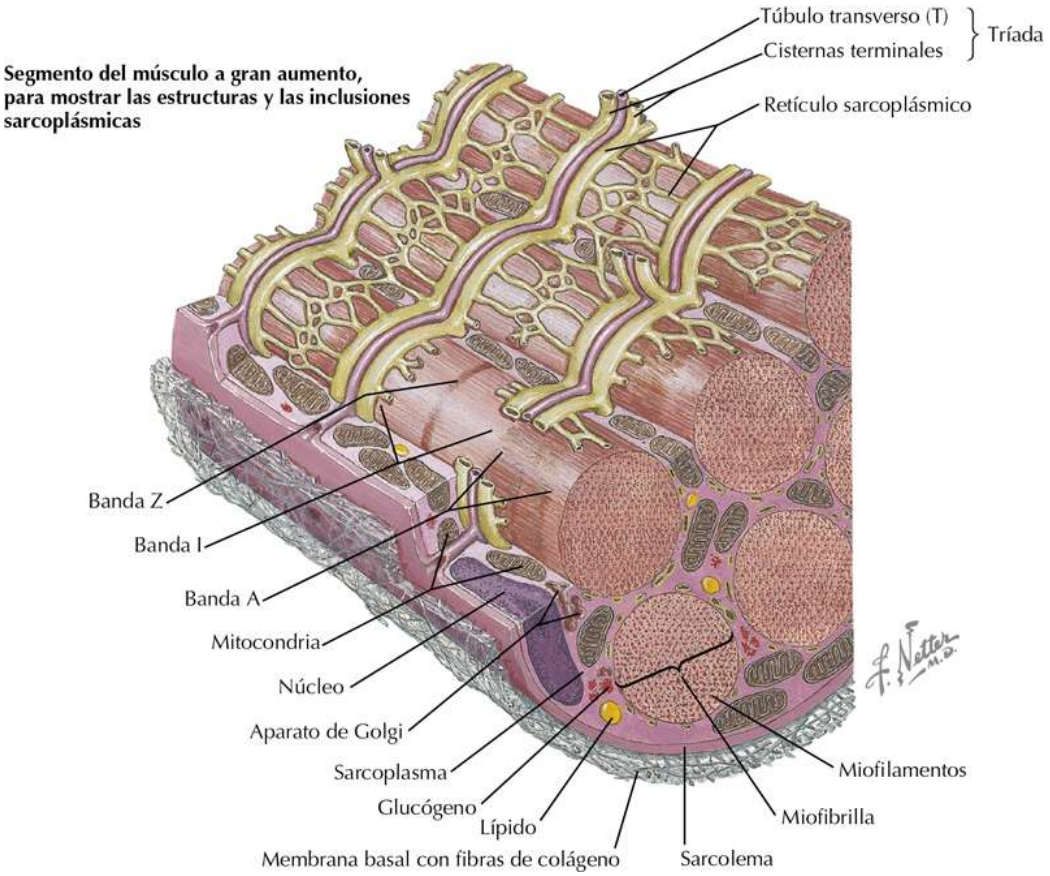


FIGURA 3.12 Retículo sarcoplásmico
El retículo sarcoplásmico es una red compleja que rodea las miofibrillas y almacena concentraciones elevadas de Ca^{2+}, que capta del sarcoplasma. La membrana del retículo sarcoplásmico contiene Ca^{2+}-ATPasa, que es esencial para esta captación. Los túbulos transversos 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+}.

Acoplamiento excitación-contracción

A medida que la despolarización avanza por el retículo sarcoplásmico, es conducida hacia los túbulos T (fig. 3.13). La membrana del túbulo T contiene canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, también conocidos como **receptores de dihidropiridina.**

booksmedicos.org

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+}.

booksmedicos.org

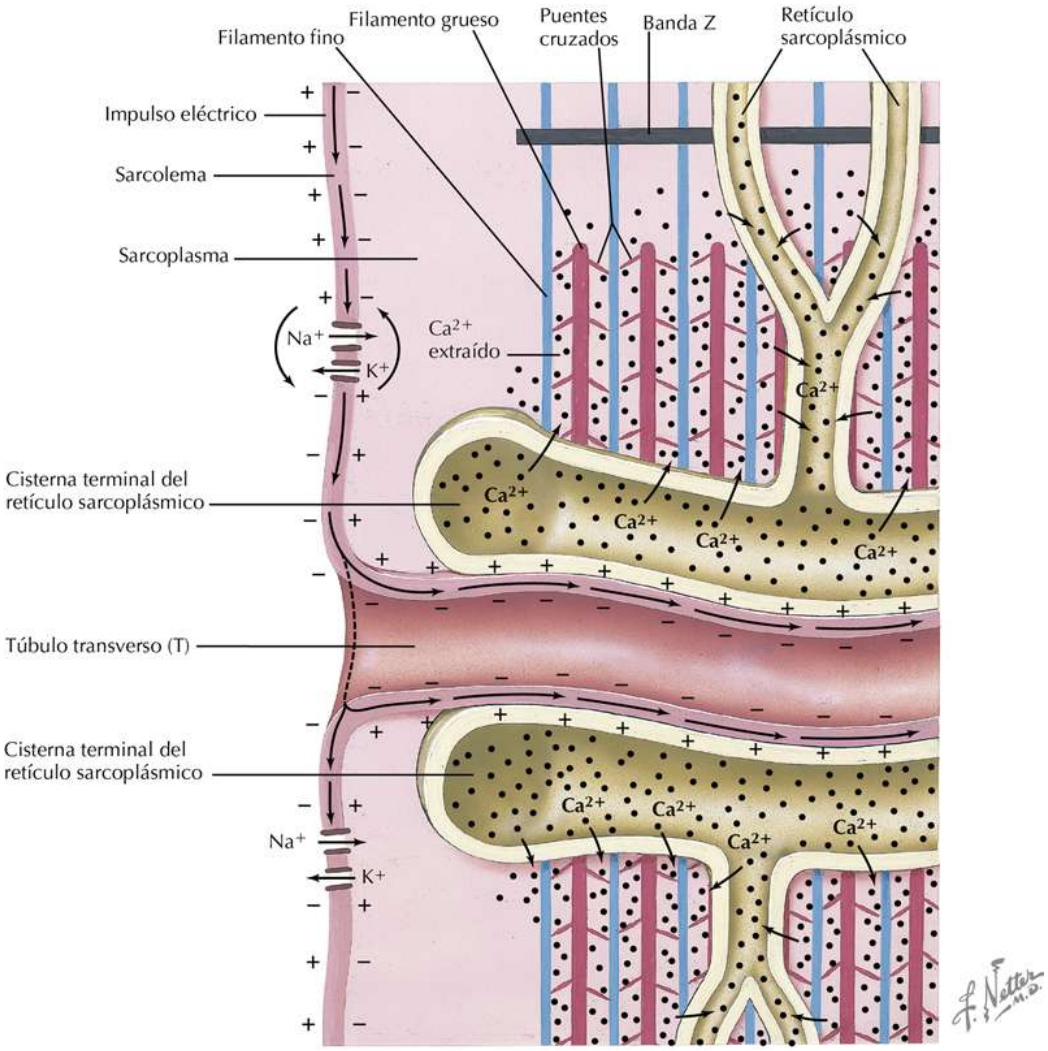


FIGURA 3.13 Acoplamiento excitación-contracción
Cuando un potencial de acción de una neurona motora produce la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, la unión de acetilcolina al sarcolema abre un canal de cationes y permite la entrada de Na^+. Se produce un potencial de acción que se propaga 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 secuestrado nuevamente en el retículo sarcoplásmico por la Ca^{2+}-ATPasa para terminar la contracción.

En resumen, los pasos que se producen son:

- La despolarización de la neurona motora terminal provoca la entrada de Ca^{2+}.

booksmedicos.org

- 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) incorporadas a intervalos regulares.

booksmedicos.org

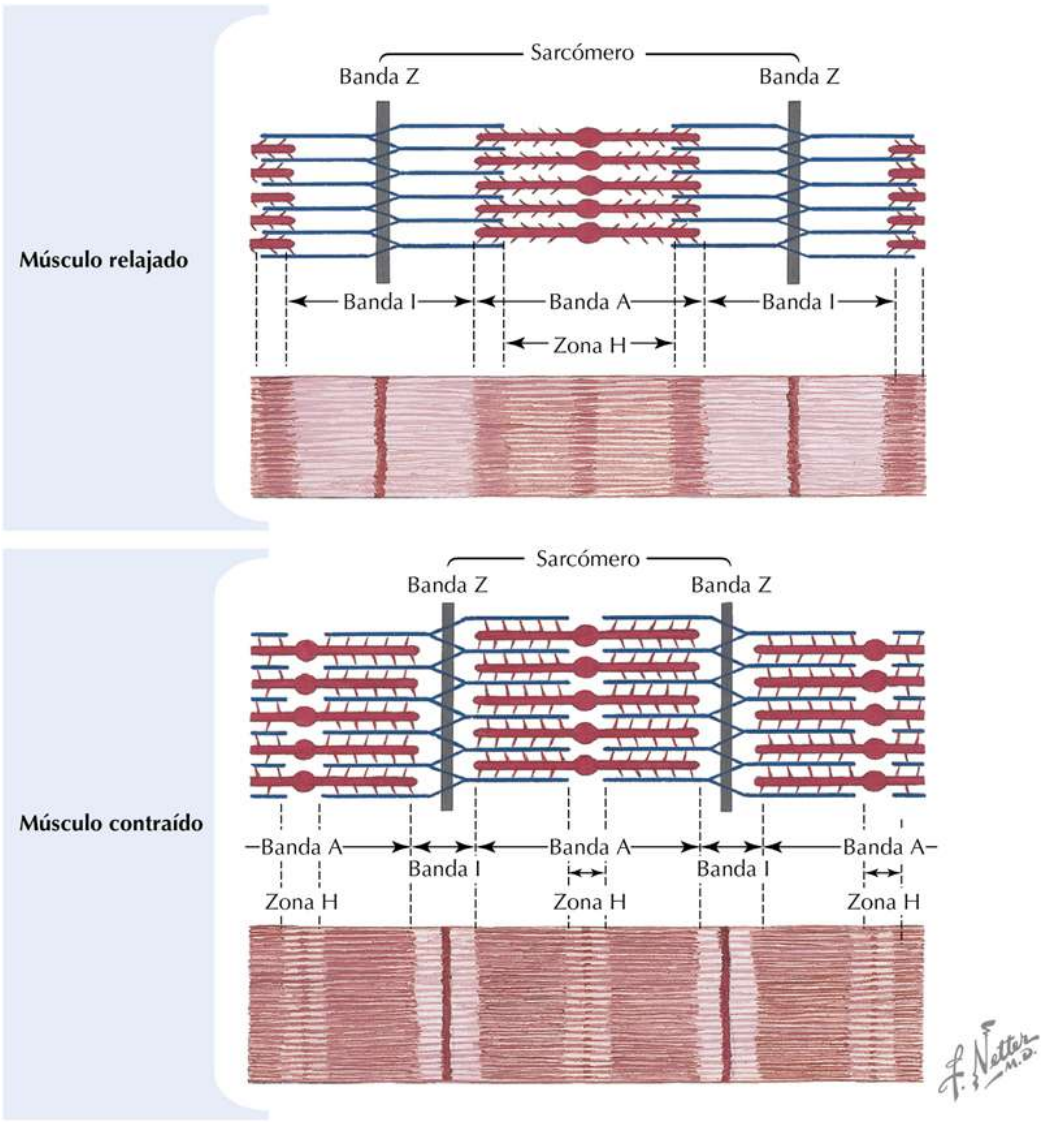


FIGURA 3.14 Contracción y relajación muscular
Durante la contracción muscular, los filamentos finos de cada miofibrilla se deslizan profundamente entre los filamentos gruesos, juntando más las bandas Z y acortando los sarcómeros. Las bandas A mantienen su anchura, pero las bandas I se estrechan. Las zonas H también se estrechan o desaparecen a medida que los filamentos finos las ocupan. Las miofibrillas, y en consecuencia las fibras musculares (células musculares), los fascículos y los músculos en su conjunto crecen aumentando su grosor. Durante la relajación se produce el proceso inverso.

booksmedicos.org

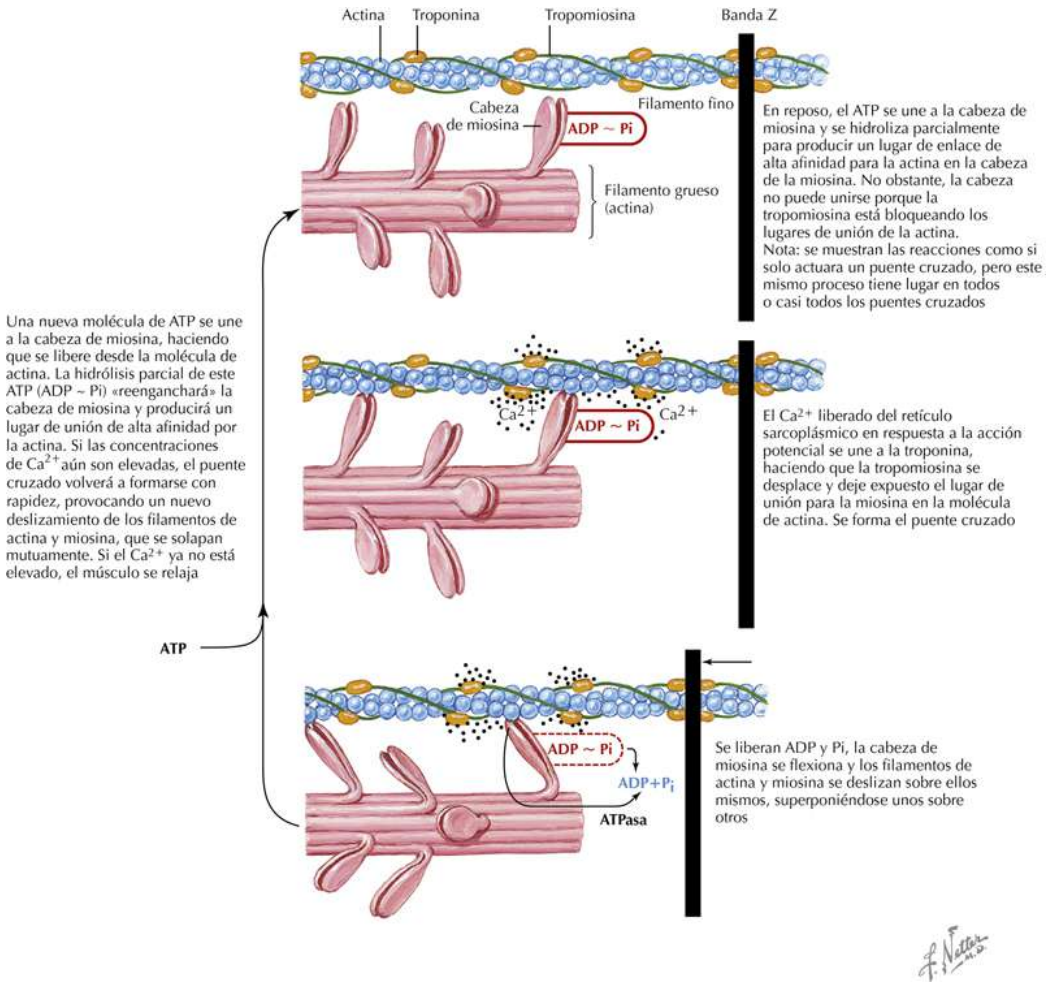


FIGURA 3.15 Mecanismo bioquímico de la contracción muscular

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.

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 (es decir, 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

booksmedicos.org

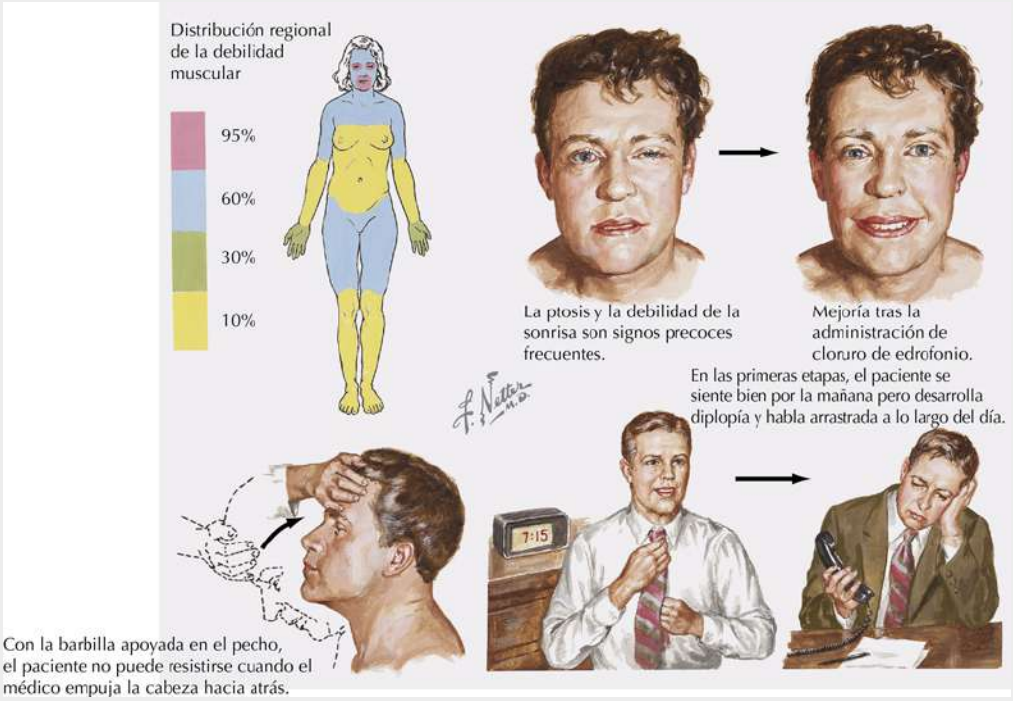
miosina y favorece la unión de sus cabezas a la actina, formando los **puentes cruzados** (vídeo 3.3). Gracias a este anclaje tiene lugar la tracción de la cabeza de la miosina, lo que acorta el sarcómero, a medida que la actina y la miosina se deslizan la una sobre la otra. Se liberan ADP y fosfato 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.

Aplicación clínica 3.2 Miastenia grave

La miastenia grave 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 grave 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 mediante ventilación con presión positiva en las vías respiratorias. En la miastenia grave, la aparición de síntomas es normalmente episódica y el tratamiento a menudo implica un fármaco inmunosupresor como corticoides, así como

booksmedicos.org

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 grave
En la miastenia grave, 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), en personas con miastenia grave.

booksmedicos.org



Las fibras musculares esqueléticas pueden dividirse en fibras de **contracción rápida** y fibras de **contracción lenta,** conocidas también como *músculo blanco* y *músculo rojo,* respectivamente. La mayoría de los músculos del cuerpo está compuesta de una mezcla de ambos tipos, pero cada unidad motora individual contiene solamente un tipo de fibra. La **mioglobina,** una proteína captadora de oxígeno, solo se encuentra en las fibras de contracción lenta y es responsable de su color rojo. Las fibras de contracción rápida (músculo blanco) usan glucólisis anaerobia como fuente de energía y por tanto su contenido en glucógeno es elevado. Este tipo de músculo se utiliza para los movimientos rápidos y poderosos; la actividad ATPasa y la velocidad de contracción son altas, mientras que la resistencia a la fatiga es baja. Las fibras de contracción lenta (músculo rojo) usan fosforilación oxidativa y por tanto su contenido de glucógeno es bajo. Las fibras de contracción lenta se usan para 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 el secuestro de Ca^{2+} hacia el retículo sarcoplásmico. En el ***rigor mortis*** **(rigidez cadavérica),** la miosina se mantiene unida a la actina porque se ha agotado el ATP, causando la rigidez de los músculos.

Consideraciones mecánicas 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

booksmedicos.org

los movimientos de los dedos de las manos y los ojos, mientras que las unidades motoras grandes realizan los movimientos más toscos (v. fig. 3.16, *A*). 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 relajación completa entre las contracciones, y la fuerza de contracción aumenta a medida que el Ca^{2+} es liberado por el retículo sarcoplásmico con una velocidad mayor de aquélla con la que vuelve a secuestrarse entre contracciones (v. fig. 3.16, *B*). En el **tétanos** (tetania) tiene lugar una contracción mantenida y potente debido a una alta frecuencia de estimulación.

booksmedicos.org

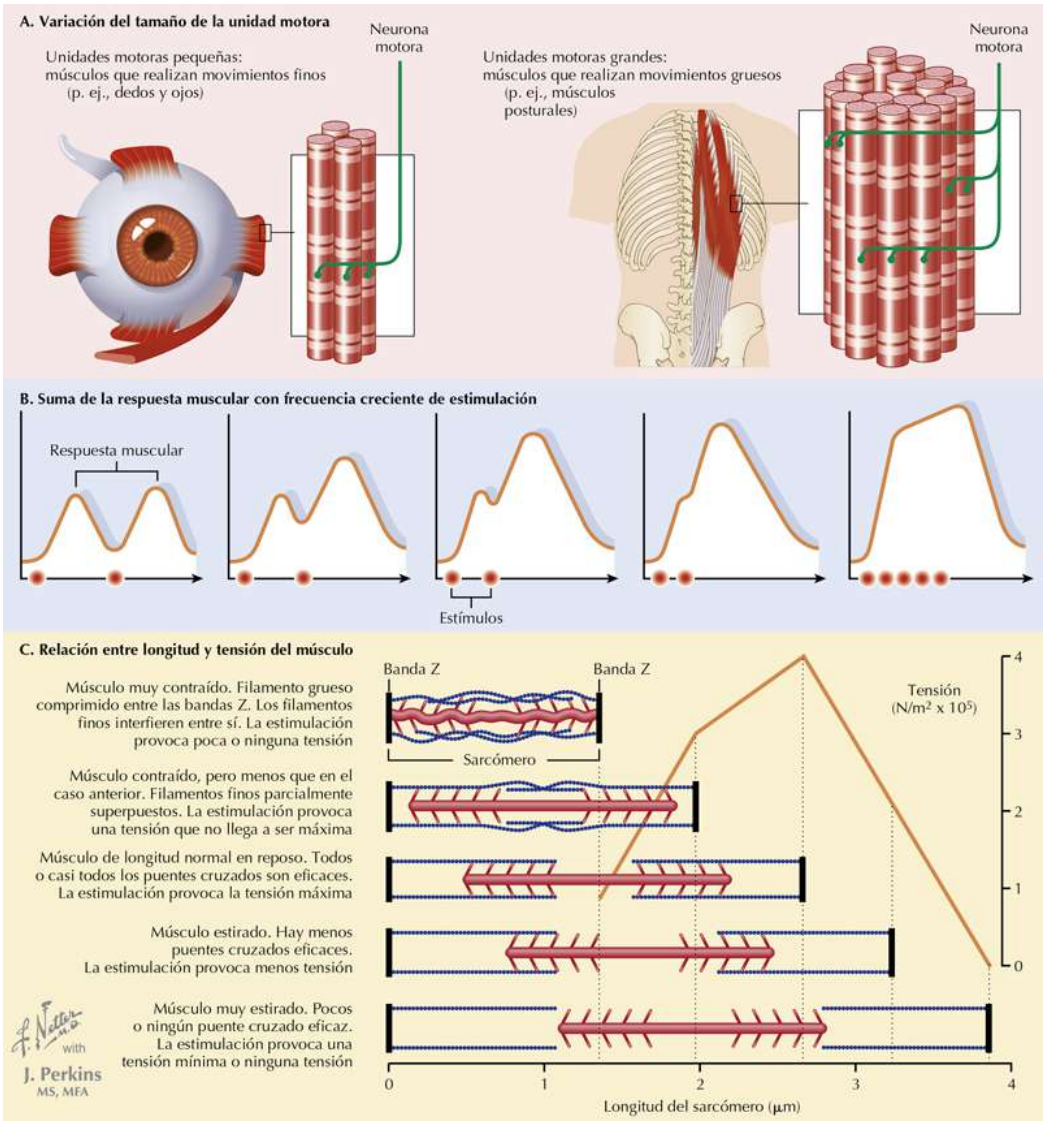


FIGURA 3.16 Graduación de la tensión muscular y de la relación entre la tensión y la longitud del músculo
La fuerza generada cuando se estimula el músculo esquelético está relacionada con el tamaño de las unidades motoras estimuladas **(A),** el número de unidades motoras activadas y la frecuencia de 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 más toscos **(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

booksmedicos.org

contracciones **(B).** También existe 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).**

Por último, la tensión muscular que se genera durante la contracción depende de la tensión en reposo o el grado de estiramiento del músculo en reposo. En otras palabras, existe una **relación longitud-tensión** en el músculo esquelético (v. fig. 3.16, *C*). 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. Por ejemplo, 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

booksmedicos.org

atrofia o desgaste muscular (es decir, un descenso del número de sarcómeros) es consecuencia de la falta de uso, como durante un reposo prolongado en cama.

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.

booksmedicos.org

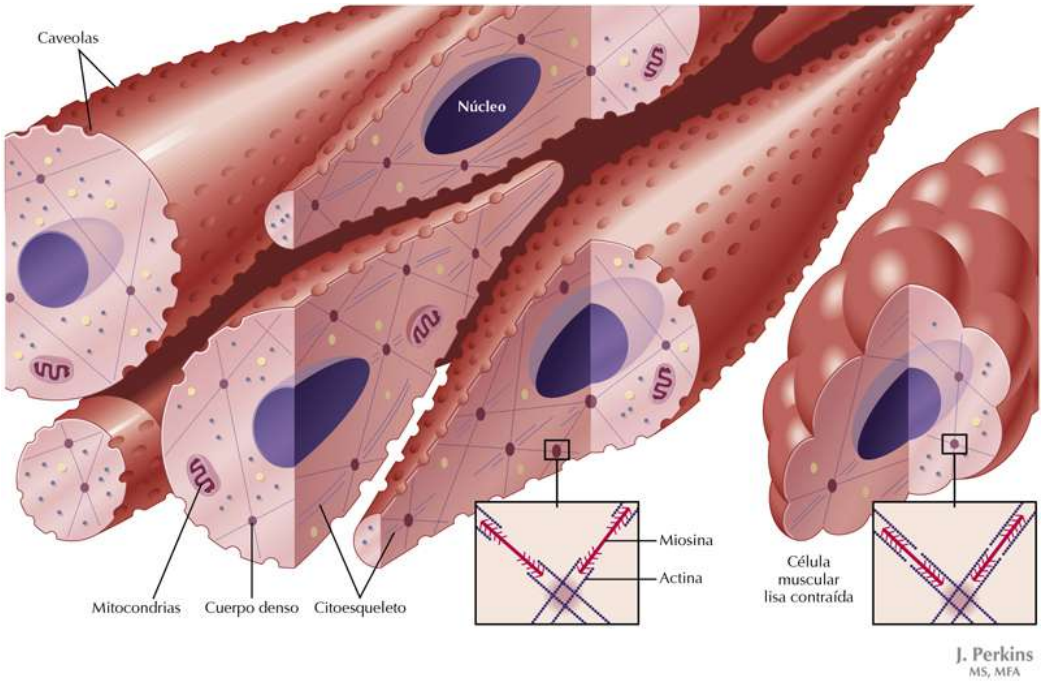


FIGURA 3.17 Estructura del músculo liso
Los filamentos de actina y miosina de las células musculares lisas fusiformes se organizan de forma muy diferente a las proteínas contráctiles del músculo esquelético. La actina está anclada en los cuerpos densos dentro de la célula muscular y en la membrana plasmática 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+}.

booksmedicos.org

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	Múltiples; localizados en la periferia	Uno (a veces dos); localizado centralmente	Uno; localizado centralmente
Sarcómero	Sí; patrón estriado	Sí; patrón estriado	No
Túbulos T	Sí; forman tríadas con el retículo sarcoplásmico	Sí; forman parejas con el retículo sarcoplásmico	No; caveolas
Acoplamiento eléctrico de las células	No	Sí; los discos intercalares contienen uniones estrechas	Sí; uniones estrechas
Regeneración	Sí; vía células satélite	No	Sí
Mitosis	No	No	Sí
FISIOLOGÍA			
Ca^{2+} extracelular necesario para la contracción	No	Sí	Sí

booksmedicos.org

	Músculo esquelético	Músculo cardíaco	Músculo liso
Regulación de la formación de puentes cruzados	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

De Hansen, J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.

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 $[Ca^{2+}]$ intracelular, un fenómeno denominado fenómeno de la escalera *(treppe)*.

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 y en 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

booksmedicos.org

iones. Como resultado, 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 en la piel.

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 apertura 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, como en el músculo esquelético. En el **músculo liso tónico,** la tensión puede mantenerse durante períodos prolongados con poca utilización de ATP. En este caso, la miosina es desfosforilada mientras está unida a la actina, formando el «**estado de bloqueo**» (v. fig. 3.18). En este estado, el reciclado de los puentes cruzados es sumamente lento y se reduce la utilización de ATP. Este estado de bloqueo es importante para mantener la tensión en los vasos sanguíneos y en los esfínteres.

booksmedicos.org

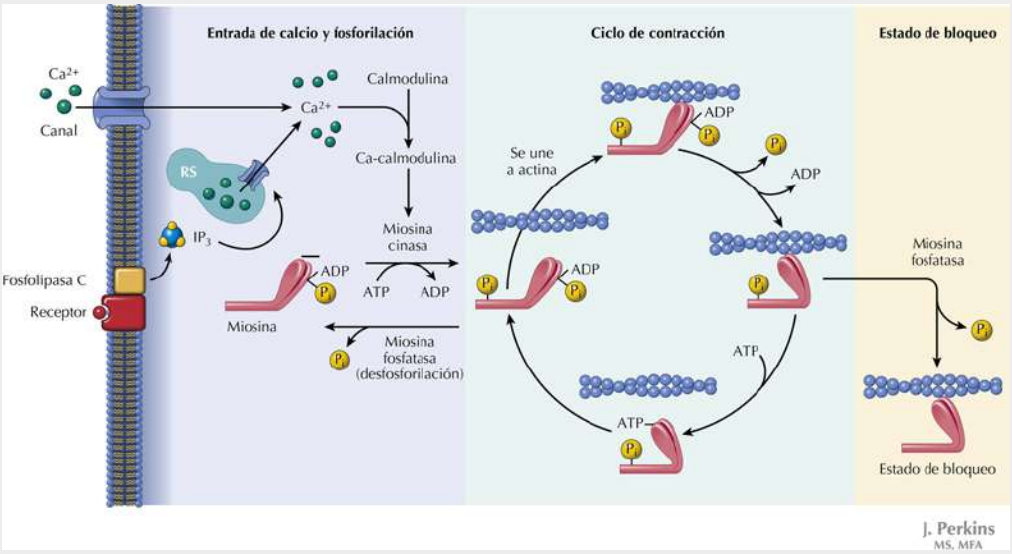


FIGURA 3.18 Acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso
La unión de un ligando al sarcolema da lugar al aumento del Ca^{2+} libre intracelular mediante la despolarización de la membrana celular y la apertura de los canales de Ca^{2+} o la activación de la enzima fosfolipasa C. En este último caso, la escisión del bifosfato de fosfatidilinositol por la fosfolipasa C produce IP_3, que se une al retículo sarcoplásmico (RS), 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 bloqueo se produce cuando la miosina se desfosforila por la miosina fosfatasa. En este estado, la contracción se puede mantener sin más hidrólisis del ATP y por tanto sin mayor gasto energético.

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 la fosfolipasa C de la membrana, que escinde el fosfatidilinositol bifosfato y produce trifosfato de inositol (IP_3), que libera el Ca^{2+} de las reservas intracelulares. Tanto si está elevado por la despolarización de la

booksmedicos.org

membrana o por la activación de la vía del inositol, el Ca^{2+} se une a la proteína **calmodulina** y el complejo Ca^{2+}-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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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; v. 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. 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 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

booksmedicos.org

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 en el músculo esquelético, el Ca^{2+} del músculo cardíaco se une a la troponina para indicar la formación de los puentes cruzados.

booksmedicos.org

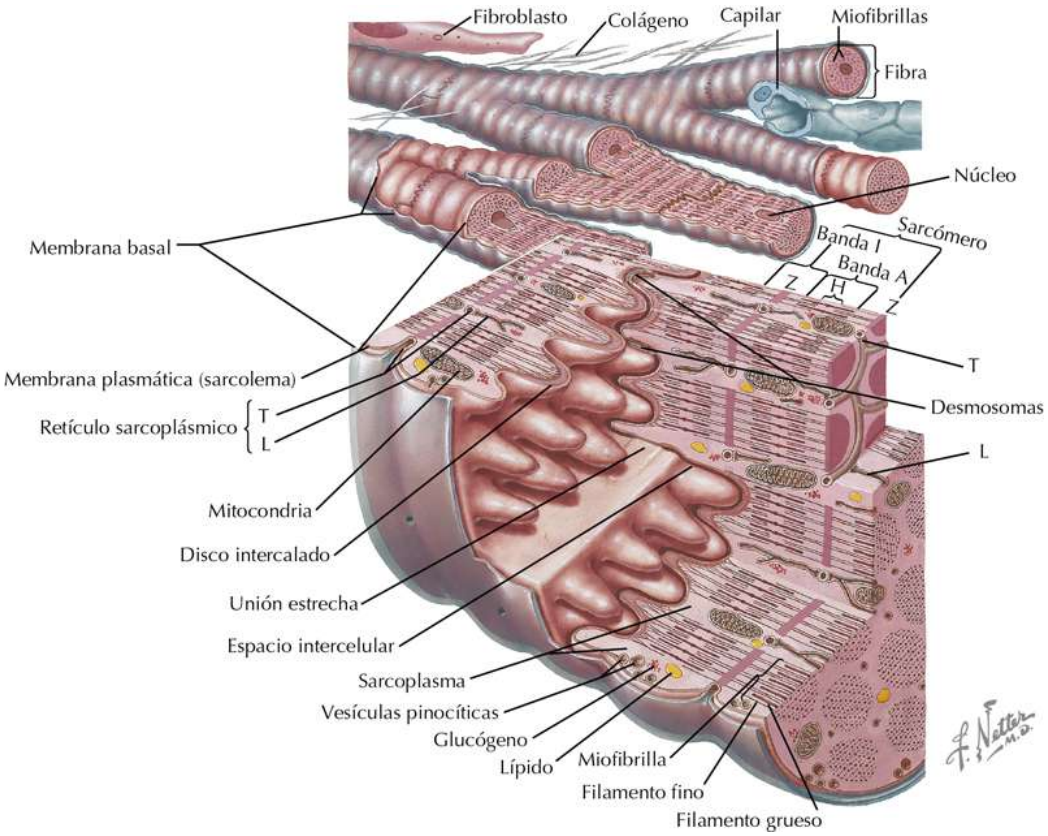


FIGURA 3.19 Esquema de la estructura del músculo cardíaco

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 usa 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. *T,* túbulo transverso; *L,* túbulo longitudinal.

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.

booksmedicos.org



Los antagonistas de los canales del calcio son fármacos que bloquean los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (canales de Ca^{2+} tipo L). Estos 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 de los canales 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.

booksmedicos.org

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.** 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 **sensitivo** y **motor.** Los nervios sensitivos transmiten la información desde varios receptores sensitivos hacia el SNC; los nervios motores transmiten la información desde el SNC hacia los músculos y las glándulas, controlando así su actividad.

El sistema nervioso central

La estructura general del SNC y el cerebro se puede ver en la figura 4.1.

booksmedicos.org

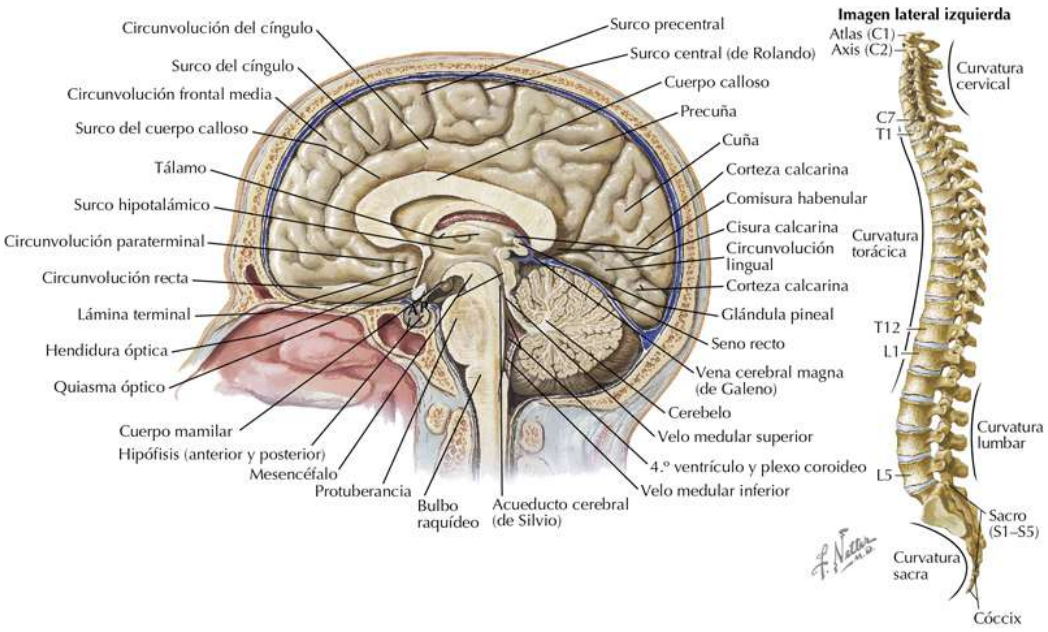


FIGURA 4.1 Partes principales del sistema nervioso central y la columna vertebral
El cerebro se representa con un corte medio sagital, visualizándose los lóbulos frontal, parietal y occipital de la corteza cerebral (la capa externa de los hemisferios cerebrales), así como otras divisiones importantes del cerebro. Los lóbulos temporales no se ven en este corte (v. fig. 4.5). La columna vertebral está formada por las vértebras cervicales, torácicas, lumbares y sacras. Contiene la médula espinal, que se extiende desde el bulbo raquídeo a las vértebras L1–L2.

Cerebro

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

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

booksmedicos.org

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 P_{CO_2} en la sangre, un factor importante 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 total es cercano a los 150 ml, se renueva a un ritmo de tres o cuatro veces al día.

booksmedicos.org

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

De Hansen J: Netter's Atlas of Human Physiology, Filadelfia, Elsevier, 2002.

booksmedicos.org

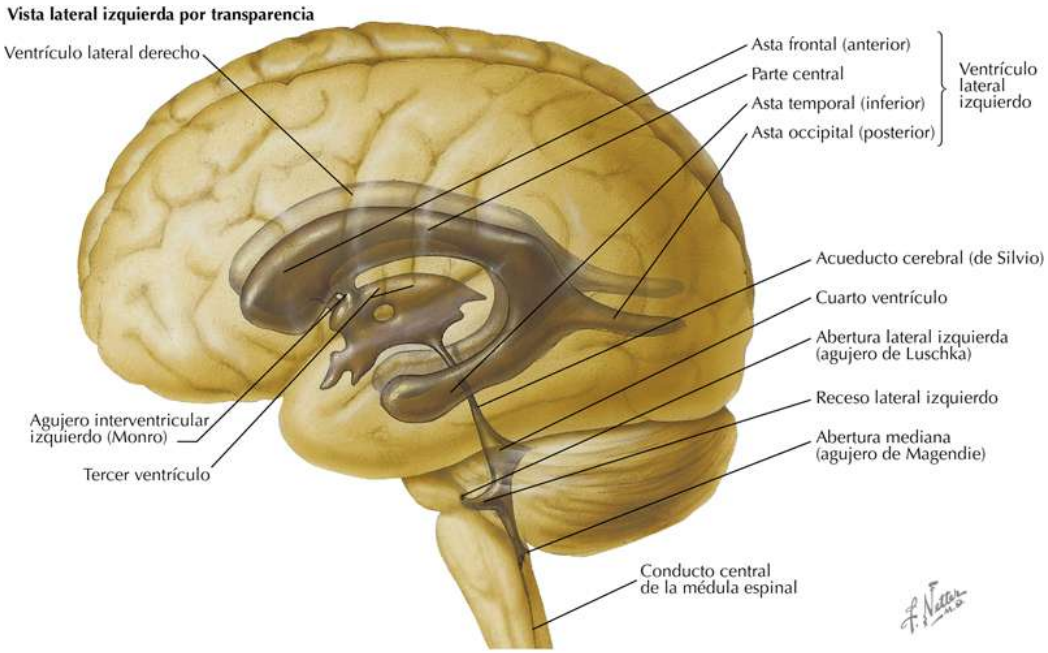


FIGURA 4.2 Ventrículos cerebrales y composición del líquido cefalorraquídeo

La circulación del líquido cefalorraquídeo 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 líquido cefalorraquídeo, que se segrega desde el plexo coroideo, difiere de la del plasma (v. tabla 4.1).

booksmedicos.org

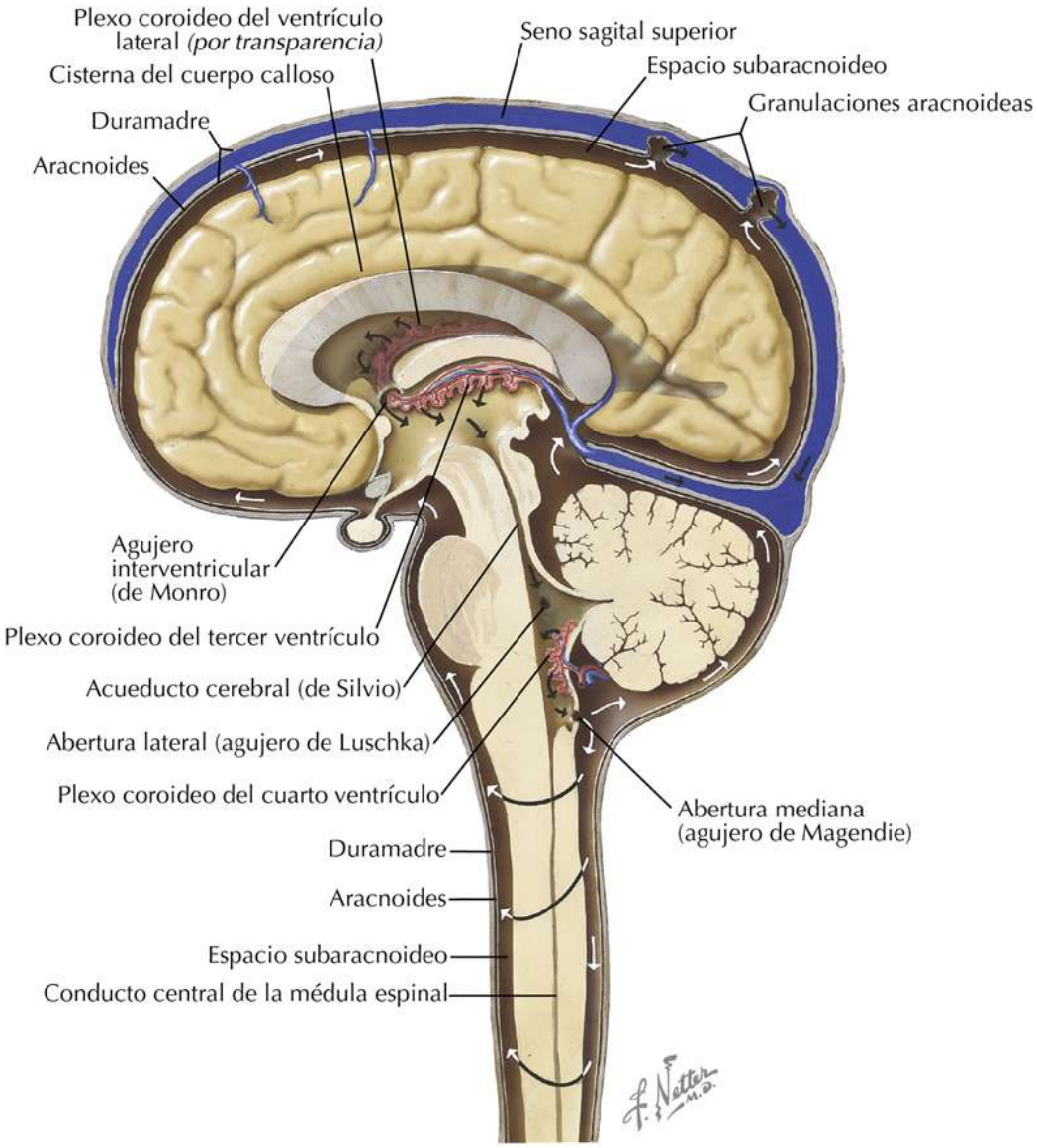


FIGURA 4.3 Circulación de líquido cefalorraquídeo
El líquido cefalorraquídeo, producido por el plexo coroideo, circula a través de los dos ventrículos laterales y el tercer y cuarto ventrículos, sale de este último a través de las aberturas lateral y medial, y entra en el espacio subaracnoideo. Gran parte del líquido se reabsorbe a través de las granulaciones subaracnoideas, el sistema venoso y los capilares del sistema nervioso central y la piamadre.

Telencéfalo

booksmedicos.org

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 anatómica 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).

booksmedicos.org

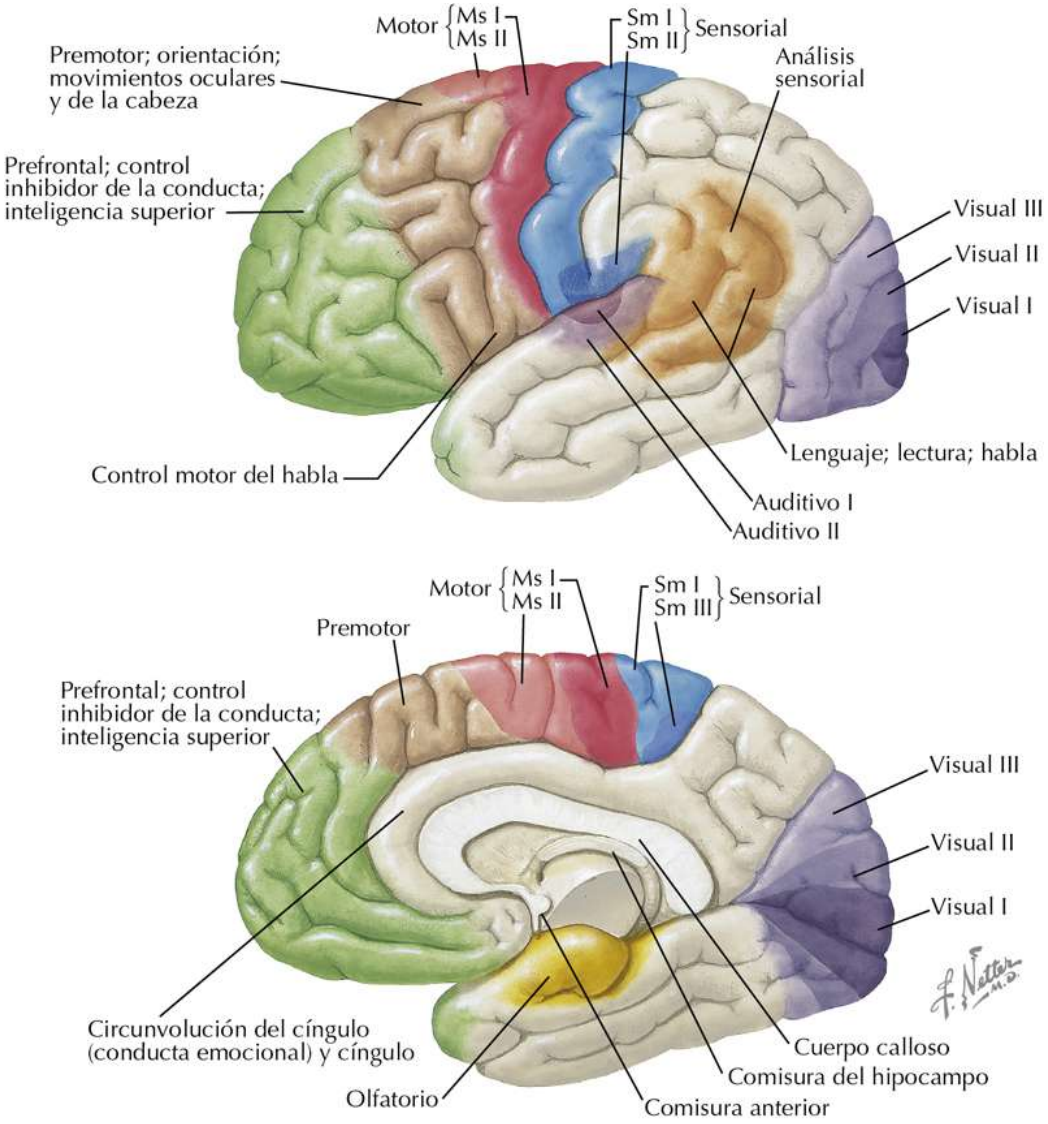


FIGURA 4.4 Corteza cerebral: vías de asociación y localización de la función

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 sensitiva 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. *Ms I,* motor primario; *Ms II,* motor secundario; *Sm I,* sensitivo primario; *Sm II,* sensitivo secundario; *Sm III,* sensitivo terciario.

booksmedicos.org

La corteza cerebral está formada por cinco áreas principales, según las características anatómicas macroscópicas: 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 sensitiva, integran la función motora y realizan otras funciones de nivel superior, como el aprendizaje y el razonamiento (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.

booksmedicos.org

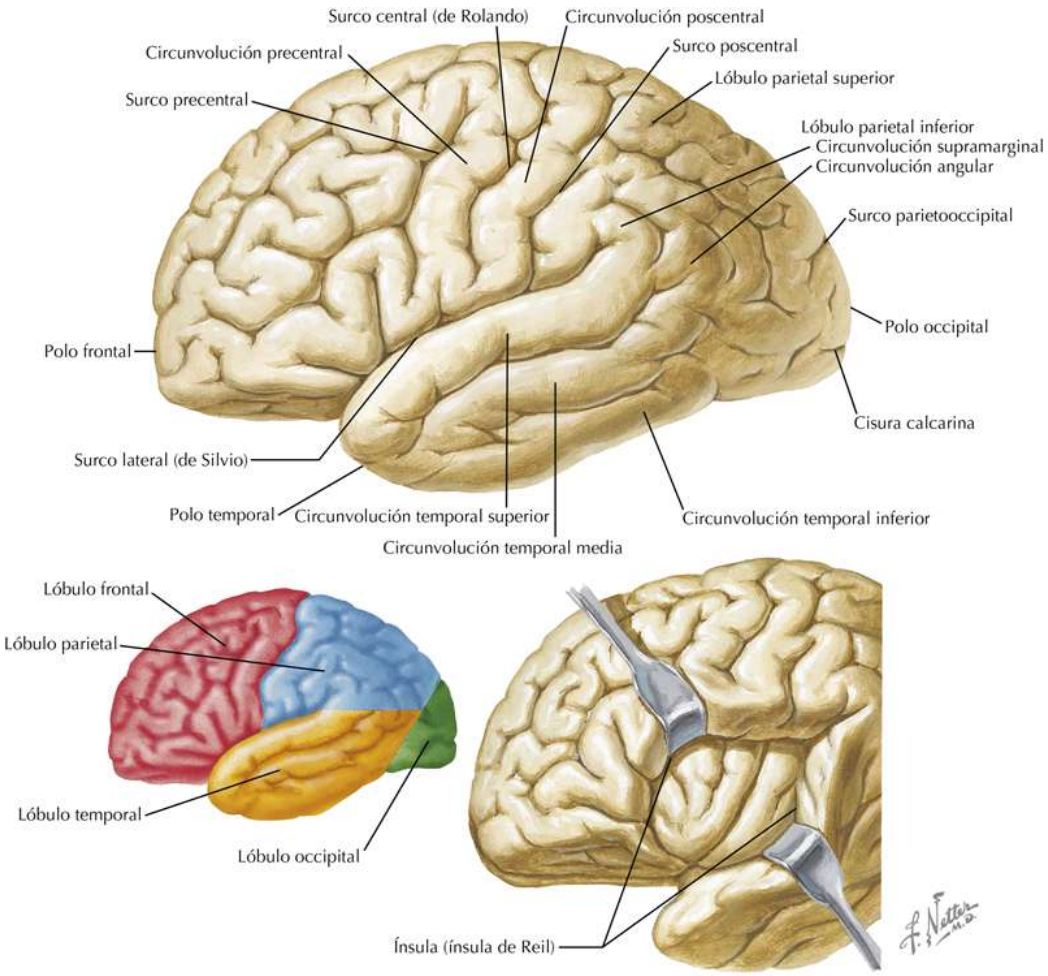


FIGURA 4.5 Organización del cerebro: anatomía externa de la corteza cerebral

Las capas exteriores del encéfalo (telencéfalo) están formadas por la sustancia gris, que contiene neuronas con fibras amielínicas. La corteza cerebral solo mide entre 2 y 4 mm de grosor, pero en los primates presenta numerosas circunvoluciones, de forma que la mayor parte 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 sensitivo, y en la integración.

booksmedicos.org



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 solo 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 sensitiva, el inicio de la función motora, las habilidades del lenguaje y el pensamiento consciente.

Los ganglios basales consisten en dos grupos de núcleos situados en la zona profunda de los hemisferios cerebrales; 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, y la amígdala participa en la emoción. El hipocampo también afecta al funcionamiento del sistema nervioso simpático mediante sus conexiones con el hipotálamo.

booksmedicos.org

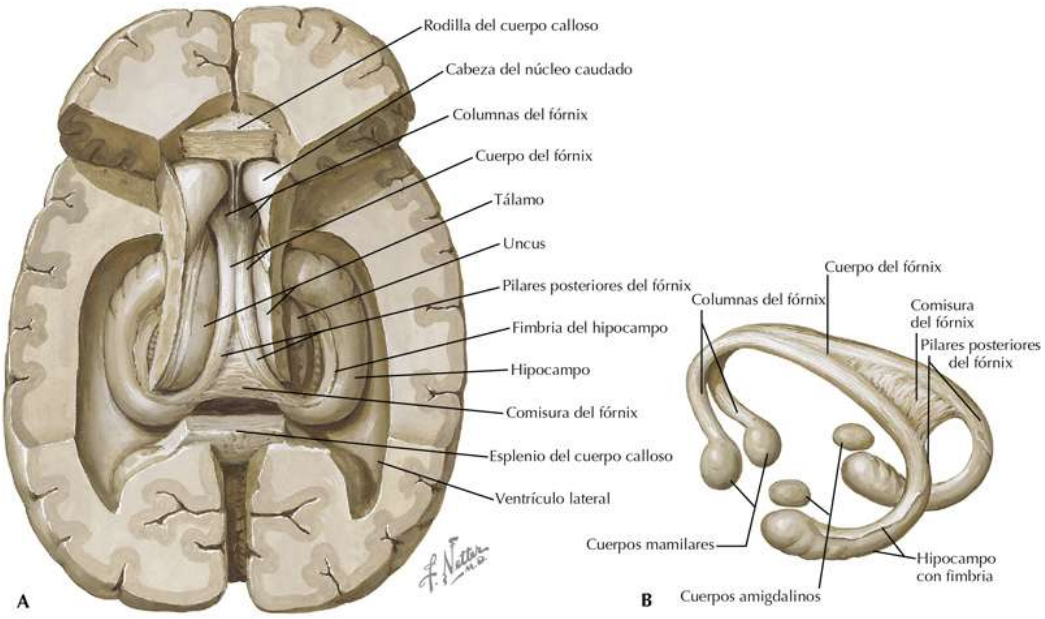


FIGURA 4.6 Sistema límbico
El sistema límbico está formado por el hipotálamo y varias estructuras que forman un borde o anillo (limbo) que rodea el diencéfalo. Comprende el cíngulo, el parahipocampo y la circunvolución subcallosa, y la amígdala, el hipotálamo, los hipocampos y los cuerpos mamilares. **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.

Diencéfalo

El **diencéfalo,** 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 las aferencias sensitivas y las transmite 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).

booksmedicos.org

Tabla 4.2
Funciones principales del hipotálamo

Núcleos hipotalámicos	Funciones principales
Preópticos y mediales	Secreción de hormona liberadora de gonadotropina
Anteriores	Termorregulación
Posteriores	Termorregulación
Ventromediales	Centro de la saciedad: inhibe la conducta alimentaria
Dorsomediales	Alimentación
Supraquiasmáticos	Ritmo circadiano
Supraópticos	Secreción de ADH y oxitocina (sensación de sed)
Paraventriculares	Secreción de ADH y oxitocina; secreción de hormona liberadora de corticotropina y de hormona liberadora de tirotropina
Arqueados	Secreción de hormona liberadora de hormona del crecimiento

ADH, hormona antidiurética.

Cerebelo

El **cerebelo** se encuentra entre la corteza cerebral y la médula espinal y muy próximo al tronco del encéfalo (v. fig. 4.1). Integra la información sensitiva y motora, así como la información del oído interno, y su función es muy importante en la **propiocepción** (es decir, 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

booksmedicos.org

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, así como los reflejos de deglución, del vómito y tusígeno. La protuberancia, situada por encima (superior) del bulbo raquídeo, también participa en la regulación de la respiración y transmite la información sensitiva desde el encéfalo al cerebelo. El **mesencéfalo** es la porción más rostral 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 con los ganglios basales, participa en la regulación de la actividad motora. Los **pares craneales III-XII** se originan en el tronco del encéfalo.

Médula espinal

La médula espinal se origina en el bulbo raquídeo, 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, interna.
- La aracnoides, intermedia.
- La duramadre, externa.

booksmedicos.org

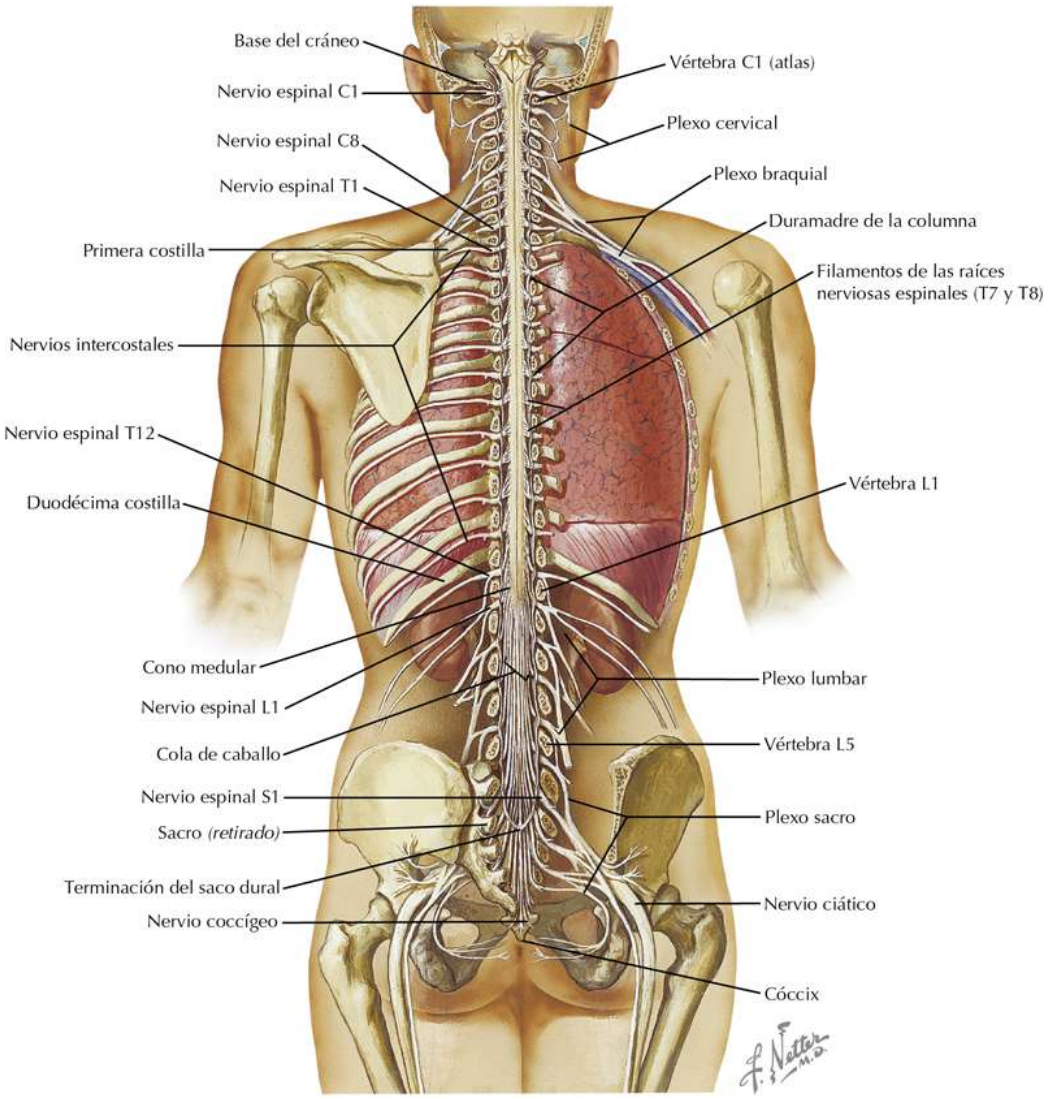


FIGURA 4.7 Médula espinal y ramas ventrales in situ
Los 31 pares de nervios raquídeos que se originan en la médula espinal se organizan en los plexos cervical, braquial y lumbosacro. Las fibras de los plexos se distribuyen, respectivamente, hacia el cuello, las extremidades superiores, la pelvis y las extremidades inferiores. Las fibras eferentes inervan el músculo esquelético, mientras que las fibras aferentes transportan la información sensitiva desde la piel, el músculo y las articulaciones al sistema nervioso central.

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

booksmedicos.org

- 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.

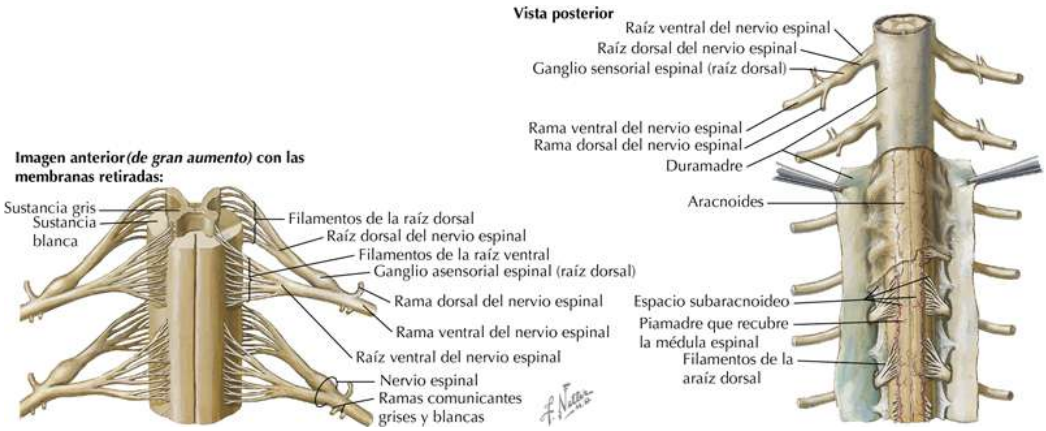


FIGURA 4.8 Membranas y raíces nerviosas raquídeas
Las fibras motoras y las fibras sensitivas salen de la médula espinal en los 31 pares de nervios raquídeos. La duramadre exterior, la aracnoides y la piamadre interna son las tres coberturas de la médula espinal, con el líquido cefalorraquídeo circulando por el espacio subaracnoideo.

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 sensitivas, que transportan los impulsos desde los receptores sensitivos periféricos hacia el SNC.

El sistema nervioso periférico se subdivide en sus componentes somático y autónomo. En la parte somática del sistema nervioso

booksmedicos.org

periférico, las fibras motoras de los nervios raquídeos inervan los músculos esqueléticos; la información sensitiva de los receptores en los músculos esqueléticos, las articulaciones y la piel se transmiten a través de las fibras sensitivas hasta el SNC (fig. 4.9). El componente autónomo del sistema nervioso periférico está formado por fibras motoras y sensitivas implicadas en el control involuntario de los mecanismos homeostásicos 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.

booksmedicos.org

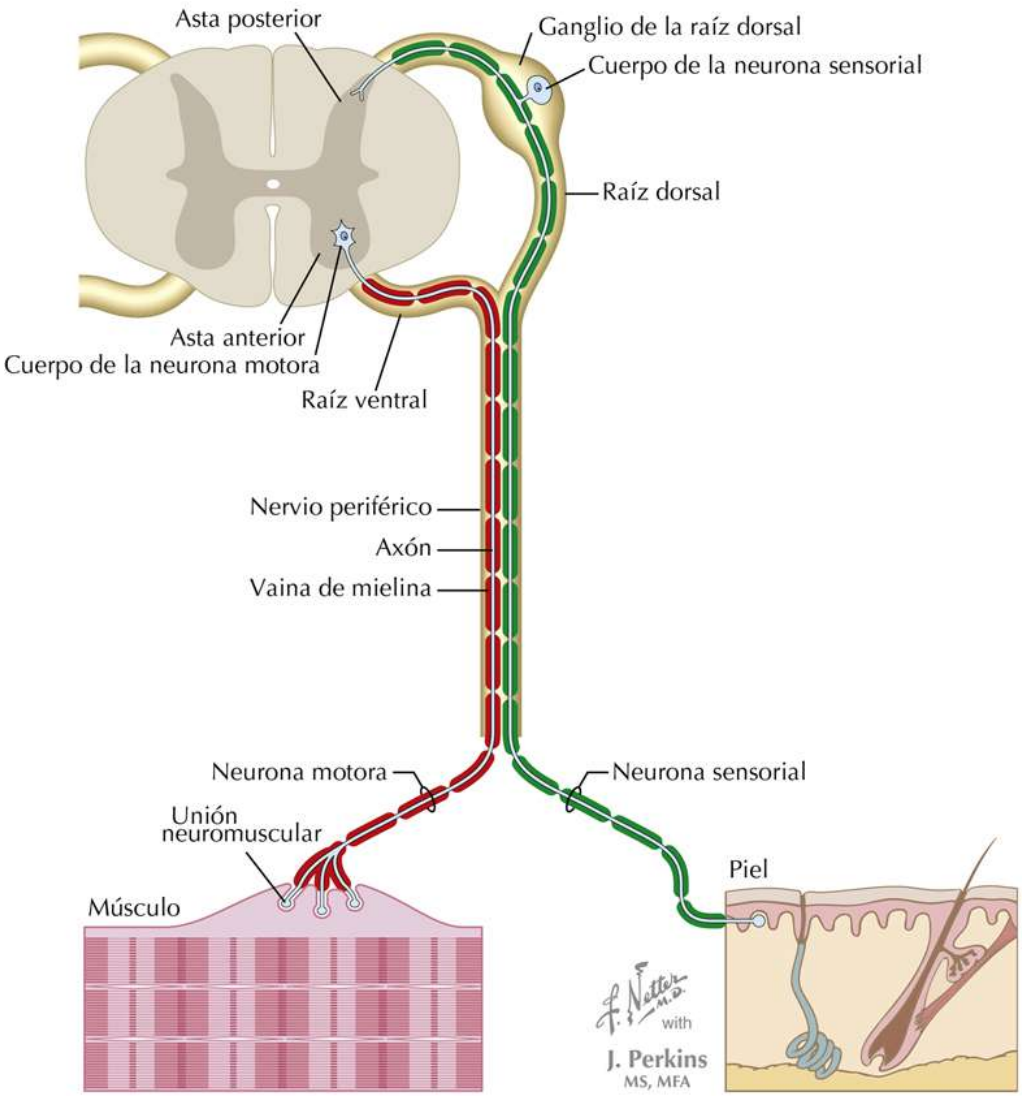


FIGURA 4.9 Componente somático del sistema nervioso periférico

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

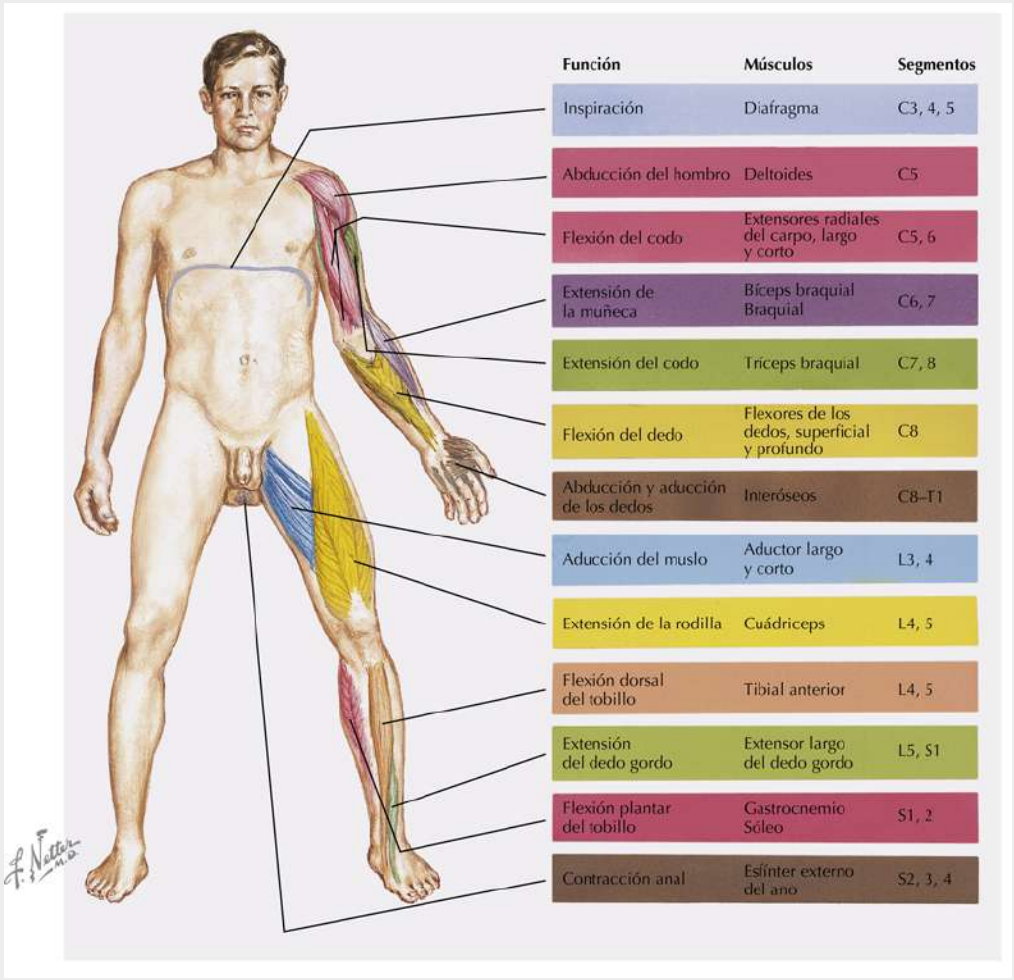
Aplicación clínica 4.1 Lesión de la médula espinal

booksmedicos.org

La lesión de la médula espinal da lugar a déficits funcionales motores y sensitivos 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 sensitiva 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 sensitivos 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.

booksmedicos.org



Función	Músculos	Segmentos
Inspiración	Diafragma	C3, 4, 5
Abducción del hombro	Deltoides	C5
Flexión del codo	Extensores radiales del carpo, largo y corto	C5, 6
Extensión de la muñeca	Bíceps braquial Braquial	C6, 7
Extensión del codo	Tríceps braquial	C7, 8
Flexión del dedo	Flexores de los dedos, superficial y profundo	C8
Abducción y aducción de los dedos	Interóseos	C8–T1
Aducción del muslo	Aductor largo y corto	L3, 4
Extensión de la rodilla	Cuádriceps	L4, 5
Flexión dorsal del tobillo	Tibial anterior	L4, 5
Extensión del dedo gordo	Extensor largo del dedo gordo	L5, S1
Flexión plantar del tobillo	Gastrocnemio Sóleo	S1, 2
Contracción anal	Esfínter externo del ano	S2, 3, 4

Deterioro motor en relación con el nivel de la lesión espinal

booksmedicos.org

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 y, finalmente, percibir y 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 apertura 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, 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

booksmedicos.org

receptores también se localizan en los órganos viscerales, los músculos y las articulaciones.



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.

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 con pequeños campos receptivos, lo que permite la diferenciación y discriminación 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 de la presión y la vibración, en oposición a una presión continua o a cambios 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.

booksmedicos.org

- 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 sensitivos 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 sensitivos 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 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 con más detalles en el capítulo 6.

booksmedicos.org

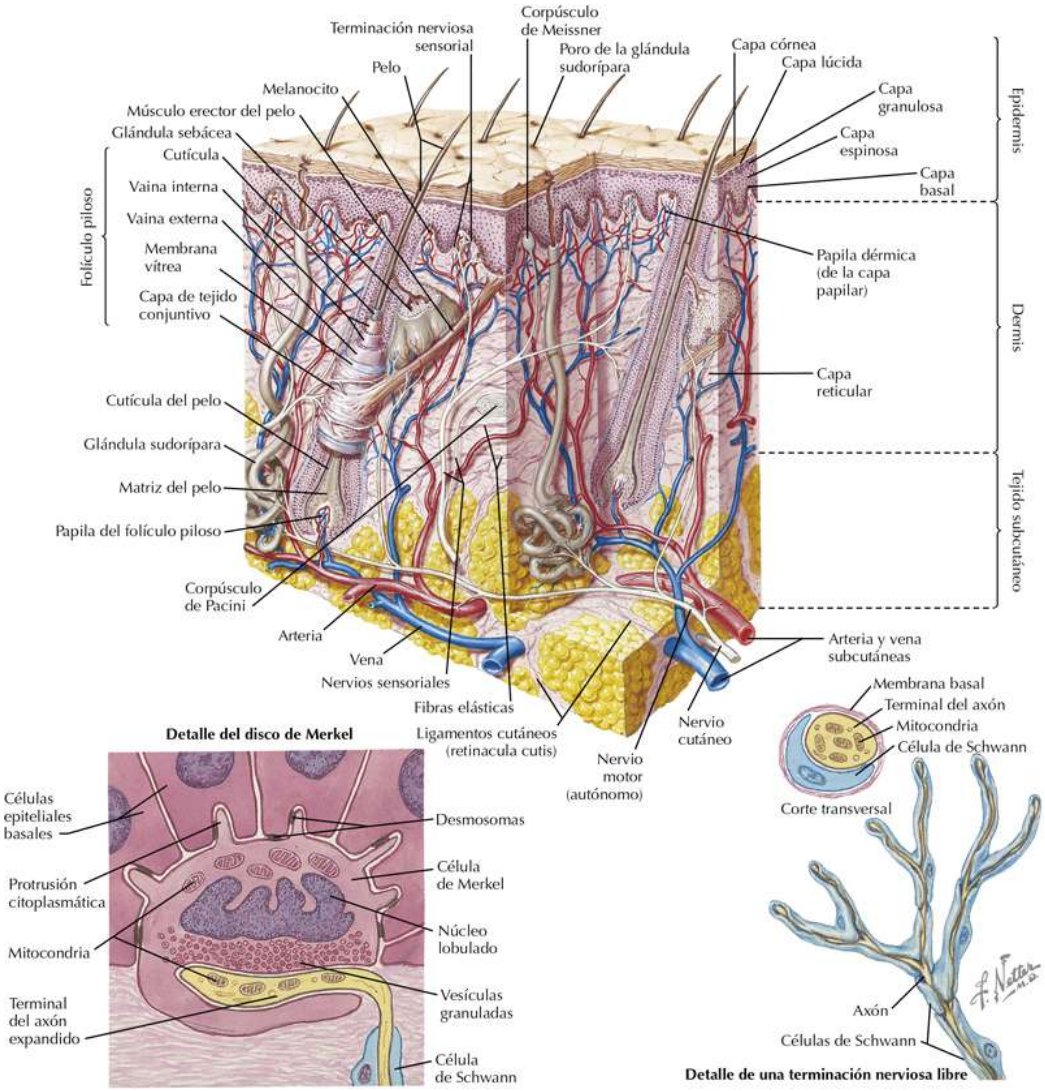


FIGURA 5.1 Piel y receptores cutáneos
Los mecanorreceptores, los termorreceptores y los nociceptores transforman los efectos del tacto, la temperatura y los estímulos dolorosos en señales nerviosas. En la piel, los mecanorreceptores conocidos como *corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini* y *discos de Merkel* responden a varios tipos de estímulos mecánicos. La temperatura y los estímulos dolorosos se detectan en las terminaciones nerviosas libres.

booksmedicos.org

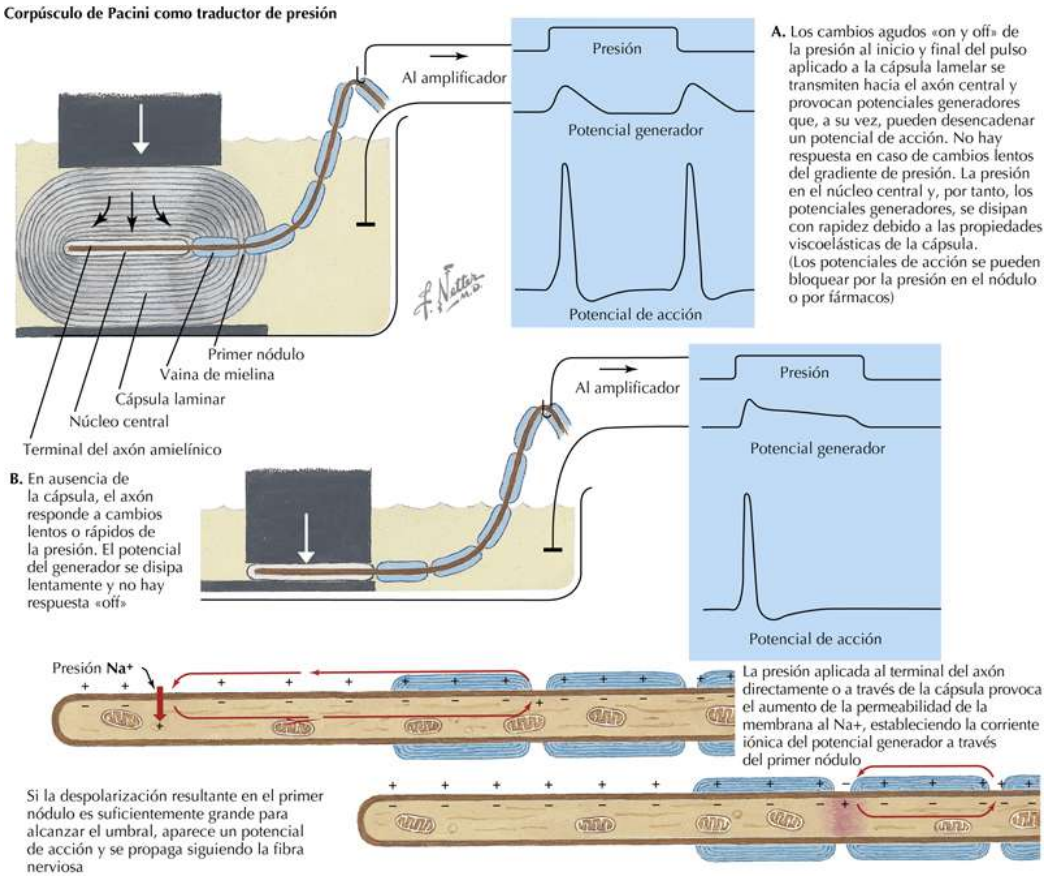


FIGURA 5.2 Corpúsculo de Pacini
La presión y la vibración se transforman en cambios de potencial eléctrico a través de los corpúsculos de Pacini, que son mecanorreceptores de adaptación rápida. La cápsula laminar que rodea el terminal del axón disipa los cambios de presión lentos y, por tanto, el axón responde solo 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).

Transducción de las señales somatosensoriales

Las señales somatosensoriales (es decir, 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

booksmedicos.org

raíz dorsal y desde allí se dirigen a través de los tractos espinotalámico y espinorreticular del sistema anterolateral, y alcanzan, 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 grácil y el fascículo cuneiforme hacia los núcleos ventrales posterolaterales 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.

booksmedicos.org

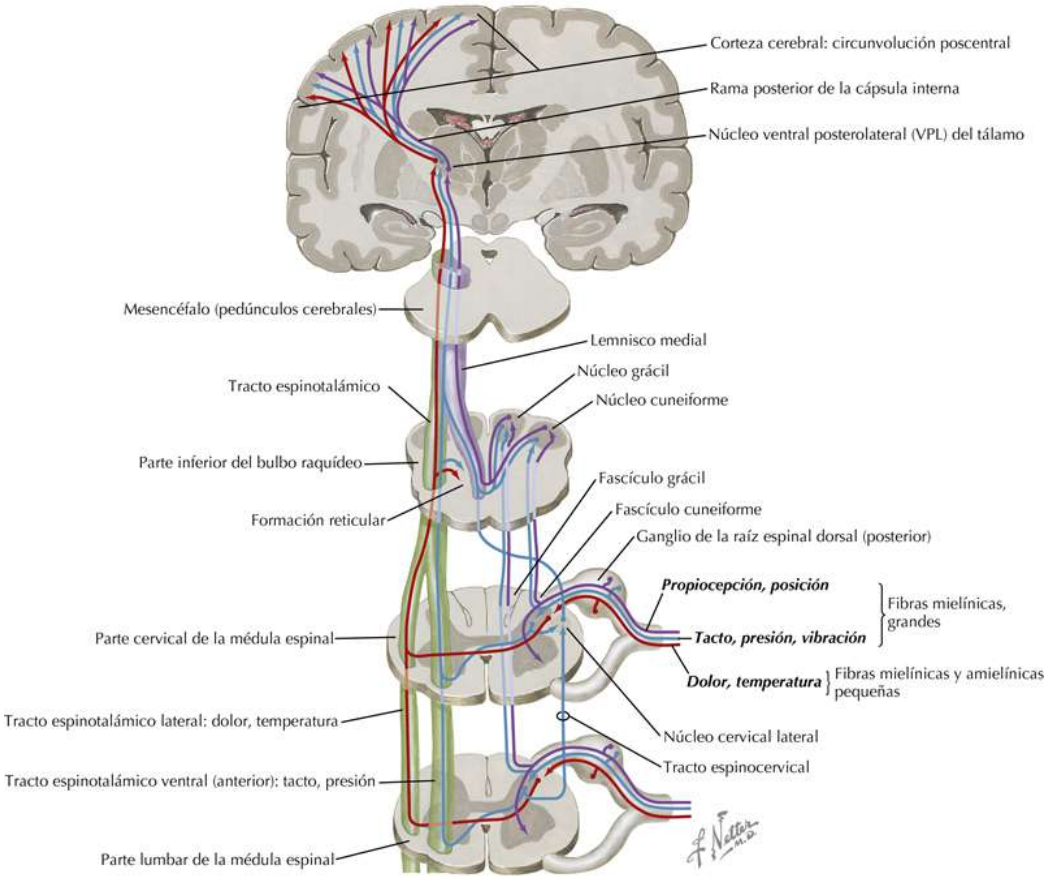


FIGURA 5.3 Sistema somestésico del cuerpo
La corteza somatosensorial primaria (circunvolución poscentral) recibe la información sobre la propiocepción, el tacto, la presión, la vibración, el dolor y la temperatura que se originan en los receptores por debajo de la cabeza, mediante los tractos que se 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 grácil y el fascículo cuneiforme, y además por el sistema cervical lateral.

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 neuronales de los núcleos mesencefálicos del nervio trigémino (nervio craneal V). Las proyecciones de este

booksmedicos.org

sistema se dirigen principalmente a los núcleos ventrales posterolaterales del tálamo contralateral, desde donde alcanzan la corteza somatosensorial principal (circunvolución poscentral; fig. 5.4).

booksmedicos.org

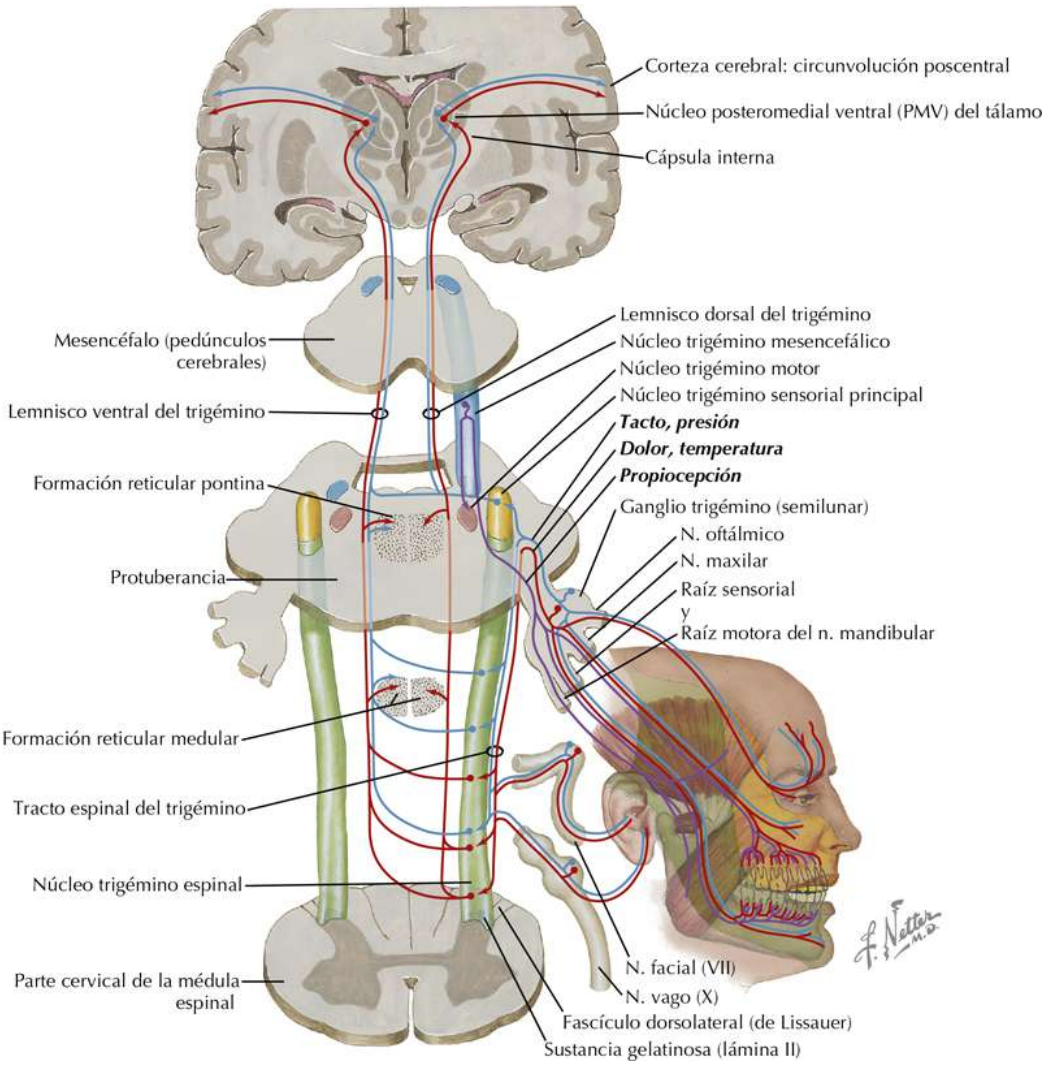


FIGURA 5.4 Sistema somestésico de la cabeza
La corteza somatosensorial primaria (circunvolución poscentral) recibe la información sobre la propiocepción, el tacto, la presión, el dolor y la temperatura que se origina en los receptores de la cabeza, utilizando los tractos representados en su camino hacia 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 (par craneal 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 par craneal V. *N./n.,* nervio.

booksmedicos.org

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 sistema nervioso central, 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 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 retina (fig. 5.6). Dentro de esa mácula, la **fóvea** es la región de mayor agudeza visual. Contiene solamente conos.

booksmedicos.org

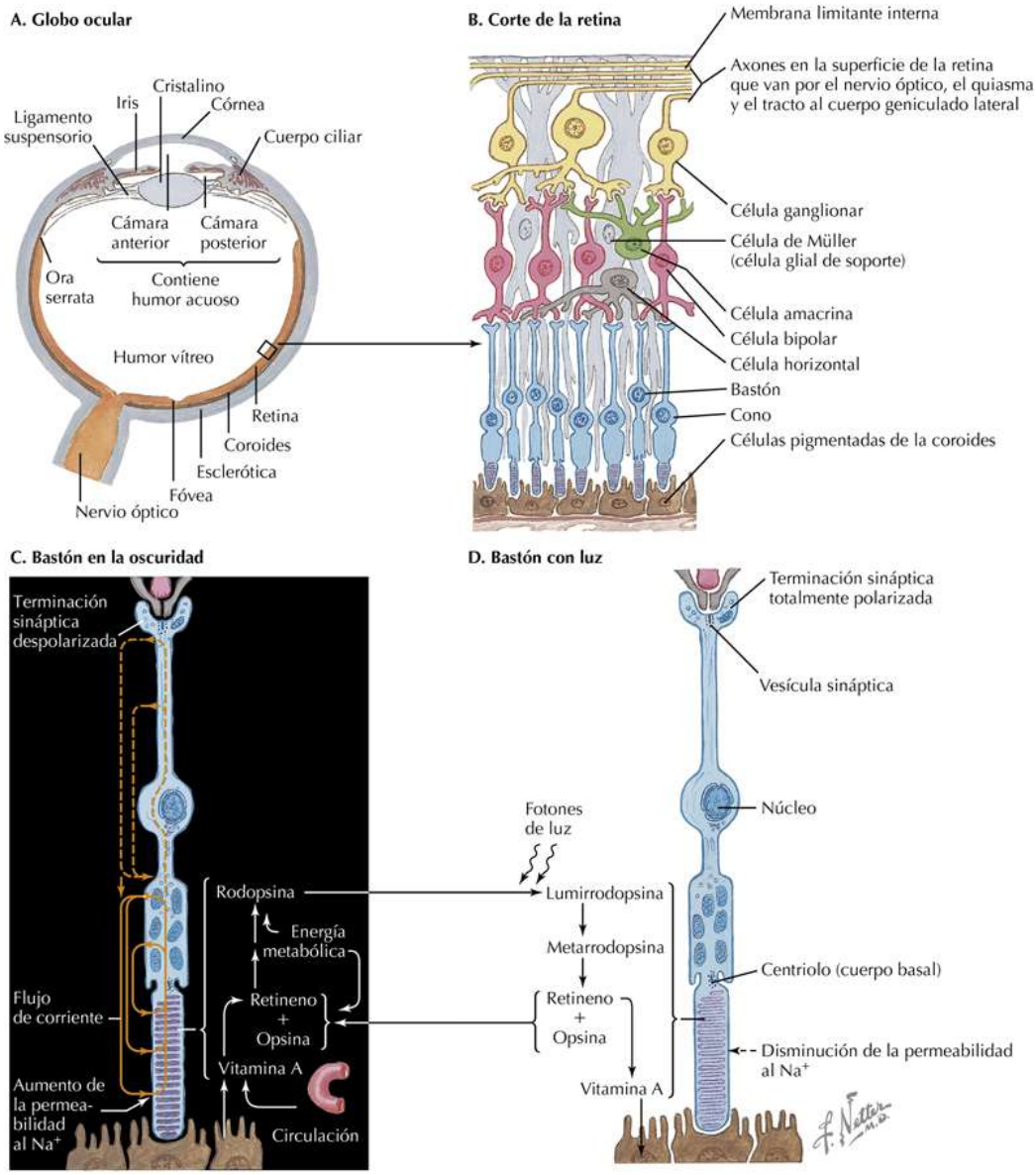


FIGURA 5.5 Receptores visuales

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).**

booksmedicos.org

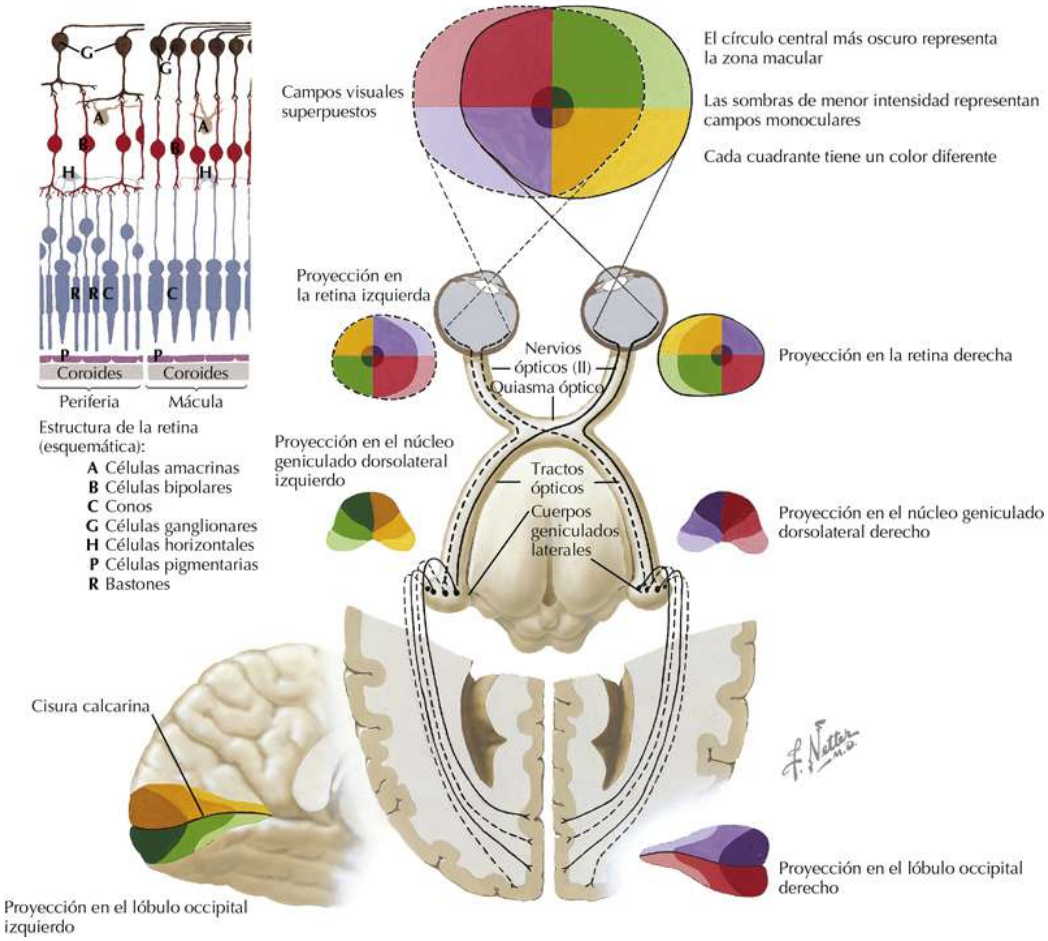


FIGURA 5.6 Vía visual retinogeniculoestriada
Los bastones y los conos detectan la luz en la retina; específicamente, los conos se encargan de la percepción del color y los bastones detectan la luz. En la zona macular central de la retina solo se encuentran conos. Esta es la región de la mayor agudeza *(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 ipsolateral. 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.

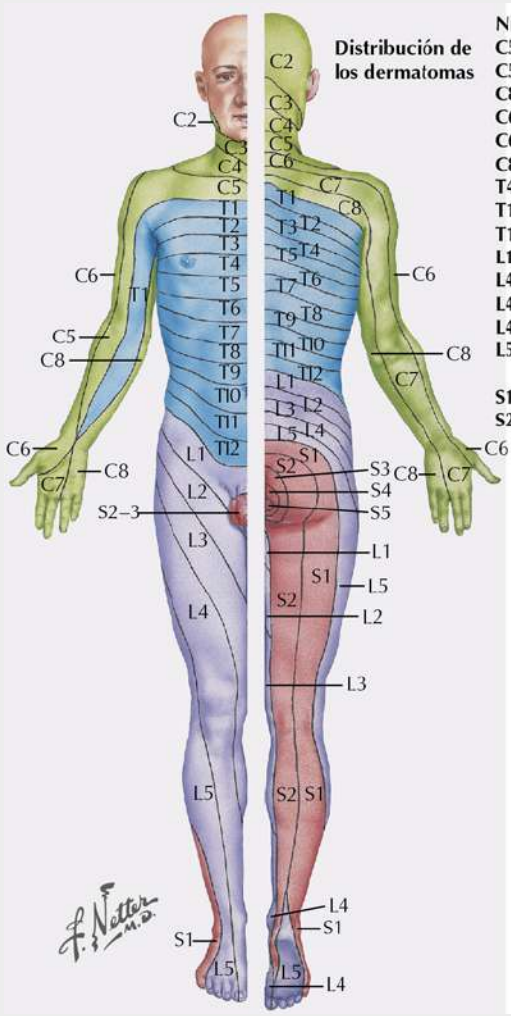
booksmedicos.org

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 ipsolateral (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.

Aplicación clínica 5.1 Dermatomas

Los dermatomas son zonas de la piel asociadas a un par específico de raíces nerviosas dorsales. En otras palabras, las señales sensitivas que se originan en la piel dentro de un dermatoma se transmiten principalmente hacia la médula espinal siguiendo un par específico de raíces nerviosas sensitivas aferentes, si bien con un importante solapamiento 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 raquídeos, dependiendo de la región de la piel en la que la sensibilidad ha quedado afectada. Por ejemplo, la sensibilidad de los pies se transmite hacia la médula espinal siguiendo las raíces nerviosas L4, L5 o S1, dependiendo de la zona del pie, con un cierto solapamiento 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).

booksmedicos.org



Niveles de los dermatomas principales

C5	Clavículas
C5, C6, C7	Partes laterales de las extremidades superiores
C8; T1	Lados mediales de las extremidades superiores
C6	Pulgar
C6, C7, C8	Mano
C8	Dedos anular y meñique
T4	Nivel de los pezones
T10	Nivel del ombligo
T12	Ingle o regiones inguinales
L1, L2, l3, L4	Superficies anterior e interior de las extremidades inferiores
L4, L5; S1	Pie
L4	Lado medial del dedo gordo
L5; S1, S2	Lados exterior y posterior de las extremidades inferiores
S1	Borde lateral del pie y el meñique
S2, S3, S4	Periné

Aplicación clínica 5.2 Cataratas

Una catarata es la opacificación del cristalino, que en la mayoría de los casos se asocia al envejecimiento y a la desnaturalización de sus proteínas. Su formación se ve acelerada por la diabetes, la hipertensión y el tabaquismo. Esta opacificación condiciona una pérdida visual que en ocasiones llega hasta la ceguera, ya que disminuye la cantidad de luz que alcanza la retina, afectando a la actividad de los fotorreceptores. Suelen tratarse quirúrgicamente mediante la extracción del cristalino opacificado sustituyéndolo por una lente artificial. Mediante este tratamiento, en el 90% de los casos se consigue una mejoría de la visión hasta 20/40 o más.

booksmedicos.org

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 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.

booksmedicos.org

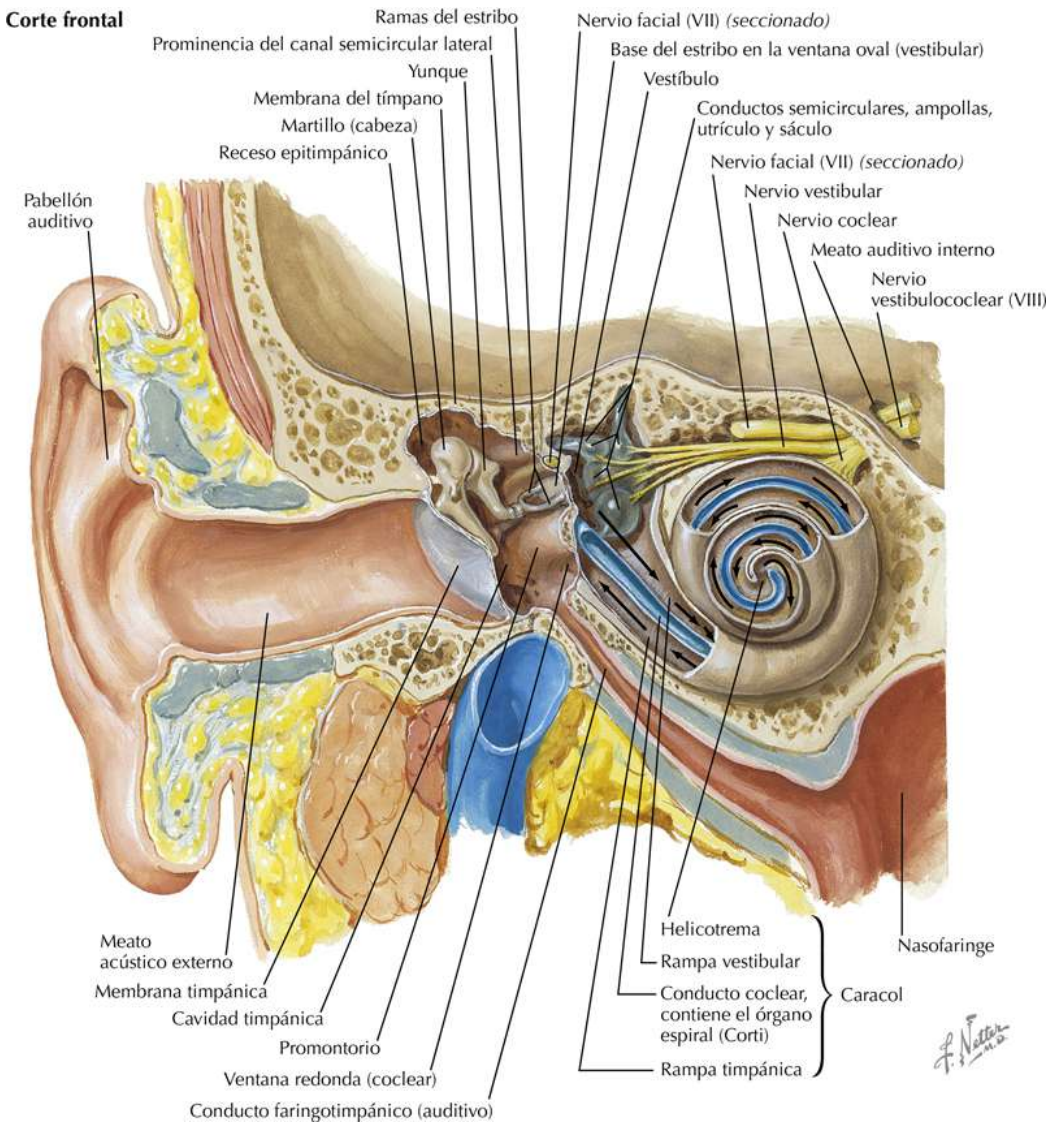


FIGURA 5.7 Vías periféricas para la recepción del sonido

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). Las *flechas* indican el recorrido de las ondas sonoras.

booksmedicos.org

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 **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 **perilinfa** de los otros dos conductos es similar a otros líquidos extracelulares.

booksmedicos.org

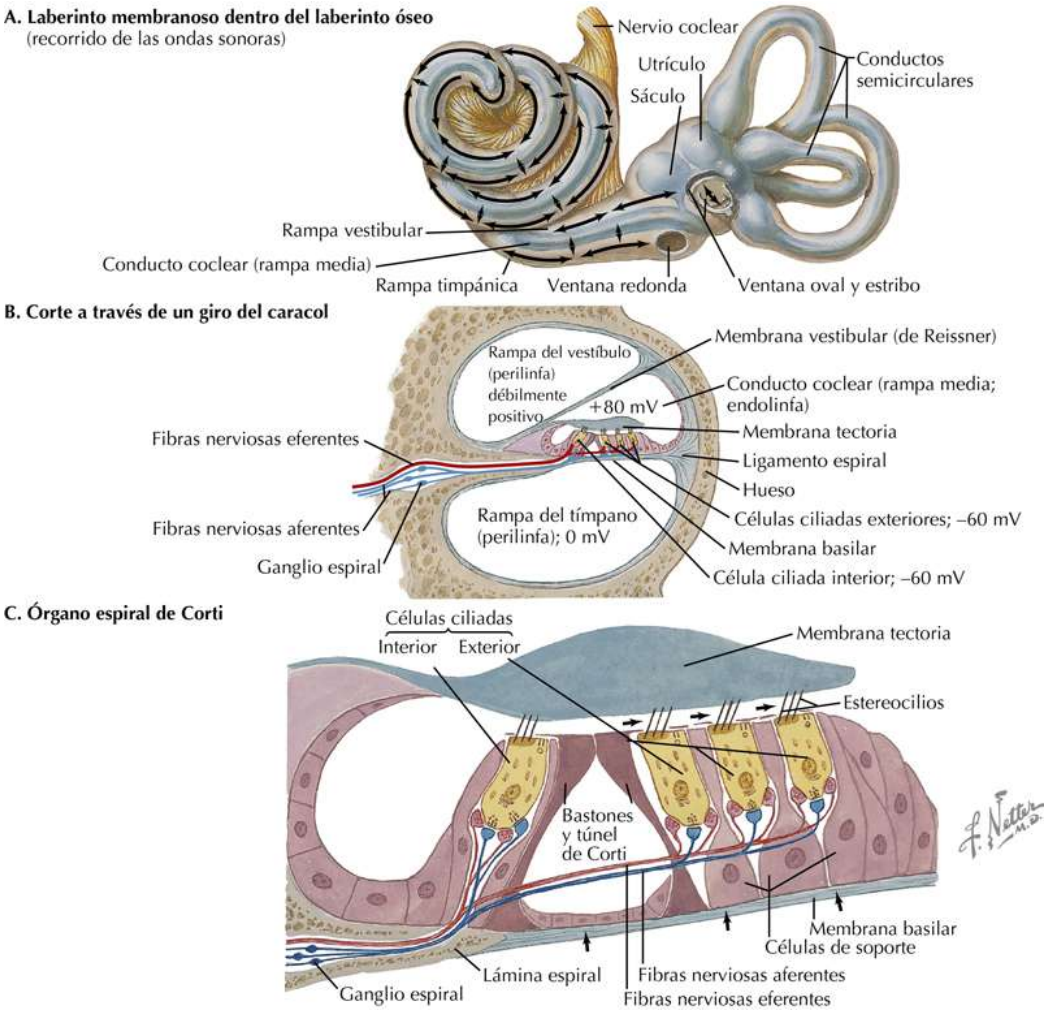


FIGURA 5.8 Receptores cocleares
Las ondas de sonido que llegan al oído interno viajan a través del laberinto membranoso del caracol **(A),** que consta de tres conductos **(B).** Cuando la vibración que provoca el sonido llega al caracol del oído interno, el desplazamiento periódico de la membrana basilar 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 transducción del sonido en señales nerviosas **(C).**

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

booksmedicos.org

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 hace que se doblen esos estereocilios. La endolinfa es un material especial por su potencial eléctrico (aproximadamente +80 mV en relación con la perilinfa), lo que provoca 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, y la despolarización de las células ciliadas aumenta la liberación del neurotransmisor y, al contrario, en caso de hiperpolarización se produce una disminución de dicha liberación. Cuando se alcanza el umbral en las fibras nerviosas aferentes (durante 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, y los sonidos de alta frecuencia causan 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 responden 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).

booksmedicos.org

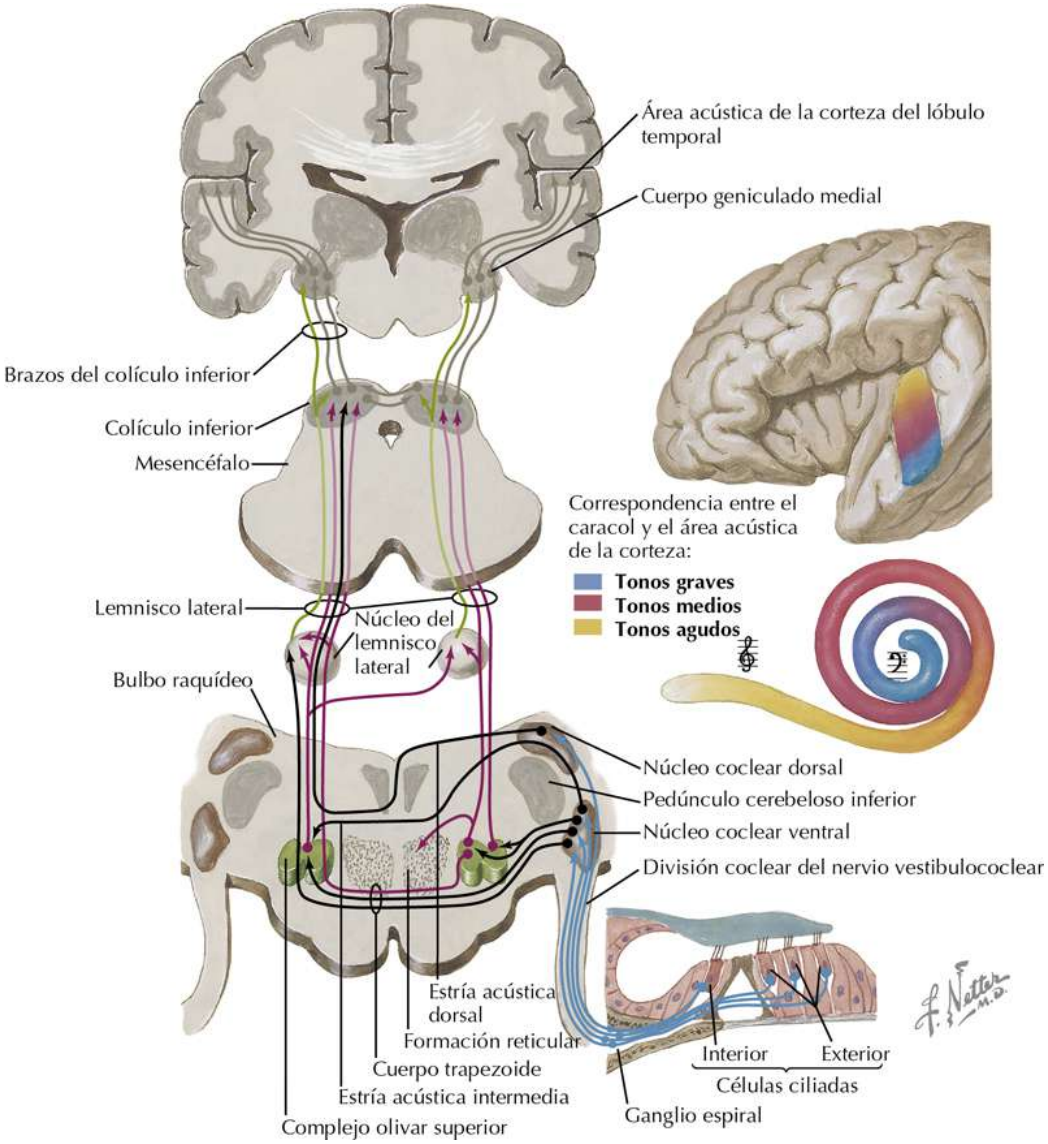


FIGURA 5.9 Vías auditivas
Las señales eléctricas generadas por las células ciliadas del órgano de Corti se dirigen hacia los núcleos cocleares dorsal y ventral del tronco del encéfalo, que se proyectan hacia el lemnisco lateral. Después de nuevos relevos, la vía llega a los cuerpos geniculados mediales del tálamo, que envía sus proyecciones hacia la corteza auditiva primaria.

Los impulsos discurren por el **nervio auditivo** hasta el tronco del encéfalo, donde las neuronas cuantifican varios parámetros del sonido (v. fig. 5.9). Por ejemplo, el **complejo olivar superior** detecta diferencias en el tiempo y la intensidad de las señales sonoras que se originan en ambos oídos, lo que nos permite detectar la localización

booksmedicos.org

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 parecida 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.

booksmedicos.org

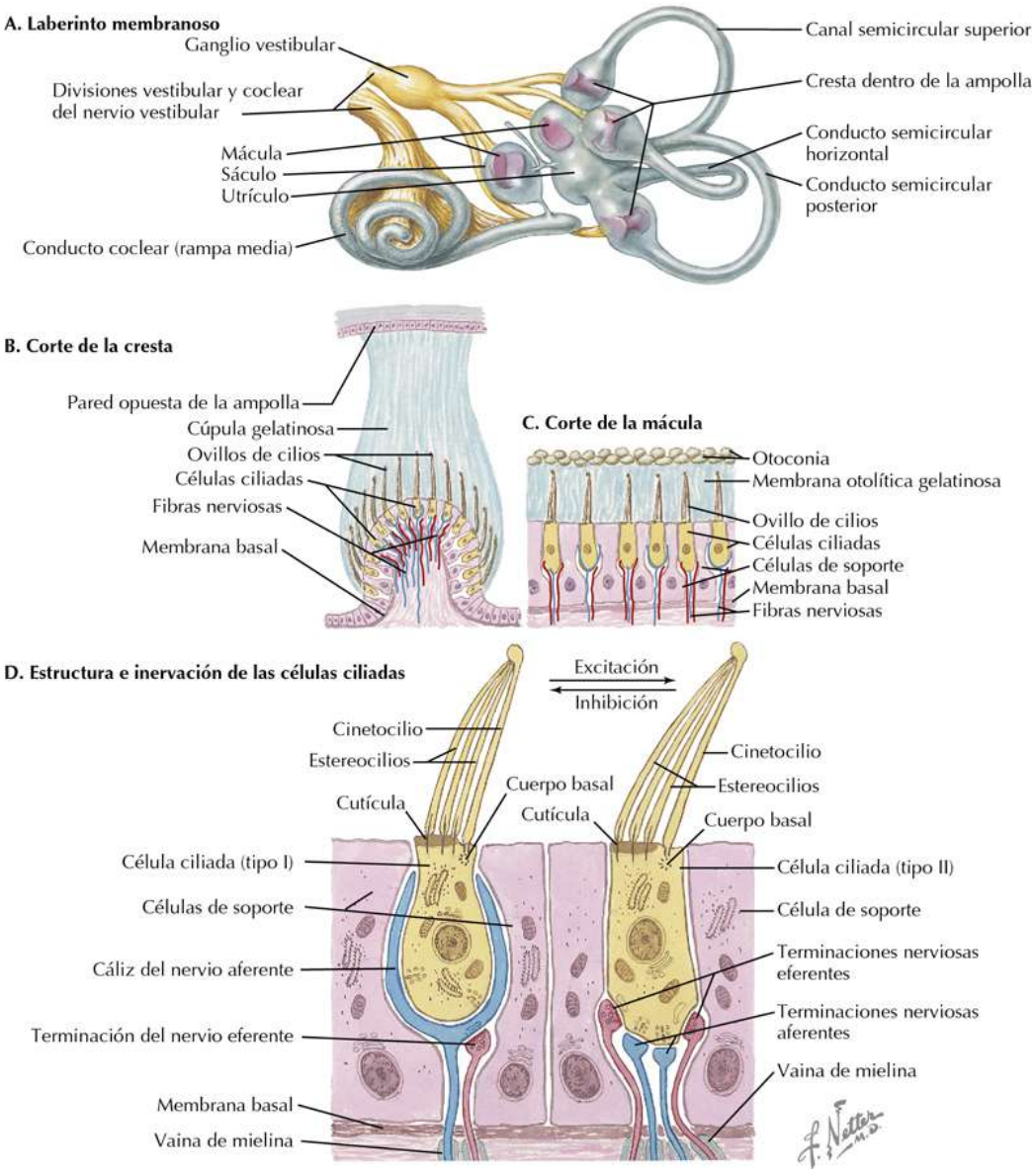


FIGURA 5.10 Receptores vestibulares
Los conductos semicirculares y los órganos otolíticos (el utrículo y el sáculo) constituyen el aparato vestibular del oído interno, que tiene una función esencial en la estabilidad y el equilibrio **(A).** Los órganos otolíticos detectan la aceleración lineal de la 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).**

booksmedicos.org

Los tejidos sensitivos 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 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 axones secundarios hacia la médula espinal, el cerebelo, la formación reticular, los músculos extraoculares y la corteza (a través del tálamo).

booksmedicos.org

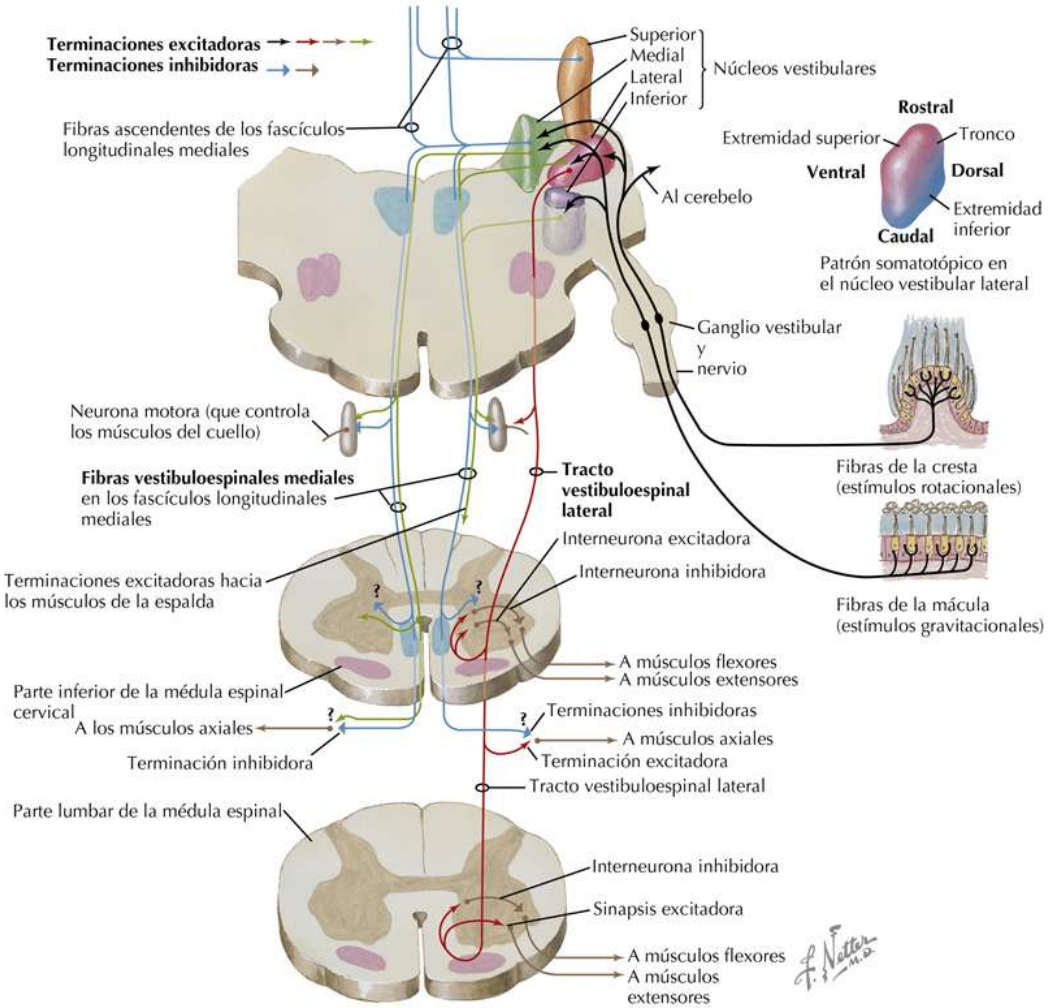


FIGURA 5.11 Tractos vestibuloespinales
Las señales sensoriales procedentes del aparato vestibular se dirigen hacia el núcleo vestibular pontino y después, a través de los axones secundarios, hacia la médula espinal, la vermis del cerebelo, la formación reticular del tronco del encéfalo, los músculos 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.



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

booksmedicos.org

en proteínas, como los que contienen carne. El descubrimiento reciente de un receptor específico para el gusto que se une al glutamato, el cual es abundante en los alimentos ricos en proteínas, ha llevado a reconocer el «receptor de sabor umami» junto con los receptores tradicionales dulce, amargo, salado y ácido en las papilas gustativas. La capacidad del glutamato monosódico de potenciar los sabores se puede atribuir a su capacidad de estimular el receptor umami. La base molecular de la recepción del gusto es un campo de intensa investigación en la actualidad y están definiéndose genes específicos que codifican diferentes proteínas receptoras gustativas, así como sus funciones.

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 sensitivos 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 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

booksmedicos.org

(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 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, y finalmente hasta la corteza sensorial (fig. 5.13).

booksmedicos.org

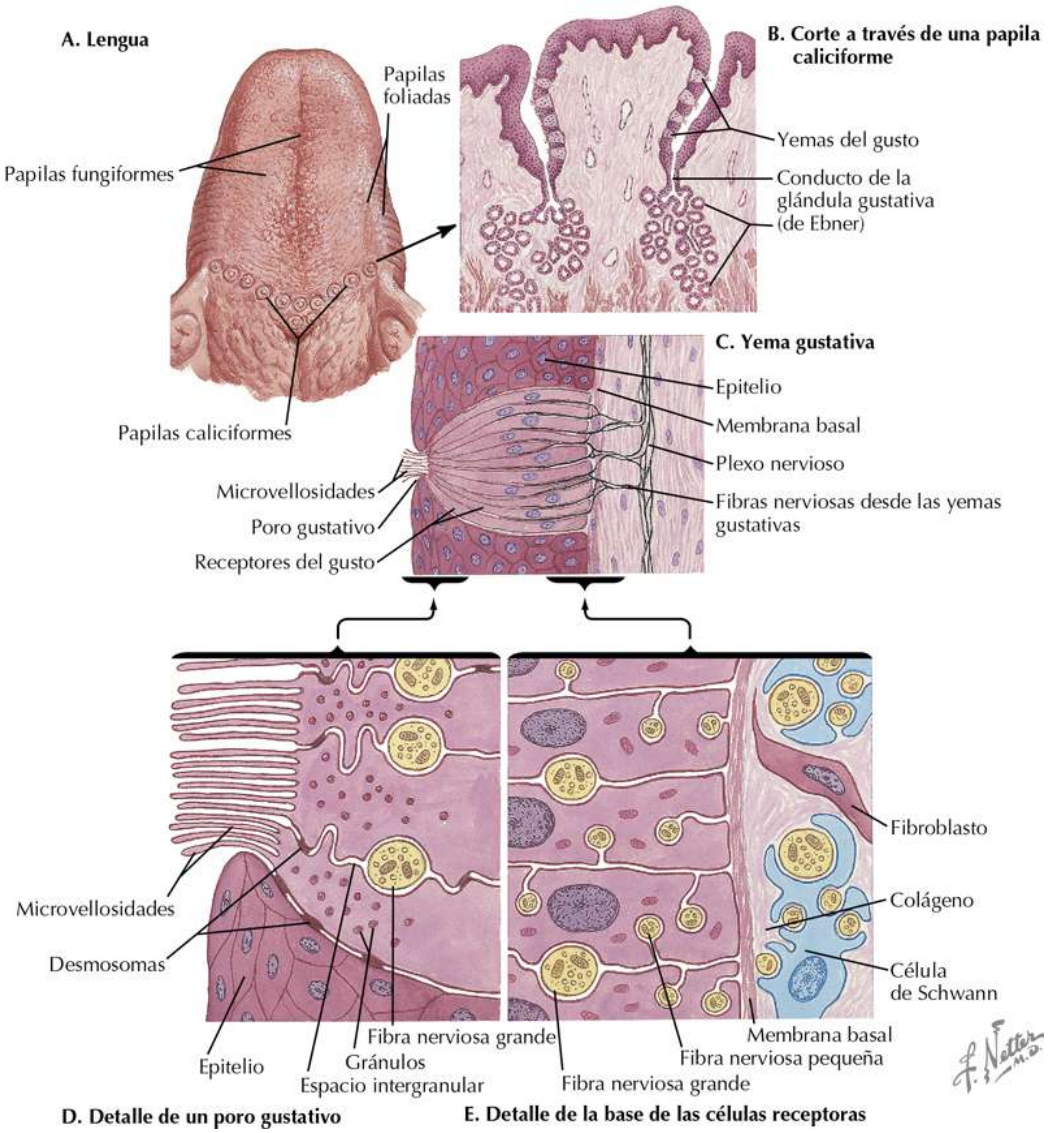


FIGURA 5.12 Receptores del gusto

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).

booksmedicos.org

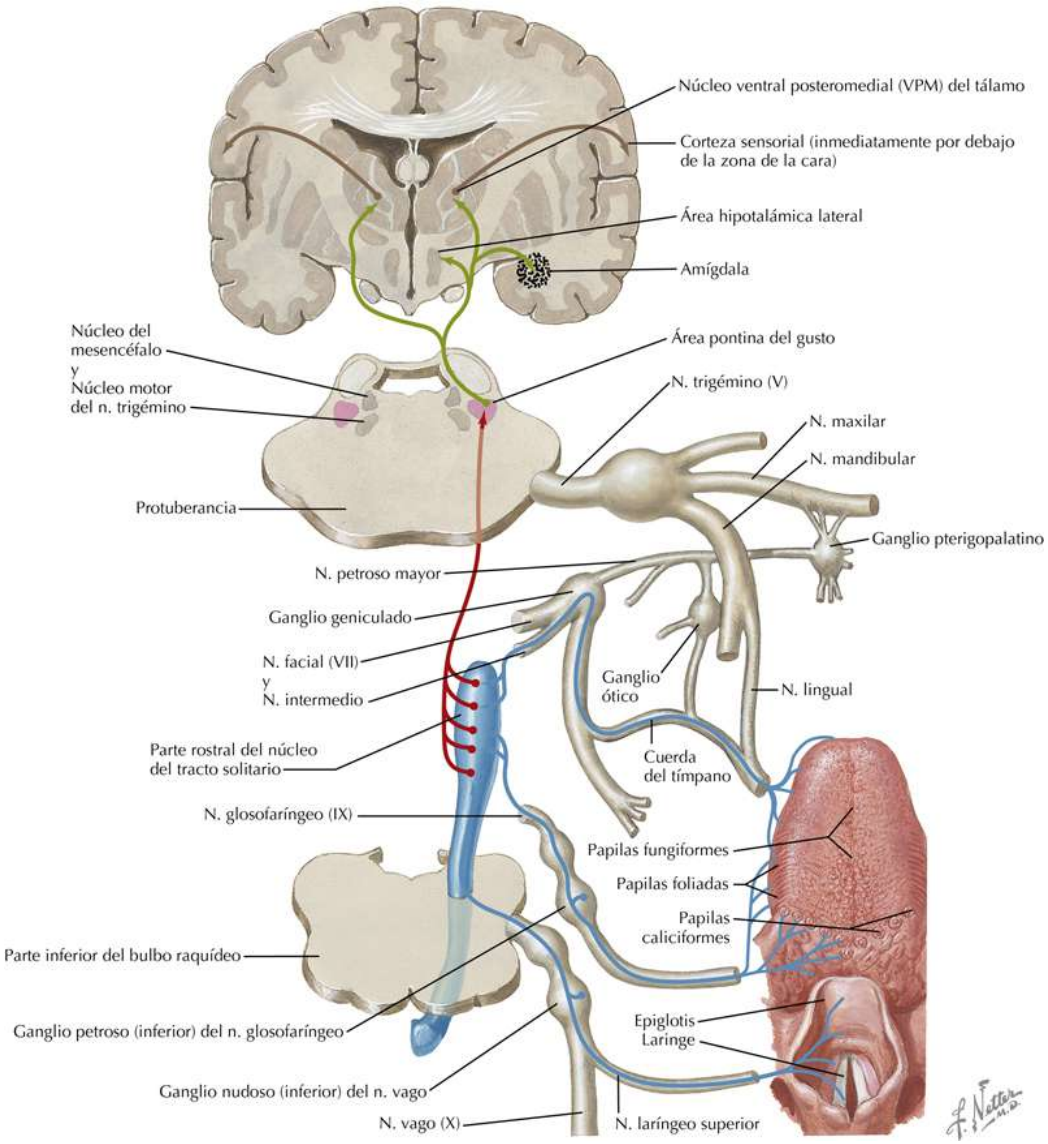


FIGURA 5.13 Vías del gusto
Las distintas regiones de la lengua están inervadas por los pares craneales VII, IX y X. Esas vías transmiten las señales aferentes hacia el tronco del encéfalo (específicamente, al núcleo del tracto solitario), desde donde se dirigen hacia otras regiones cerebrales, alcanzando finalmente la corteza sensorial. *N./n.,* nervio.

booksmedicos.org


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 era 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 antiguos no está aún bien definido.

Células olfatorias

El sentido del olfato tiene un importante cometido en la estimulación del 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 con 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 apertura 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.

booksmedicos.org

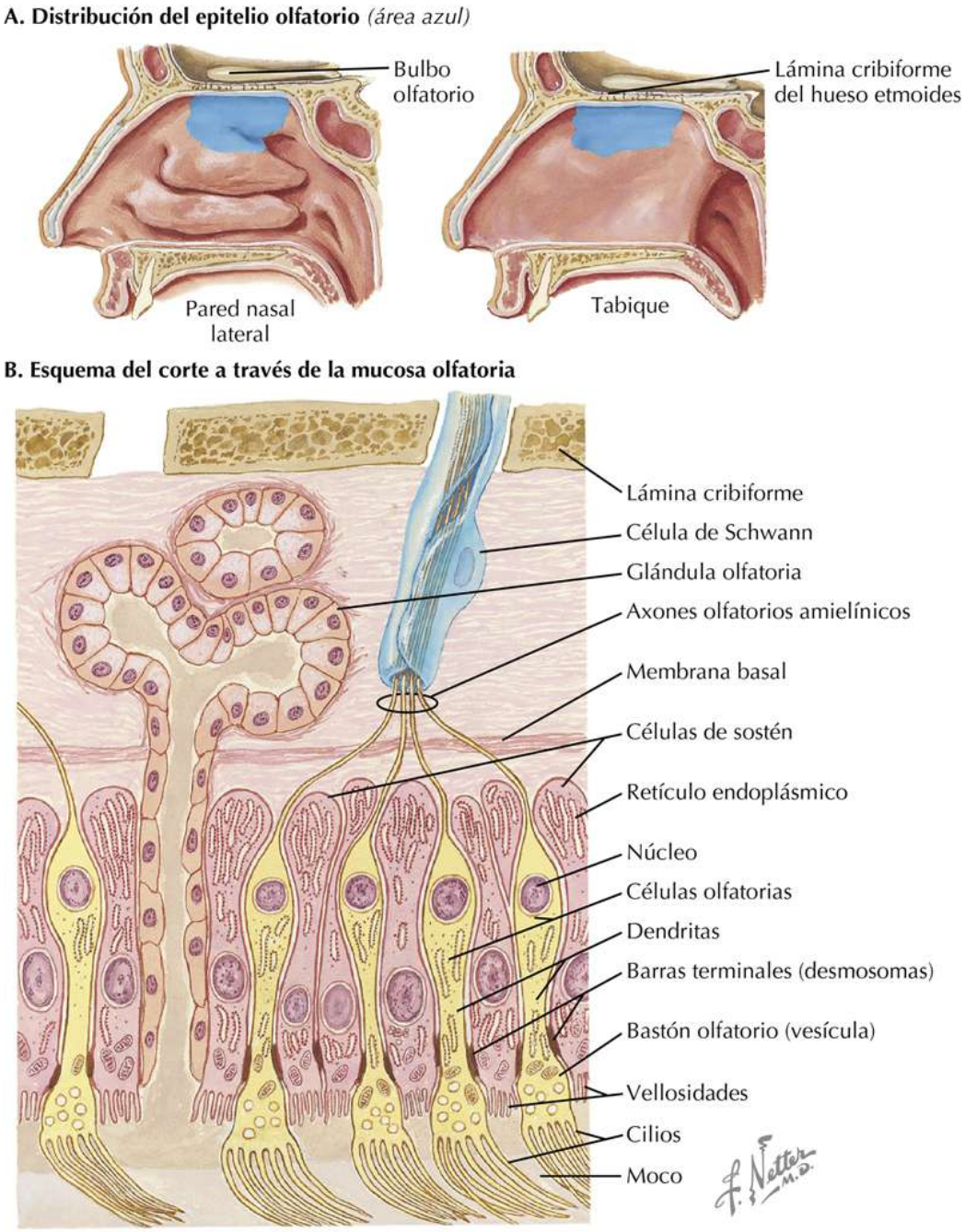


FIGURA 5.14 Receptores olfatorios
Los estímulos químicos en forma de partículas olorosas provocan la despolarización de las células olfatorias sensoriales del epitelio olfatorio, localizadas en la parte superior de la cavidad nasal **(A).** Una célula olfatoria, a través de los receptores unidos a proteína 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).**

booksmedicos.org

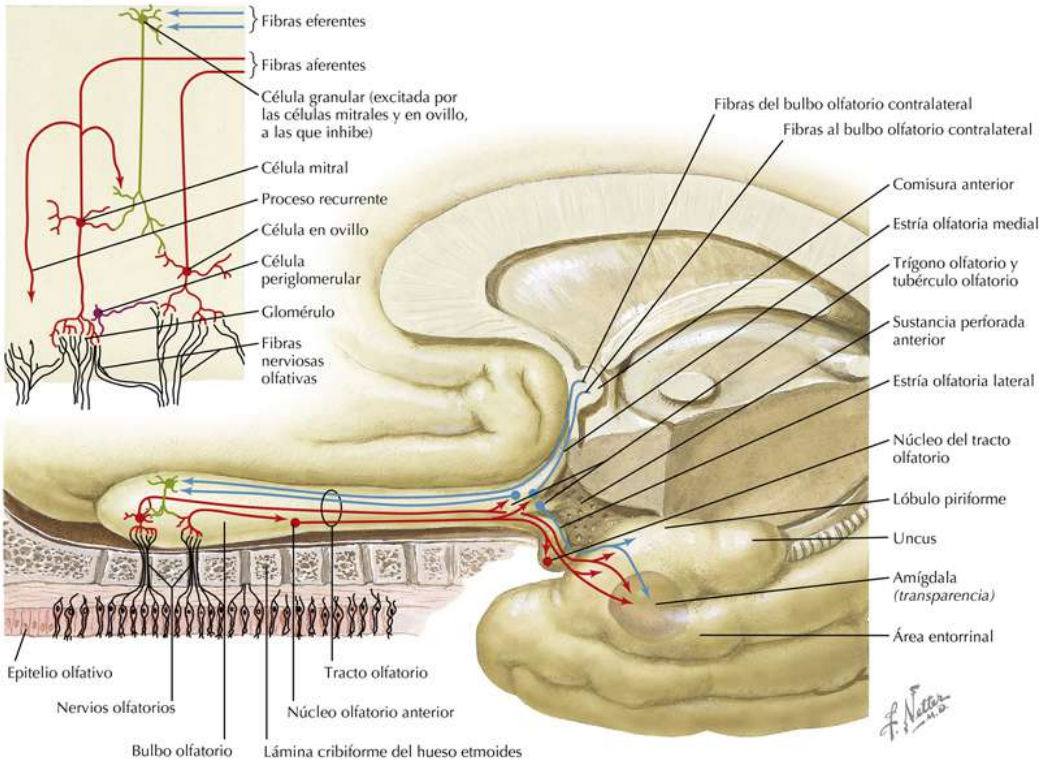


FIGURA 5.15 Vía olfatoria
Los axones de los nervios olfatorios bipolares hacen sinapsis con las dendritas de las células en ovillo y las células mitrales en los glomérulos del bulbo olfatorio (detalle, incluidas las interneuronas moduladoras, en el *diagrama del recuadro*). Los axones de las células 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 trígono olfatorio, proyectándose finalmente hacia la corteza olfatoria primaria, la corteza entorrinal lateral y la amígdala.



Muchos animales, aparte de detectar una amplia gama de olores y discriminar qué son, son capaces de detectar **feromonas** a través de su sistema olfatorio. Las feromonas son sustancias que representan señales entre los miembros de una determinada

booksmedicos.org

especie, que influyen en el comportamiento y la fisiología reproductora del receptor. Por ejemplo, se sabe que las feromonas pueden transportar información sobre el estado sexual y reproductivo entre los ciervos, desencadenando determinadas conductas. Aunque se ha demostrado que los olores del cuerpo humano desencadenan algunas respuestas sugestivas de actividad feromónica (p. ej., sincronización de ciclos sexuales entre mujeres que viven en contacto íntimo), todavía no se han logrado pruebas definitivas para demostrar la existencia de feromonas humanas.

booksmedicos.org

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

booksmedicos.org

propiocepción. Las fibras intrafusales se clasifican a su vez en **fibras de bolsa nuclear** y **fibras de cadena nuclear.** Hay dos tipos de nervios sensitivos (aferentes) que inervan las fibras intrafusales:

- Los nervios aferentes del **grupo Ia** inervan las fibras de bolsa nuclear y de cadena nuclear 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 aferentes del **grupo II** inervan principalmente las fibras de 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 aferentes del grupo Ib. El estiramiento o la contracción excesivos del músculo provocarán la activación de los órganos tendinosos de Golgi y de sus nervios aferentes, 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 con la función de los haces musculares y otros receptores.

booksmedicos.org

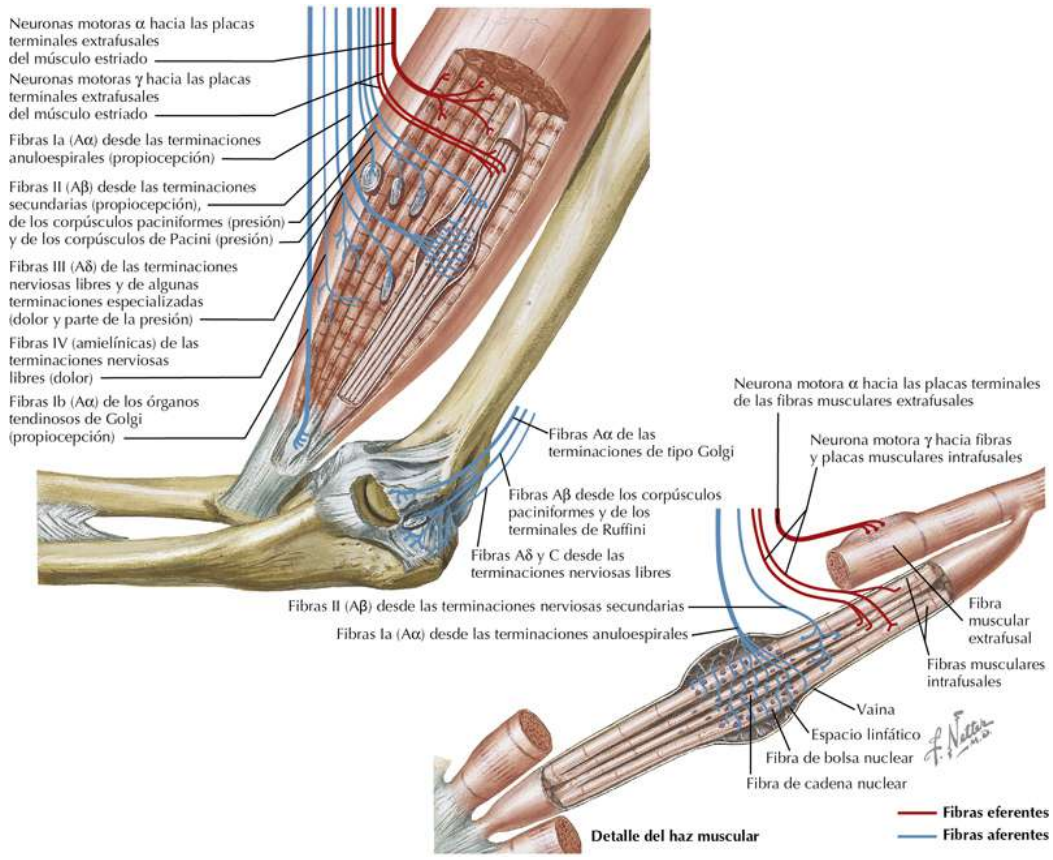


FIGURA 6.1 Receptores musculares y articulares
Los haces musculares son receptores sensoriales especializados compuestos por fibras intrafusales de dos tipos, fibras de cadena nuclear y fibras de bolsa nuclear. Actúan coordinando los movimientos finos, en la propiocepción y haciendo que el músculo recupere su longitud normal en reposo. Las fibras intrafusales 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 intrafusales. 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.

booksmedicos.org

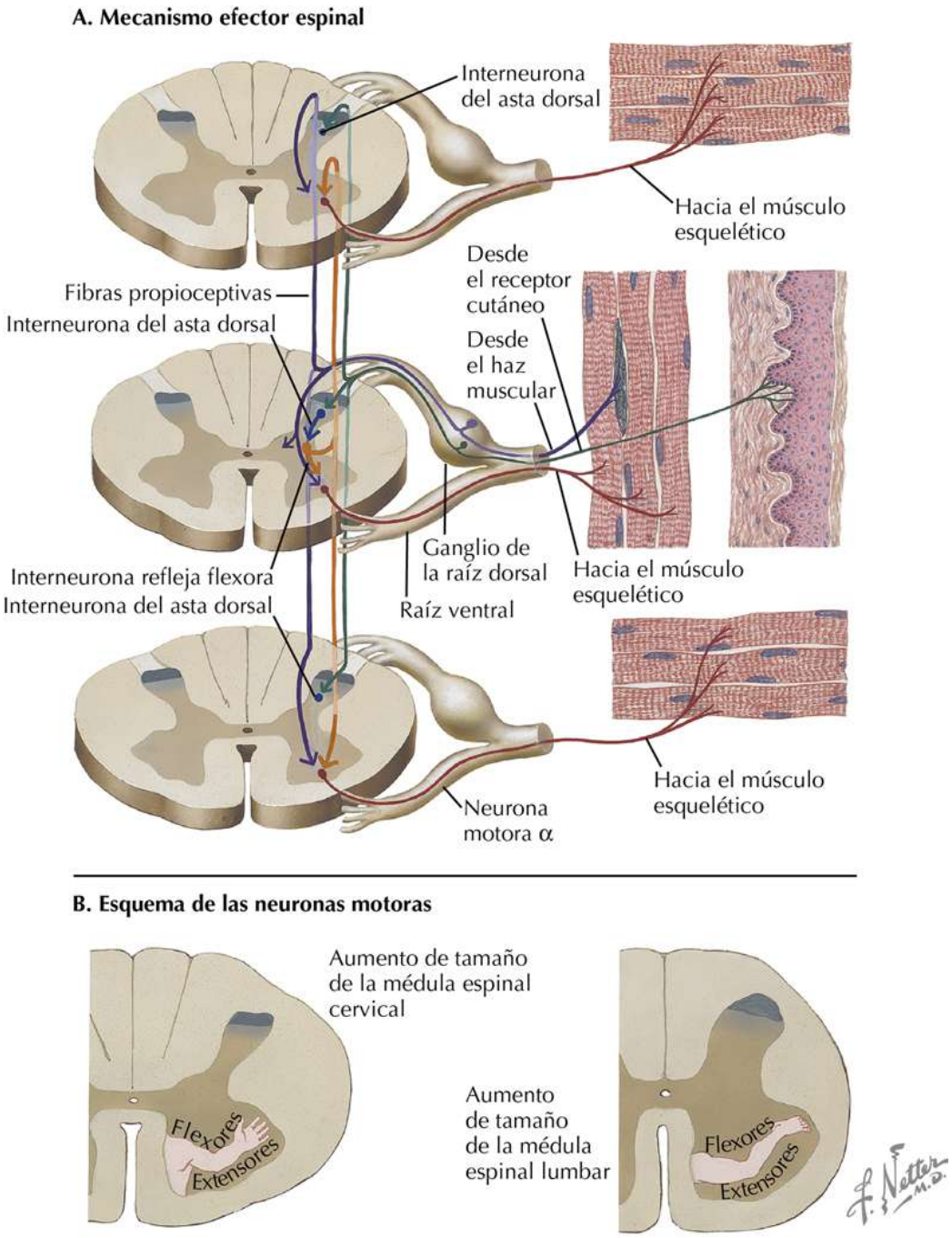


FIGURA 6.2 Propiocepción: mecanismos espinales efectores

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

booksmedicos.org

de la neurona motora que originan la flexión y extensión de los músculos de la extremidad se distribuyen somatotópicamente en el asta ventral.

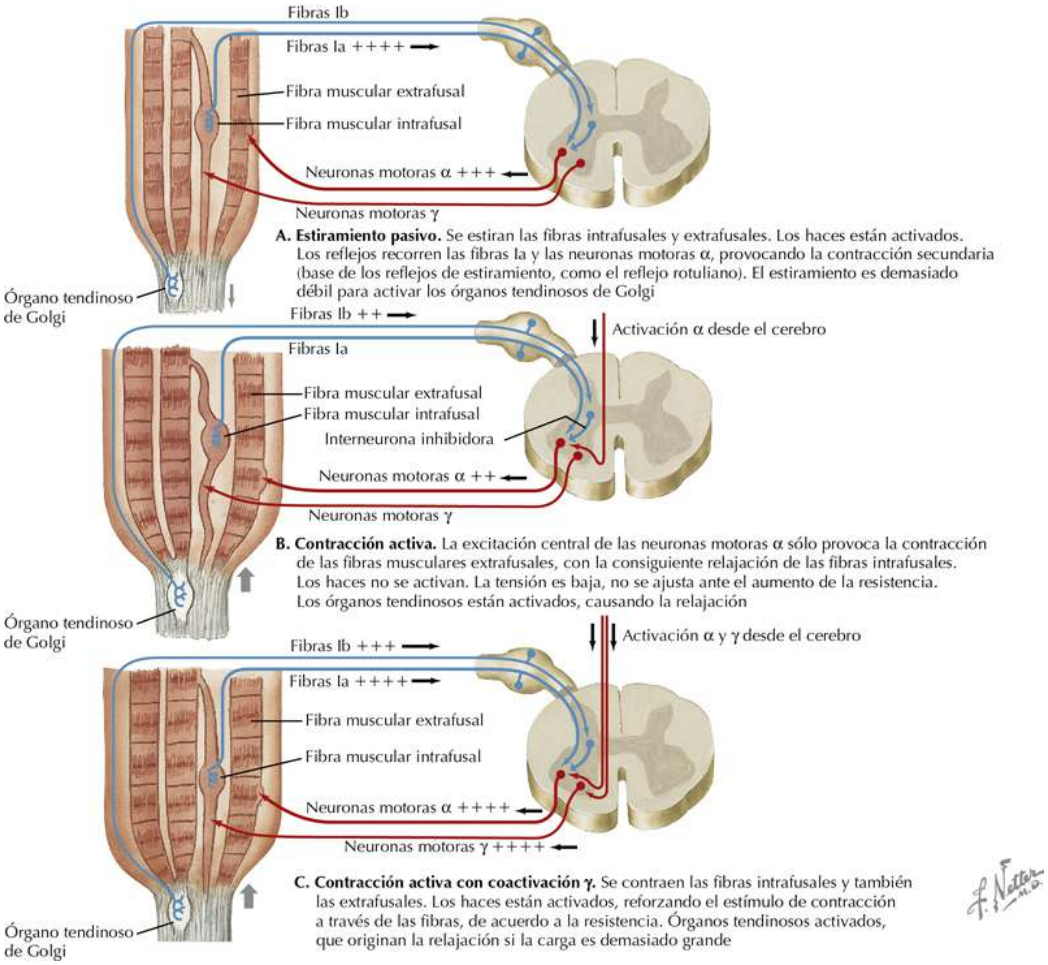


FIGURA 6.3 Control reflejo propioceptivo de la tensión muscular

A, Durante el estiramiento pasivo del músculo esquelético, se estiran las fibras intrafusales y las extrafusales, 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.

booksmedicos.org

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 sensitivos. La señal se transporta hasta la médula espinal a través de los nervios sensitivos aferentes, integrados dentro de la médula espinal, desde donde llega a los músculos a través de las neuronas motoras y, 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 aferentes 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 aferentes 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. 6.4*A*).
- El **reflejo del tendón de Golgi** (también conocido como **reflejo miotático inverso**) es un **reflejo bisináptico.** Este 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 sensitivos 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. 6.4*B*).

booksmedicos.org

- 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. 6.4*C*).

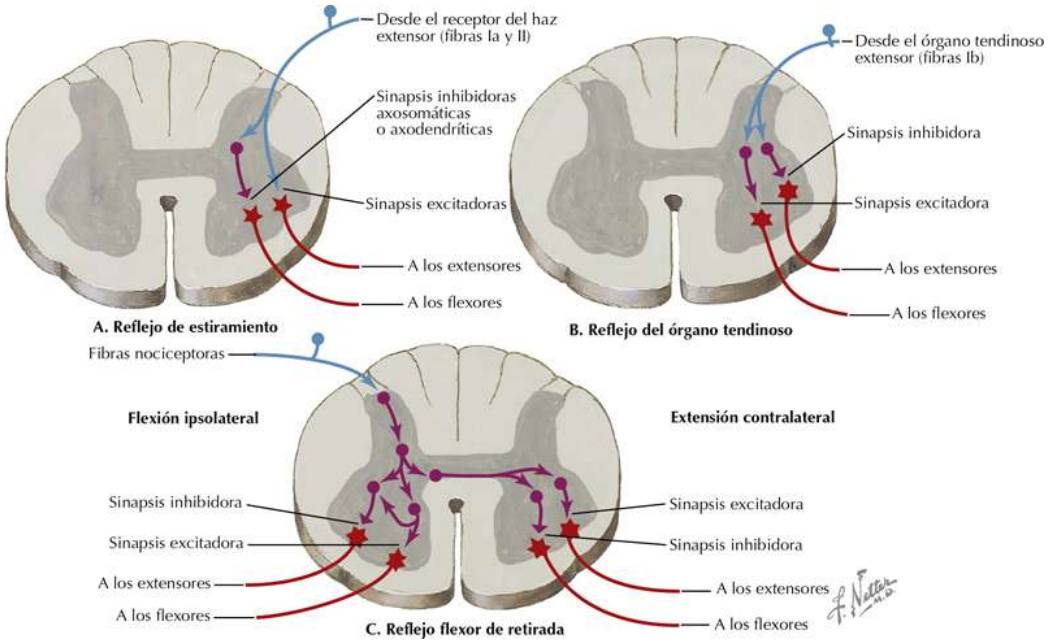


FIGURA 6.4 Vías reflejas medulares para los reflejos de estiramiento, órgano tendinoso y reflejo de retirada
Se representan los reflejos provocados por el estiramiento del receptor del haz muscular **(A)** o de los órganos tendinosos de Golgi **(B)** junto al músculo extensor. Los efectos opuestos en 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 ipsolateral y la extensión contralateral a través de las vías que se muestran en la ilustración **(C).**

booksmedicos.org

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 los dedos y las 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 fina 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 el tamaño relativo aproximado de la corteza motora que controla la actividad motora de varias regiones del cuerpo (v. fig. 6.5).

booksmedicos.org

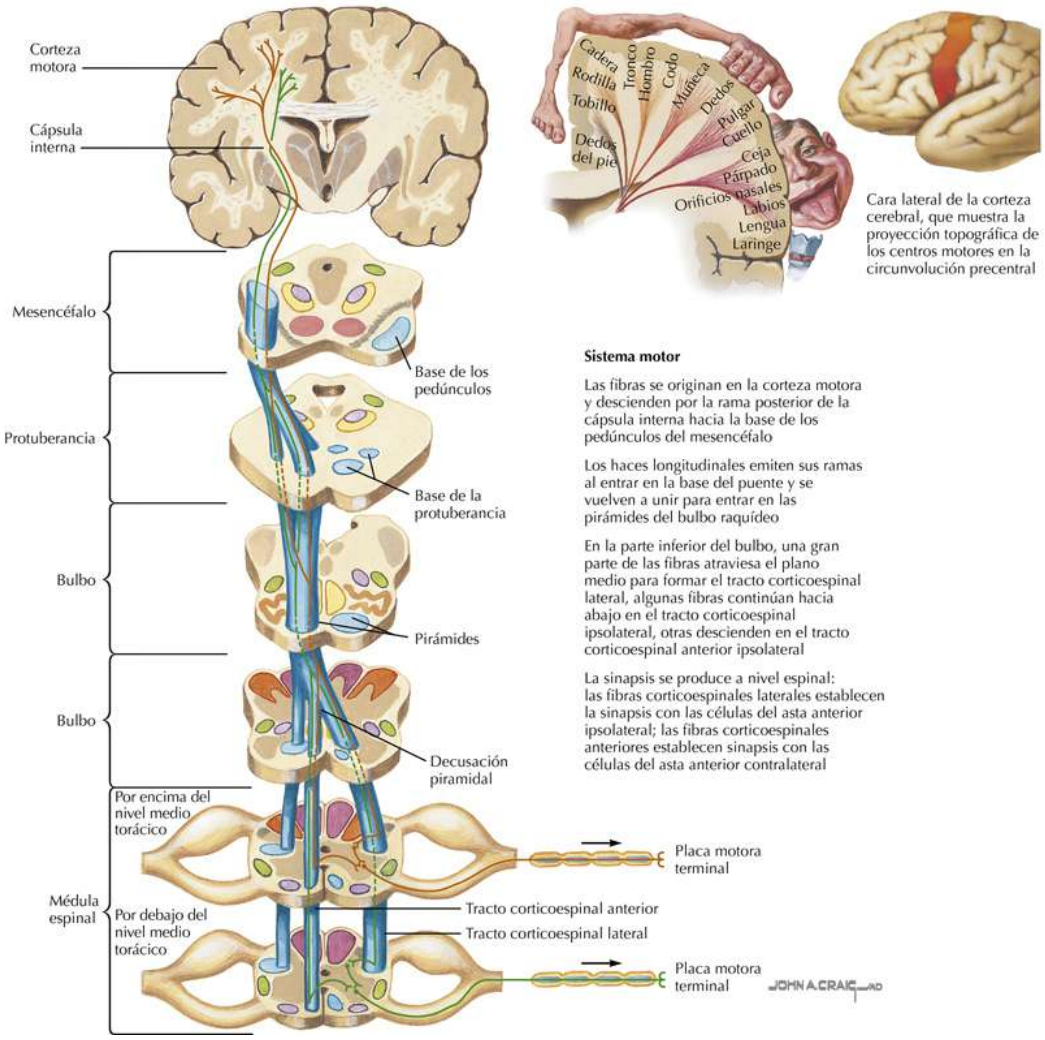


FIGURA 6.5 Tracto corticoespinal
El tracto corticoespinal, también denominado *tracto piramidal,* es la principal vía descendente de la actividad motora voluntaria y es particularmente importante en la actividad motora fina. En el homúnculo motor *(imagen central en la parte superior)* muestra la localización y el tamaño relativo aproximado de las zonas de la corteza motora que controlan la actividad muscular en varias regiones del cuerpo.

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:

booksmedicos.org

- 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 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 controlar 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):

booksmedicos.org

- El **arquicerebelo** (también conocido como vestibulocerebelo) interviene en la regulación de la postura y 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).

booksmedicos.org

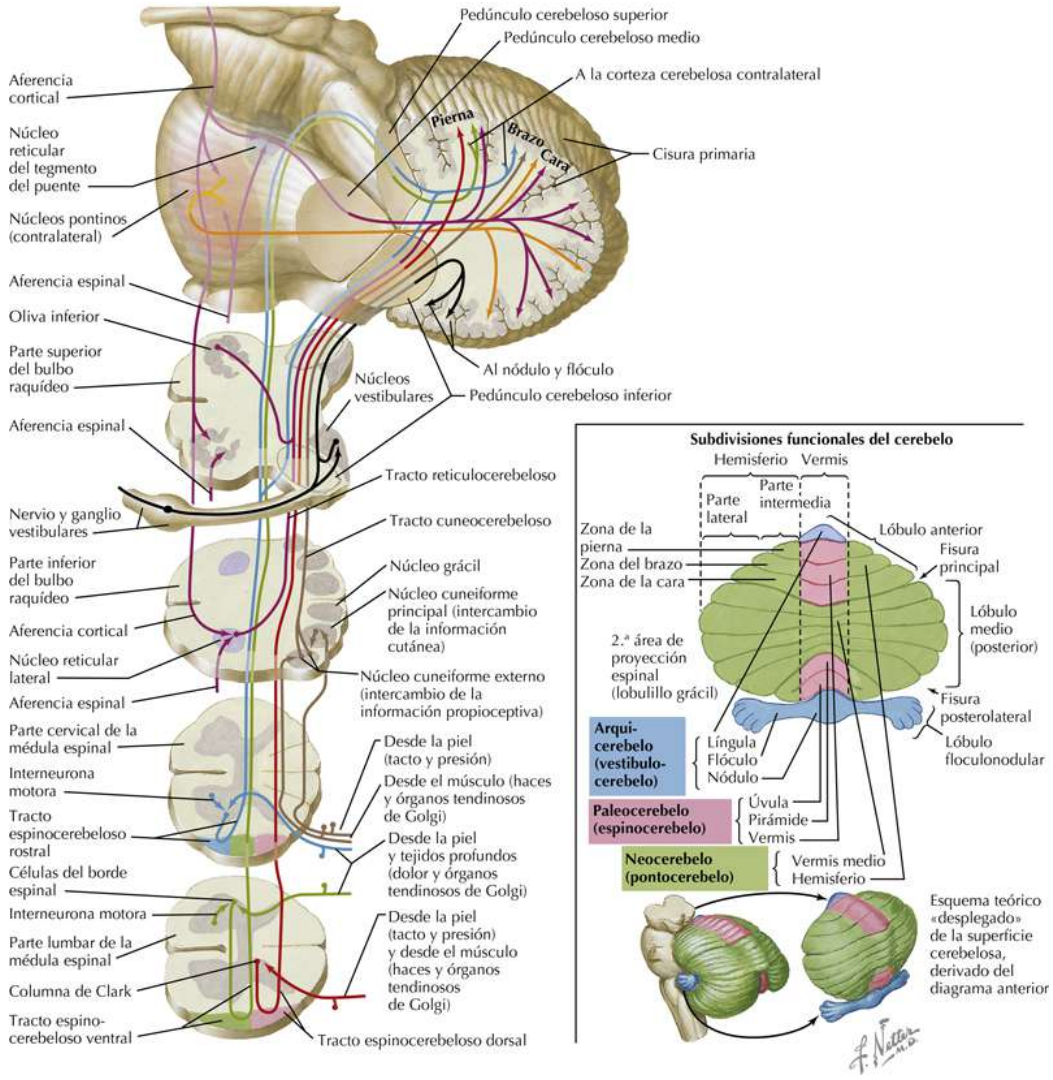


FIGURA 6.6 Vías aferentes cerebelosas y subdivisiones funcionales del cerebelo

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.

booksmedicos.org

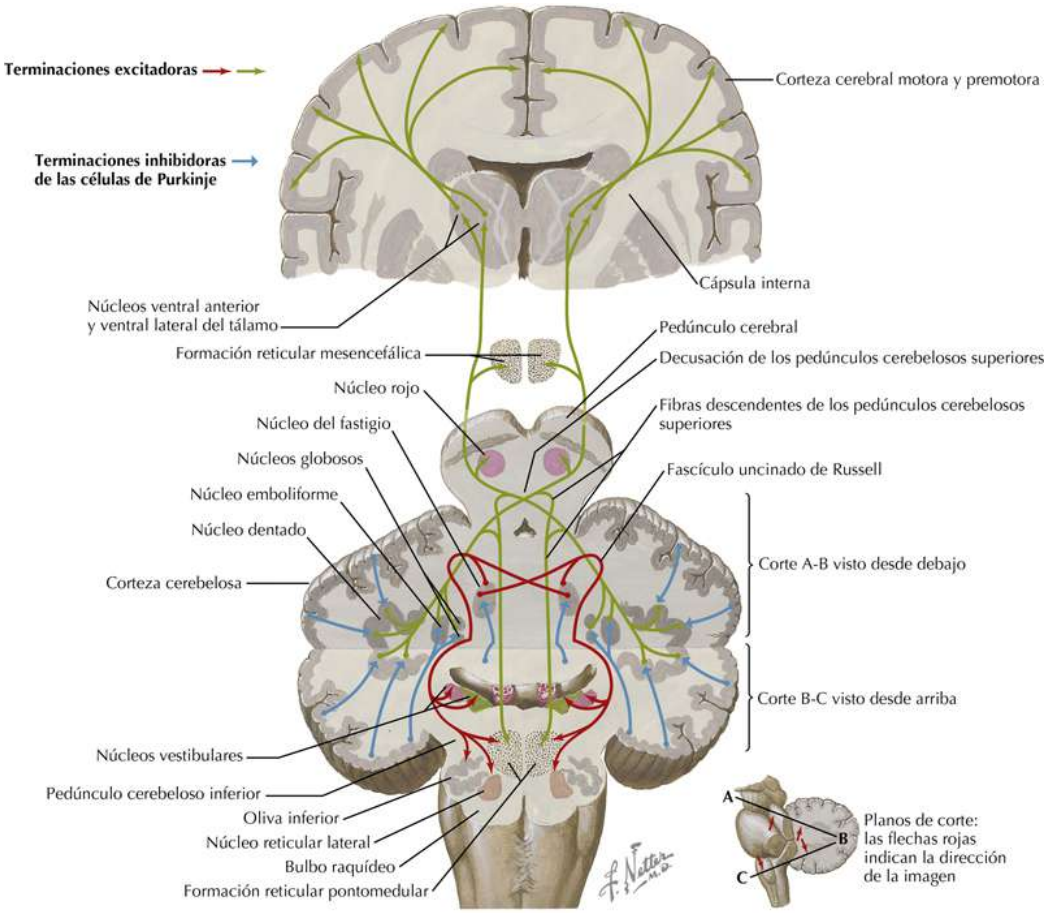


FIGURA 6.7 Vías cerebelosas eferentes
Las vías cerebelosas eferentes se originan en sus núcleos profundos, que reciben la aferencia inhibidora de las células de Purkinje de la corteza cerebelosa. Los axones emiten sus proyecciones desde los núcleos fastigio, globoso, emboliforme y dentado de la zona 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 al ajuste fino del movimiento.

Por otra parte, los lóbulos del cerebelo se pueden definir como anterior, medio y floculonodular (v. fig. 6.6).

booksmedicos.org


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.

Corteza cerebelosa

Todas las señales eferentes de la corteza cerebelosa son inhibidoras 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 inhibidoras 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:

- **Capa granular interna,** 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 externa (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 intermedia 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

booksmedicos.org

molecular y envían señales inhibidoras hacia los núcleos cerebelosos profundos y los núcleos vestibulares laterales.

- La **capa molecular** externa 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.

booksmedicos.org

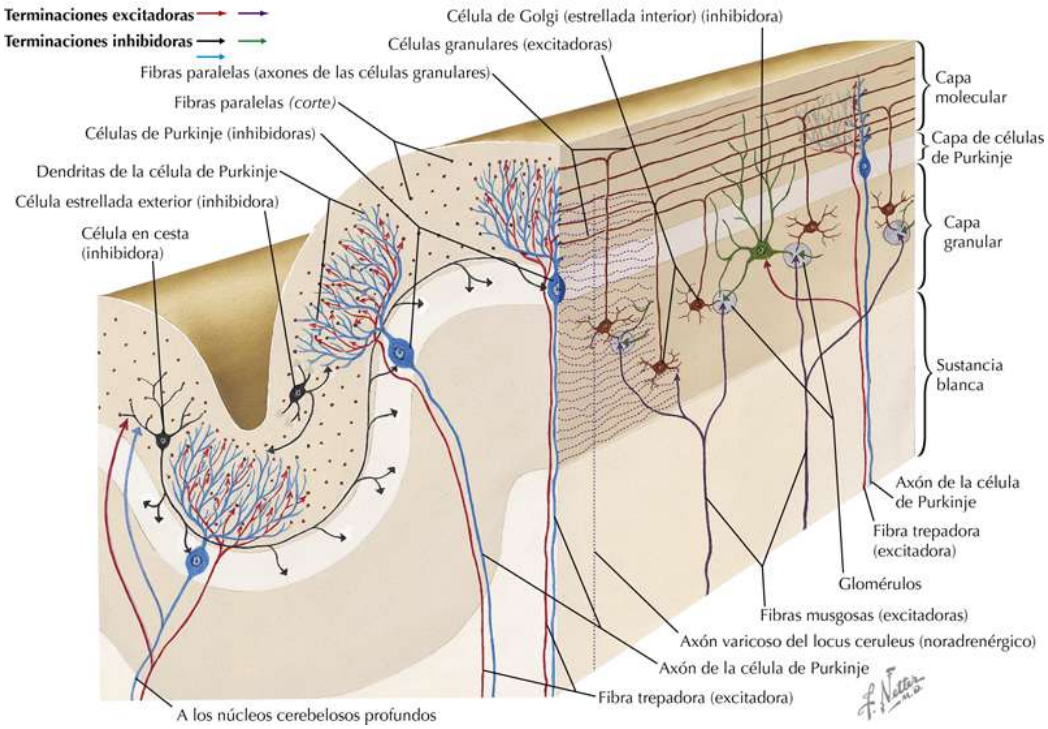


FIGURA 6.8 Circuitos neuronales cerebelosos
La corteza cerebelosa está formada por tres capas. Todas las eferencias de la corteza se transportan en axones inhibidores de las células de Purkinje. Sus cuerpos celulares se encuentran en la capa de células de Purkinje, y sus ramificaciones dendríticas se 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.

Por tanto, las vías eferentes inhibidoras de la corteza cerebelosa procedentes de las células de Purkinje están reguladas por las

booksmedicos.org

aferencias excitadoras de las fibras trepadoras y las fibras musgosas (a través de las células granulares) y las aferencias inhibidoras 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 inhibidor 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 del cerebro, el diencéfalo y el mesencéfalo 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:

- Estriado (núcleo caudado y putamen).
- Sustancia negra.
- Globo pálido.
- Núcleo accumbens.
- Núcleo subtalámico.

Estos núcleos están asociados al cerebro **(estriado, núcleo accumbens y globo pálido),** al diencéfalo **(núcleo subtalámico)** y al mesencéfalo **(sustancia negra).** 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

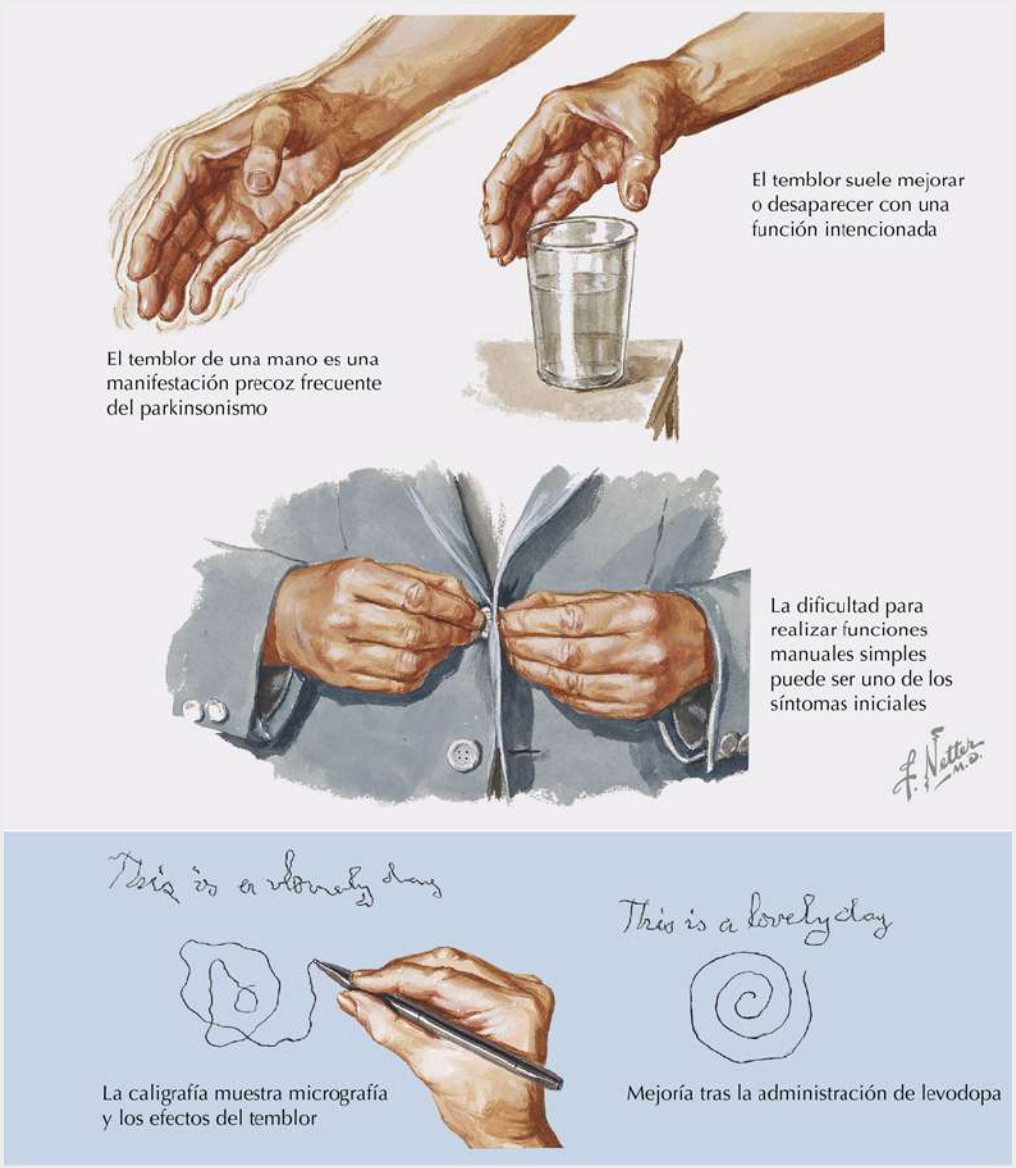
booksmedicos.org

opuestas es el responsable de la coordinación de los movimientos fluidos y del mantenimiento de la postura.

Aplicación clínica 6.1 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 enfermedad de Parkinson suele aparecer en mayores de 50 años. Aunque los síntomas más obvios afectan al movimiento del paciente, a la larga puede acompañarse de depresión y demencia. La l-dopa, un precursor de la dopamina, es eficaz en el tratamiento de algunos pacientes con esta enfermedad, pero no en todos. Cuando fracasa la medicación, algunos síntomas pueden mejorar mediante una estimulación cerebral profunda, mejorando de este modo la calidad de vida. Dicha estimulación es un procedimiento de cirugía mayor en el cual se implanta un marcapasos eléctrico que envía estímulos de alta frecuencia que estimulan una zona concreta del cerebro, que a menudo es el núcleo subtalámico o el globo pálido.

booksmedicos.org



Parkinsonismo: manifestaciones precoces

booksmedicos.org

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 homeostásicos. 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. 22.) 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 la 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.

booksmedicos.org

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 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 la regulación de la temperatura, las respuestas 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.



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 hipotalámico-hipofisario-corticosuprarrenal (descrito en la sección 7).

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; en ambos casos 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 las células

booksmedicos.org

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.

booksmedicos.org

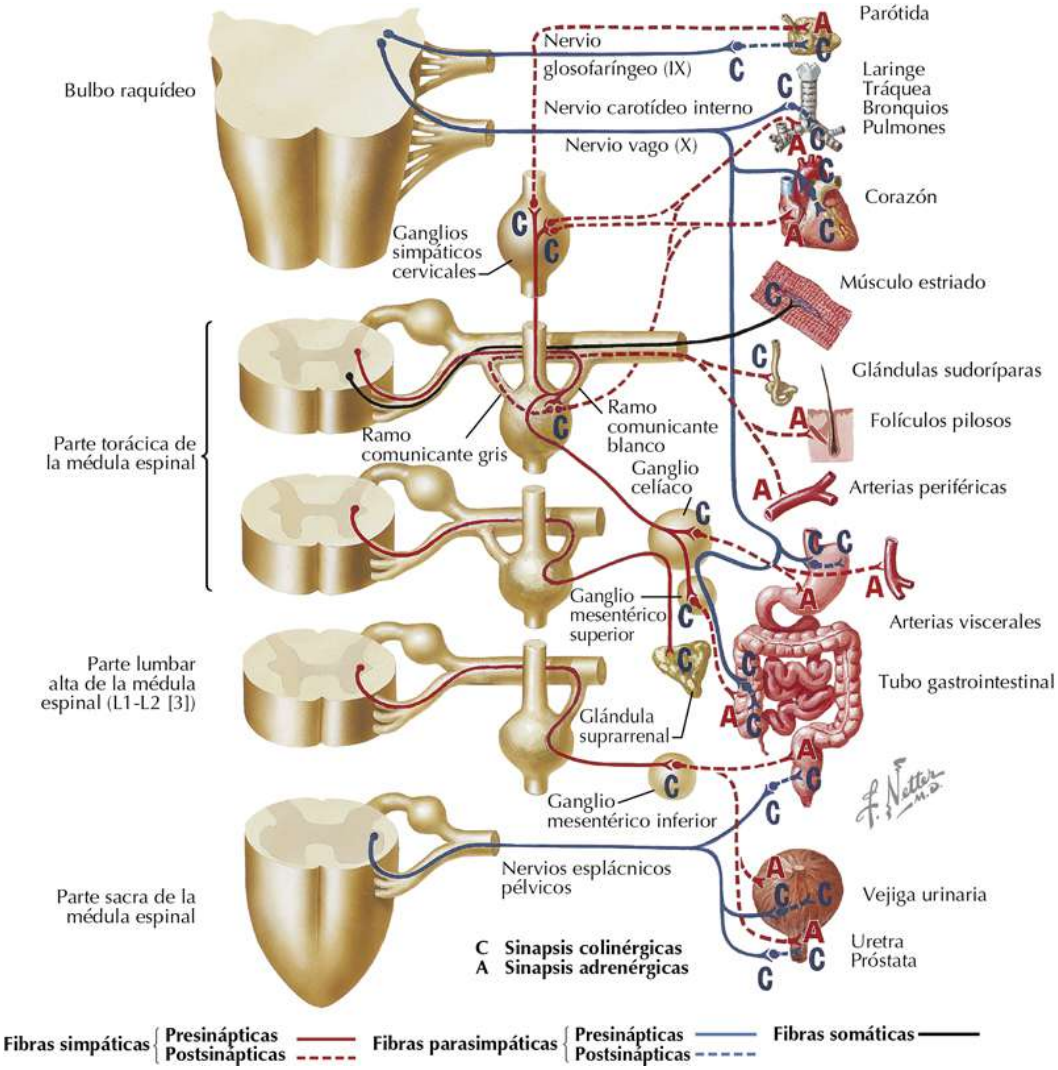


FIGURA 7.1 Esquema de las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas

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 **sistema nervioso simpático** (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

booksmedicos.org

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)

booksmedicos.org

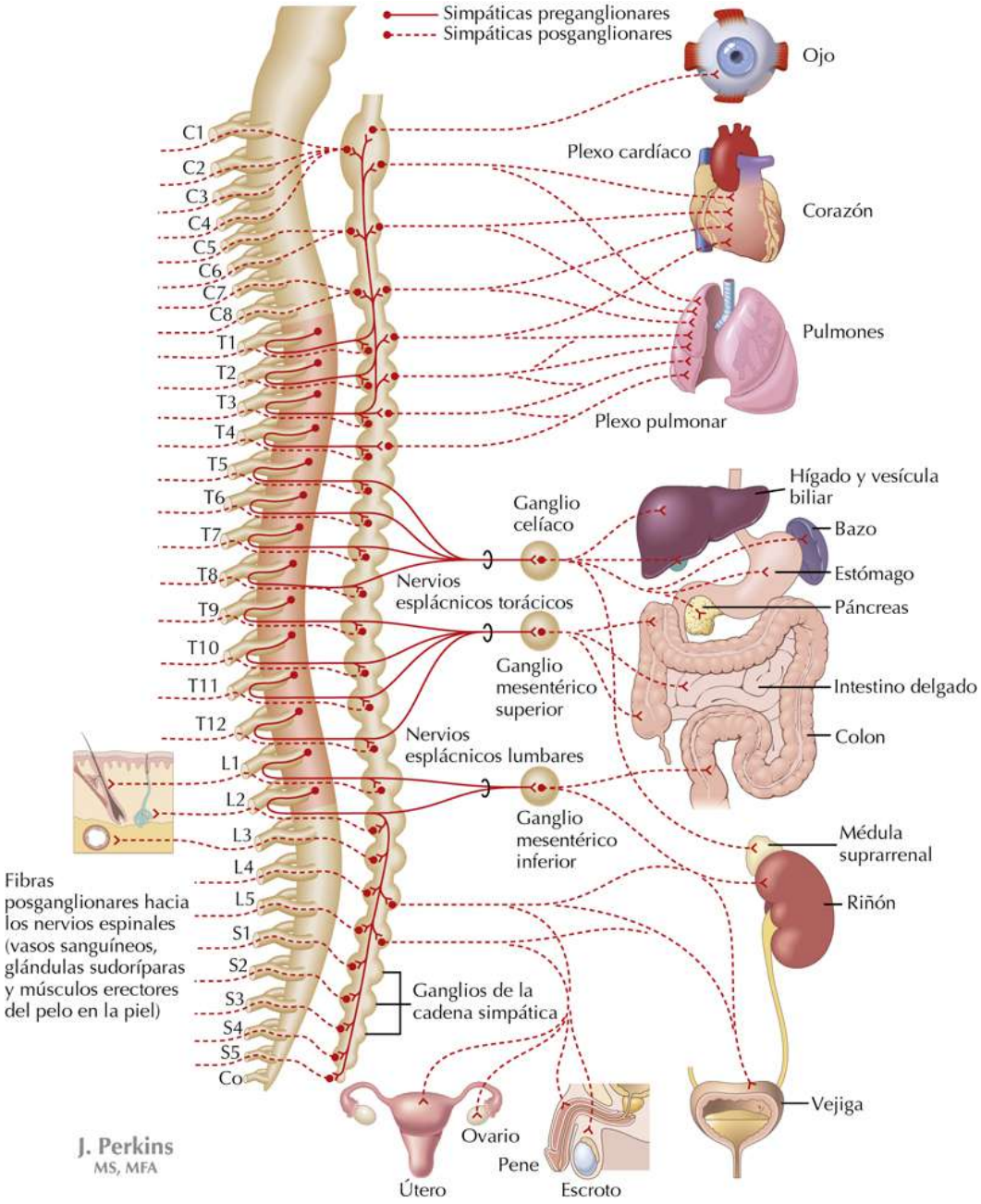


FIGURA 7.2 Sistema nervioso autónomo: división simpática
Las dos divisiones del sistema nervioso autónomo son el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNPS). Las fibras preganglionares del SNS salen de la médula espinal en los niveles T1-L2. El SNS participa en las respuestas de «lucha o huida», así como en las respuestas al ejercicio, la hemorragia y otros retos 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. *Co,* cóccix.

booksmedicos.org

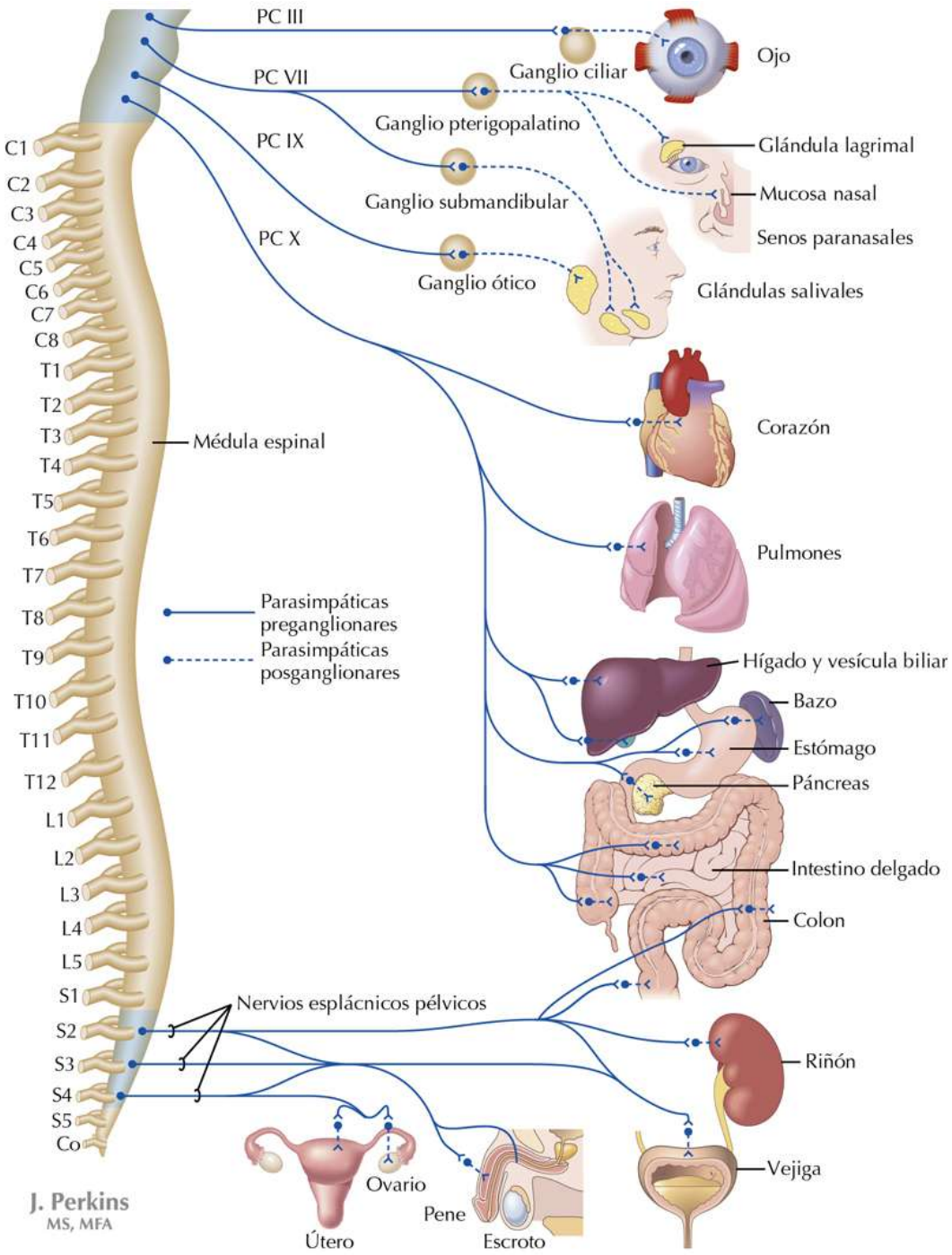


FIGURA 7.3 Sistema nervioso autónomo: división parasimpática

Las fibras preganglionares del SNPS se asocian a los pares craneales (PC) III, VII, IX y X y también salen de la médula espinal sacra en los niveles S2-S4. El SNPS participa en los procesos «vegetativos», como la digestión, y en las funciones homeostásicas. En general, el SNS y el SNPS actúan de forma

booksmedicos.org

conjunta, aunque recíproca, para regular las funciones corporales. *Co,* cóccix.

booksmedicos.org

Tabla 7.2

Acciones del sistema nervioso autónomo

	Sistema nervioso parasimpático		Sistema nervioso simpático	
Lugar de acción	**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 (solo órganos genitales y tubo digestivo inferior) 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 GI	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		

booksmedicos.org

	Sistema nervioso parasimpático		Sistema nervioso simpático	
Lugar de acción	**Acción**	**Tipo de receptor**	**Acción**	**Tipo de receptor**
Músculo liso pulmonar y bronquial	Contracción	Muscarínico	Dilatación	β_2
Glándulas sudoríparas			Secreción (generalizada) Secreción (áreas específicas, como las 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; *GI,* gastrointestinal.

* Las fibras nerviosas simpáticas atípicas colinérgicas secretan acetilcolina.



La secreción de las glándulas sudoríparas se estimula mediante la activación del SNS. 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.

booksmedicos.org

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 transducción 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** 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 inositol trifosfato (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 específicas. 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 adenilciclasa y la reducción de los niveles del segundo mensajero AMPc. La activación de los receptores β da lugar a la activación de la adenilciclasa 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).

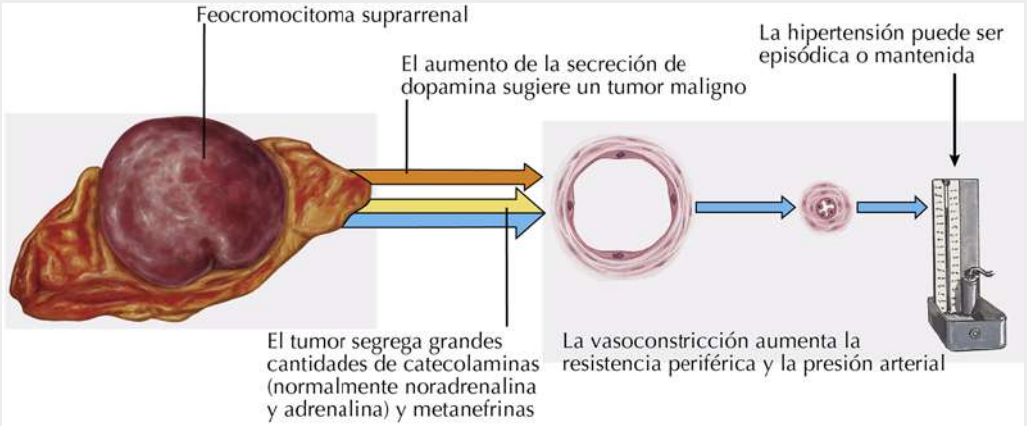
Aplicación clínica 7.1 Feocromocitoma

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 elevadas en el plasma y en la orina de 24 h y, a diferencia de las catecolaminas liberadas por la

booksmedicos.org

médula suprarrenal normal, no descienden con la administración de clonidina (la clonidina actúa centralmente para suprimir la actividad simpática). El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. El feocromocitoma es una patología poco frecuente.

booksmedicos.org



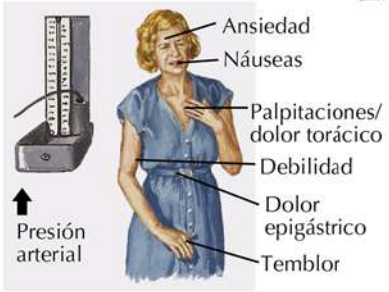
El feocromocitoma es un tumor de células cromafines que segrega una cantidad excesiva de catecolaminas, causando aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión.

Características clínicas del feocromocitoma





El diagnóstico puede confirmarse por la presencia de concentraciones altas de catecolaminas fraccionadas y de metanefrinas fraccionadas en sangre o una muestra de orina de 24 h



Los síntomas son secundarios a una secreción excesiva de catecolaminas y suelen ser paroxísticos. Sin embargo, gracias a la generalización de las imágenes de TC y de pruebas familiares, hasta un 50% de los casos de feocromocitoma se diagnostica antes de que se desarrollen síntomas





Las imágenes computarizadas de la pelvis y el abdomen, con TC o RM, deben ser la primera prueba para localizar un tumor secretor de catecolaminas confirmado bioquímicamente. En las imágenes de TC con contraste del abdomen axial (*arriba a la izquierda*) y coronal (*arriba a la derecha*) puede apreciarse un feocromocitoma suprarrenal izquierdo (*flecha*).

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

booksmedicos.org

Preguntas de revisión

Capítulo 3: fisiología del nervio 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. ¿Qué manipulación 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 de 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

booksmedicos.org

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. Rápida despolarización.

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.

booksmedicos.org

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

A. Mesencéfalo.

B. Protuberancia.

C. Bulbo raquídeo.

D. Tálamo.

E. Hipotálamo.

10. ¿Qué parte del cerebro se continúa anatómicamente con la médula espinal?

A. Bulbo raquídeo.

B. Protuberancia.

C. Mesencéfalo.

D. Tálamo.

E. Ninguna de las anteriores.

Capítulo 5: fisiología de los sentidos

booksmedicos.org

11. ¿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.

12. ¿A la reducción de la permeabilidad de qué ion da lugar la recepción de la luz por los fotorreceptores?

A. K^+.

B. Na^+.

C. Cl^-.

D. HCO_3^-.

E. Ca^{2+}.

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

A. Líquido intersticial.

B. Plasma.

C. Líquido cefalorraquídeo.

D. Secreción de las glándulas lagrimales.

E. Líquido intracelular.

14. 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.

booksmedicos.org

E. VIII.

15. En el sistema auditivo, ¿qué estructura está conectada directamente con la ventana oval membranosa y, por tanto, transmite directamente las vibraciones a dicha estructura?

A. Membrana timpánica.

B. Uncus.

C. Estribo.

D. Martillo.

E. Ninguna de las anteriores.

Capítulo 6: sistema motor somático

16. 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.

17. La vía o vías descendentes más importantes para el control de los movimientos motores finos que se originan en la corteza es/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).

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

A. Células granulares.

B. Células de Golgi.

booksmedicos.org

C. Células de Purkinje.

D. Células en cesta.

E. Células estrelladas.

19. ¿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.

20. ¿Qué zona del tronco encefálico está más implicada en el control de los músculos de la cabeza, el cuello y el ojo?

A. Núcleo rojo.

B. Colículo superior.

C. Núcleos reticulares medulares.

D. Núcleos vestibulares.

E. Núcleos reticulares pontinos.

Capítulo 7: sistema nervioso autónomo

21. 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.

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

booksmedicos.org

A. Los ganglios parasimpáticos.

B. Las uniones neuroefectoras del sistema nervioso simpático.

C. Los ganglios simpáticos.

D. Las uniones neuroefectoras del sistema nervioso parasimpático.

E. Todas las anteriores.

23. ¿En qué función 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.

24. ¿A qué estructura(s) liberan acetilcolina las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático?

A. Órganos reproductores masculinos.

B. Páncreas.

C. Células parietales gástricas.

D. Nódulo auriculoventricular cardíaco.

E. Glándulas sudoríparas.

booksmedicos.org

SECCIÓN 3
Fisiología cardiovascular

Introducción
Capítulo 8: La sangre
Capítulo 9: Revisión del corazón y la circulación
Capítulo 10: Electrofisiología cardíaca
Capítulo 11: Flujo, presión y resistencia
Capítulo 12: La bomba cardíaca
Capítulo 13: Circulación periférica

booksmedicos.org

Introducción

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 desempeña funciones importantes 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.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 8

La sangre

Los componentes de la sangre son esenciales para las numerosas funciones que desarrolla el sistema cardiovascular, y el análisis de los parámetros hematológicos suele ser un aspecto importante en el diagnóstico de la enfermedad. En este capítulo repasamos brevemente las generalidades de los elementos sanguíneos y sus funciones. En otros capítulos de este libro puede encontrarse una información más detallada de algunas funciones concretas de la sangre, como el papel de los eritrocitos en el transporte gaseoso.

Composición de la sangre

El 55% de los 5 litros (l) de sangre que tiene un ser humano adulto medio es plasma, mientras que las células sanguíneas representan el porcentaje restante (fig. 8.1). El plasma contiene proteínas disueltas, que desempeñan numerosas funciones importantes, junto con diferentes solutos, incluyendo electrólitos, nutrientes orgánicos y productos de desecho.

booksmedicos.org

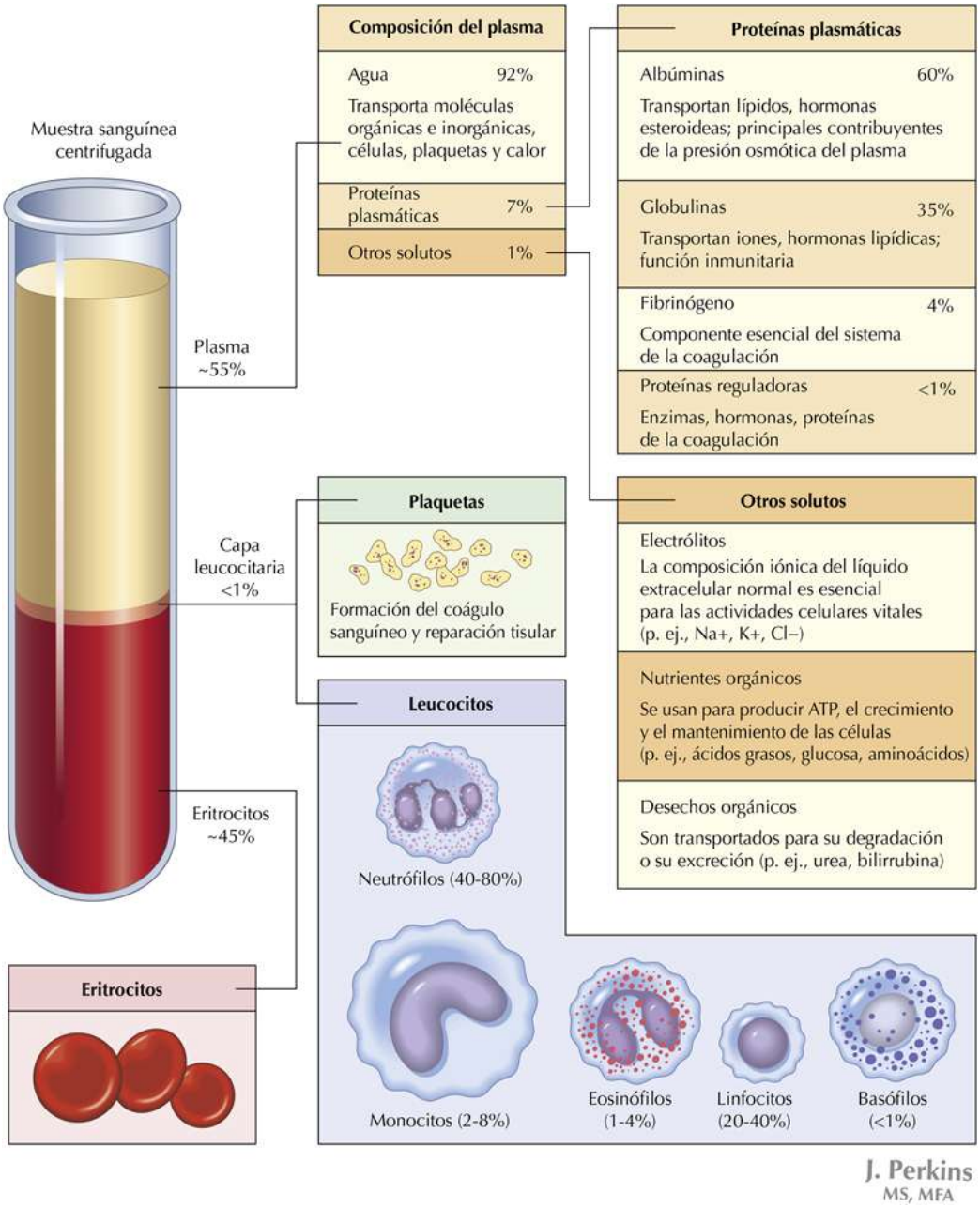


FIGURA 8.1 Componentes de la sangre
Se muestra la composición de la sangre humana en el contexto de una muestra centrifugada y anticoagulada.

Las células sanguíneas constan de **eritrocitos** (hematíes o glóbulos rojos), **leucocitos** (glóbulos blancos) y **plaquetas** (trombocitos). En conjunto, se denominan a menudo «elementos formes» de la sangre, en lugar de células sanguíneas, ya que los eritrocitos maduros carecen de núcleos, al haber sido expulsados de su interior, y las

booksmedicos.org

plaquetas son fragmentos de células formadas a partir de la gemación desde megacariocitos de la médula ósea. En la figura 8.2 se representan las funciones generales y se aporta información básica sobre los elementos formes. Los leucocitos constan de varios tipos de células diferentes y se dividen en **granulocitos** o **agranulocitos** en función de la presencia o ausencia de gránulos citoplásmicos. Son células del sistema inmunitario que derivan de células pluripotenciales de la médula ósea. Los leucocitos también desempeñan funciones importantes en la inflamación, es decir, en la respuesta a la lesión tisular.

Características de los eritrocitos y las plaquetas en frotis sanguíneos con tinción de Wright

Células	Diámetro (μm)	Vida útil (días)	N.º de células/l de sangre	Forma y tipo de núcleo	Citoplasma	Funciones
Eritrocito (glóbulo rojo)	7–10	120	5×10^{12} en hombres; $4{,}5 \times 10^{12}$ en mujeres	Disco bicóncavo, anucleado	Rosado por la acidofilia de la hemoglobina; halo en el centro	Transporte de hemoglobina que capta O_2 y CO_2
Plaqueta (trombocito)	2–4	10	$150 \text{ a } 400 \times 10^9$	Disco oval biconvexo, anucleada	Azul pálido; granulómero oscuro central, hialómero periférico menos denso	En la hemostasia, promueve la coagulación de la sangre; tapona los daños endoteliales

Características de los leucocitos en frotis sanguíneos con tinción de Wright (número total: $5–10 \times 10^9$/l sangre)

Células	Diámetro (μm)	Recuento diferencial (%)	Núcleo	Citoplasma	Funciones
Granulocitos					
Neutrófilos	9–12	40–80	Segmentados, 3-5 lóbulos, densamente teñidos	Gránulos específicos pálidos, dispersos uniformemente, finamente granulares	Fagocitosis de bacterias; aumentan de número en las infecciones bacterianas agudas
Eosinófilos	12–15	1–4	Bilobulados, patrón de cromatina agrupada, densamente teñidos	Gránulos rojos y homogéneos, grandes, toscos y sumamente refringentes	Fagocitos de complejos antígeno-anticuerpo y parásitos
Basófilos	10–14	0–1	Bilobulados o segmentados	Gránulos específicos, azules, grandes que se tiñen con colorantes básicos y a menudo con núcleo oscuro	Implicados en la anticoagulación; aumentan la permeabilidad vascular
Agranulocitos					
Monocitos	12–20	2–8	Forma de riñón, abollonada, levemente teñidos	Citoplasma agranular azul pálido con lisosomas	Tienen movilidad; dan lugar a los macrófagos
Linfocitos • Pequeños • Medianos a grandes	6–10 11–16	20–40	Pequeños, redondos o ligeramente abollonados, tinción oscura	Agranular, débilmente basofílico, azul a gris	Actúan en la inmunidad humoral (linfocitos B) y en la celular (linfocitos T)

FIGURA 8.2 Elementos formes de la sangre
De Ovalle WK, Nahirney PC: Netter's Essential Histology, 2.ª ed., Filadelfia, 2013, Saunders.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 8.1 Plasma y suero

En la figura 8.1 se muestra como la centrifugación de una muestra de sangre anticoagulada con una sustancia como ácido etilendiamintetraacético (EDTA), heparina o citrato sódico da lugar a plasma y capas de células concentradas. La proporción del volumen celular concentrado (principalmente eritrocitos) en el fondo de la muestra con respecto al volumen total de la muestra es el **hematocrito** y normalmente su valor oscila entre el 40 y el 45%. Por el contrario, para preparar suero (plasma menos los factores de la coagulación), se centrifuga la sangre recogida en un tubo que no contiene anticoagulante. Así pues, las concentraciones de diferentes sustancias en plasma y suero se miden en los laboratorios clínicos tras recoger y procesar muestras de sangre con y sin anticoagulante, respectivamente.

Hemostasia

En un vaso sano e intacto, el flujo libre de sangre se mantiene gracias a un equilibrio complejo entre factores asociados al revestimiento endotelial del vaso, factores anticoagulantes y coagulantes en el interior de la sangre, y las plaquetas. Las células endoteliales que revisten la luz de los vasos producen inhibidores plaquetarios, **prostaciclina** y **óxido nítrico,** y expresan moléculas anticoagulantes, como heparán sulfato y trombomodulina, sobre su superficie. El flujo libre de la sangre es esencial para que la función fisiológica sea normal, pero cuando se producen daños en el vaso que ocasionan hemorragia, el flujo debe detenerse en el interior del vaso. Esta detención del sangrado, denominada **hemostasia,** ocurre en tres etapas:

1. Vasoespasmo
2. Formación del tapón plaquetario
3. Coagulación de la sangre (formación del coágulo)

La respuesta vasoconstrictora ante una lesión vascular es rápida y se desencadena por la propia lesión física, por reflejos y por sustancias liberadas por las plaquetas y las células endoteliales.

booksmedicos.org

Durante la formación del tapón plaquetario (fig. 8.3), la adhesión inicial de las plaquetas es un proceso pasivo, pero en un contexto protrombótico, las plaquetas se activan, lo que condiciona un cambio en su forma (de tener forma de disco a una esfera con seudópodos), en su interior se activan una serie de procesos metabólicos, liberándose el contenido de sus gránulos y finalizando en la agregación de las plaquetas que forman un tapón plaquetario para detener el flujo de sangre (fig. 8.3).

booksmedicos.org

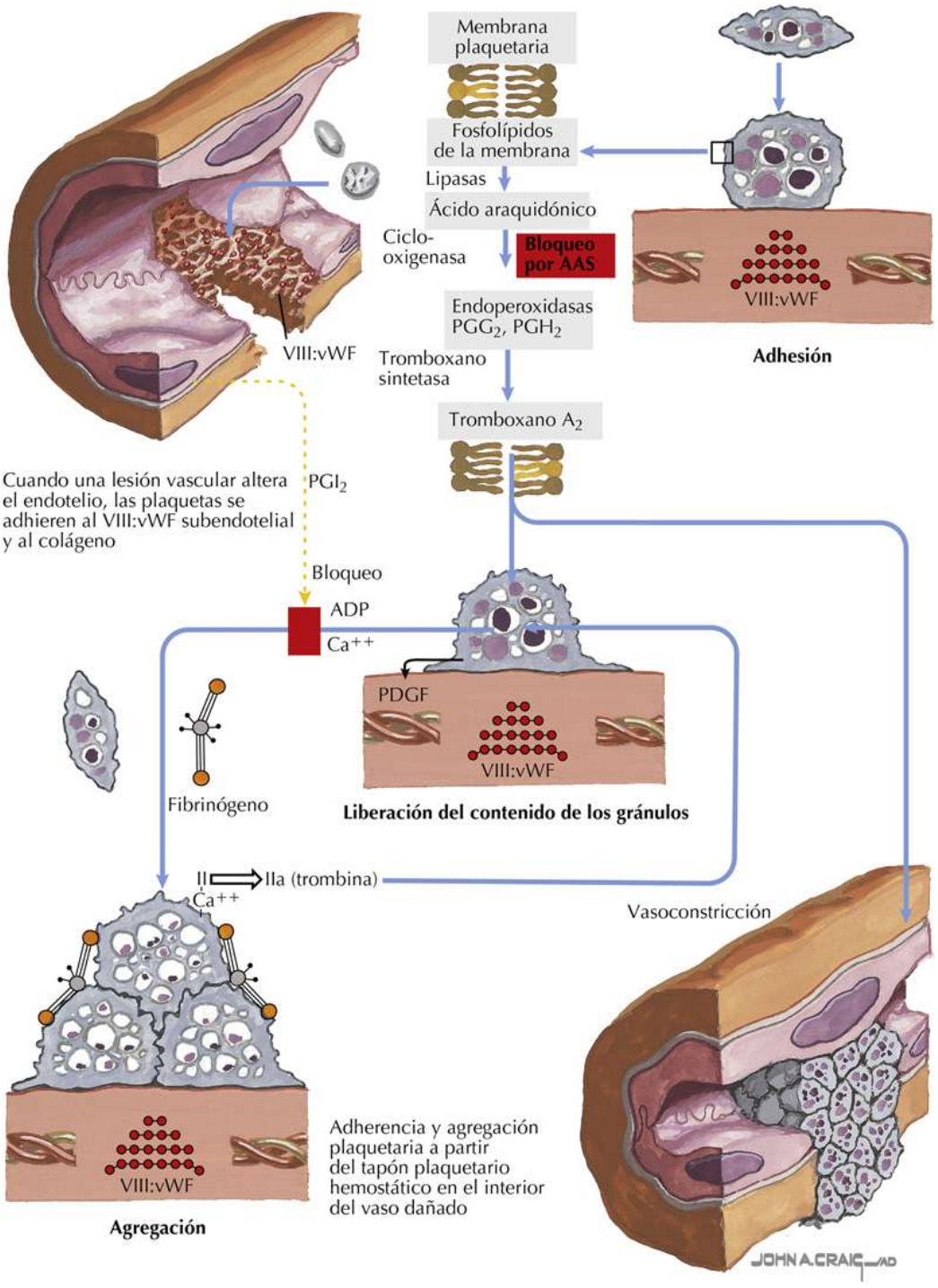


FIGURA 8.3 Hemostasia: adhesión, liberación y agregación plaquetaria

Al producirse una lesión vascular, las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial, al factor von Willebrand (vWF; forma un complejo con el factor VIII) y a otras moléculas. La activación de las plaquetas da lugar a la síntesis de tromboxano A_2 a partir de ácido araquidónico; el tromboxano

booksmedicos.org

A_2 amplifica la respuesta, activa más plaquetas y también provoca vasoconstricción. La reacción de liberación de las plaquetas impulsa la salida del contenido de los gránulos, como ADP, Ca^{2+} y diferentes factores de crecimiento. Al igual que el tromboxano A_2, el ADP amplifica la respuesta y activa más plaquetas. Esta activación finaliza en la expresión de glucoproteínas de adhesión sobre su superficie. Las plaquetas expresan puntos de unión para el fibrinógeno; la agregación de las plaquetas implica el establecimiento de puentes cruzados sobre esta proteína plasmática. El ácido acetilsalicílico (AAS) bloquea la enzima ciclooxigenasa y, por tanto, inhibe la síntesis de tromboxano A_2 en las plaquetas (así como la síntesis de otros productos de la ciclooxigenasa, como prostaglandinas y prostaciclina en diversos tejidos). *PDGF,* factor de crecimiento derivado de las plaquetas; *PGG_2*, prostaglandina G_2; *PGH_2*, prostaglandina H_2; *PGI_2*, prostaglandina I_2.

El tercer componente de la hemostasia, la **coagulación de la sangre,** es el proceso que da lugar a un cambio en el estado de la sangre, que pasa de líquido a gel. La cascada de la coagulación hace referencia a las reacciones enzimáticas que activan de forma seriada los factores de la coagulación (zimógenos) en el interior de la sangre, dando lugar en último término a la polimerización del fibrinógeno a fibrina (fig. 8.4). El tapón plaquetario se estabiliza y la hemostasia se afianza en la fibrina polimerizada que se deposita sobre el tapón, formando un coágulo.

booksmedicos.org

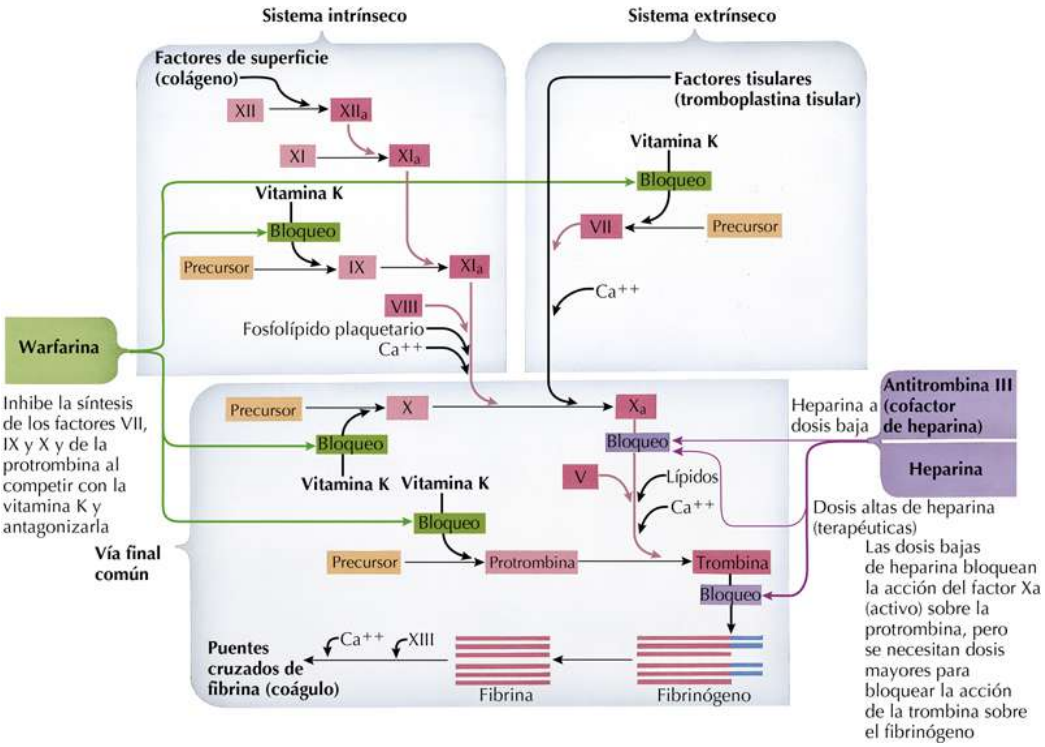


FIGURA 8.4 Cascada de la coagulación
La coagulación de la sangre puede iniciarse a partir de dos vías. En la vía intrínseca, la exposición de la sangre a factores de superficie, como el colágeno, da lugar a la activación del factor XII, iniciándose una cascada que finalmente activa el factor X, el primer paso de la vía final común, que conduce a la polimerización del fibrinógeno en fibrina. La vía extrínseca se activa cuando la sangre se expone a factores tisulares durante la lesión tisular; la activación posterior del factor VII conduce a la vía final común. La vitamina K es indispensable para la síntesis hepática de varios factores de la coagulación. La warfarina, un anticoagulante, inhibe la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. La heparina actúa como anticoagulante a través de los mecanismos representados.

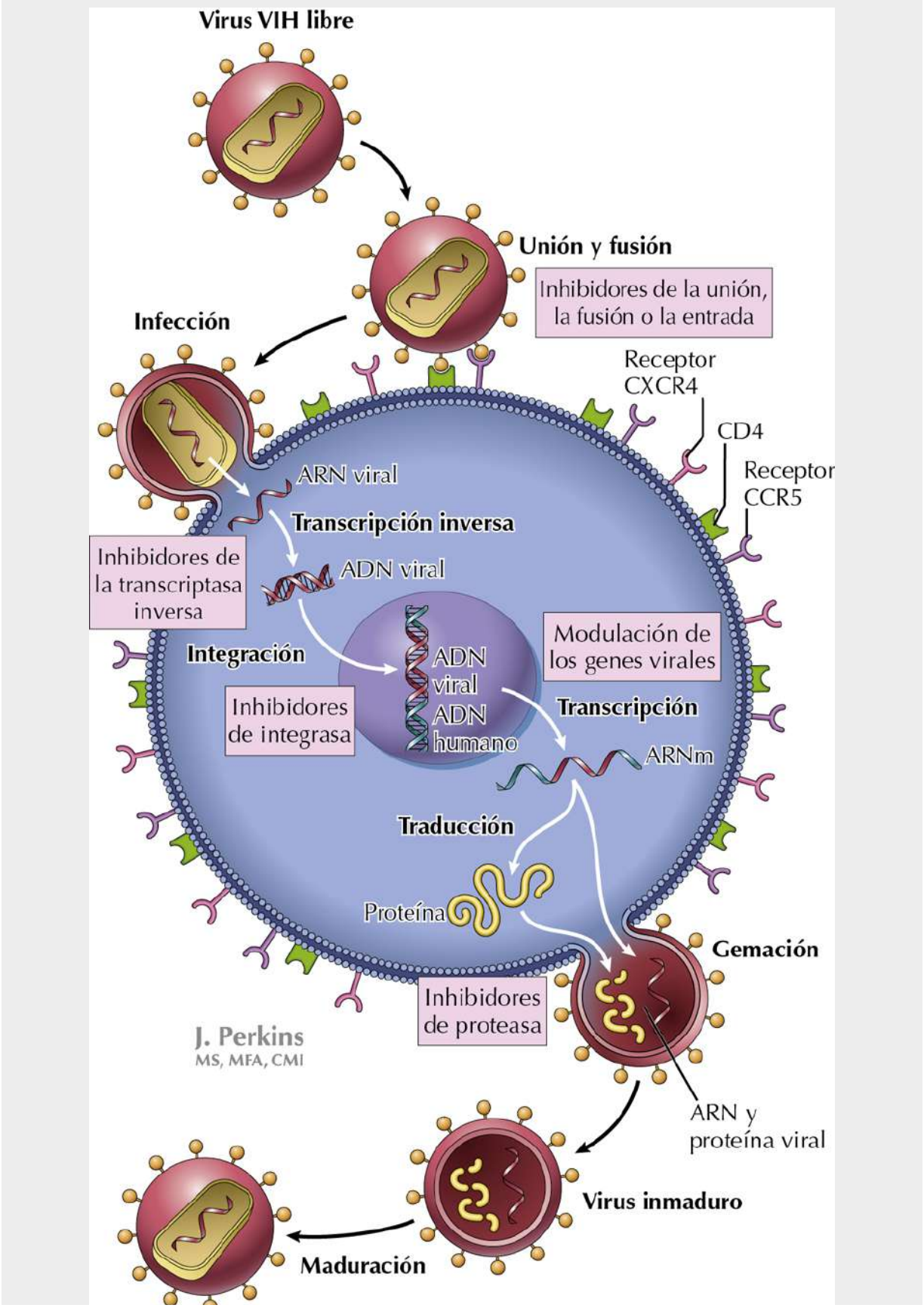
Aplicación clínica 8.2 VIH/sida

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** ha infectado a decenas de millones de personas en todo el mundo. Este retrovirus entra en una subclase de linfocitos, los **linfocitos T**

booksmedicos.org

colaboradores (y específicamente en los linfocitos T $CD4^+$), así como en los **macrófagos** (monocitos diferenciados en los tejidos). El ARN viral sirve de modelo para la producción de ADN viral mediante transcripción inversa; a continuación, el ADN viral se integra en el ADN del huésped. Tras un período de latencia variable, el ADN se transcribe, el ARNm se procesa y se traduce y a continuación se empaqueta el ARN viral con proteínas para producir virus nuevos que son liberados para infectar a otras células. Las células T infectadas son propensas a sufrir apoptosis, destrucción directa por el virus, y destrucción por linfocitos citotóxicos CD8. La pérdida de linfocitos $CD4^+$ provoca una incompetencia del sistema inmunitario, desarrollando susceptibilidad a infecciones oportunistas y cánceres; este cuadro se conoce como **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).** El VIH puede transmitirse desde una persona infectada por contacto sexual, transfusión sanguínea y lactancia materna. La infección por el VIH es una enfermedad crónica sin curación; la terapia actual se centra en el control de la enfermedad mediante una combinación de fármacos antirretrovirales para evitar la progresión al sida. Estas combinaciones de fármacos pueden constar de inhibidores de la entrada, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la proteasa y fármacos que modulan los genes virales (v. ilustración).

booksmedicos.org



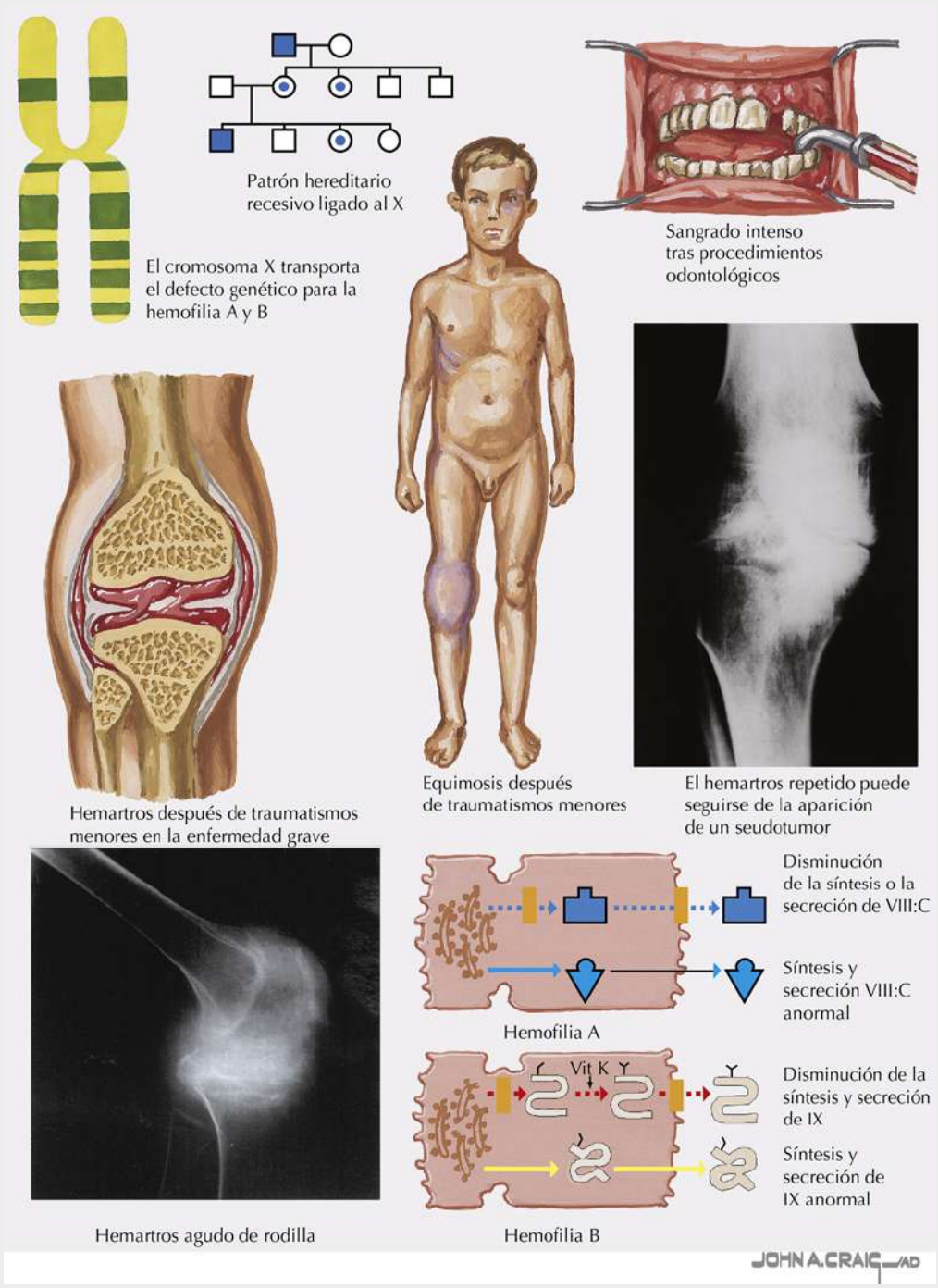
booksmedicos.org

Infección y replicación del VIH
En los recuadros de color rosa se mencionan los lugares de acción de los fármacos usados para tratar la infección por el VIH.

Aplicación clínica 8.3 Hemofilia A y B

La hemofilia A y la B son enfermedades genéticas ligadas al sexo que afectan al sistema de la coagulación (ambas son infrecuentes en las mujeres). La actividad funcional de los factores de la coagulación VIII y IX está reducida o ausente en la hemofilia A y B, respectivamente, lo que condiciona una tendencia al sangrado potencialmente grave y un deterioro en la capacidad para lograr la hemostasia. En las personas con hemofilia grave, el factor de la coagulación funcional está notablemente reducido. Las manifestaciones fisiopatológicas se deben al sangrado interno o externo, y los traumatismos pueden provocar la aparición de hemartros (hemorragias intraarticulares), sangrados en músculos situados en profundidad, y hemorragias intracraneales. El tratamiento consiste en la infusión periódica del factor deficitario o ausente, ya sea el factor VIII o el IX.

booksmedicos.org



Fisiopatología de la hemofilia A y B

booksmedicos.org



Obviamente, la hemostasia es un elemento importante en las etapas iniciales de la reparación de las heridas. Sin embargo, a la larga, el coágulo de fibrina formado durante la hemostasia es eliminado por un proceso conocido como **fibrinólisis.** Al dañarse los vasos, las células endoteliales segregan activador del plasminógeno tisular, una proteasa que convierte el plasminógeno, una proteína plasmática, en plasmina. La plasmina es una enzima que degrada la fibrina y la solubiliza.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 9

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. Estas 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. 9.1), 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.

booksmedicos.org

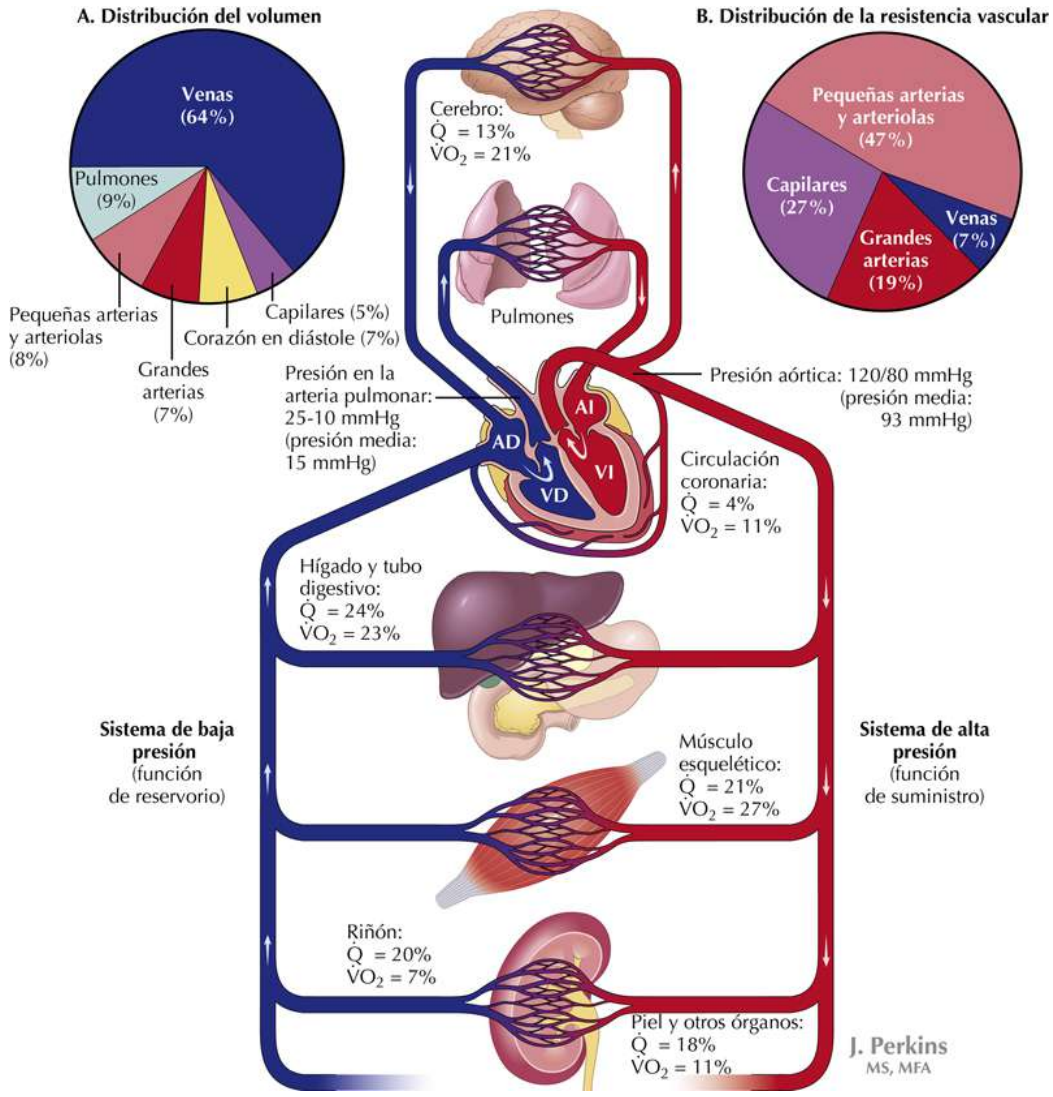


FIGURA 9.1 Esquema general de la circulación
Se representa la distribución del flujo ($Q\cdot$) hacia varios órganos como porcentaje del gasto cardíaco y la utilización del oxígeno ($V\cdot O_2$) en relación con el consumo total de O_2.

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. Estos se adaptarán para cubrir las necesidades ante los cambios fisiológicos, por ejemplo, durante el ejercicio. *AD,* aurícula derecha; *AI,* aurícula izquierda; *VD,* ventrículo derecho; *VI,* ventrículo izquierdo.

booksmedicos.org

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. 9.1).

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. 9.2). El tabique interventricular funciona como parte del ventrículo izquierdo en esta 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 hacia 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

booksmedicos.org

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 de la sangre, las válvulas aórtica y pulmonar están abiertas. Cuando se cierran impiden el flujo retrógrado hacia los ventrículos durante el llenado cardíaco. La apertura y el cierre de las válvulas son consecuencia de respuestas pasivas de las válvulas a los gradientes de presión.

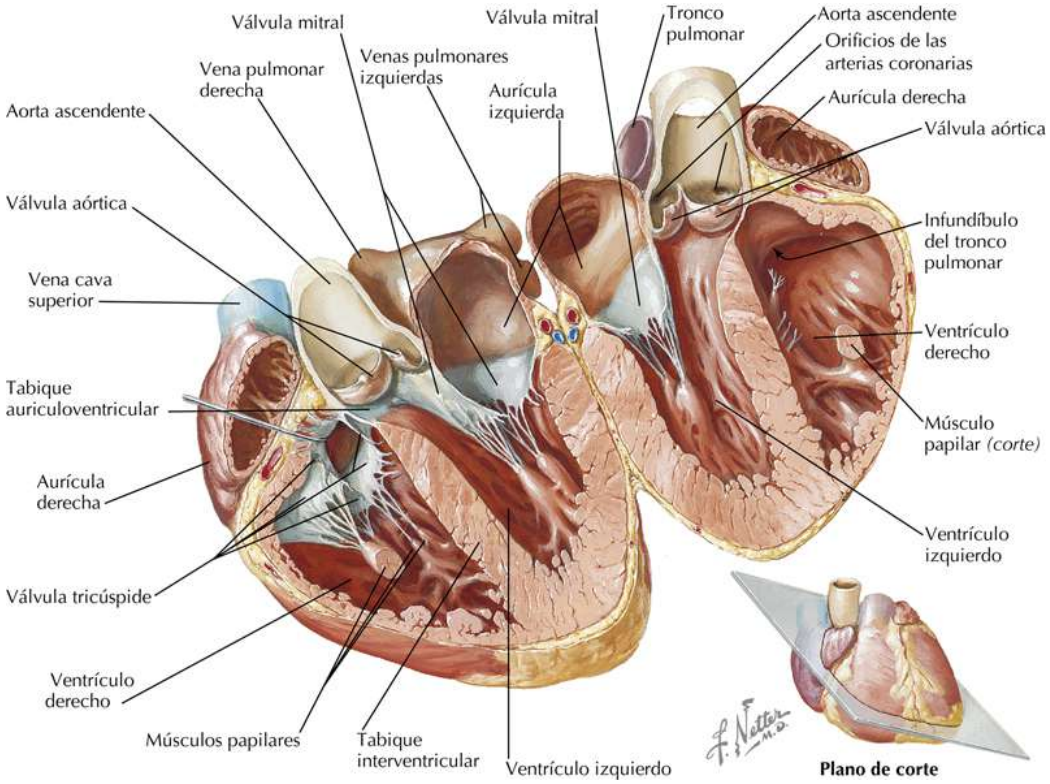


FIGURA 9.2 Estructura del corazón
El ventrículo izquierdo bombea la sangre hacia la circulación sistémica de alta presión y el ventrículo derecho la bombea hacia la circulación pulmonar, de menor presión. Las válvulas mitral y tricúspide impiden el flujo retrógrado de la sangre hacia las aurículas, mientras que las válvulas aórtica y pulmonar impiden el retroceso de la sangre desde la aorta y la arteria pulmonar hacia los ventrículos.

booksmedicos.org


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 única circulación y un corazón de dos cámaras.

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 actúa como marcapasos, iniciando la despolarización del corazón. La despolarización se extiende desde el nódulo sinoauricular atravesando las aurículas, despolarizando el músculo auricular e iniciando la contracción de estas cámaras (fig. 9.3). El nódulo auriculoventricular es la única vía de conducción de la despolarización hacia el ventrículo. La conducción eléctrica a través del nódulo auriculoventricular 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.

booksmedicos.org

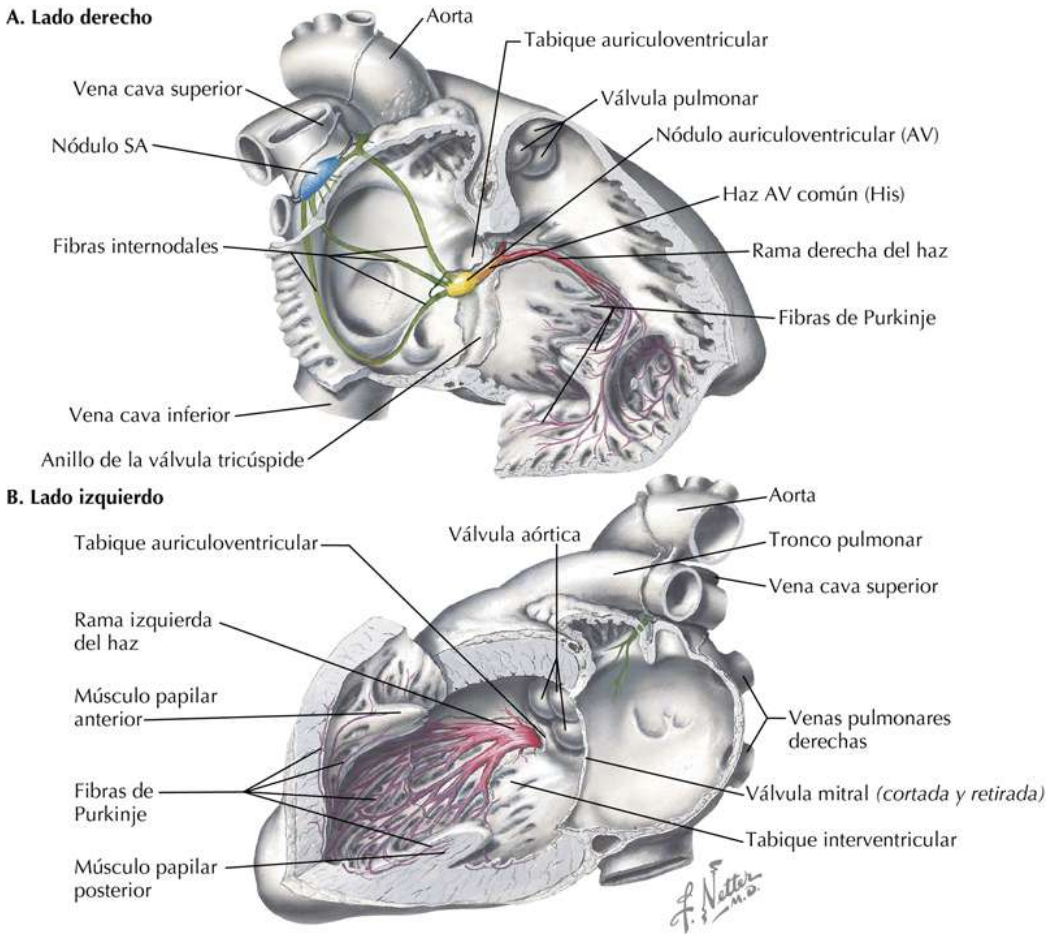


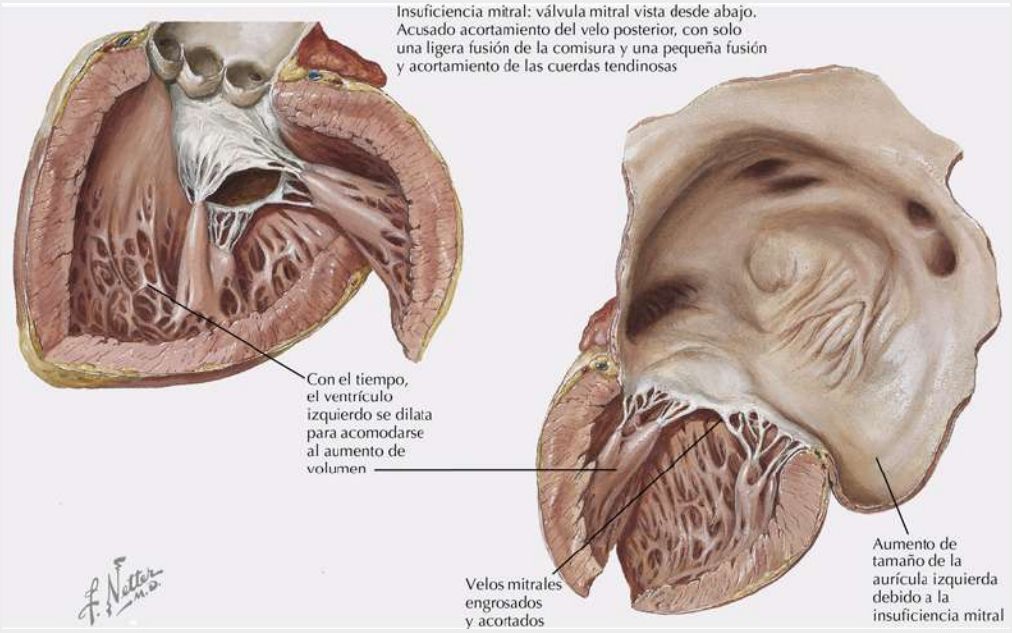
FIGURA 9.3 **Sistema de conducción del corazón**
La contracción del músculo cardíaco se inicia con una despolarización eléctrica. El marcapasos de esta actividad eléctrica está situado en el nódulo sinoauricular (SA). Los impulsos se desplazan desde el nódulo SA a través de las vías de conducción internodales hacia el nódulo auriculoventricular (AV) y después se conducen por el sistema de His-Purkinje de los ventrículos.

Aplicación clínica 9.1 Cambios estructurales cardíacos por enfermedad

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

booksmedicos.org

- 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).



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.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 10

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 (ECG).

Potenciales de acción cardíacos

En un corazón normal, la actividad de marcapasos del **nódulo sinoauricular (SA)** produce una frecuencia cardíaca en reposo de unos 70 latidos por minuto (lpm). El nódulo 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 las células del nódulo SA se sitúa inicialmente en torno a los –60 milivoltios (mV), pero las células sufren una despolarización espontánea y gradual debida a la corriente de entrada, i_f, 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 nódulo 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. 10.1). 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 nódulo auriculoventricular (AV),** que se encuentran en el tabique interauricular, en la unión entre las aurículas y los ventrículos, son

booksmedicos.org

similares a los del nódulo SA, si bien la actividad de marcapasos de estas células es menor, por lo que en corazones normales domina la actividad de marcapasos del nódulo SA.

booksmedicos.org

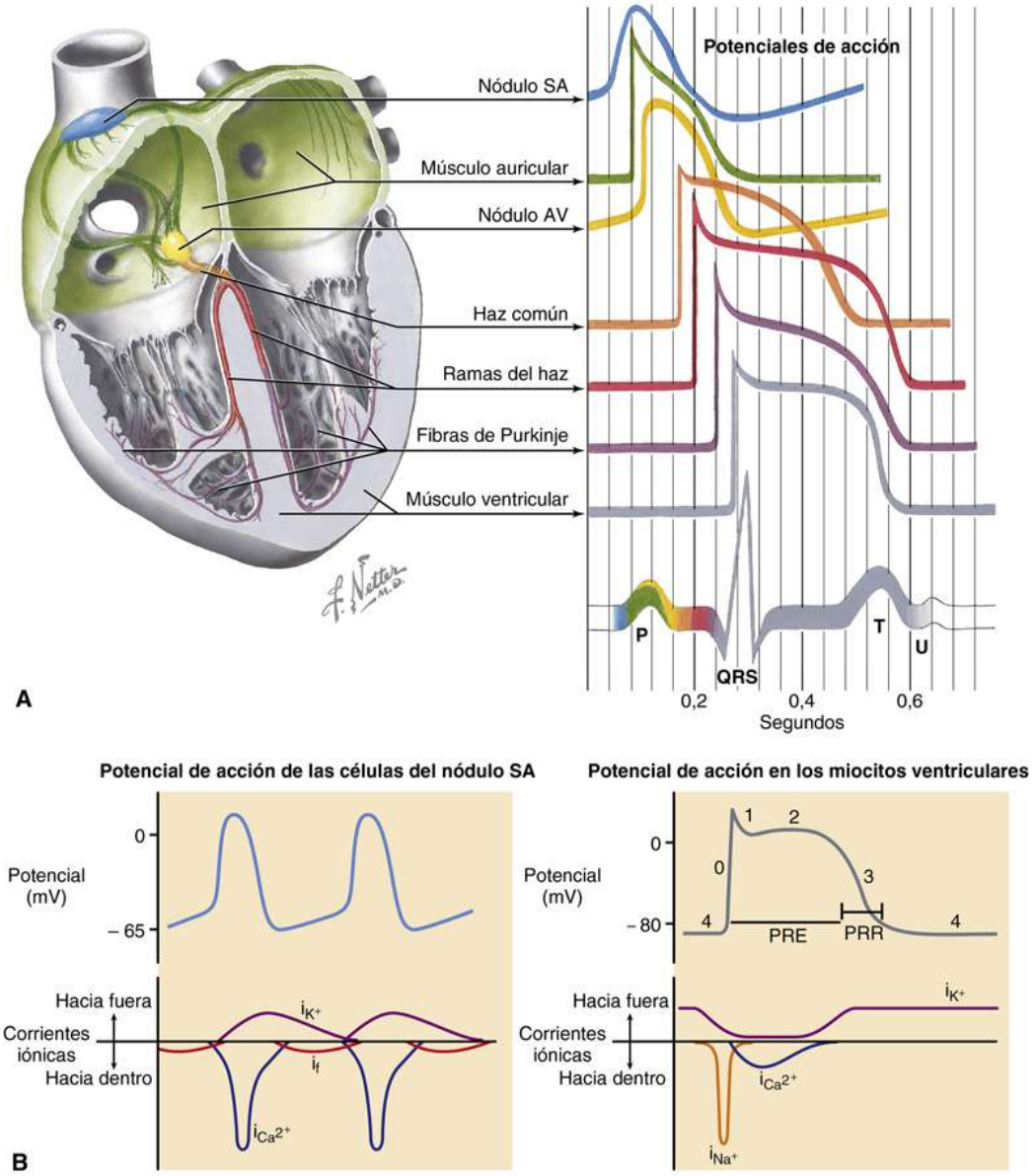


FIGURA 10.1 Actividad eléctrica del corazón
Los potenciales de acción varían a medida que la onda de despolarización avanza a través de las vías de conducción del corazón, comenzando en el nódulo sinoauricular (SA) y terminando en el músculo ventricular. El electrocardiograma (ECG) registra los cambios 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

booksmedicos.org

células del nódulo auriculoventricular (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.

A diferencia de lo que sucede en las células de los nódulos 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. 10.1):

- **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 Na^+/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 apertura se acompaña del descenso de la conductancia de la corriente de entrada de K^+ rectificada (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 apertura de los canales de K^+ sensibles al voltaje, produciéndose una corriente de entrada transitoria de K^+ (i_{TO}).

booksmedicos.org

- **Fase 2 (meseta):** la membrana se mantiene despolarizada durante la fase de meseta debido a la apertura 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 rectificada de K^+ (i_{K1}).

La meseta del potencial de acción es importante desde el punto de vista funcional, 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, la propagación anterógrada se produce como consecuencia de las corrientes locales creadas durante los potenciales de acción y la

booksmedicos.org

despolarización unidireccional se mantiene debido a los períodos refractarios de las células que ya se han despolarizado.

Electrocardiograma

El 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 electrólitos y de algunos fármacos.

Estas observaciones se facilitan mediante el registro del ECG mediante configuraciones con varios electrodos (fig. 10.2). Un ECG de 12 derivaciones incluye las derivaciones estándar I, II y III, seis derivaciones monopolares (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.

booksmedicos.org

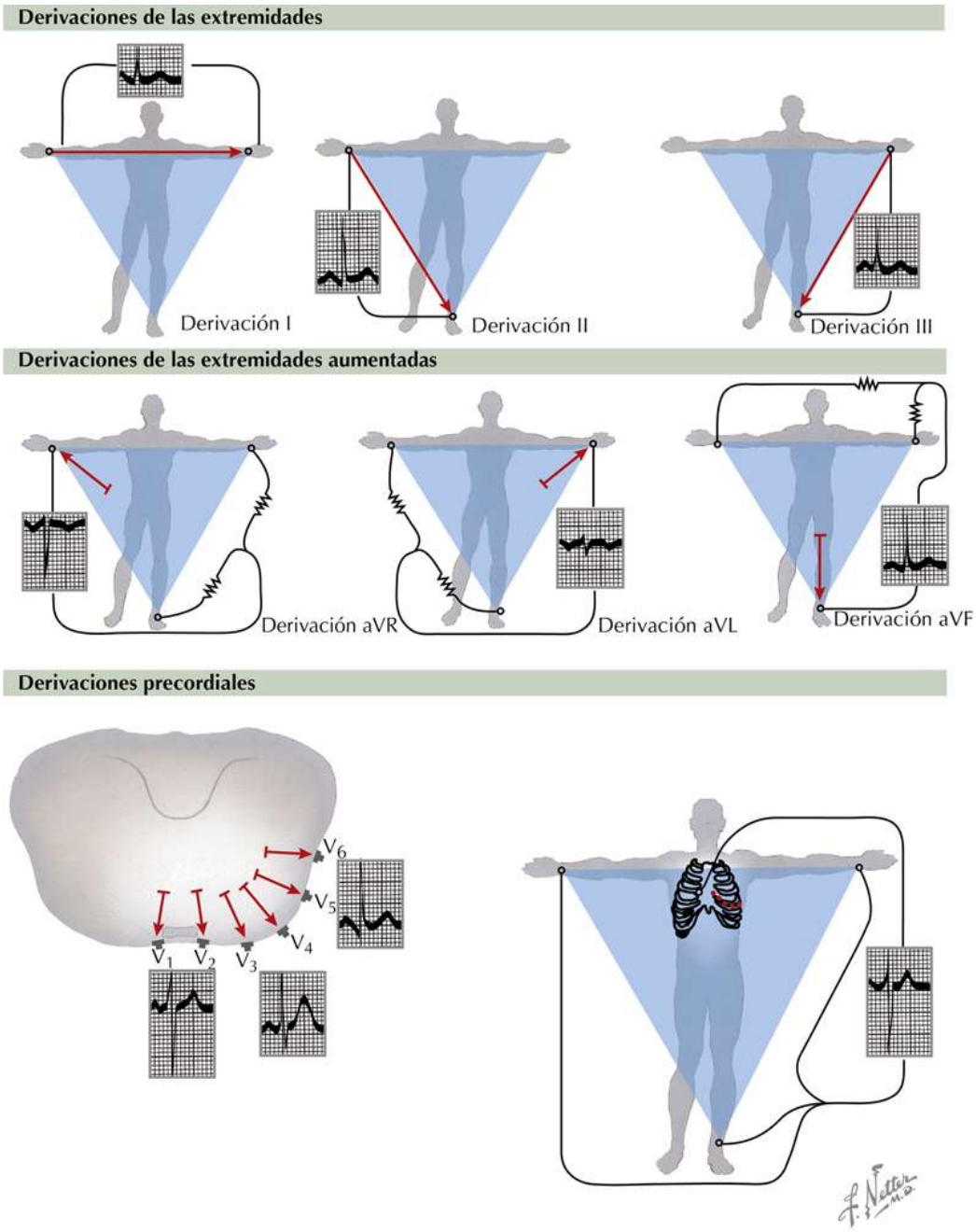


FIGURA 10.2 Derivaciones electrocardiográficas
En la electrocardiografía se usa una serie de electrodos colocados sobre la piel para registrar, en la superficie del cuerpo, la actividad eléctrica resultante de la despolarización

booksmedicos.org

y repolarización del corazón. En las derivaciones estándar de las extremidades I, II y III, se registran diferencias de voltaje entre el brazo derecho y el brazo izquierdo, el brazo derecho y la pierna izquierda, y el brazo izquierdo y la pierna izquierda, respectivamente, siendo negativo el primero de cada par de electrodos y positivo el segundo. En las tres derivaciones aumentadas, el electrodo negativo es una combinación de dos electrodos de las extremidades, y el tercer electrodo de las extremidades es positivo. Para las seis derivaciones precordiales, los tres electrodos de las extremidades se combinan como electrodos negativos, y los electrodos positivos se colocan directamente sobre el pecho en localizaciones concretas. El análisis de cada enfermedad concreta viene facilitado por la comparación de los registros realizados con múltiples derivaciones.

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 nódulo SA. La **bradicardia** se refiere a una frecuencia cardíaca en reposo por debajo de 60 lpm, mientras que 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 10.3 a 10.5.

booksmedicos.org

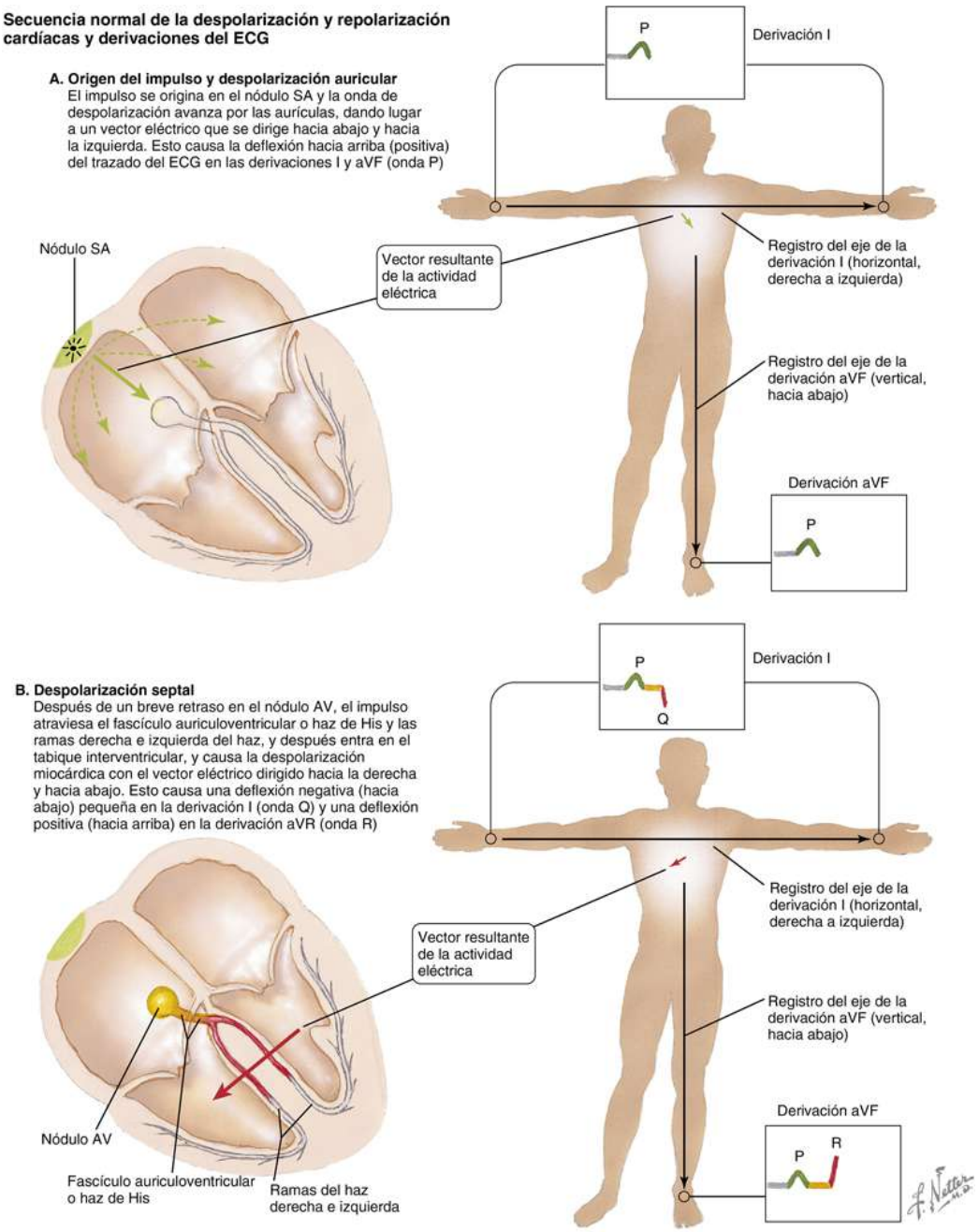


FIGURA 10.3 Despolarización y repolarización cardíacas. Parte I

En las figuras 10.3 a 10.5 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 electrocardiograma (ECG). Los fenómenos iniciales se representan en la figura 10.3, en la cual se observa cómo la descarga del nódulo sinoauricular (SA) da lugar a la despolarización de las aurículas, que da lugar a la onda P

booksmedicos.org

del ECG. Esta despolarización se extiende al nódulo auriculoventricular (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.

booksmedicos.org

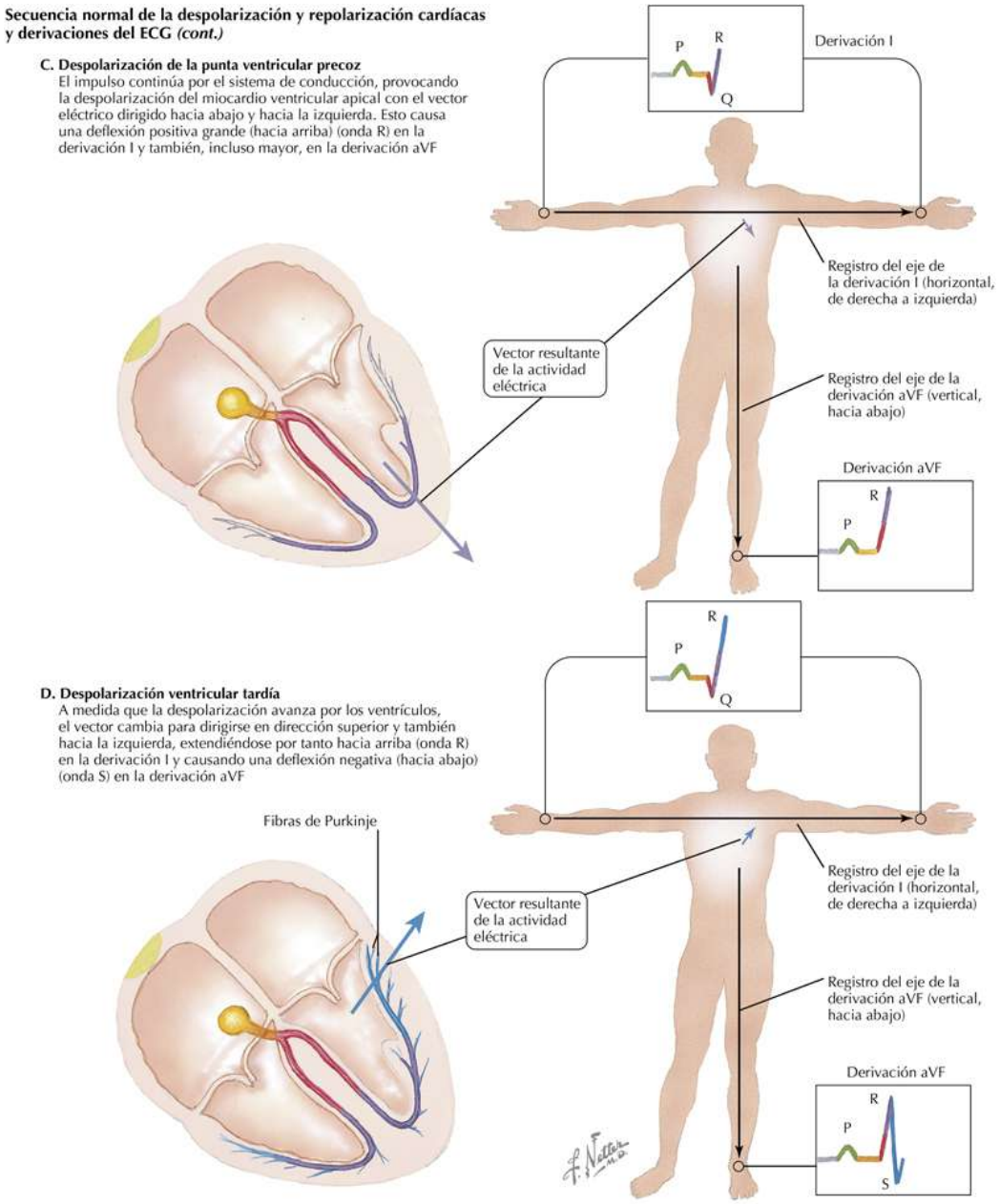


FIGURA 10.4 Despolarización y repolarización cardíacas. Parte II

Después de la despolarización del tabique (v. fig. 10.3) tiene lugar la despolarización apical y de la pared ventricular. Los vectores de la actividad eléctrica resultante producen el complejo QRS en el electrocardiograma (ECG).

booksmedicos.org

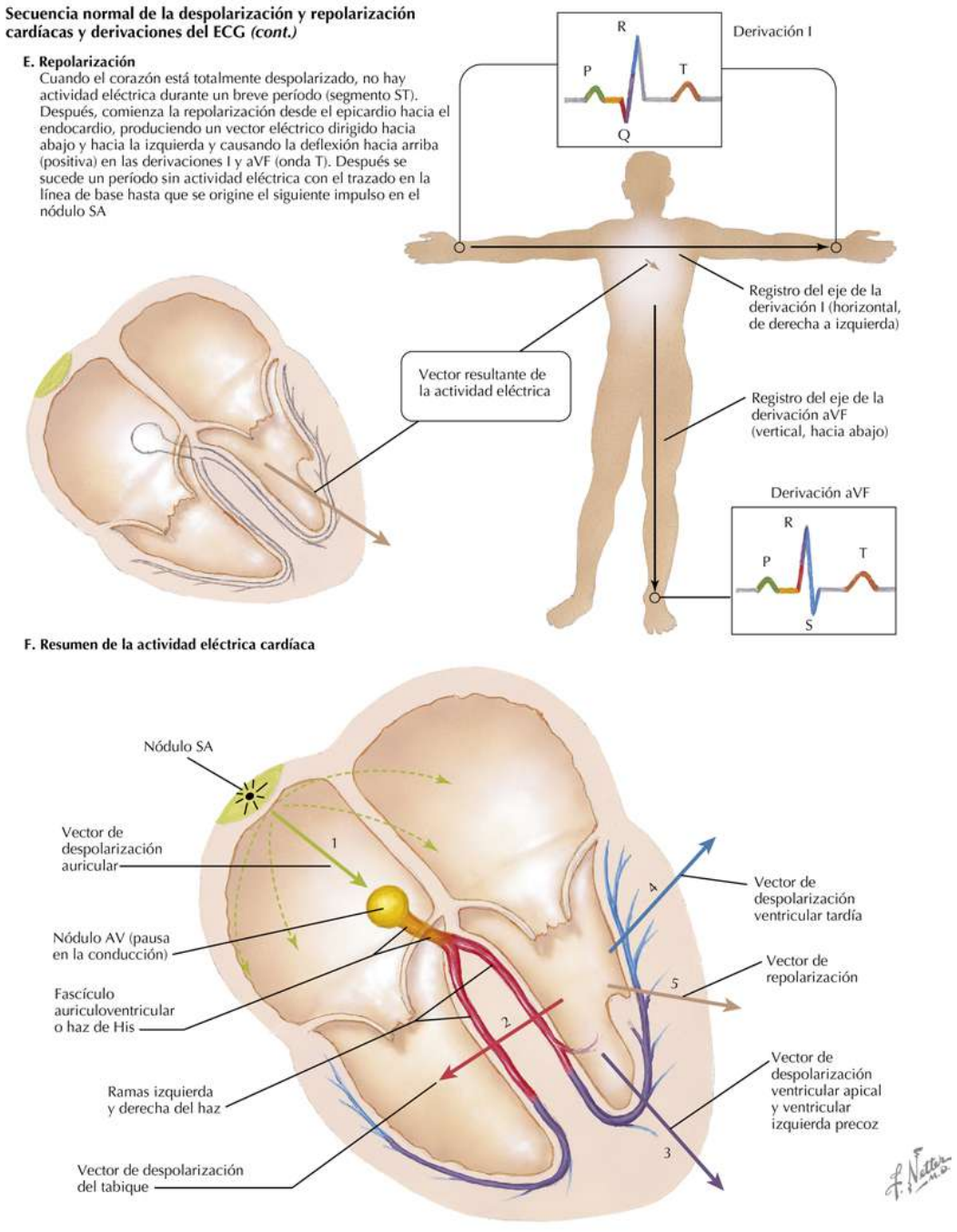


FIGURA 10.5 Despolarización y repolarización cardíacas. Parte III

Después de la despolarización ventricular (v. fig. 10.4) tiene lugar la repolarización ventricular. El vector de la actividad eléctrica resultante produce la onda T en el electrocardiograma (ECG). La actividad eléctrica cardíaca y los vectores resultantes *(1-5)* a lo largo de todo el ciclo se resumen en **F.** *AV,* auriculoventricular; *SA,* sinoauricular.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 10.1 Bloqueo auriculoventricular

La vía de conducción normal en el corazón es:

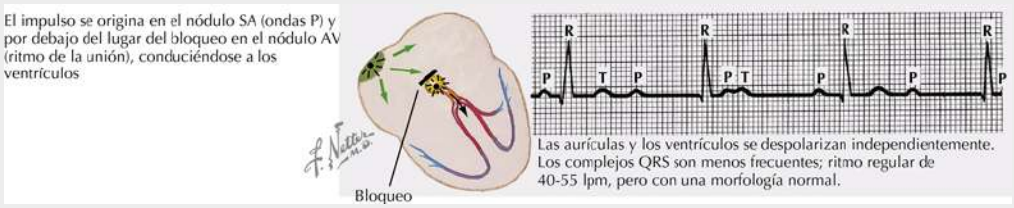
SA → AV → Haz de His → Ramas del haz → Fibras de Purkinje → Músculo ventricular

Cuando se altera la conducción en esta vía aparecen arritmias. 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 nódulo AV:

- El bloqueo AV de primer grado consiste en una conducción que sufre un retraso anormal en el nódulo 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 nódulo 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 nódulo 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

booksmedicos.org

surgir un marcapasos de escape en el nódulo AV por debajo del lugar del bloqueo o en el haz de His, produciendo una frecuencia ventricular de 40 a 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.



Bloqueo cardíaco de tercer grado

booksmedicos.org

CAPÍTULO 11

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 esta (R):

$$Q = \Delta P/R \qquad \textbf{Ec. 11.1}$$

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. 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. 9.1). Los factores que determinan la resistencia se comentan más adelante en este capítulo (v. «Biofísica de la circulación»).

booksmedicos.org

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 arterial sistólica:** presión arterial máxima que se alcanza durante la eyección de sangre por el corazón.
- **Presión arterial 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 arteriales sistólica y diastólica. Depende del volumen sistólico (volumen de eyección de un ventrículo durante una contracción), de la resistencia 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:

booksmedicos.org

$$\Delta P = QR$$

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. 11.1), 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.

booksmedicos.org

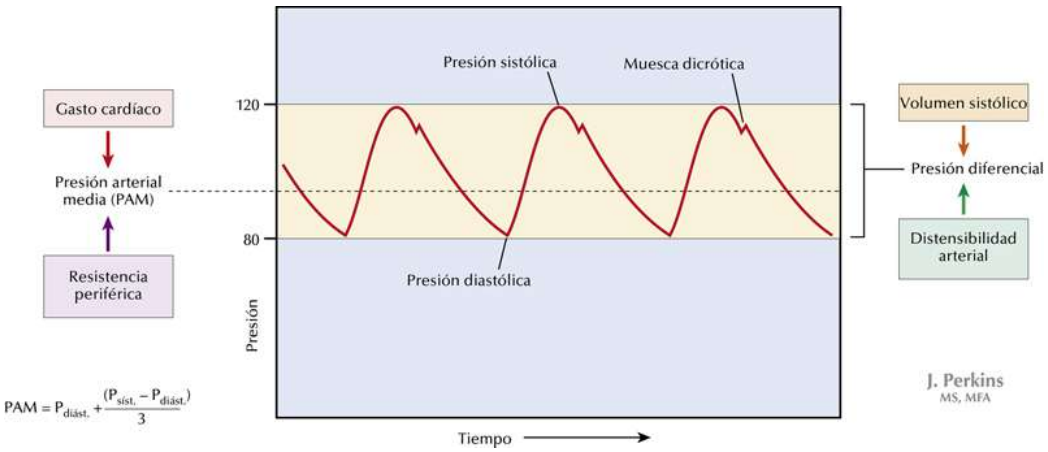


FIGURA 11.1 Onda de presión arterial
La onda de presión arterial representa los cambios de la presión en el sistema arterial durante la sístole (durante la cual se expulsa el volumen sistólico desde el ventrículo izquierdo) y en la diástole (durante la cual se vuelve a llenar el corazón y la sangre del 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 presiones fisiológicas se indican habitualmente en mmHg o cmH_2O. En otras palabras, 1 mmHg es la presión que soportaría una columna de mercurio (Hg) a una altura de 1 mm y 1 cmH_2O es la presión que soportaría una columna de agua de 1 cm de altura (1 mmHg = 1,36 cm H_2O). Otra forma de definir estas unidades sería que una columna de agua de 1 cm de altura

booksmedicos.org

ejercería una presión de 1 cmH_2O 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.

Las ondas de presión varían a lo largo del sistema cardiovascular (fig. 11.2). 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.

booksmedicos.org

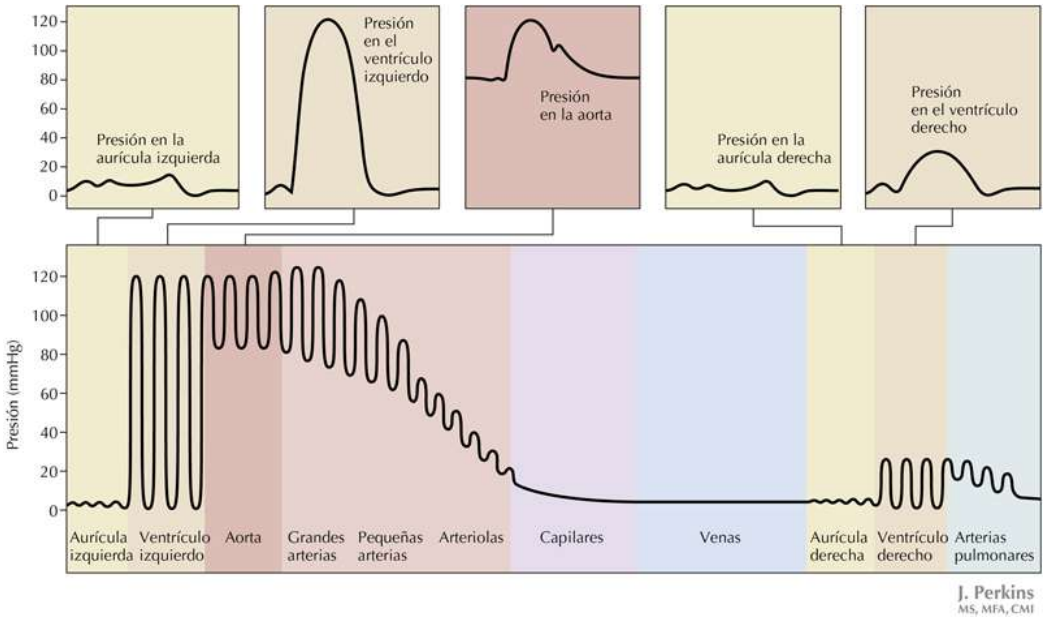


FIGURA 11.2 Presiones del pulso a lo largo de la circulación
Se muestran los cambios de presión de los pulsos cuando la sangre fluye desde el ventrículo izquierdo (VI) a la aorta, a la circulación sistémica y vuelve hacia el ventrículo derecho (VD) y la arteria pulmonar (AP).

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:

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{\eta 8 L} \qquad \textbf{Ec. 11.2}$$

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

booksmedicos.org

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 11.3.

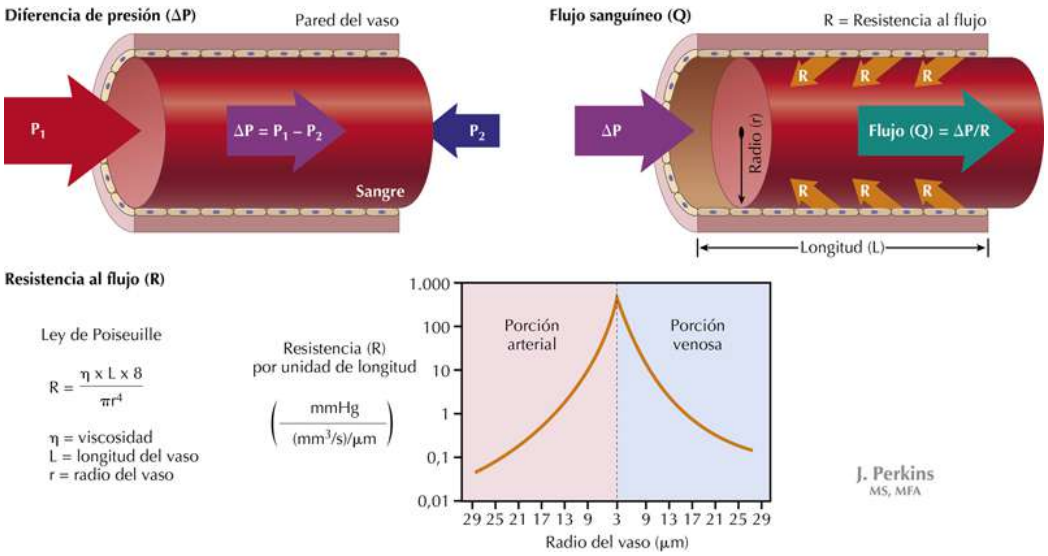


FIGURA 11.3 Ley de Poiseuille
En condiciones fisiológicas normales, el flujo a través de los vasos está regido por la ley de Poiseuille. Con diferencia, la mayor resistencia al flujo tiene lugar en los vasos más pequeños que constituyen la microcirculación, en particular en las arteriolas. Este efecto se debe al pequeño radio de esos vasos y a la relación inversa entre la resistencia y la cuarta potencia del radio del vaso.

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

booksmedicos.org

cambios en el hematocrito se asocian a cambios importantes de la viscosidad de la sangre, como sucede en personas con anemia y policitemia.

Aplicación clínica 11.1 Determinaciones 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.

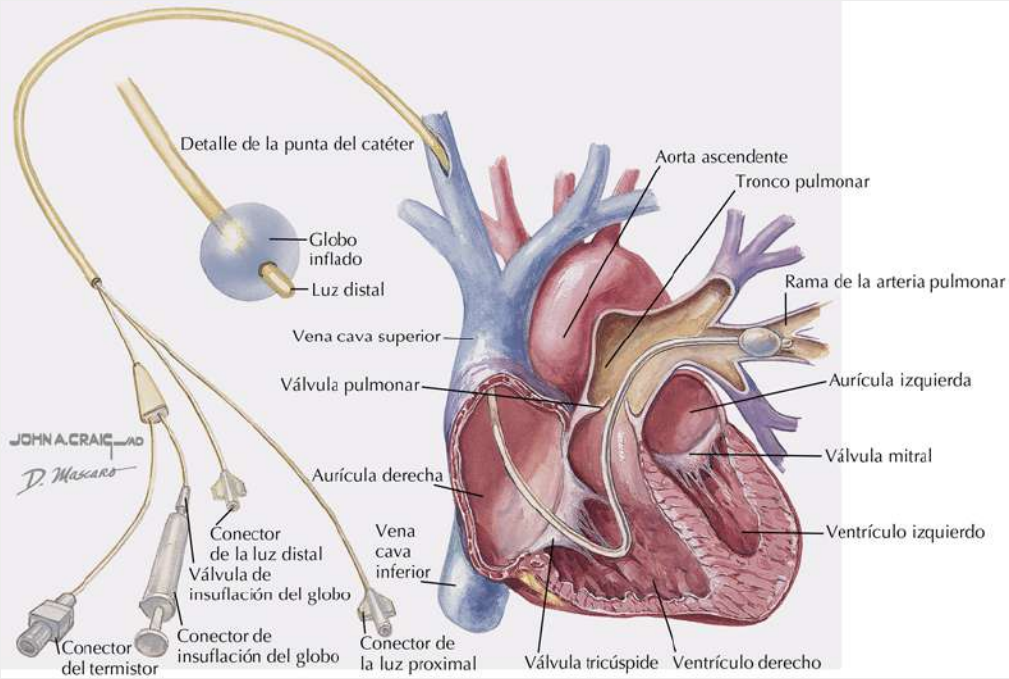
Aunque la monitorización de la presión arterial es importante para detectar la hipertensión, a veces es deseable monitorizar otras presiones en caso de cirugía o cuidados intensivos. La presión de enclavamiento en el capilar pulmonar («presión en cuña») es una de estas medidas. Se puede introducir un catéter venoso en dirección anterógrada (en la misma dirección del flujo sanguíneo) para medir las presiones en las venas, la aurícula derecha y el 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 globo inflado parcialmente, se introduce un catéter desde una vena sistémica a través del corazón derecho hasta llegar a la arteria pulmonar en una de sus ramas. La luz del

booksmedicos.org

cateter está abierta en su extremo distal y es continua, ya que el globo de inflado se encuentra solo en el exterior del catéter. Cuando este ya no se puede hacer avanzar, se infla el globo al máximo (normalmente, se trata de un catéter Swan-Ganz con varias luces, una continua hasta el extremo del catéter, otra que lleva al globo, permitiendo su inflado, y otra que puede tener aberturas a distintos niveles del catéter). El inflado del globo no afecta a la permeabilidad de la luz a través de la cual se mide la presión. Cuando el globo 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 ventrículo izquierdo 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).

booksmedicos.org



Cateterismo de 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 enclavada con el globo inflado, se ocluye el flujo y se puede medir la presión más allá del globo 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.

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

$$R = \frac{\eta 8L}{\pi r^4} \qquad \textbf{Ec. 11.3}$$



De los factores que afectan al flujo a través de un tubo, el más importante es el radio del tubo. Aunque el flujo es

booksmedicos.org

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.

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 el área de superficie transversal (A) y la velocidad lineal del flujo (V) en esta fórmula:

$$Q = VA \qquad \textbf{Ec. 11.4}$$

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 área de superficie transversal sumada (600 cm^2) del sistema vascular y será más rápido en la aorta, donde el área de superficie transversal es solamente de unos 4 cm^2 (fig. 11.4). La velocidad lenta en los capilares favorece el intercambio de sustancias disueltas entre la sangre y los tejidos.

booksmedicos.org

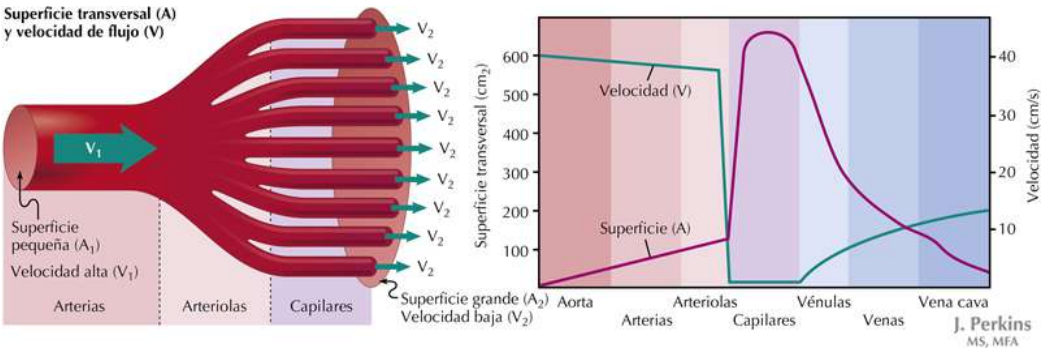


FIGURA 11.4 Relación entre velocidad del flujo sanguíneo y el área de sección transversal
A medida que se avanza distalmente desde la aorta, la ramificación de los vasos arteriales aumenta el área de sección transversal total y, por tanto, la velocidad del flujo se reduce entre la aorta y los capilares. La velocidad vuelve a aumentar desde los capilares a las grandes venas por la confluencia de los vasos, con el consiguiente descenso del área de sección transversal total.

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. 11.5). Esta dinámica del flujo se debe a las tensiones de cizallamiento que se producen cuando la sangre fluye cerca de la pared del vaso estacionaria. 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.

booksmedicos.org

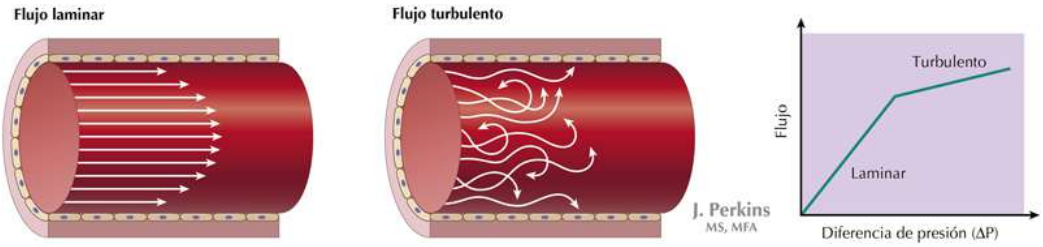


FIGURA 11.5 Flujo laminar y turbulento
Normalmente se produce un flujo laminar eficiente en la mayor parte del sistema vascular. En situaciones patológicas, como la coartación (estrechamiento del vaso), las alteraciones valvulares y la baja viscosidad de la sangre (como en la anemia) se producen turbulencias 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.

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

$$R_e = \frac{VD\rho}{\eta} \qquad \textbf{Ec. 11.5}$$

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).

booksmedicos.org

- Los cambios bruscos en el diámetro del vaso, por ejemplo en los aneurismas (v. «Aplicación clínica 11.2») o la coartación (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:

$$T = P_t r \qquad \textbf{Ec. 11.6}$$

donde P_t es la presión transmural (es decir, 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 transmurales son elevadas y los radios son grandes, en especial cuando la pared vascular está alterada (v. «Aplicación clínica 11.2»).

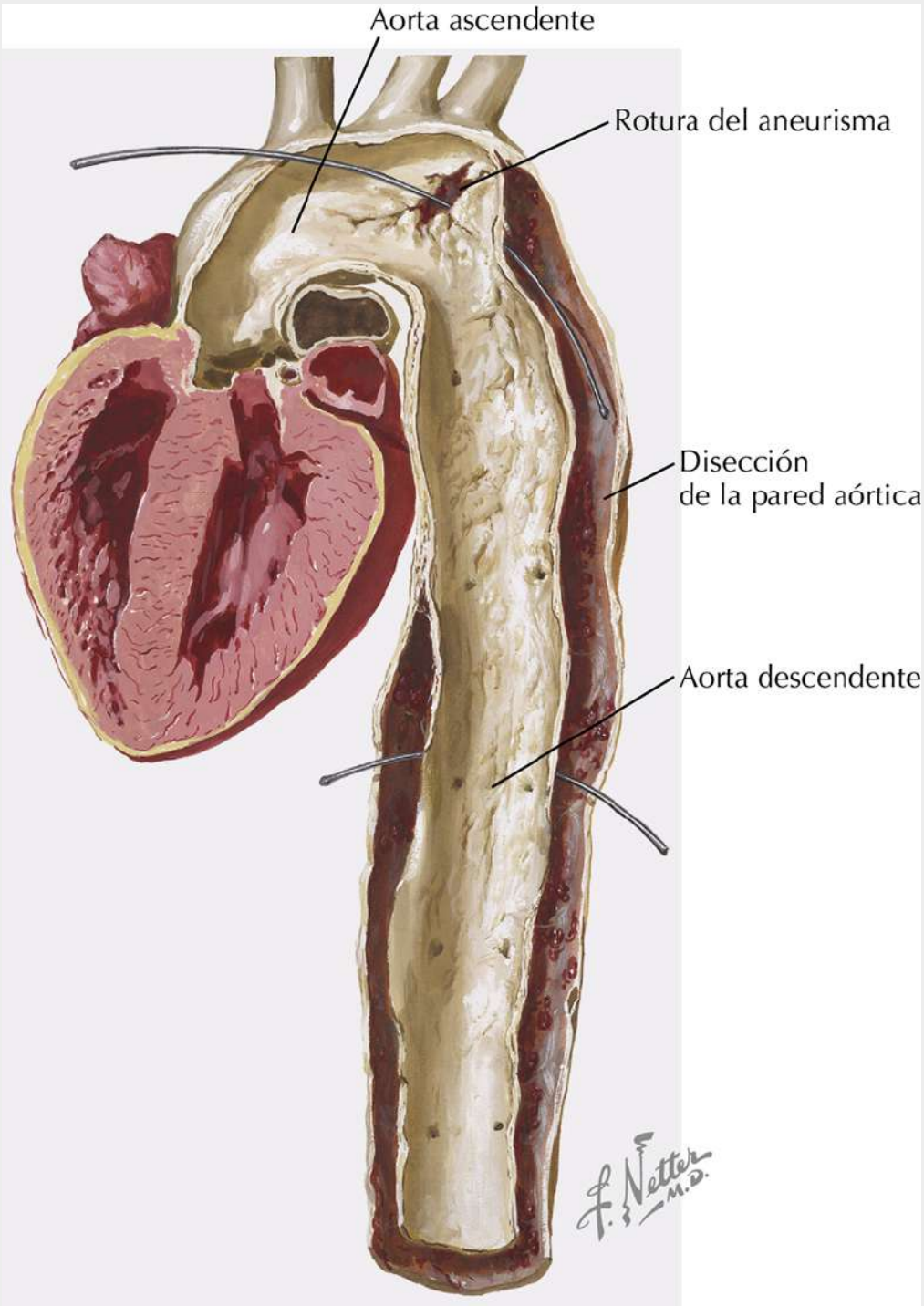
Aplicación clínica 11.2 Aneurisma aórtico

Un aneurisma aórtico es el aumento de tamaño sacular de la pared de una arteria que se asocia a menudo a ateroesclerosis. Al sobresalir, 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 ($T = P_t r$). El aumento del radio se acompaña de una disminución del grosor de la pared, disminuyendo la capacidad de esta última para soportar estrés. Los factores de riesgo para el aneurisma aórtico son la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad, la ateroesclerosis y la hipercolesterolemia. La rotura de un aneurisma aórtico es una urgencia médica, ya que conlleva una hemorragia interna profusa, a menudo mortal. La disección de un aneurisma se define como la

booksmedicos.org

aparición de una hemorragia en la propia pared vascular a través de un desgarro de la capa interna del vaso (capa íntima), 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.

booksmedicos.org



Rotura y disección de un aneurisma aórtico

booksmedicos.org

CAPÍTULO 12

La bomba cardíaca

Según los principios biofísicos descritos en el capítulo 11, 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 (ECG) y fonocardiograma son interdependientes. Conocer las interrelaciones entre esas variables es un paso clave para entender la complejidad de la hemodinámica (fig. 12.1 y vídeo 12.1).

booksmedicos.org

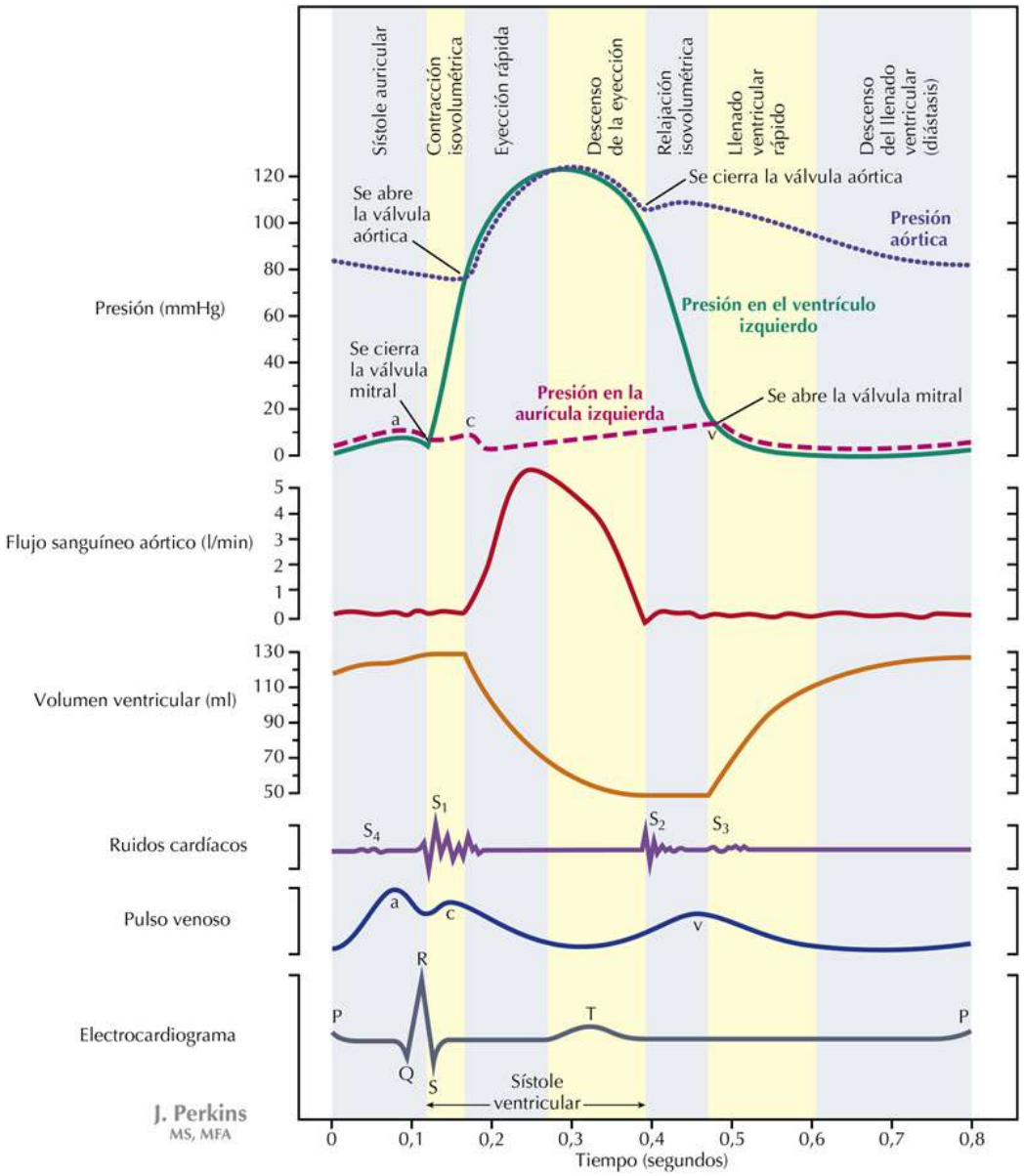


FIGURA 12.1 El ciclo cardíaco
El ciclo cardíaco (o diagrama de Wiggers) es una representación simultánea de varios parámetros relacionados con el flujo y el volumen sanguíneos, el electrocardiograma y el fonocardiograma a lo largo de un ciclo de sístole y diástole del corazón. La sístole ventricular comienza con un breve período de contracción isovolumétrica durante el cual todas las válvulas cardíacas están cerradas. Después le sigue la fase de 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

booksmedicos.org

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.

El volumen en el ventrículo izquierdo y las presiones en el corazón izquierdo y en la aorta se muestran en la figura 12.1. Los registros de las presiones del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar tienen una morfología similar, pero son 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 apertura de la válvula aórtica; el período de relajación isovolumétrica comienza con el cierre de la válvula aórtica y termina cuando se reabre la válvula mitral.

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

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

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.

booksmedicos.org



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 la contracción isovolumétrica, seguida por la eyección, la relajación isovolumétrica, el llenado ventricular, la contracción isovolumétrica, y así sucesivamente.

Presión ventricular

El ciclo cardíaco se inicia con la onda P en el 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** normalmente es de 5 mmHg (la presión telediastólica en el ventrículo derecho 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 la aorta es de 120/80 mmHg,

booksmedicos.org

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 la 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. 12.1). La pendiente ascendente de esta curva comienza (a los 80 mmHg si la presión en la aorta es de 120/80 mmHg) con la apertura 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 escotadura dicrota, 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. 12.1). En el momento en que aparece la onda P, el llenado ventricular es casi completo pero el llenado final (aproximadamente el 15%) se produce por la contracción auricular. Esta fase del llenado ventricular se conoce como **llenado ventricular**

booksmedicos.org

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 apertura 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 (VS) es la diferencia entre el VTD y el VTS. El VTD es aproximadamente 140 mililitros (ml) y el VS normal es de 70 ml, si bien ambos valores son muy variables. La apertura 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 morfología de la curva de la PAI refleja tanto los fenómenos cardíacos como el retorno venoso (el flujo 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. 12.1). 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 el ventrículo izquierdo. Durante el resto de la diástole, la PAI se mantiene por encima de la PVI cuando se llena

booksmedicos.org

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 morfología similar.



Los fenómenos que constituyen el ciclo cardíaco se inician cuando se genera un potencial de acción en el nódulo sinoauricular, 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.

Fonocardiograma

El **fonocardiograma** es un registro acústico que refleja los **ruidos cardíacos** generados durante el ciclo cardíaco (v. fig. 12.1). $\mathbf{S_1}$, 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). $\mathbf{S_2}$ 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 S_2. Este retraso se debe al aumento del llenado del ventrículo derecho, como consecuencia del descenso de la presión intratorácica durante la inspiración. $\mathbf{S_3}$, el tercer ruido cardíaco,

booksmedicos.org

es normal en niños y se asocia a un llenado ventricular rápido. No se escucha en los adultos sanos y puede ser un signo de sobrecarga de volumen, como en la insuficiencia cardíaca congestiva. $\mathbf{S_4}$, que se debe al llenado ventricular activo, tampoco es audible en los adultos sanos, pero puede estar presente en algunas situaciones patológicas.

Regulación del gasto cardíaco

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

$$GC = FC \times VS \qquad \textbf{Ec. 12.1}$$

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** desempeña un importante papel en la regulación del GC mediante la modulación de la frecuencia del marcapasos del nódulo sinoauricular (SA), la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular (fig. 12.2). Las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón y los vasos liberan noradrenalina, mientras que los nervios parasimpáticos liberan acetilcolina en el corazón (principalmente en el nódulo 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

booksmedicos.org

regulación cardiovascular cuando el sistema nervioso simpático está intensamente activado.

booksmedicos.org

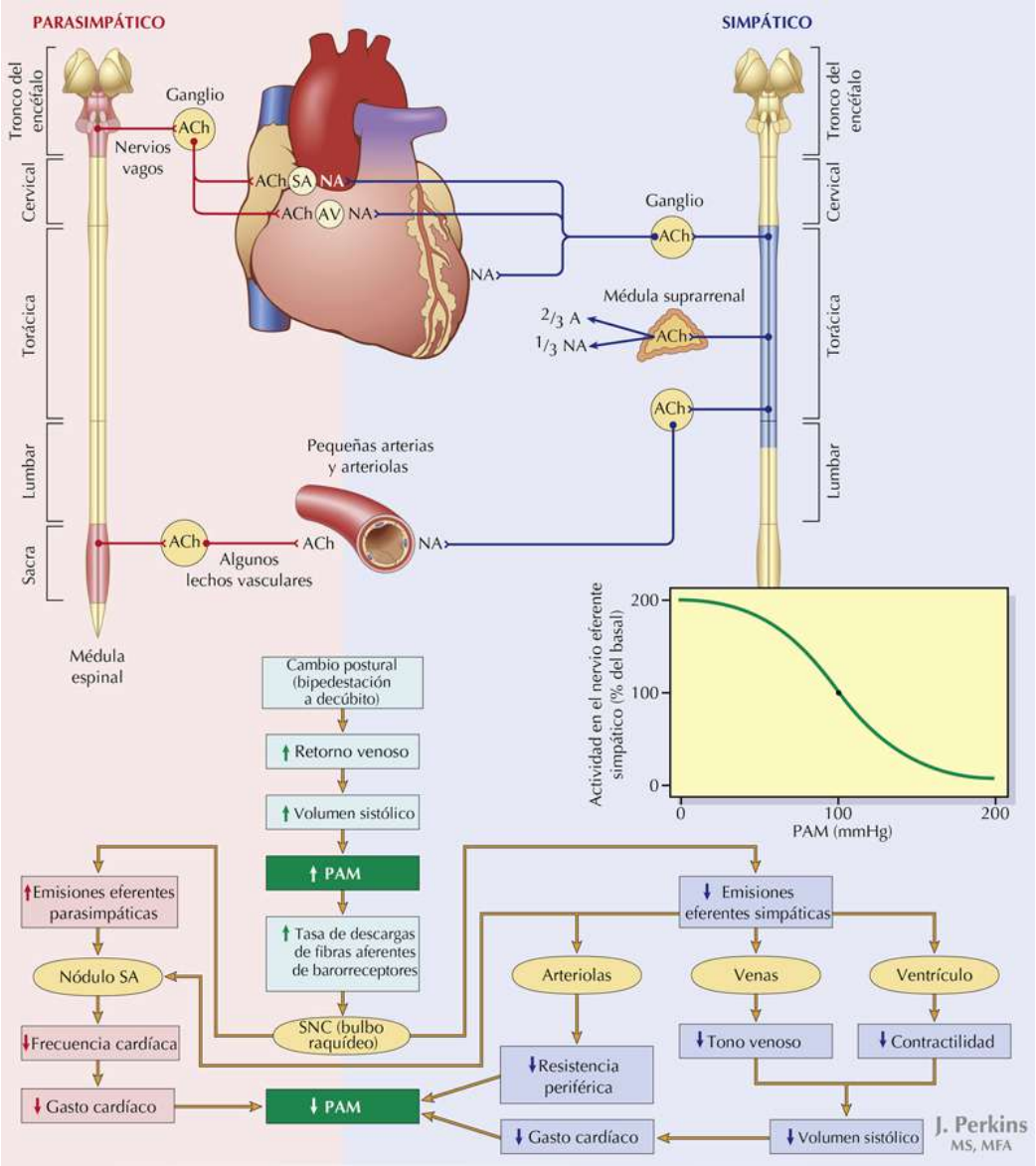


FIGURA 12.2 Sistema nervioso autónomo y reflejo de barorreceptores arteriales

Ambos nervios simpáticos y parasimpáticos inervan los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (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 tracto gastrointestinal. 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; *AV,*

booksmedicos.org

auriculoventricular central; *NA,* noradrenalina; *PAM,* presión arterial media; *SA,* sinoauricular; *SNC,* sistema nervioso central.

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. 12.2). Los barorreceptores son células especializadas de la pared vascular de los senos carotídeos y el cayado aórtico. Responden a la distensión asociada al 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 FC** 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 FC se lleva a cabo por el sistema nervioso autónomo y el reflejo de barorreceptores. Los nervios simpáticos liberan noradrenalina en el nódulo SA, que actúa sobre los receptores β_1 aumentando la producción de AMPc y, en último término, aumentando también la actividad del marcapasos y elevando la FC. La activación parasimpática reduce la FC mediante la liberación del neurotransmisor acetilcolina. Por tanto, el reflejo de barorreceptores reduce la frecuencia del marcapasos en el nódulo SA cuando aumenta la presión arterial. La reducción resultante de la FC contribuye al descenso del GC y al retorno de la presión arterial normal (v. fig. 12.2). Por el contrario, el descenso de la presión arterial dará lugar a un menor estiramiento de los barorreceptores,

booksmedicos.org

un descenso de los impulsos aferentes hacia el centro cardiovascular, una mayor actividad simpática y una menor actividad parasimpática, elevando la FC y devolviendo la presión arterial a su nivel normal.

Otro reflejo que podría regular la FC 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 nervioso que aumenta la FC a través de los nervios simpáticos. Obsérvese que los barorreceptores arteriales responden al estiramiento disminuyendo la FC, mientras que los barorreceptores auriculares responden al estiramiento aumentando la FC. 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. 13).

La FC también varía con el ciclo respiratorio, en particular en lactantes y niños. En la denominada **arritmia sinusal respiratoria,** la FC 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.

booksmedicos.org



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 FC baja. En esas circunstancias, el estiramiento de los receptores auriculares produce el incremento reflejo de la FC. Por otro lado, cuando la FC es alta al comienzo, por ejemplo, después de una hemorragia, la infusión intravenosa disminuirá la FC. En este caso, el aumento del llenado ventricular asociado a la infusión aumenta el GC 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 la actividad del parasimpático, reduciendo la FC.

Regulación del volumen sistólico

La **regulación del VS** 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 VTD ventricular. El aumento de la precarga se asocia al aumento de la fuerza de contracción y, por tanto, al aumento del VS.
- **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 PVI durante la sístole. El aumento de la poscarga se opone a la eyección del corazón y, por tanto, tenderá a reducir el VS.
- **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).

booksmedicos.org

Relación de Frank-Starling

La **relación 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 Ernest Starling, quien demostró en una preparación de corazón-pulmón intacto de perro la relación entre el VS y el VTD. La **curva de función cardíaca** ilustra esta relación (fig. 12.3*A*). Cuando la precarga aumenta por incremento de la presión auricular, el VS (y por tanto, el GC) también aumenta hasta el nivel óptimo de precarga. Se trata de un mecanismo intrínseco para la regulación del VS 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.

booksmedicos.org

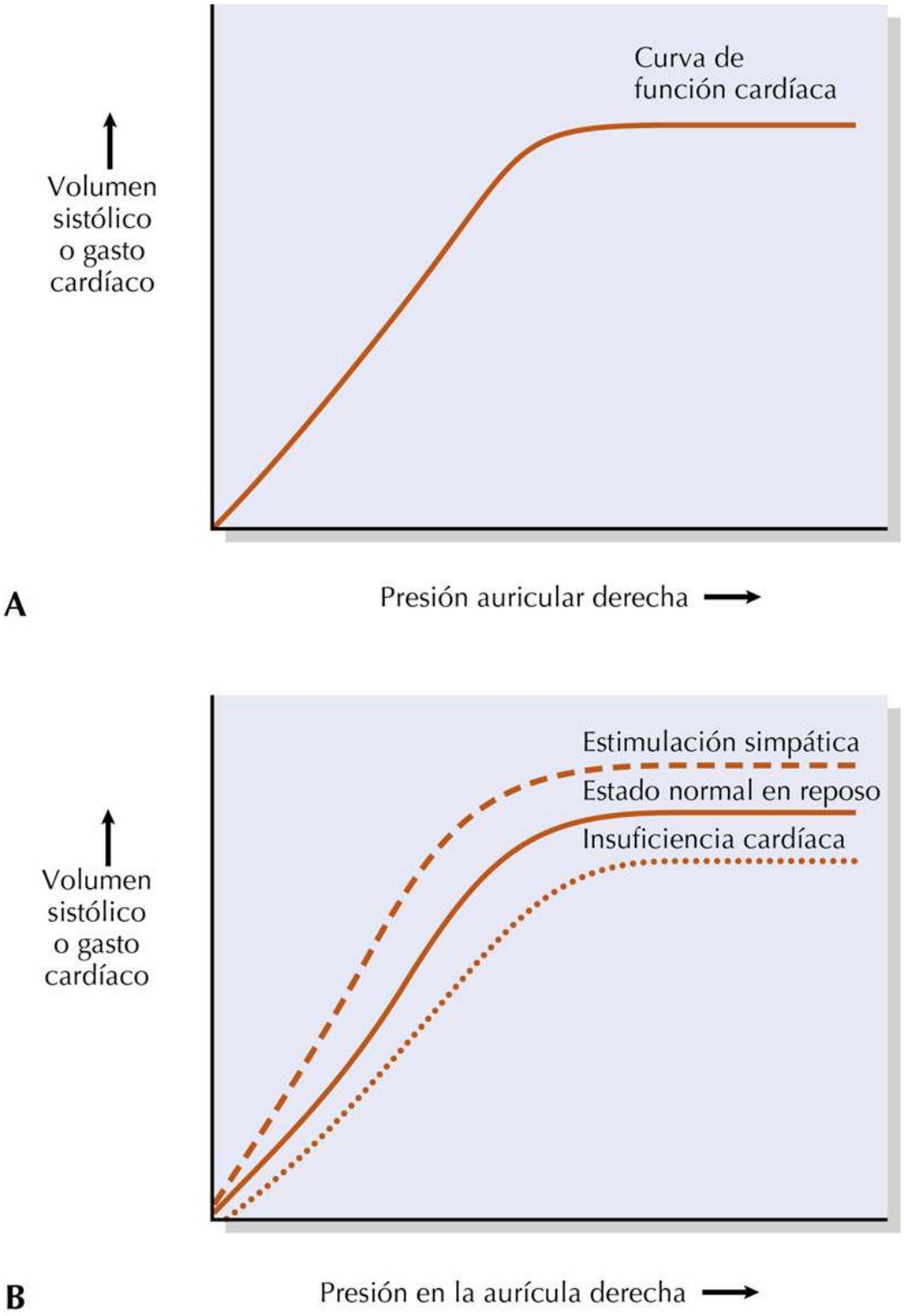


FIGURA 12.3 Relación de Frank-Starling
A, El incremento de la precarga en el ventrículo provoca el incremento de volumen sistólico y, por tanto, del gasto cardíaco. **B,** La estimulación simpática del corazón desplaza

booksmedicos.org

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 simpática del volumen sistólico

El VS también está regulado por el **sistema nervioso simpático** (fig. 12.3*B*). 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 personas con insuficiencia cardíaca, como digital, dopamina y dobutamina. Si bien la curva básica de la función cardíaca describe simplemente los efectos de la precarga en el GC o el VS, 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.

booksmedicos.org



La relación de Frank-Starling es un importante mecanismo para relacionar el GC y el retorno venoso, o el GC 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 VS y el GC durante los cambios fisiológicos complejos relacionados con el ejercicio o la disminución de volumen (p. ej., en caso de hemorragia).

El ***efecto treppe,*** también conocido como **efecto escalera,** es un mecanismo intrínseco de regulación del VS. Cuando las contracciones cardíacas son poco frecuentes se reduce la fuerza de la contracción, mientras que a medida que aumenta la FC se eleva la fuerza de contracción (fig. 12.4). 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.

booksmedicos.org

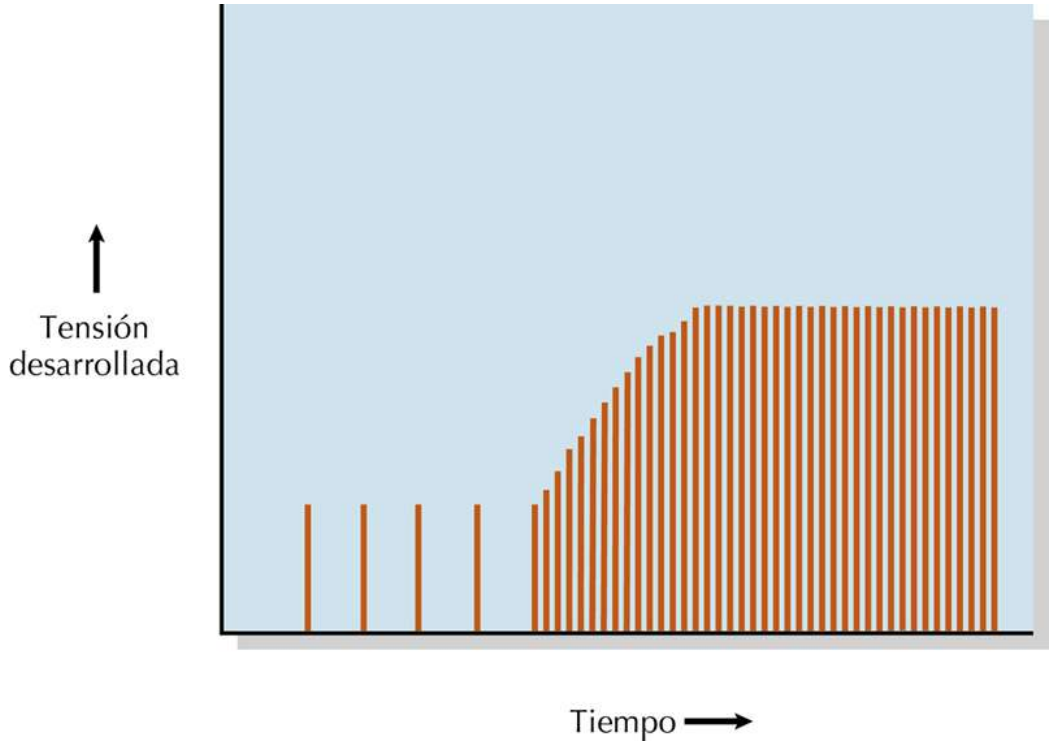


FIGURA 12.4 Efecto de la frecuencia cardíaca en la fuerza de contracción (efecto treppe o de escalera) Cuando los intervalos entre las contracciones del músculo cardíaco son largos, la tensión desarrollada es baja. Obsérvese el incremento a modo de escalera de la fuerza de contracción cuando aumenta la frecuencia (frecuencia cardíaca). Como este efecto no depende de los cambios de longitud de la fibra en reposo, aumenta la contractilidad (inotropismo).

Durante la respuesta al descenso de presión arterial mediada por barorreceptores (v. fig. 12.2), hay numerosos mecanismos que contribuyen a modificar el GC. La activación simpática eleva la frecuencia cardíaca, como se ha comentado antes, pero la elevación de la FC no es un mecanismo eficaz para elevar el GC, a menos que existan mecanismos para mantener o elevar el VS simultáneamente, ya que se reduce el tiempo de llenado del corazón. Al elevar la contractilidad del corazón, la activación simpática mejora también el VS 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 VS y el GC.

booksmedicos.org

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 personas 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 sobre la función cardíaca (fig. 12.5). 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 medida del estado contráctil del tejido y representa la velocidad máxima con la que los filamentos de actina y miosina pueden interaccionar 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.

booksmedicos.org

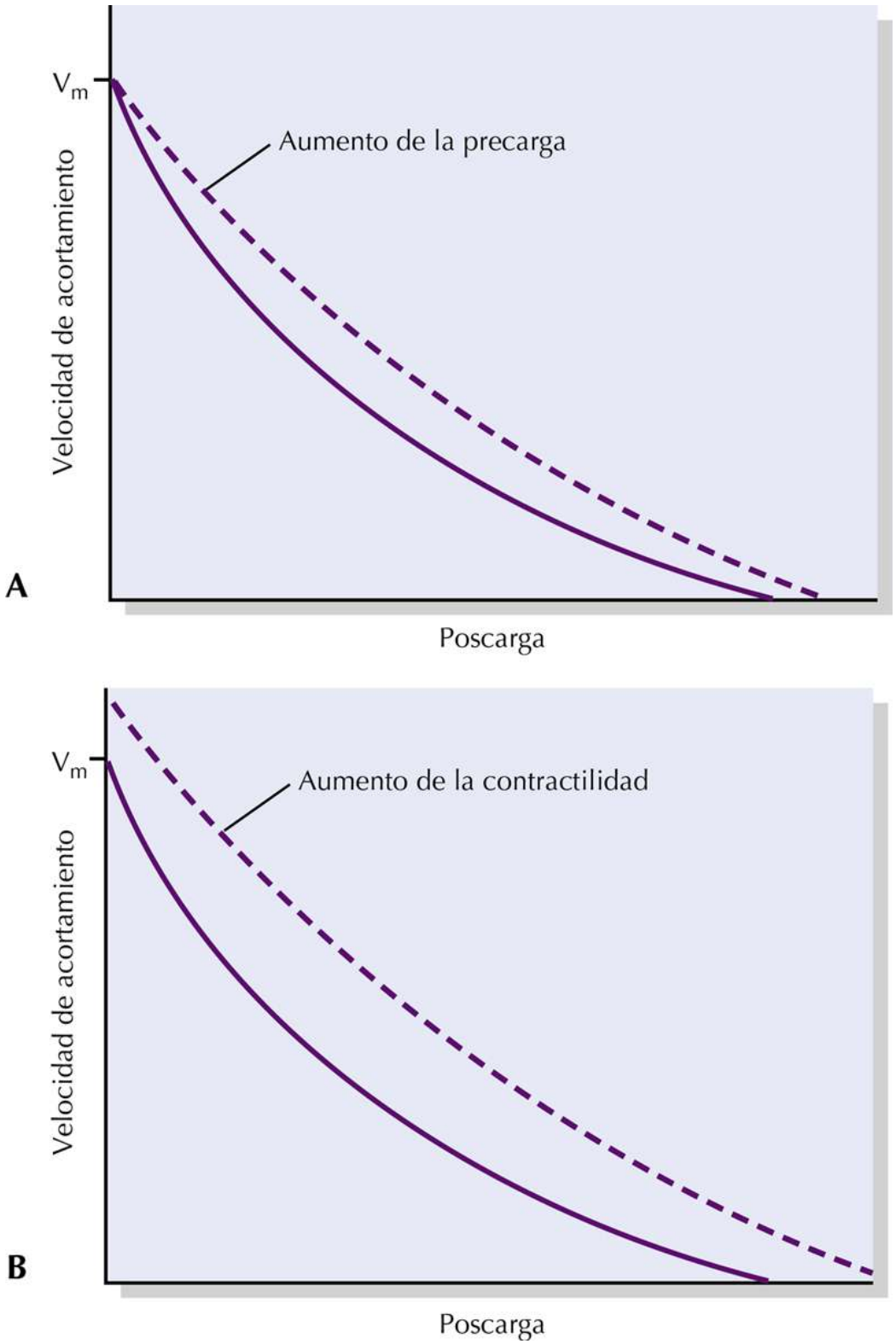


FIGURA 12.5 Relación fuerza-velocidad en el músculo cardíaco

Las curvas de fuerza-velocidad representan el efecto de la

booksmedicos.org

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.

Relación presión-volumen

El diagrama de **presión-volumen ventricular** es una medida continua del volumen ventricular frente a la presión ventricular durante el ciclo cardíaco (fig. 12.6). Durante la diástole, el ventrículo se llena a una presión baja, como se puede ver a lo largo de la parte baja del bucle. A esto le sigue la contracción isovolumétrica, cuando la presión asciende bruscamente pero el volumen se mantiene constante. Durante el período de eyección del ciclo, el volumen disminuye mientras la presión se mantiene alta. Posteriormente, durante la relajación isovolumétrica, el volumen es constante y la presión disminuye con rapidez. Este ciclo se repite una y otra vez, con cada latido. La morfología y el área dentro de este bucle se afectan por los cambios de la precarga, la poscarga y la contractilidad.

booksmedicos.org

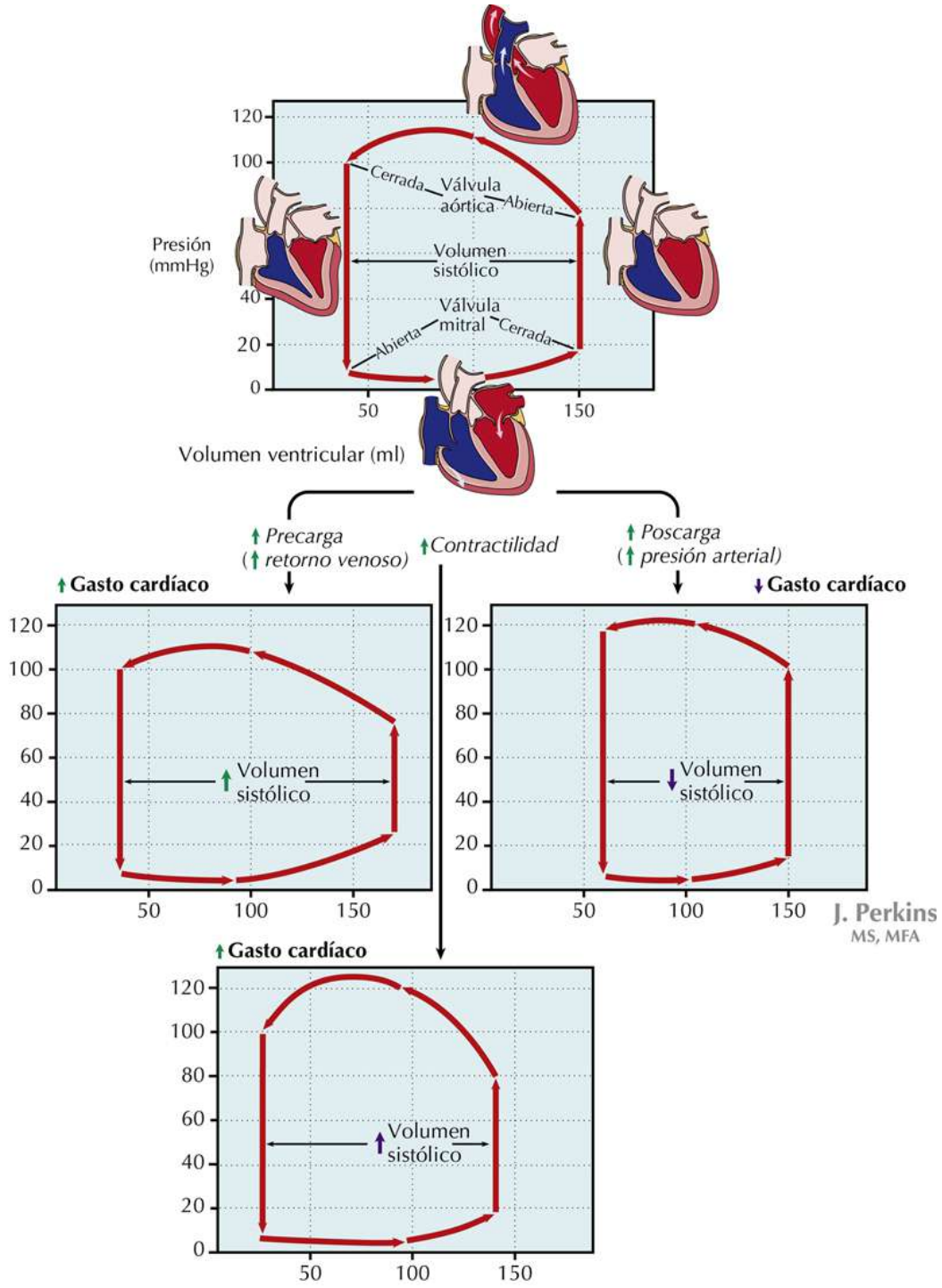


FIGURA 12.6 Diagrama presión-volumen ventriculares
El trazado continuo del volumen y la presión ventriculares durante el ciclo cardíaco da lugar a un diagrama cerrado. El seguimiento de las flechas rojas desde la parte inferior izquierda del gráfico superior muestra cómo, durante la diástole, el llenado del ventrículo ocurre con pocos cambios en la presión. Durante la contracción isovolumétrica, el

booksmedicos.org

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.

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 VS y el VTD. En una persona sana en reposo, el resultado sería mayor del 50%. La fracción de eyección aumentará si se administra un fármaco inotrópico positivo y disminuirá en la isquemia miocárdica o en la insuficiencia cardíaca. La fracción de eyección se puede estimar de manera no invasiva mediante la ecocardiografía.

Función vascular y gasto cardíaco

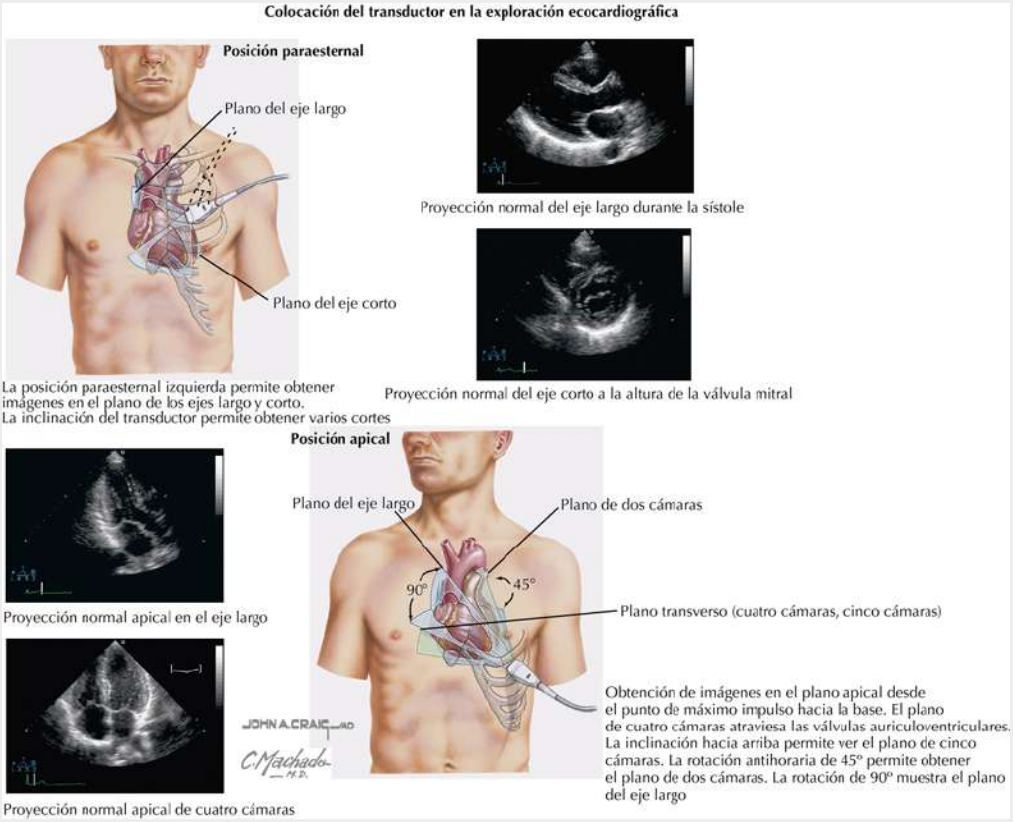
La regulación del GC depende no solo del ajuste de la FC y del VS, sino también de la regulación de la función de las venas y del retorno venoso. El retorno venoso se define como el flujo que vuelve hacia un lado del corazón. Por tanto, como el GC se define como el flujo desde un ventrículo, el valor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

Aplicación clínica 12.1 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

booksmedicos.org

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 ultrasonidos Doppler de onda continua permite evaluar la velocidad del flujo sanguíneo dentro del corazón. Usando esas técnicas, es posible: 1) determinar el tamaño y la estructura de las válvulas y cámaras; 2) determinar la fracción de eyección y otros parámetros, y 3) detectar la movilidad anormal de la pared, la regurgitación (fugas) o el estrechamiento valvular, los crecimientos bacterianos (vegetaciones) en el corazón y otras patologías.



booksmedicos.org

Al igual que el GC 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 GC y el retorno venoso se pueden definir como los dos lados de la misma moneda, siendo el GC 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 GC y el retorno venoso deben ser iguales, ya que el GC depende completamente del retorno de sangre 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 GC se reduce transitoriamente con la posición erguida, a medida que se produce esta acumulación. Para prevenir la **hipotensión ortostática** (es decir, el 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. 12.2). 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

booksmedicos.org

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 GC. Se trata de un mecanismo importante que mantiene el GC 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, como 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. 12.7). La curva de función cardíaca ilustra la relación de Frank-Starling, en la que la presión auricular derecha es la variable independiente y el GC es la variable dependiente. El aumento de la presión auricular derecha (precarga) aumenta el GC. 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

booksmedicos.org

auricular derecha) se traza en el eje x. Se trata de una relación inversa: el aumento del GC reduce la presión auricular derecha (o precarga). En otras palabras, un mayor GC 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,** que es la presión en el sistema cuando el GC 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.

booksmedicos.org

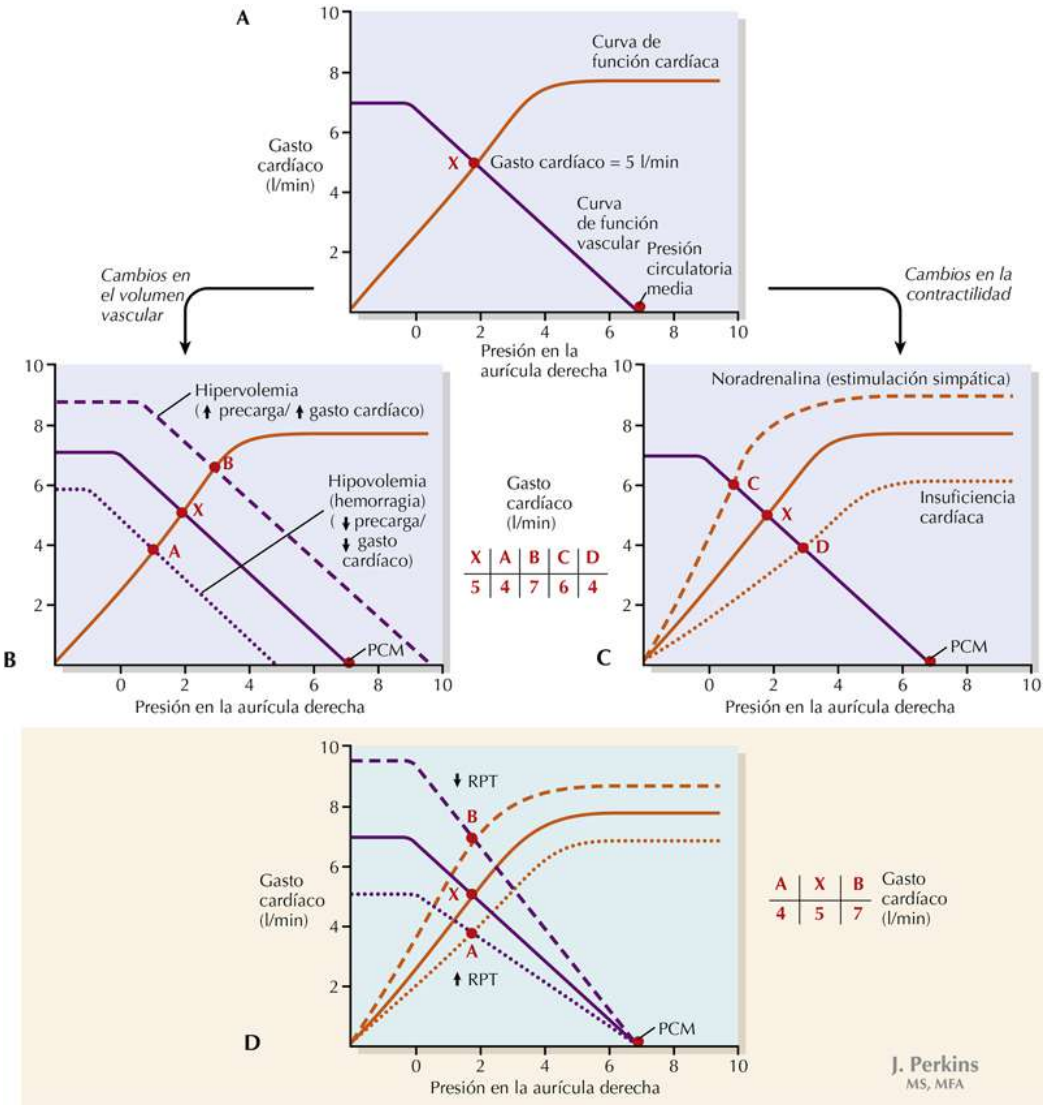


FIGURA 12.7 Curvas de función cardíaca y función vascular

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 (GC) es la variable dependiente. El aumento de la presión en la aurícula derecha provoca el aumento del GC, como se predice por la relación de Frank-Starling. En la curva de función vascular, la variable independiente es el GC, 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 GC 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 GC es cero. Las dos

booksmedicos.org

curvas se cortan en el punto X, que representa el GC 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.



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 GC incluso muy bajo.

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 GC en reposo y la presión auricular derecha (normalmente, en torno a 5 l/min y 2 mmHg, respectivamente). En otras palabras, este es el estado estacionario 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. 12.7*B*). En el nuevo punto de equilibrio de las dos curvas (punto B), el GC está aumentado 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

booksmedicos.org

izquierda y hacia abajo y el nuevo punto de equilibrio A representa un GC más bajo en reposo. El mecanismo cardíaco que provoca esos cambios en el GC 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. 12.7*C*). El incremento de la contractilidad, por ejemplo por la estimulación simpática del corazón, aumentará la pendiente de la curva de función cardíaca, con un GC 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 GC se reduce.

Los cambios de la resistencia periférica total (RPT) afectan a la función vascular y a las curvas de función cardíaca (fig. 12.7*D*). 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 VS 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 GC 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 GC se reduce desde el estado de equilibrio original.

Aplicación clínica 12.2 Presión venosa en la insuficiencia cardíaca

booksmedicos.org

En la insuficiencia cardíaca derecha la contractilidad del ventrículo derecho está a menudo reducida por un infarto de miocardio. En consecuencia, el GC se reducirá y la presión venosa se elevará. Estos datos pueden ser importantes para el diagnóstico. Si un sujeto sano 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.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 13

Circulación periférica

La circulación periférica está formada por las arterias, las venas y la microcirculación. Las estructuras de las arterias y venas comprenden las tres capas siguientes de tejidos (fig. 13.1):

- **Túnica íntima:** esta capa más interior está formada por una única capa de células endoteliales que forma el recubrimiento interno del vaso. Estas 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.

booksmedicos.org

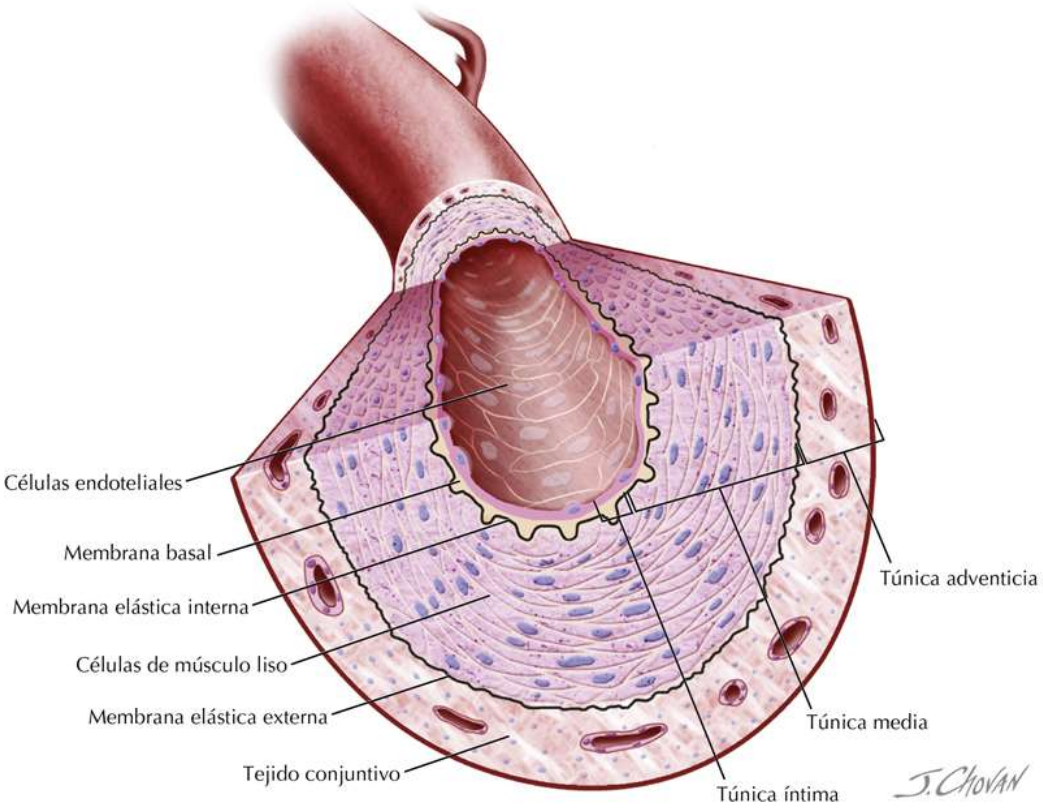


FIGURA 13.1 La pared vascular
Las paredes vasculares de las arterias y venas poseen tres capas de tejidos, con un grosor relativo de las túnicas media y adventicia que varía entre los distintos tipos de vasos. La pared capilar consiste solamente en la túnica íntima de las células endoteliales y la membrana basal. El vaso que se muestra en esta figura es una arteria grande, con una túnica media de músculo liso notoria. Las paredes de las grandes arterias y venas poseen su propia irrigación vascular *(vasa vasorum)*. La capa media de las arterias está limitada por una membrana elástica interna y una membrana elástica externa.

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

booksmedicos.org

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

La microcirculación está compuesta por vasos menores de 100 micras (μm) de diámetro e incluye arteriolas, metaarteriolas, capilares y vénulas (fig. 13.2). 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»).

booksmedicos.org

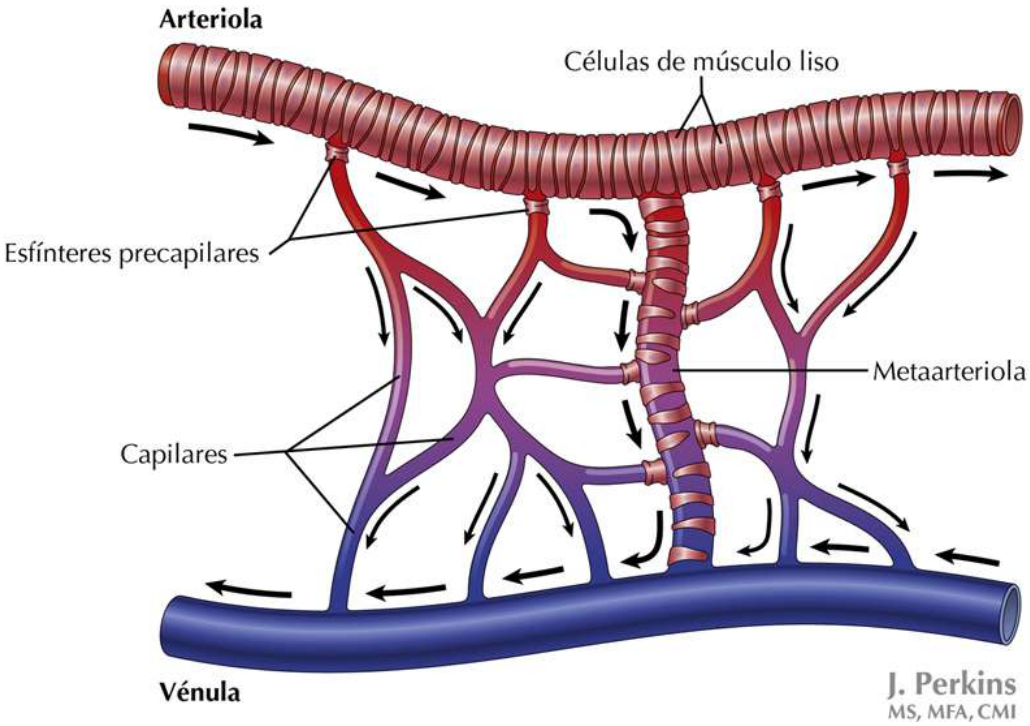


FIGURA 13.2 Componentes de la microcirculación
Las arteriolas, las metaarteriolas, los capilares y las vénulas constituyen la microcirculación. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo, que está regulado por la constricción y dilatación del músculo liso de las arteriolas, las metaarteriolas y los esfínteres precapilares. Los nervios simpáticos se extienden hacia las arteriolas, las metaarteriolas y las vénulas en la microcirculación.

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, 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. Cuando la presión hidrostática del capilar en el extremo arteriolar es aproximadamente de 30 milímetros de mercurio (mmHg), desciende hasta aproximadamente 10 mmHg en el extremo venoso del capilar. La presión hidrostática intersticial es

booksmedicos.org

uniforme dentro de cada región, mientras que la presión oncótica plasmática es alta en el 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.



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 eficiente 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, lo que refleja 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.

booksmedicos.org



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.

Sistema linfático

El exceso de líquido intersticial se devuelve a la circulación a través del sistema linfático (fig. 13.3). El movimiento de líquido desde el intersticio hacia los capilares depende del gradiente de presión hidrostática entre el espacio intersticial y la linfa. Los bordes de las células endoteliales de los capilares linfáticos están solapados, actuando como válvulas unidireccionales; el flujo unidireccional de la linfa también se mantiene en los vasos linfáticos de mayor calibre (fig. 13.4). El flujo está aumentado por filamentos de músculo liso de los linfáticos colectores que se contraen cuando se estiran. La linfa regresa finalmente a la circulación venosa central a través del conducto torácico y el conducto linfático (fig. 13.5).

booksmedicos.org

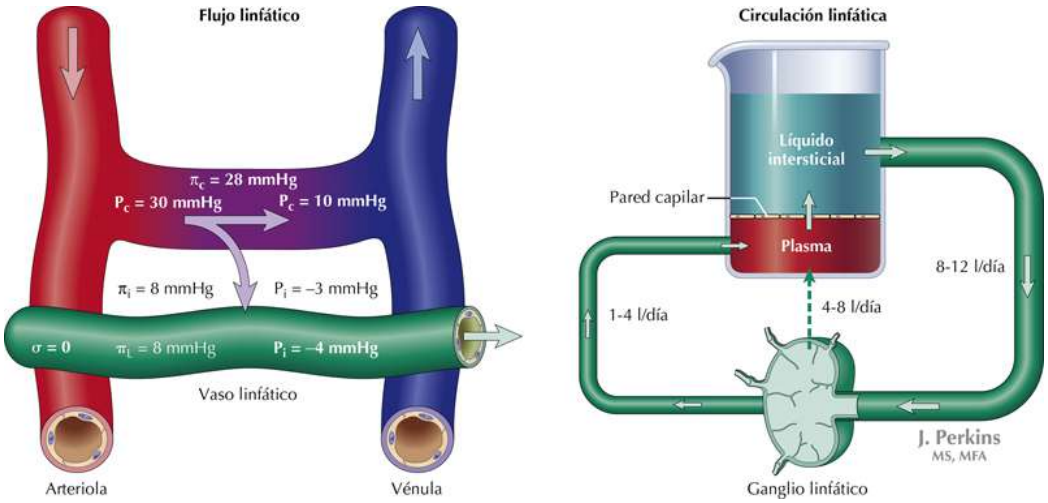


FIGURA 13.3 La circulación linfática

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 tras la filtración a través de los ganglios linfáticos. 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.)

booksmedicos.org

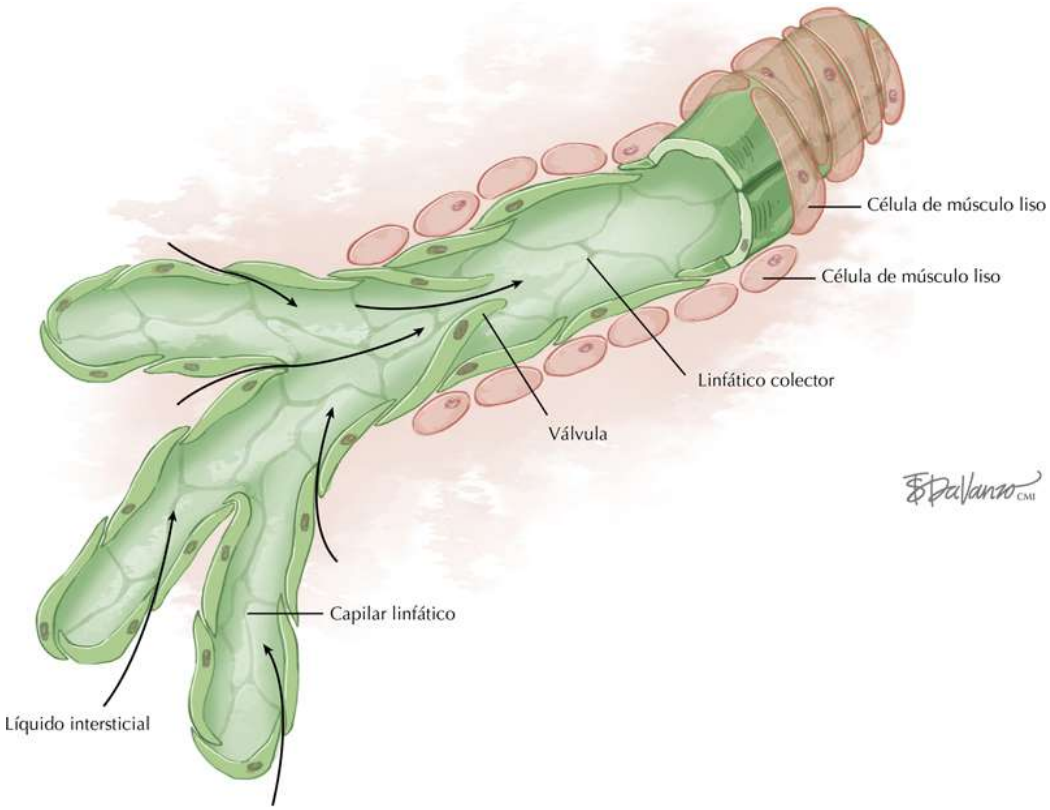


FIGURA 13.4 Vasos linfáticos
El líquido intersticial fluye libremente hacia los capilares linfáticos cuando la presión hidrostática en el intersticio supera a la presión en el capilar linfático. El flujo tiene lugar a través de los poros entre las células endoteliales linfáticas, que actúan a modo de válvulas; en los linfáticos colectores de mayor tamaño, el flujo unidireccional se mantiene gracias a válvulas. Este flujo está aumentado por la contracción del músculo liso asociado a los vasos colectores, así como por fuerzas externas que actúan sobre los linfáticos, como el movimiento de los músculos esqueléticos adyacentes.

booksmedicos.org

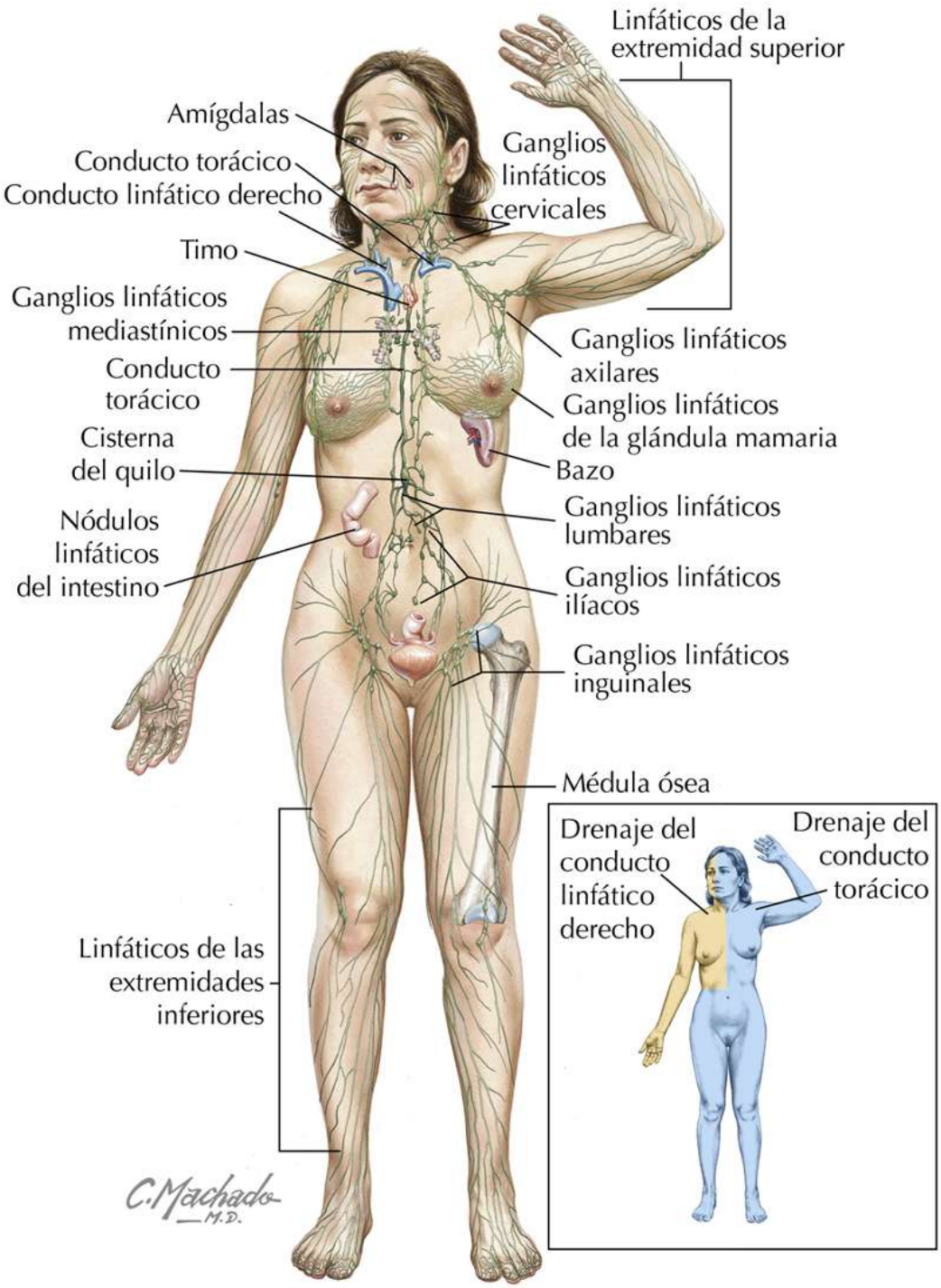


FIGURA 13.5 Sistema linfático y órganos asociados
El papel fundamental del sistema linfático es devolver el exceso de líquido intersticial al sistema cardiovascular tras la filtración en los ganglios linfáticos, tal y como se muestra. En la figura del recuadro se muestran las áreas de drenaje que llevan a cabo el conducto torácico y el conducto linfático derecho. El sistema linfático también forma parte del sistema

booksmedicos.org

inmunitario, actuando en la maduración y la circulación de células inmunitarias y en la filtración de la linfa. Los órganos linfáticos asociados son los ganglios linfáticos, el timo, el bazo y las amígdalas, que están implicadas en el desarrollo, el almacenamiento y la función de las células inmunitarias (fundamentalmente linfocitos) producidas en la médula ósea, que también es un órgano linfático.

El sistema linfático está íntimamente relacionado con los órganos y tejidos linfáticos, como la médula ósea, el timo, los ganglios linfáticos y el bazo, y aparte de su función principal para devolver la linfa a la circulación, desempeña otras funciones:

- Circulación de células inmunitarias.
- Transporte hasta los ganglios linfáticos de células que presentan antígenos.
- Filtración de restos, patógenos y células cancerosas desde la linfa hasta los ganglios linfáticos.
- Absorción de lípidos desde el sistema digestivo y su transporte a la sangre (v. sección 6).

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, como durante el ejercicio, la regulación del flujo se consigue a través de cambios de la hemodinámica sistémica (presión arterial y GC) y de las resistencias regionales, con los consiguientes cambios de flujo generales (GC) y de la distribución del flujo en los distintos tejidos.

En el aspecto tisular, 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 acontecimientos locales y sistémicos. Tanto el músculo liso como las células endoteliales participan en esta

booksmedicos.org

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. 13.6):

- Liberación de vasodilatadores como **óxido nítrico** (NO) y prostaciclina.
- Liberación de endotelinas vasoconstrictoras.
- Conversión de la angiotensina I en angiotensina II.

booksmedicos.org

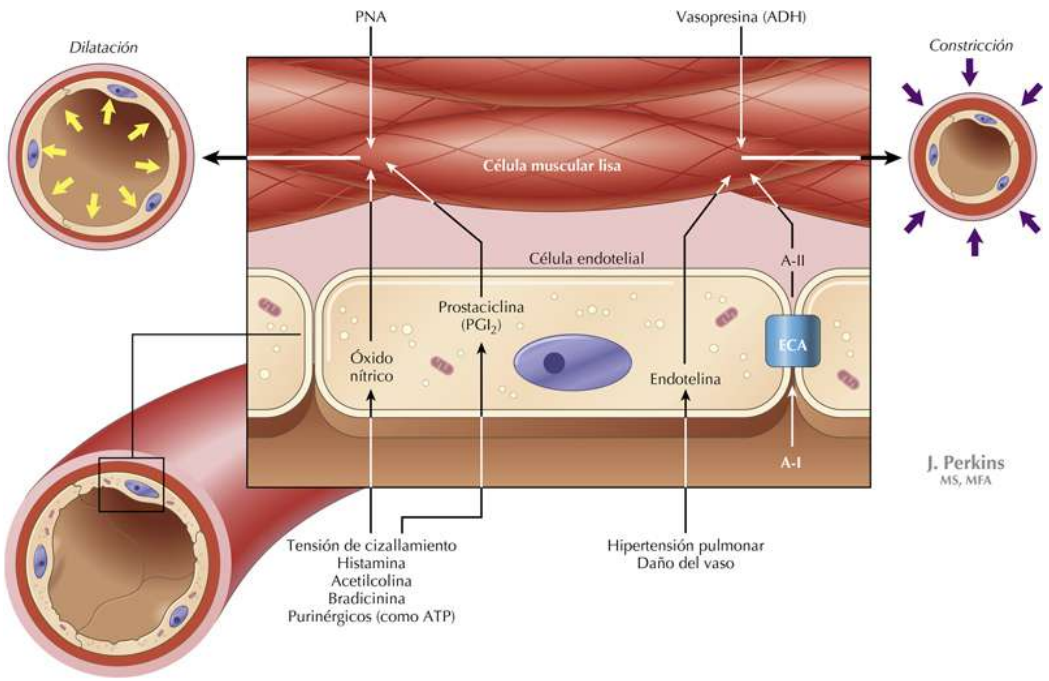


FIGURA 13.6 Control del tono arteriolar
La mayor resistencia al flujo tiene lugar en las pequeñas arterias y arteriolas. El estado de constricción o relajación de esos vasos está regulado en parte por el sistema nervioso simpático y la liberación de noradrenalina. Las hormonas circulantes, incluida la 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 (PGI_2) en respuesta a numerosos factores, incluidas las fuerzas de cizallamiento, la acetilcolina y la bradicinina. La endotelina es un vasoconstrictor potente derivado del endotelio que es importante en algunos estados fisiopatológicos. 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).

En la función endotelial es especialmente importante la regulación vascular a través de la producción de NO. Cuando las células endoteliales se exponen a **vasodilatadores dependientes del endotelio** como la acetilcolina, la histamina y la bradicinina, se

booksmedicos.org

activa la enzima NO sintasa (NOS), con la consiguiente producción del vasodilatador NO a partir del aminoácido arginina. El NO es de corta duración pero potente:

$$\text{L-arginina} \xrightarrow{\text{NOS}} \text{NO} + \text{L-citrulina} \qquad \textbf{Ec. 13.1}$$

El óxido nítrico difunde hacia las células adyacentes de músculo liso y actúa sobre la guanilil ciclasa del músculo liso, elevando el GMPc que, a su vez, reduce el Ca^{2+} libre intracelular produciendo relajación del músculo liso y, por tanto, 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 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 (PGI_2),** un metabolito vasodilatador derivado del ácido araquidónico producido por las células endoteliales. Aunque la PGI_2 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 A_2** se opone a las acciones de la prostaciclina. Se trata del producto principal del araquidonato en plaquetas activadas, y es por tanto una sustancia protrombótica 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

booksmedicos.org

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 normales es controvertida, si bien es un mediador fisiopatológico importante, por ejemplo en la hipertensión pulmonar y la preeclampsia. La **enzima convertidora de angiotensina** 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 sobre 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.



El óxido nítrico producido por las células endoteliales a veces se denomina «EDRF» o factor relajante dependiente del endotelio. Este nombre responde al descubrimiento inicial realizado por Robert Furchgott en el 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.

booksmedicos.org



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 hemostásico (el endotelio sano es «antitrombogénico» debido a su formación de óxido nítrico y PGI_2). 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 angiotensina. El endotelio desempeña un importante papel en los procesos patológicos, por ejemplo, en la ateroesclerosis, 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 tempranos que se observan.

Control local del flujo sanguíneo

La **regulación local del flujo sanguíneo** tiene lugar a través de mecanismos que implican respuestas ante los productos del metabolismo local y la presión transmural (gradiente de presión a través de la pared vascular) (fig. 13.7*A*). 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 los esfínteres precapilares regionales para provocar vasodilatación. Por tanto, el flujo estará elevado hasta que los niveles tisulares 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

booksmedicos.org

incremento del flujo que se produce en los tejidos cuando el metabolismo es elevado (fig. 13.7*B*), como 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.

booksmedicos.org

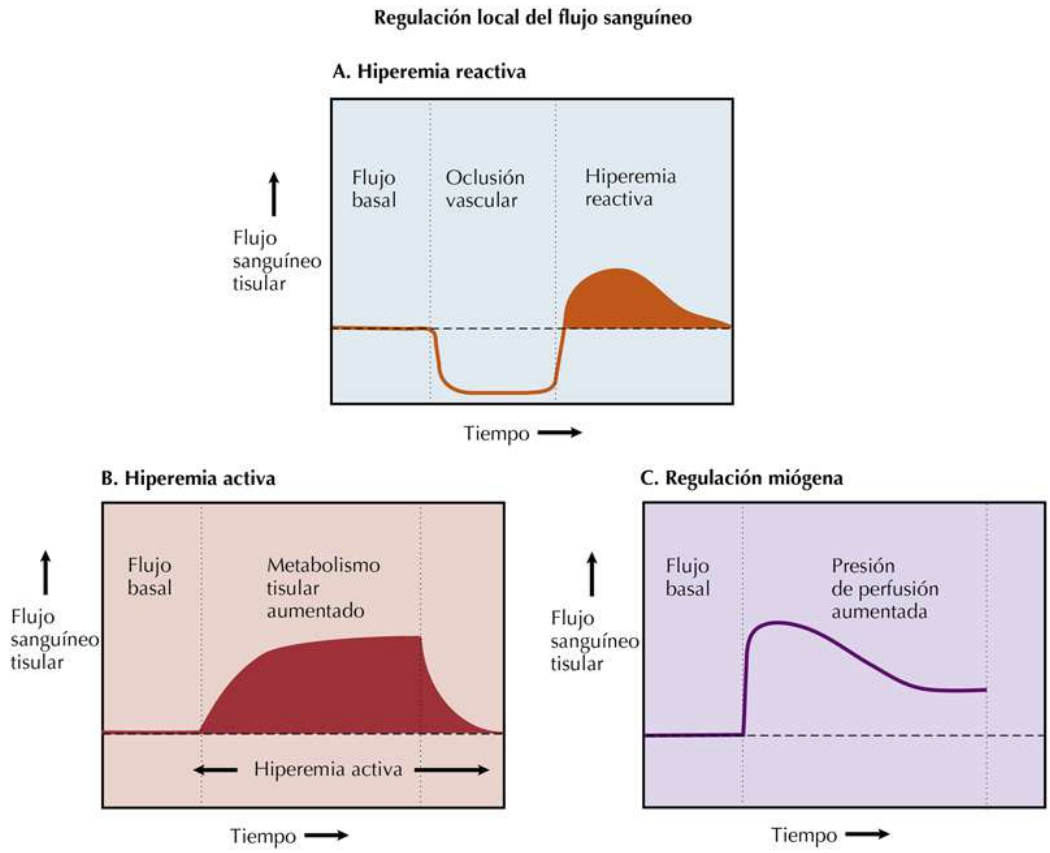


FIGURA 13.7 Regulación local del flujo sanguíneo
El flujo sanguíneo regional está controlado por factores locales y también factores nerviosos y humorales. **A,** La hiperemia reactiva se produce cuando el flujo sanguíneo se restablece después de la oclusión. La acumulación de metabolitos vasodilatadores 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

booksmedicos.org

respuesta al aumento de presión transmural, autorregulando de esta forma el flujo sanguíneo.

La **autorregulación** del flujo sanguíneo local puede tener lugar sin cambios en el metabolismo local (fig. 13.7*C*). 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 en respuesta a mecanismos nerviosos 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 nora- drenalina. La vasoconstricción adrenérgica α_1 está mediada por el segundo mensajero IP_3 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 media- da por el segundo mensajero AMPc.

Cuando se estimulan los nervios simpáticos, las respuestas de los vasos dependerán del tipo de receptores adrenérgicos activados (en

booksmedicos.org

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, como en las respuestas mediadas por barorreceptores (v. fig. 12.2). Obsérvese que la constricción arterial generalizada eleva la presión arterial, porque las arteriolas y las pequeñas arterias son su principal 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, como 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 inervación parasimpática en los vasos sanguíneos de la mayoría de los tejidos. Las excepciones son los órganos genitales, las glándulas salivales y el tubo gastrointestinal 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 solo a los vasos que están directamente inervados por los nervios parasimpáticos.

booksmedicos.org

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 nervioso 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 GC y R es la resistencia periférica total (RPT), obteniéndose

$$\Delta P = GC \times RPT \qquad \textbf{Ec. 13.2}$$

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

$$PAM = GC \times RPT \qquad \textbf{Ec. 13.3}$$

booksmedicos.org

Por tanto, la regulación de la presión arterial implica la regulación del GC y de la resistencia periférica, utilizando los mecanismos que se acaban de describir. La presión arterial se controla en varios puntos del sistema (fig. 13.8):

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

booksmedicos.org

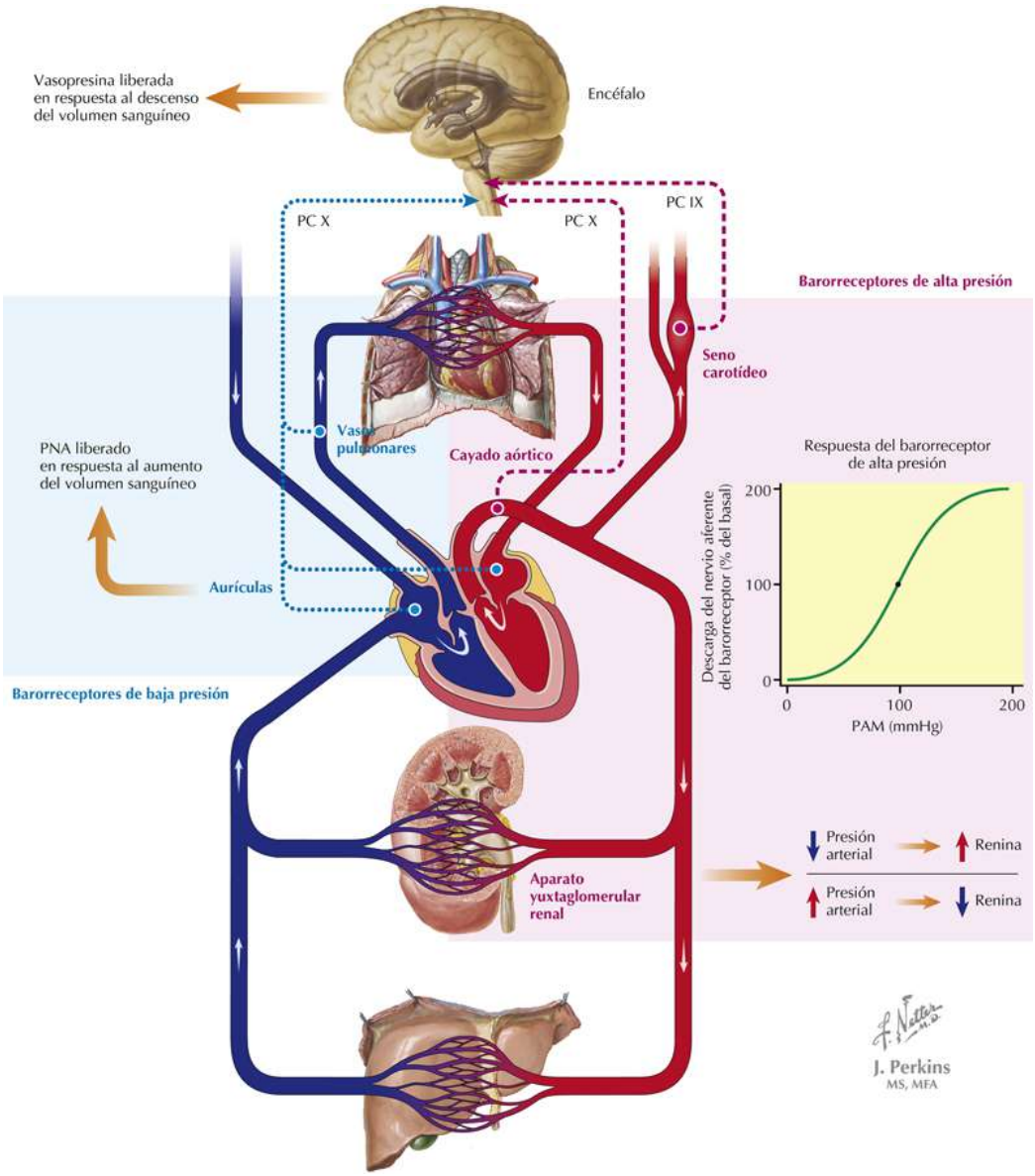


FIGURA 13.8 Monitorización de la presión arterial
Para mantener el flujo sanguíneo adecuado hacia los tejidos, el cuerpo posee un complicado sistema para monitorizar y regular la presión arterial. Los barorreceptores de alta presión en el cayado aórtico y el seno carotídeo son muy importantes para la 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 equilibrio de sodio y agua, importante para la regulación a largo plazo de la presión arterial. Los barorreceptores de baja presión del corazón y la

booksmedicos.org

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. *PAM,* presión arterial media; *PC,* par craneal.

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 en 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 sano (v. fig. 12.2). 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 cardiovascular serán menos frecuentes y también la actividad eferente simpática, y por tanto la presión arterial se mantendrá elevada.

Las arteriolas del **aparato yuxtaglomerular** de los riñones también contienen barorreceptores de alta presión. En este caso, la disminución del estiramiento (hipovolemia) provoca la liberación de la enzima renina desde el riñón. La enzima renina hidroliza la

booksmedicos.org

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 del endotelio. Este mecanismo es importante para la regulación a corto plazo de la presión arterial solo durante estados fisiopatológicos como la hemorragia. El papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la regulación del volumen del líquido extracelular se comenta en el capítulo 20; su papel en la regulación a largo plazo de la presión arterial se comenta más tarde en este mismo capítulo.



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 los 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 nerviosas aferentes

booksmedicos.org

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 **péptido 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 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. 13.9). Estos mecanismos se tratan con mayor detalle en las secciones 5 y 7. Brevemente, cuando disminuye el volumen sanguíneo y la presión arterial se reduce, los efectos directos sobre la reducción de la perfusión renal y el aumento de la actividad nerviosa simpática estimulan 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 favorece la reabsorción renal de sodio (y por tanto de líquido). El bajo volumen sanguíneo, a través de los reflejos

booksmedicos.org

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 y 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.

booksmedicos.org

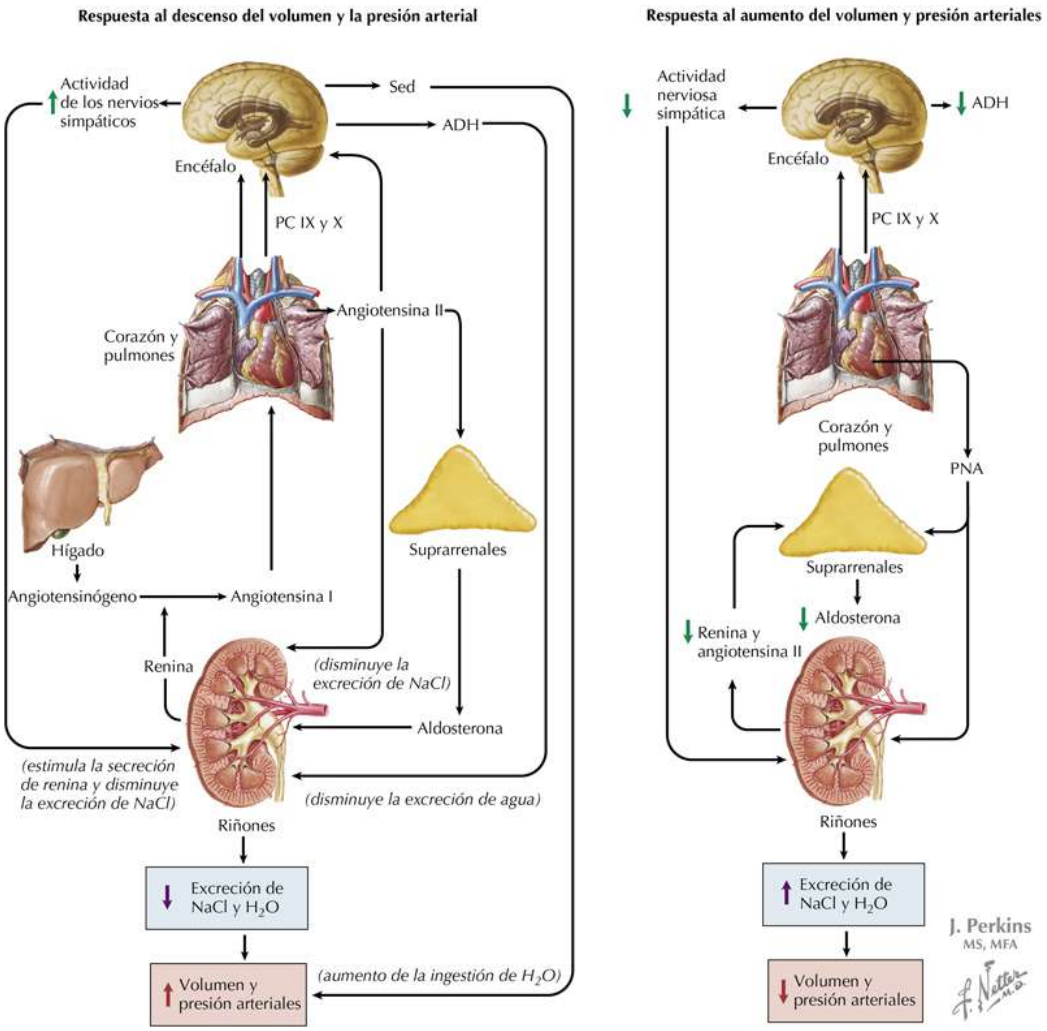


FIGURA 13.9 Respuesta a largo plazo a los cambios de volumen y presión sanguíneos

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 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. *ADH,* hormona antidiurética; *PC,* par craneal.

booksmedicos.org



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. 13.10). Además, hay algunos aspectos únicos propios de algunas circulaciones. Varias de esas «circulaciones especiales» merecen un comentario aparte.

booksmedicos.org

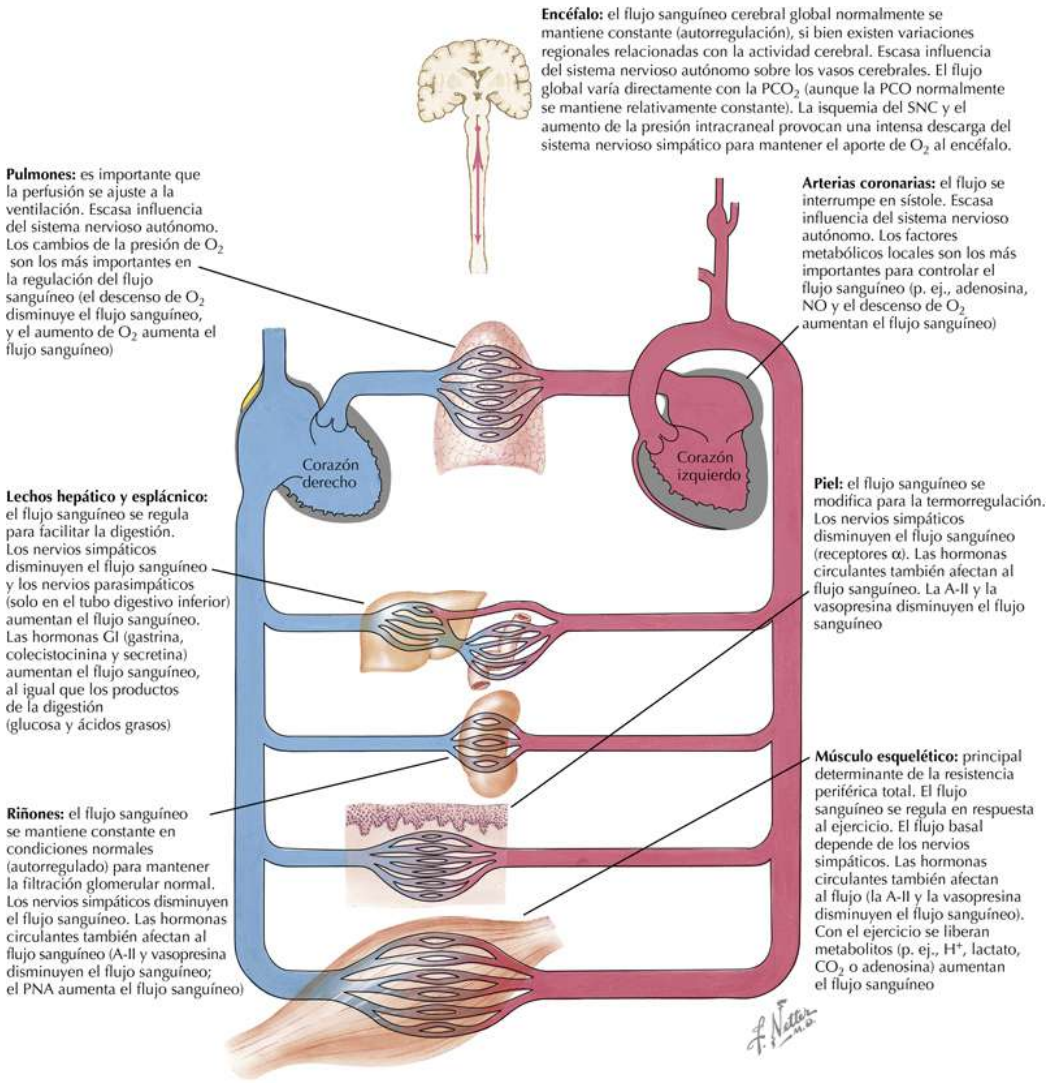


FIGURA 13.10 Circulaciones especiales
Los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo varían en cada región de la circulación sistémica, reflejando las funciones fisiológicas y las necesidades de los tejidos. *A-II,* angiotensina II; *GI,* gastrointestinal; *NO,* óxido nítrico; *PNA,* péptido natriurético auricular.

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 por 100 g de tejido cerebral por minuto

booksmedicos.org

(ml/100 g/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 sano, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene en un nivel constante de 50 ml/100 g/min con valores de PAM entre 50 y 150 mmHg. Este nivel se mantiene mediante autorregulación (regulación miógena).

El flujo sanguíneo cerebral también se encuentra bajo el control de la P_{CO_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 P_{CO_2} arterial producirá vasoconstricción y descenso del flujo sanguíneo cerebral. Una P_{CO_2} arterial alta provocará vasodilatación y aumento del flujo. Obsérvese que esta respuesta se debe a la P_{CO_2} *arterial*. El flujo sanguíneo cerebral general no está regulado significativamente por factores metabólicos locales (CO_2, O_2, K^+, H^+, etc.), pero el flujo sanguíneo cerebral hacia varias partes del cerebro se ajusta en función de la actividad nerviosa en dichas zonas. Los efectos de los neurotransmisores sobre el músculo liso y el endotelio, así como los efectos vasoactivos de las sustancias liberadas por los astrocitos, contribuyen aparentemente a esta regulación.



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.

booksmedicos.org

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 inervación directa significativa 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.

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. 13.11). También se denominan arterias epicárdicas, ya que se encuentran en la superficie del corazón (epicardio) y emiten ramas hacia el miocardio. Estas 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.

booksmedicos.org

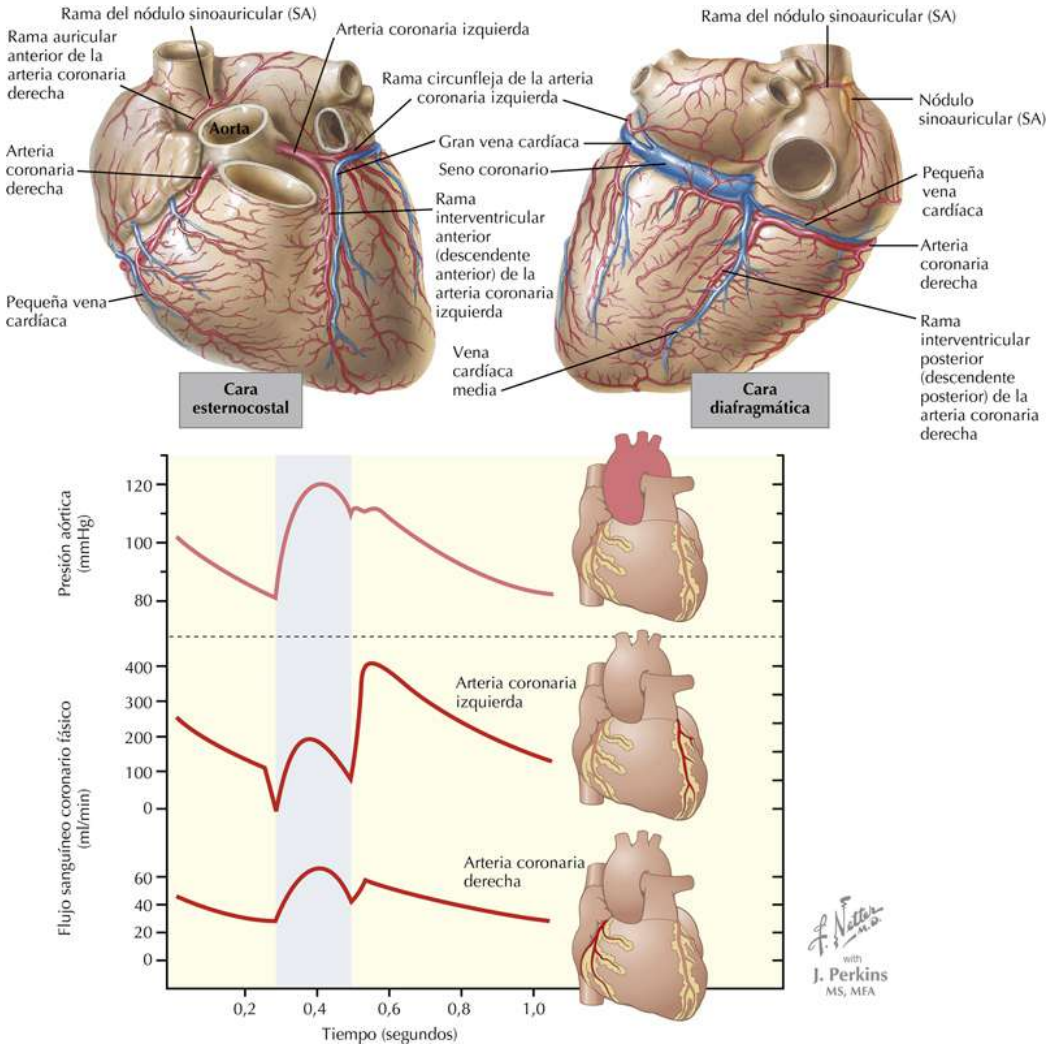


FIGURA 13.11 Circulación coronaria

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.

booksmedicos.org

La arteria coronaria izquierda da lugar a la arteria descendente anterior y a la arteria circunfleja. Asimismo, 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 los siguientes mecanismos:

- 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. 13.11). Durante la contracción isovolumétrica el flujo desciende rápidamente porque la presión tisular 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,

booksmedicos.org

pero el flujo se mantiene bajo 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 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 tisular 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. 13.11) 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 contribuir 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

booksmedicos.org

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 GC y en las resistencias regionales (fig. 13.12). El ejercicio dinámico, también denominado ejercicio aeróbico, conlleva la contracción/relajación rítmica de los grandes grupos de músculo esquelético, como cuando se corre despacio o se hace natación o ejercicios aeróbicos. Los sujetos jóvenes en buena forma física pueden hacer un ejercicio que suponga un GC 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 (en proporción al GC) en muchas de las circulaciones regionales, pero no en todas (v. fig. 13.12):

- El flujo sanguíneo coronario aumenta principalmente como consecuencia de la vasodilatación metabólica.
- El flujo sanguíneo cutáneo disminuye al principio, pero finalmente aumenta como resultado de los mecanismos termorreguladores.
- El flujo en el músculo esquelético aumenta 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).

booksmedicos.org

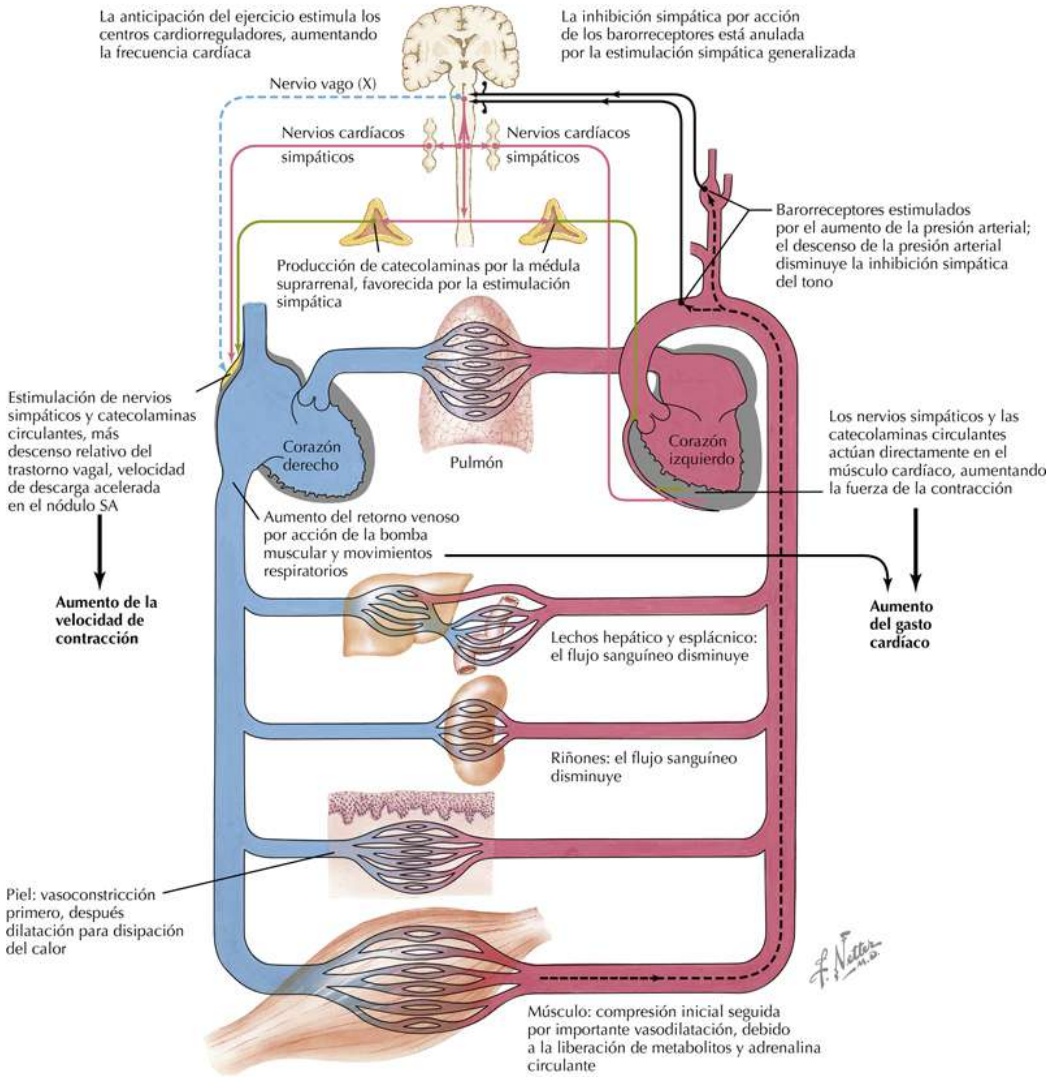


FIGURA 13.12 Respuesta circulatoria al ejercicio
El ejercicio dinámico (aeróbico) provoca una respuesta circulatoria integrada. El sistema nervioso autónomo es importante en la regulación neural de esta respuesta, regula la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el tono vascular. Durante el ejercicio, el flujo sanguíneo del músculo esquelético está muy aumentado debido principalmente a la producción de metabolitos vasodilatadores. *SA,* sinoauricular.

La resistencia periférica total se reduce como consecuencia de estos cambios. Por tanto, el ejercicio aeróbico se asocia a un GC 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

booksmedicos.org

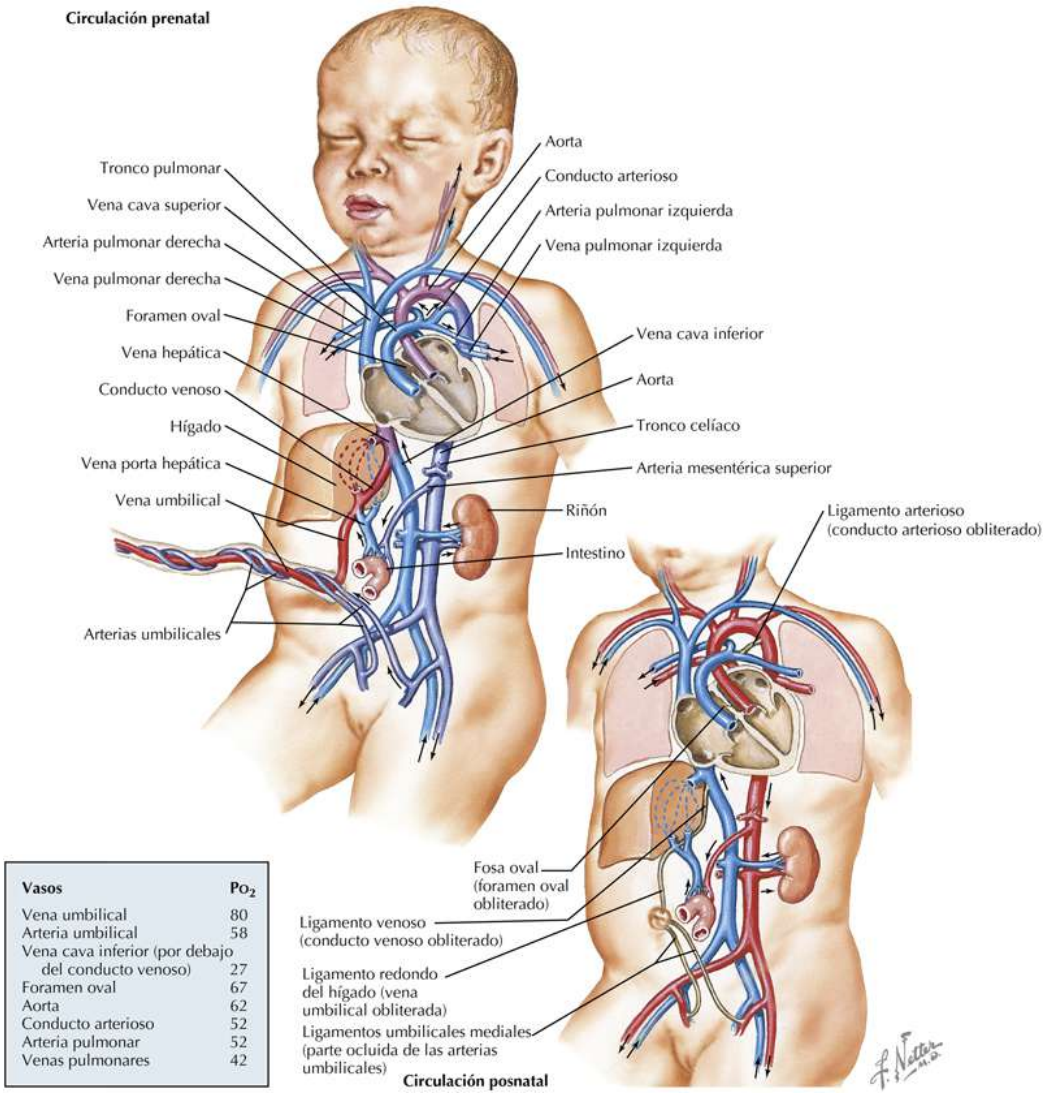
elevada durante el ejercicio dinámico, pero es principalmente la presión sistólica (y por tanto es la presión del pulso) la que aumenta debido al gran volumen sistólico. La presión diastólica puede estar ligeramente elevada o ligeramente reducida, ya que la baja resistencia periférica da lugar a un rápido 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, 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. 13.13):

- 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 O_2 y nutrientes al feto.
- El conducto venoso, una derivación entre la vena umbilical y la vena cava inferior. Aunque la mayor parte 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 ventrículo 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.

booksmedicos.org



Vasos	Po_2
Vena umbilical	80
Arteria umbilical	58
Vena cava inferior (por debajo del conducto venoso)	27
Foramen oval	67
Aorta	62
Conducto arterioso	52
Arteria pulmonar	52
Venas pulmonares	42

FIGURA 13.13 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.

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

booksmedicos.org

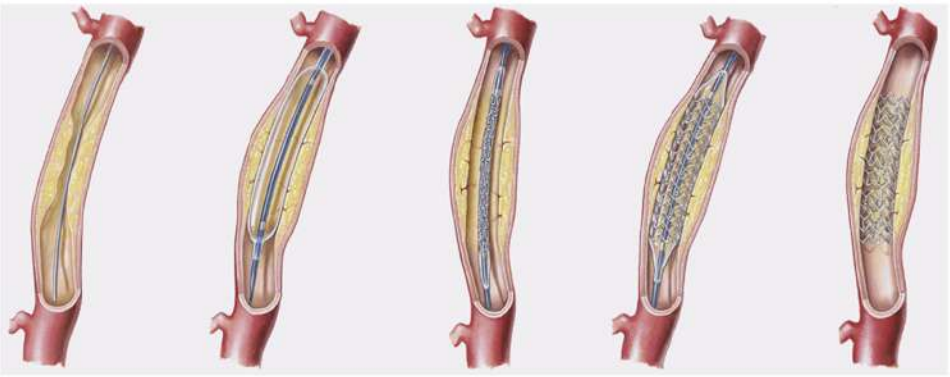
revirtiendo el flujo a través del conducto arterioso. La alta presión de oxígeno inicia el cierre del conducto. La presión en la aurícula izquierda aumenta por encima de la presión en la aurícula derecha al aumentar el retorno venoso desde los pulmones hacia la aurícula izquierda y reducirse el flujo 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, los pulmones, el corazón izquierdo y la circulación sistémica.

Aplicación clínica 13.1 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 ateroesclerótica 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 con globo para abrir la arteria ocluida. Para reducir la posibilidad de reestenosis (reoclusión) se despliega una endoprótesis.

booksmedicos.org

A. Angioplastia coronaria y despliegue de la endoprótesis



Como primer paso, se hace avanzar una guía atravesando la placa ateroesclerótica estenótica

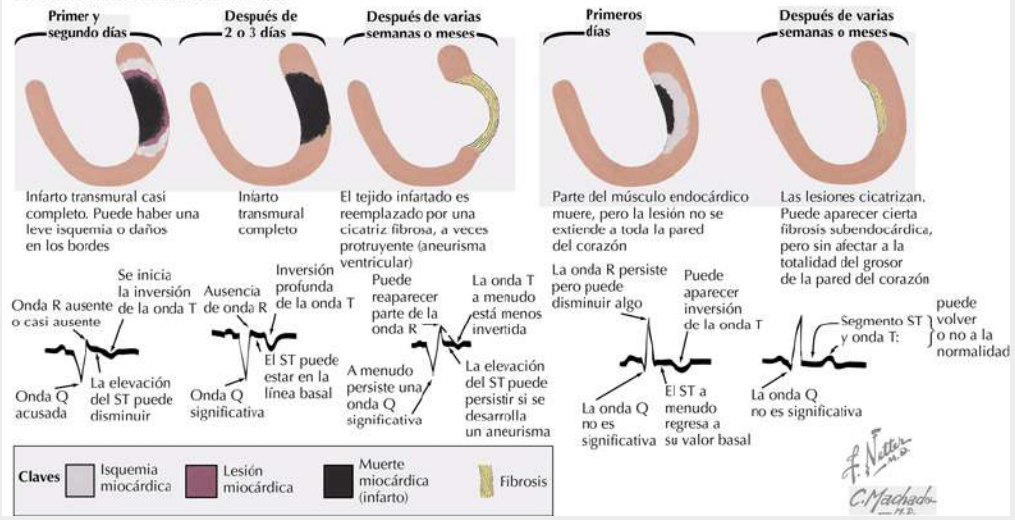
Se desliza sobre la guía un catéter de doble luz con globo, que se infla para comprimir la placa y abrir la obstrucción

Se introduce en el área dilatada un catéter con globo que contiene la endoprótesis

El globo se expande desplegando la endoprótesis

Una vez desplegada la endoprótesis, se retiran el catéter y la guía

B. Manifestaciones del infarto de miocardio



booksmedicos.org



A diferencia de la circulación 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.

Preguntas de revisión

Capítulo 8: la sangre

1. Para una función hemostática eficaz se necesita:

A. Plaquetas funcionalmente normales.

B. Fibrinógeno.

C. Vitamina K.

D. Factor VIII.

E. Todas las anteriores.

2. El volumen de sangre medido en un niño es de 4,0 l; el volumen de eritrocitos medido es de 1,6 l. El hematocrito de este niño es:

A. 25%.

B. 33%.

C. 40%.

D. 50%.

E. 68%.

booksmedicos.org

3. Los macrófagos tisulares están formados por la diferenciación de:

A. Linfocitos.

B. Monocitos.

C. Basófilos.

D. Eosinófilos.

E. Neutrófilos.

4. Las proteínas de la coagulación se eliminan en la preparación del:

A. Suero.

B. Sangre total.

C. Plasma.

D. Plasma rico en plaquetas.

E. Todas las anteriores.

Capítulo 9: revisión del corazón y la circulación

5. El mayor volumen de sangre se encuentra en:

A. Las arterias sistémicas.

B. Las venas sistémicas.

C. Las arterias pulmonares.

D. Las venas pulmonares.

E. Las cámaras del corazón.

6. ¿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?

A. La aurícula izquierda.

B. La aurícula derecha.

booksmedicos.org

C. El ventrículo izquierdo.

D. El ventrículo derecho.

E. Todas las anteriores.

7. De las siguientes partes de la circulación, ¿cuál recibe el menor porcentaje del gasto cardíaco en reposo?

A. La circulación coronaria.

B. El hígado y el tubo digestivo.

C. El músculo esquelético.

D. Los riñones.

E. La circulación cerebral.

8. De las siguientes partes de la circulación, ¿cuál recibe el porcentaje más alto del gasto cardíaco en reposo?

A. Los riñones.

B. El hígado y el tubo digestivo.

C. Los pulmones.

D. El cerebro.

E. La piel.

Capítulo 10: electrofisiología cardíaca

9. La fase 3 de repolarización rápida de los miocitos cardíacos durante el potencial de acción se asocia principalmente a:

A. La apertura de los canales de Na^+.

B. El descenso de la conductancia de la corriente de entrada rectificada de K^+ (i_{K1}).

C. La apertura de los canales de Ca^{2+} lentos de tipo L sensibles al voltaje.

D. La inactivación de los canales de Na^+.

booksmedicos.org

E. La activación de los canales de K^+.

10. El electrocardiograma puede evidenciar:

A. Las alteraciones del ritmo y la conducción cardíacos.

B. La localización y la extensión de la isquemia miocárdica.

C. La orientación del corazón y el tamaño de las cámaras.

D. Los efectos de las concentraciones anormales de los electrólitos.

E. Todas las anteriores.

11. La velocidad de conducción es más lenta en:

A. Los miocitos auriculares.

B. El nódulo AV.

C. El haz de His.

D. Las fibras de Purkinje.

E. Los miocitos ventriculares.

12. La fase 2 de meseta del potencial de acción cardíaco se asocia a:

A. La apertura de los canales de Ca^{2+} lentos de tipo L sensibles al voltaje

B. La apertura de los canales de K^+ dependientes del voltaje.

C. La corriente de salida de K^+ y la corriente de entrada de Ca^{2+}.

D. La refractariedad a otra despolarización.

E. Todas las anteriores.

Capítulo 11: flujo, presión y resistencia

13. 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?

A. 90 mmHg.

booksmedicos.org

B. 97 mmHg.

C. 105 mmHg.

D. 110 mmHg.

E. 115 mmHg.

14. La mayor presión del pulso en la circulación se observa en:

A. El ventrículo izquierdo.

B. El ventrículo derecho.

C. La aorta.

D. La arteria pulmonar.

E. Las arteriolas sistémicas.

15. ¿Cuál de los siguientes cambios produciría el mayor incremento del flujo a través de un vaso, suponiendo que los demás factores se mantengan constantes?

A. Aumento al doble del gradiente de presión entre los extremos del vaso.

B. Reducción de la viscosidad del fluido a la mitad.

C. Aumento al doble de la viscosidad del fluido.

D. Reducción de la longitud del vaso a la mitad.

E. Aumento al doble del radio del conducto.

16. ¿Cuál de las siguientes situaciones favorece el flujo laminar en un vaso?

A. Un diámetro más ancho del vaso.

B. Velocidad rápida del flujo del fluido.

C. Viscosidad alta del fluido.

D. Densidad alta del fluido.

E. Pulsatilidad del flujo.

17. La tensión en la pared del vaso sanguíneo aumentaría con:

booksmedicos.org

A. La reducción del radio del vaso.

B. La reducción de la presión hidrostática dentro de la luz del vaso.

C. La reducción de la presión hidrostática en el espacio intersticial.

D. La reducción de la presión transmural.

E. Ninguna de las anteriores.

Capítulo 12: la bomba cardíaca

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

A. El cierre de la válvula aórtica.

B. El cierre de la válvula pulmonar.

C. El cierre de la válvula mitral.

D. El cierre de la válvula tricúspide.

E. La apertura de la válvula mitral.

19. El orden correcto de apertura y cierre de las válvulas durante un ciclo cardíaco es:

A. Cierre mitral, cierre tricúspide, apertura pulmonar, apertura aórtica, cierre aórtico, cierre pulmonar, apertura tricúspide, apertura mitral.

B. Cierre tricúspide, cierre mitral, apertura pulmonar, apertura aórtica, cierre aórtico, cierre pulmonar, apertura tricúspide, apertura mitral.

C. Cierre mitral, cierre tricúspide, apertura aórtica, apertura pulmonar, cierre aórtico, cierre pulmonar, apertura tricúspide, apertura mitral.

D. Cierre mitral, cierre tricúspide, apertura pulmonar, apertura aórtica, cierre pulmonar, cierre aórtico, apertura tricúspide, apertura mitral.

booksmedicos.org

E. Cierre mitral, cierre tricúspide, apertura pulmonar, apertura aórtica, cierre aórtico, cierre pulmonar, apertura mitral, apertura tricúspide.

20. En una arritmia sinusal respiratoria, el incremento de la frecuencia cardíaca durante la inspiración se inicia por:

A. El menor estiramiento de los barorreceptores arteriales.

B. El mayor estiramiento de los barorreceptores arteriales.

C. La liberación del péptido natriurético auricular.

D. El menor estiramiento de los receptores de estiramiento auriculares.

E. El mayor estiramiento de los receptores de estiramiento auriculares.

21. La activación del sistema nervioso simpático producirá:

A. Aumento de la frecuencia cardíaca.

B. Vasoconstricción arterial.

C. Constricción venosa.

D. Aumento de la contractilidad del miocardio.

E. Todas las anteriores.

22. ¿A cuál de los siguientes cambios dará lugar el incremento de la contractilidad miocárdica en la relación fuerza-velocidad?

A. El incremento de la fuerza de contracción máxima sin cambios en la Vm.

B. El incremento en la fuerza de contracción máxima y el incremento de la Vm.

C. El descenso de la fuerza de contracción máxima sin cambios en la Vm.

D. El descenso de la fuerza de contracción máxima y el incremento de la Vm.

booksmedicos.org

E. El descenso de la fuerza de contracción máxima y el descenso de la Vm.

23. Cuando se trazan la curva de función vascular y las curvas de función cardíaca en la misma gráfica, el punto de intersección representa:

A. El punto en el que se activan los barorreceptores.

B. El gasto cardíaco y la presión venosa central en reposo.

C. La presión circulatoria media normal.

D. La presión arterial media normal.

E. El punto de máxima contractilidad.

Capítulo 13: circulación periférica

24. La liberación del óxido nítrico por las células endoteliales en una pequeña arteria debería producir todos los efectos siguientes, **excepto:**

A. Elevación del GMPc en el músculo liso adyacente al endotelio.

B. Inhibición de la adhesión plaquetaria a la pared vascular.

C. Elevación del Ca^{2+} libre intracelular en el músculo liso subyacente.

D. Vasodilatación del vaso.

E. Aumento de la presión hidrostática en los capilares distales.

25. 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:

A. La autorregulación del flujo sanguíneo.

B. Una hiperemia reactiva.

C. Una hiperemia activa.

booksmedicos.org

D. La liberación de óxido nítrico inducida por las fuerzas de cizallamiento.

E. El aumento de la actividad nerviosa simpática.

26. La vasodilatación se produce por la unión de noradrenalina, ¿a qué tipo de receptor adrenérgico vascular?

A. α_1.

B. α_2.

C. β_1.

D. β_2.

E. Todas las anteriores.

27. 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.

28. 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.

booksmedicos.org

SECCIÓN 4
Fisiología respiratoria

Introducción

Capítulo 14: Ventilación y perfusión pulmonar y difusión de gases

Capítulo 15: Mecánica de la respiración

Capítulo 16: Transporte de oxígeno y dióxido de carbono, y control de la respiración

booksmedicos.org

Introducción

Los componentes del aparato respiratorio son los pulmones, las vías respiratorias y los músculos respiratorios. La principal función de este sistema es facilitar el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre el cuerpo y el medio ambiente. El aparato respiratorio participa en importantes procesos fisiológicos adicionales que incluyen, entre otros, el equilibrio acidobásico, la regulación de la temperatura, la función inmunitaria y las funciones metabólicas. Los siguientes capítulos tratan sobre la fisiología básica de la ventilación, la perfusión pulmonar y el transporte de gases, así como del papel crucial del aparato respiratorio en el equilibrio acidobásico.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 14

Ventilación y 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 irrigados 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 describen 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. 14.1). Para acomodar un flujo alto a una menor presión, las resistencias también son bajas en la circulación pulmonar. Estas resistencias bajas son el resultado de una microcirculación densa y de que los vasos pulmonares son más cortos en comparación con los de la circulación sistémica.

booksmedicos.org

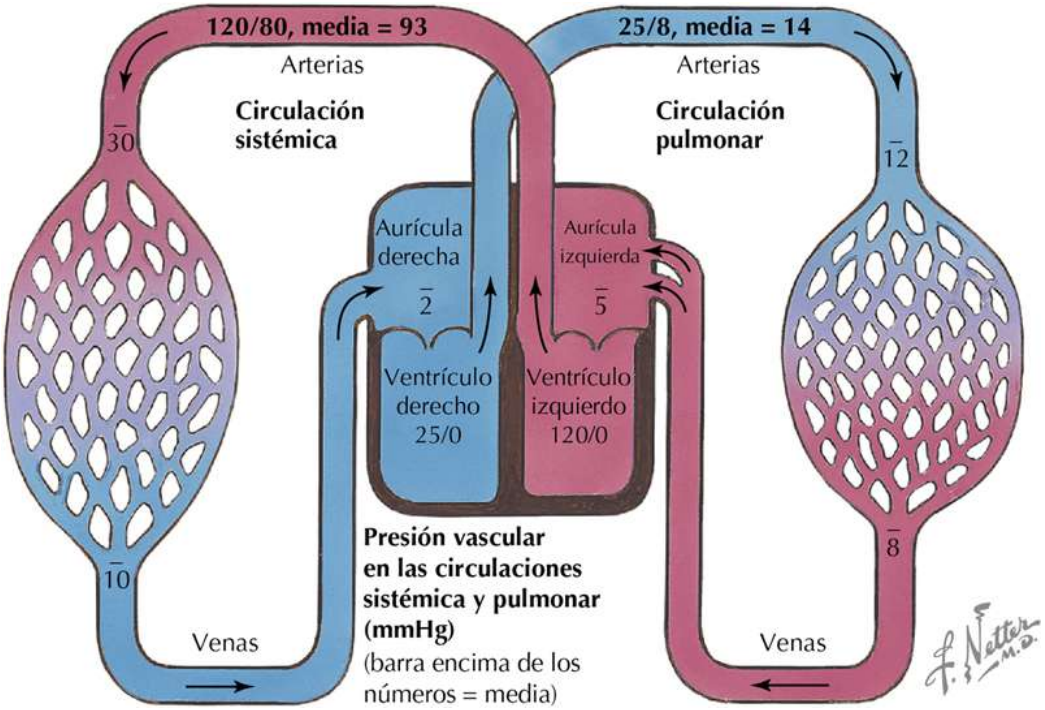


FIGURA 14.1 Circulaciones pulmonar y sistémica
La circulación pulmonar está en serie con la circulación sistémica, y por esta razón, el gasto cardíaco y el volumen de eyección de los ventrículos derecho e izquierdo son iguales. Las presiones y resistencias son menores en la circulación pulmonar que en la circulación sistémica.

Control pasivo de la resistencia pulmonar

Las resistencias pulmonares están sujetas al **control pasivo** de la presión de la arteria pulmonar y el volumen pulmonar (fig. 14.2). Normalmente, 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 disminuir las resistencias vasculares pulmonares en situaciones de elevado gasto cardíaco, como durante el ejercicio. El **volumen pulmonar** tiene diferentes efectos sobre los vasos perialveolares y en los capilares alveolares. A medida que aumenta el volumen pulmonar, la tracción asociada produce una

booksmedicos.org

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 descienden por los efectos sobre los vasos perialveolares, pero a medida que continúan llenándose, las resistencias empiezan a aumentar a medida que se van comprimiendo los vasos alveolares.

booksmedicos.org

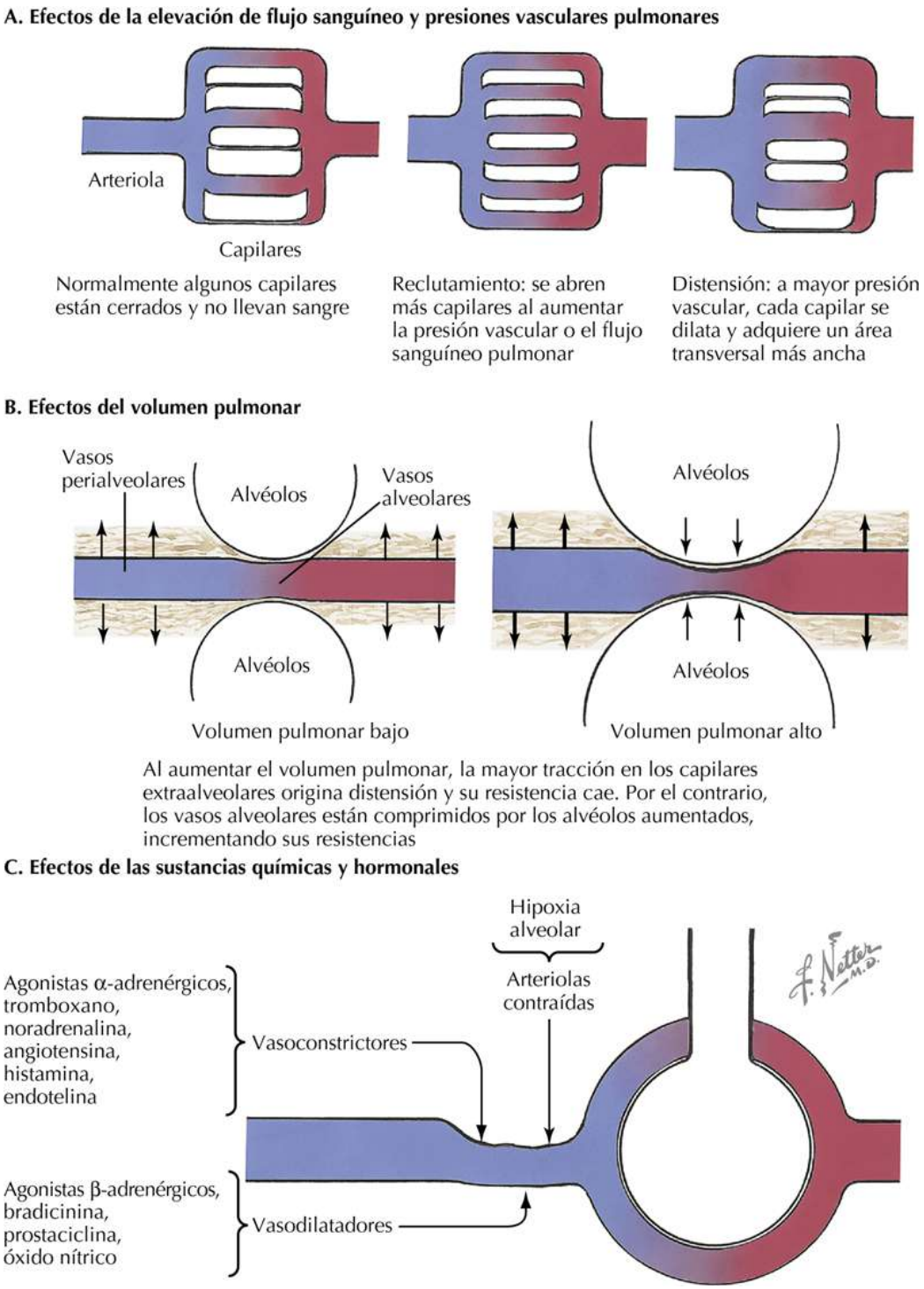


FIGURA 14.2 Resistencias vasculares pulmonares
Las resistencias en la circulación pulmonar están afectadas por la presión de la arteria pulmonar y el flujo sanguíneo, el volumen pulmonar y las sustancias químicas y hormonales. La elevación de la presión de la arteria pulmonar causa una distensión de los vasos y un reclutamiento de capilares que

booksmedicos.org

se encuentran por otra 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 pulmona- res más bajas a volúmenes pulmonares intermedios. Los vasos pulmonares también se contraen y se dilatan como respuesta a diferentes mediadores químicos y hormonales **(C).**

Control activo de la resistencia pulmonar

Las resistencias vasculares pulmonares están sujetas también a un **control activo** por parte de **sustancias químicas y hormonales** (fig. 14.2). La hipoxia afecta a los vasos 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 disminuye la **concentración alveolar de oxígeno ($P_{a_{O_2}}$),** aparece una vasoconstricción de las arteriolas de la región hipoxémica. Este 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 del los pulmones.

Anatomía funcional de los pulmones y las vías respiratorias

Los pulmones humanos constan de tres lóbulos en el pulmón derecho y dos en el izquierdo (fig. 14.3). Los bronquios, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y los nervios entran y salen por cada uno de los hilios pulmonares. Las vías respiratorias las forman la tráquea, los bronquios principales derecho e izquierdo, los bronquios lobares y los bronquiolos (figs. 14.4 y 14.5). La tráquea se ramifica para formar los bronquios principales derecho e izquierdo, que penetran en el pulmón, y se dividen sucesivamente en

booksmedicos.org

bronquios de calibre cada vez más pequeño. A partir de la tráquea y hasta los alvéolos existen hasta 23 generaciones de vías respiratorias ramificadas en el aparato respiratorio.

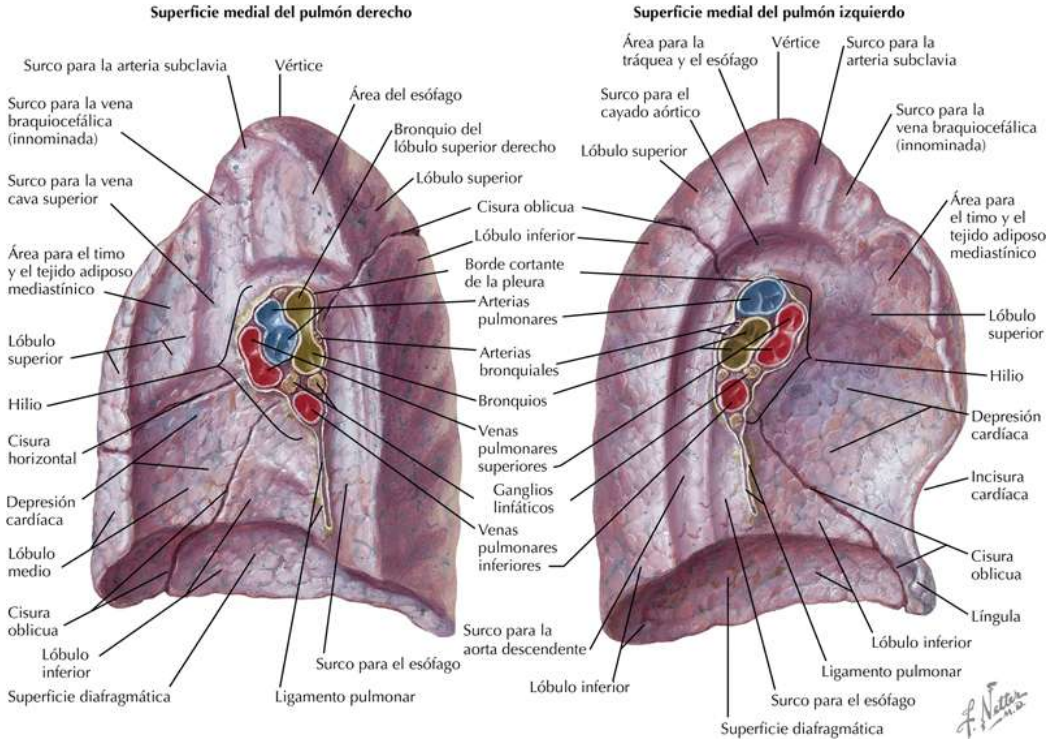


FIGURA 14.3 Anatomía macroscópica del pulmón
Los tres lóbulos del pulmón derecho y los dos del pulmón izquierdo se muestran detalladamente en esta visión medial de los pulmones. Los vasos sanguíneos, los nervios, los bronquios principales derecho e izquierdo y los vasos linfáticos entran y salen de los pulmones en el hilio.

booksmedicos.org

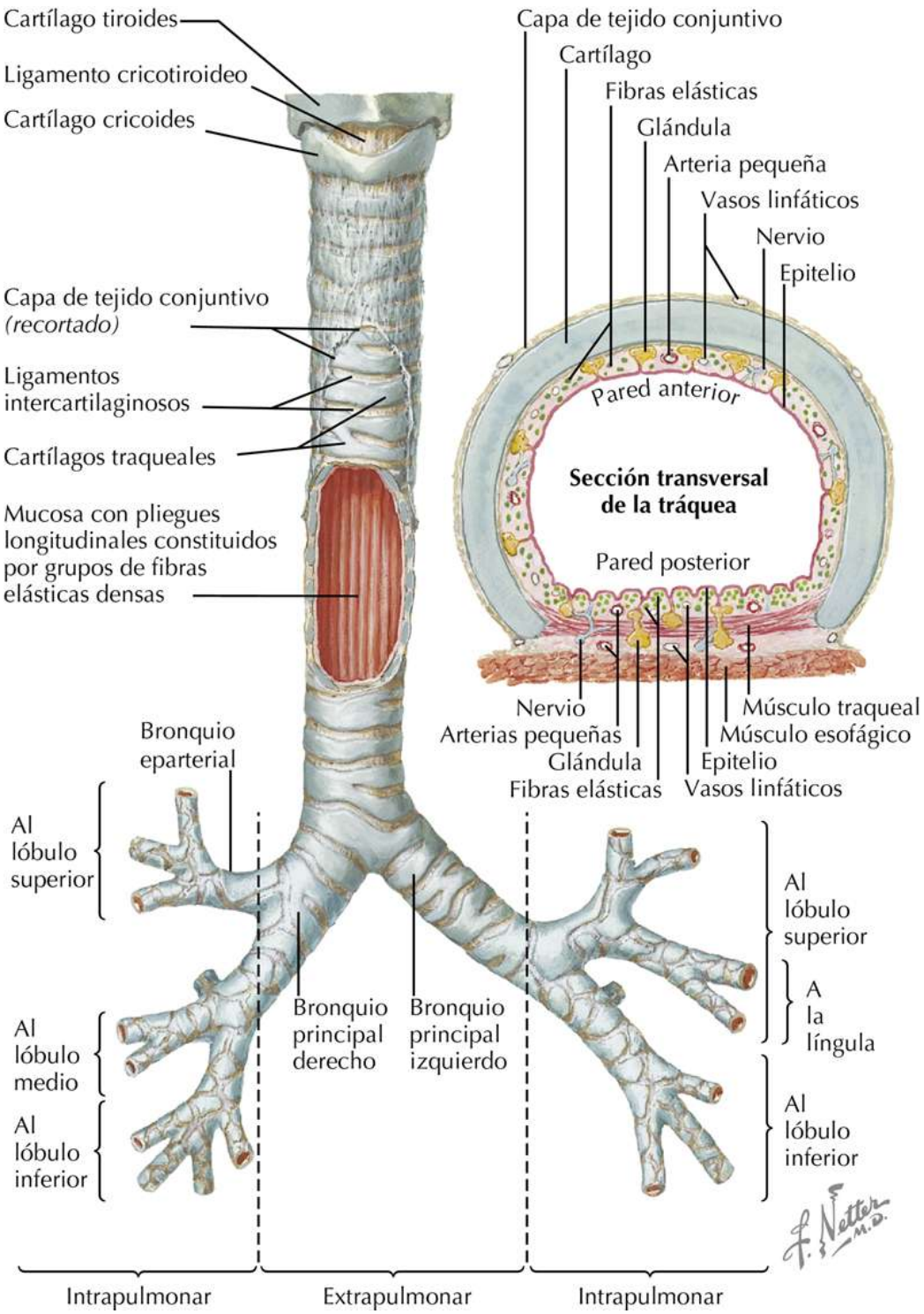


FIGURA 14.4 Estructura de la tráquea y los bronquios principales

La tráquea se divide en los bronquios principales derecho e izquierdo antes de penetrar en los pulmones. Las vías respiratorias se ramifican hasta 23 veces, llegando a los alvéolos. Las vías respiratorias desde la tráquea hasta los

booksmedicos.org

bronquiolos terminales constituyen la zona de conducción del pulmón. Con las ramificaciones, el calibre de las vías respiratorias disminuye. Hay menos colágeno en las paredes de las vías respiratorias pequeñas y los bronquiolos carecen de él.

booksmedicos.org

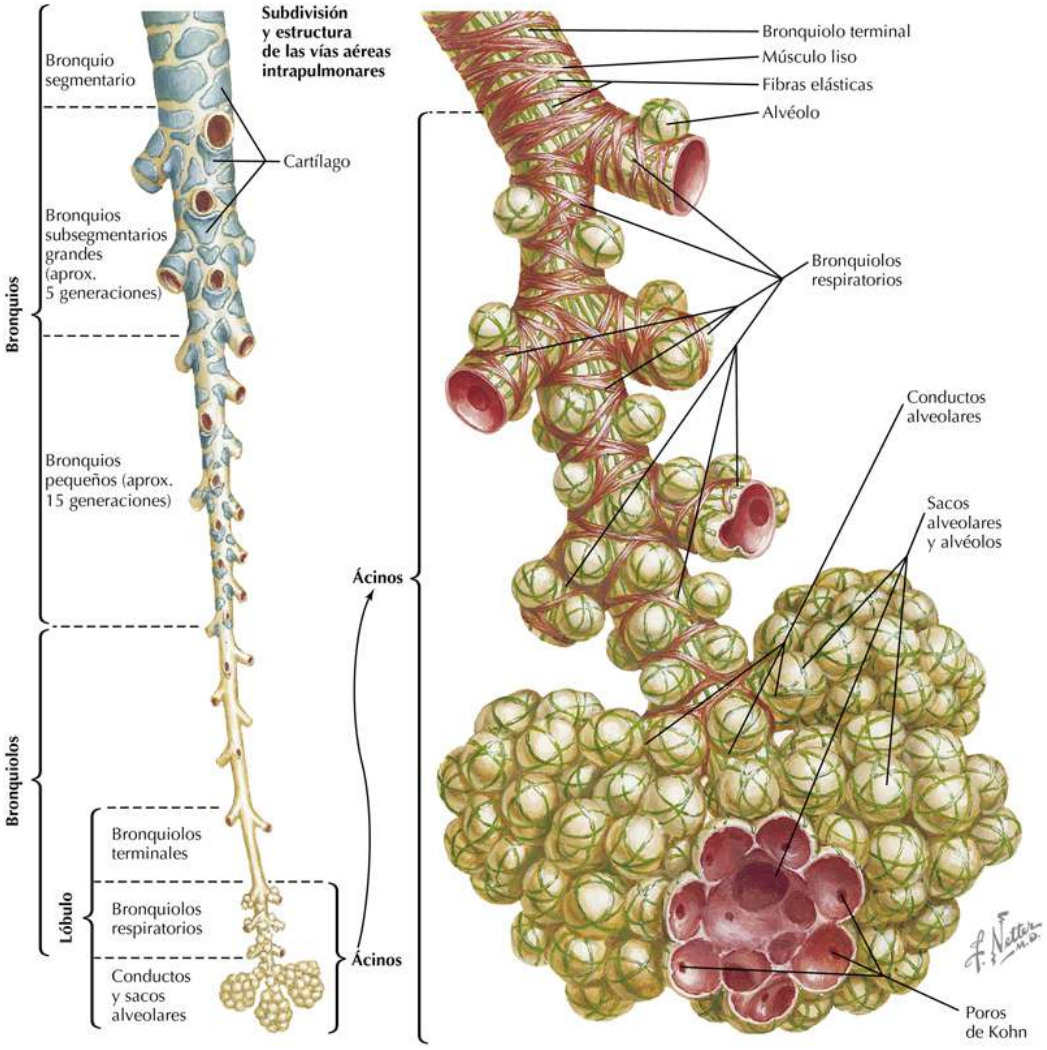


FIGURA 14.5 Vías respiratorias intrapulmonares
Después de ramificarse hasta 23 veces, el sistema de conducción del pulmón alcanza los bronquiolos terminales en los lóbulos pulmonares. Los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares dan lugar a los sacos alveolares, el principal lugar donde ocurre 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).

Zona de conducción del pulmón

Las vías respiratorias desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales constituyen la **zona de conducción** de los pulmones y no

booksmedicos.org

intervienen en el intercambio de gases, que tiene lugar solamente en los bronquiolos respiratorios y los alvéolos. La zona de conducción también se conoce como **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 respiratorias, 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 seudoestratificadas cilíndricas** y ciliadas, **células caliciformes** que segregan moco y otros tipos de células, siendo las células ciliadas y las caliciformes las que constituyen la mayoría de las células que recubren las vías respiratorias más grandes (fig. 14.6). 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** (en «cachiporra») de los bronquiolos segregan sustancias que recubren los bronquiolos y participan en el sistema de defensa de las vías respiratorias; también actúan como células precursoras en la regeneración del epitelio bronquiolar.

booksmedicos.org

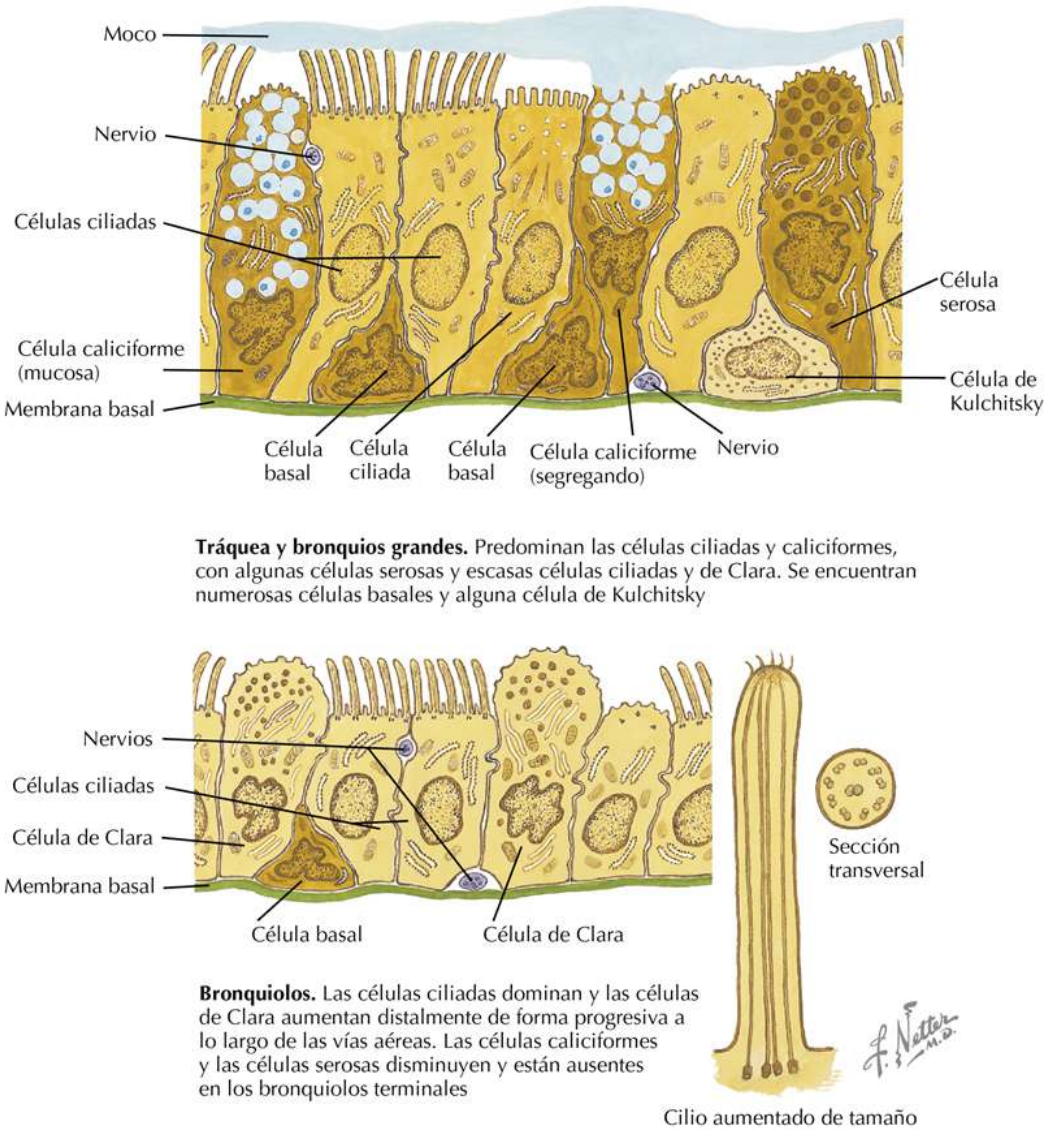


FIGURA 14.6 Ultraestructura de los epitelios traqueal, bronquial y bronquiolar

La tráquea y los bronquios están recubiertos principalmente por un epitelio cilíndrico seudoestratificado 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 paracrinos 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

booksmedicos.org

Clara (en cachiporra) son células secretoras de los bronquiolos.

Las paredes de las vías respiratorias de conducción también contienen músculo liso, que está regulado por el sistema nervioso autónomo. La estimulación simpática dilata las vías respiratorias 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 respiratorias a través de la activación del receptor muscarínico por acción de la acetilcolina. La dilatación de las vías respiratorias es característica de la respuesta de «lucha o huida» (v. cap. 7).

Zona respiratoria del pulmón

El aire inspirado pasa por la tráquea, los bronquios y los bronquiolos y entra finalmente 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 m^2. 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. La membrana alvéolo-capilar 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. 14.7 y 14.8).

booksmedicos.org

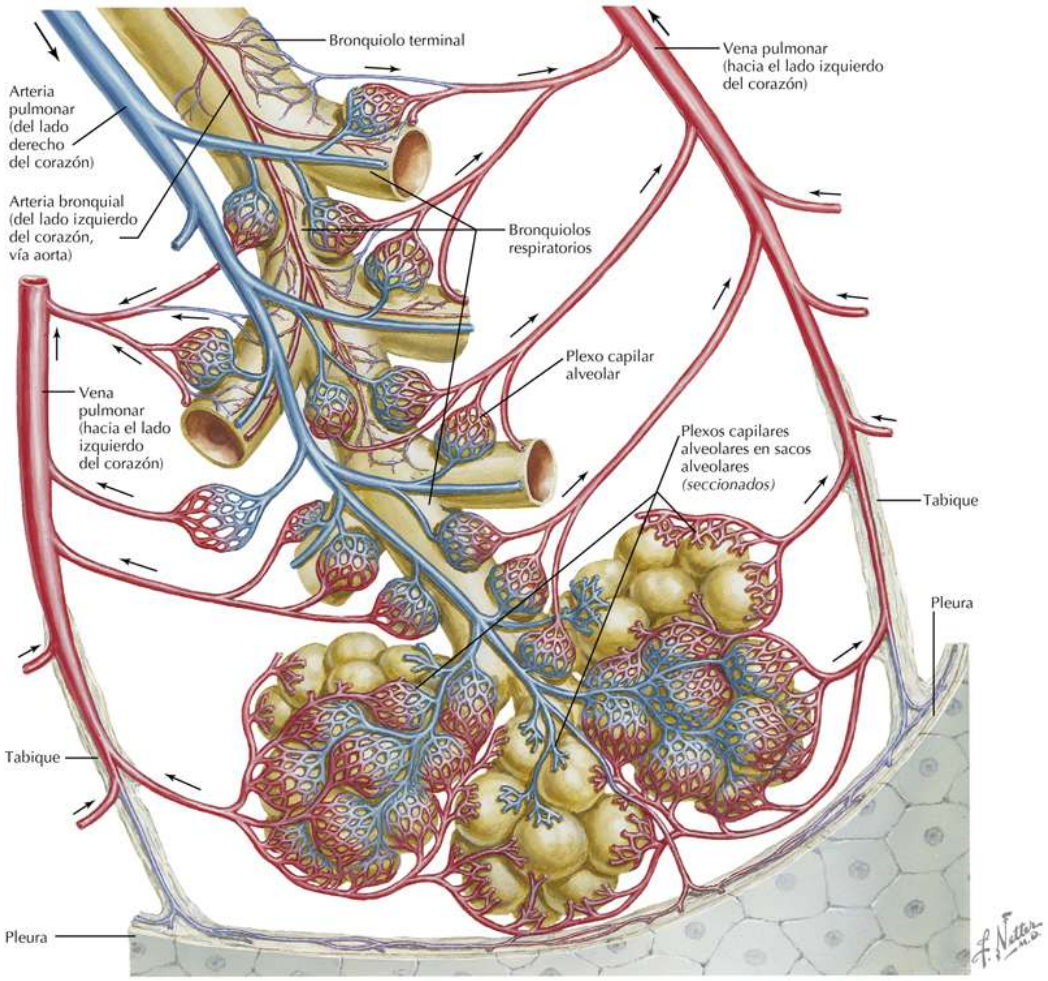


FIGURA 14.7 Circulación sanguínea intrapulmonar
La circulación pulmonar es una circulación de baja presión y baja resistencia. La sangre se distribuye desde el ventrículo derecho y la arteria pulmonar a los capilares pulmonares, donde tiene lugar el intercambio gaseoso. La interfase entre la luz de los 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.

booksmedicos.org

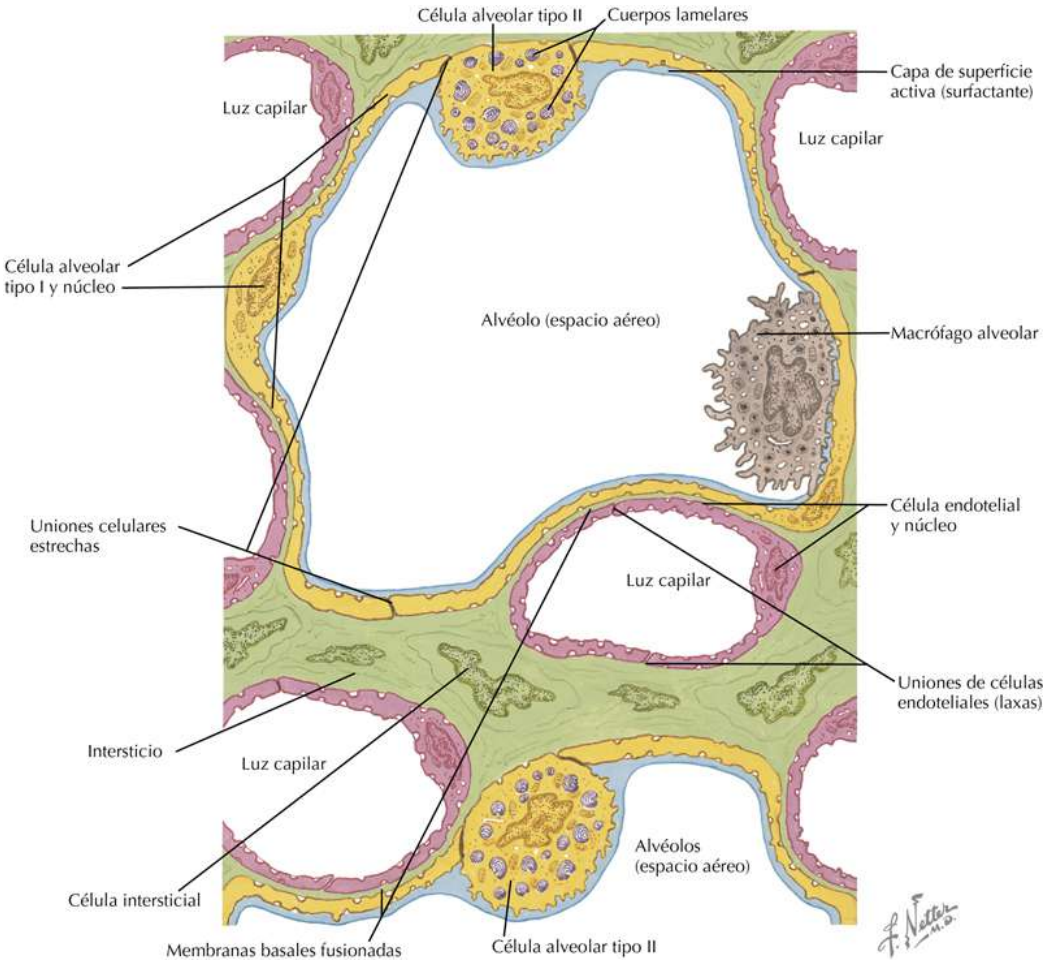


FIGURA 14.8 Ultraestructura de alvéolos y capilares pulmonares
El epitelio alveolar está formado por las células alveolares epiteliales tipo I y tipo II. Las células tipo I constituyen la mayor parte de la superficie alveolar; las células epiteliales tipo II segregan el surfactante. La difusión de gases tiene lugar a través de la fina membrana alvéolo-capilar 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.

Los alvéolos están recubiertos por células epiteliales tipo I y tipo II:

- **Células epiteliales tipo I:** constituyen más del 90% del área de superficie. Su estructura escamosa está adaptada para la difusión del gas a través de la membrana alvéolo-capilar.

booksmedicos.org

- **Células epiteliales tipo II:** son cúbicas y segregan surfactante (sustancia tensioactiva), 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. 15).

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.
- **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 inspiración máxima. La CPT es de unos 7 l en individuos adultos sanos.
- **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.

booksmedicos.org

Espirometría

Estas capacidades y volúmenes se miden mediante **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. 14.9). 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. 14.10), que está previamente calibrado para reflejar los cambios del volumen del cilindro interior.

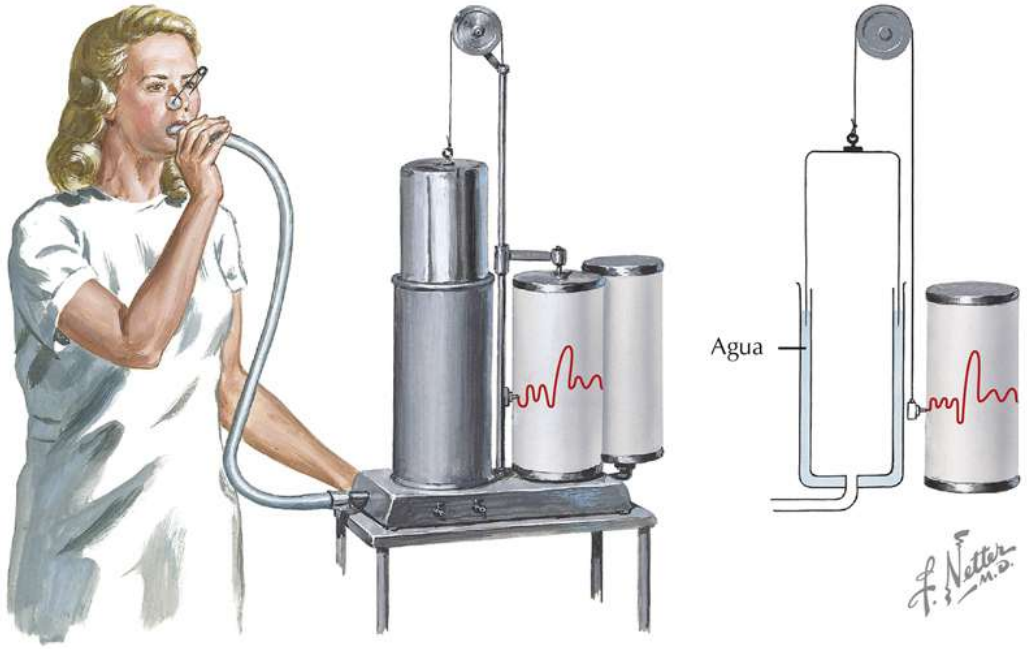


FIGURA 14.9 El espirómetro
Las pruebas de función pulmonar requieren diversos instrumentos y técnicas. El espirómetro es uno de los instrumentos más importantes. El individuo respira a través de un tubo y provoca el desplazamiento hacia arriba y abajo de una campana metálica que flota boca abajo en agua. El estudio de la gráfica obtenida permite conocer varios volúmenes y capacidades pulmonares básicos (v. fig. 14.10).

booksmedicos.org

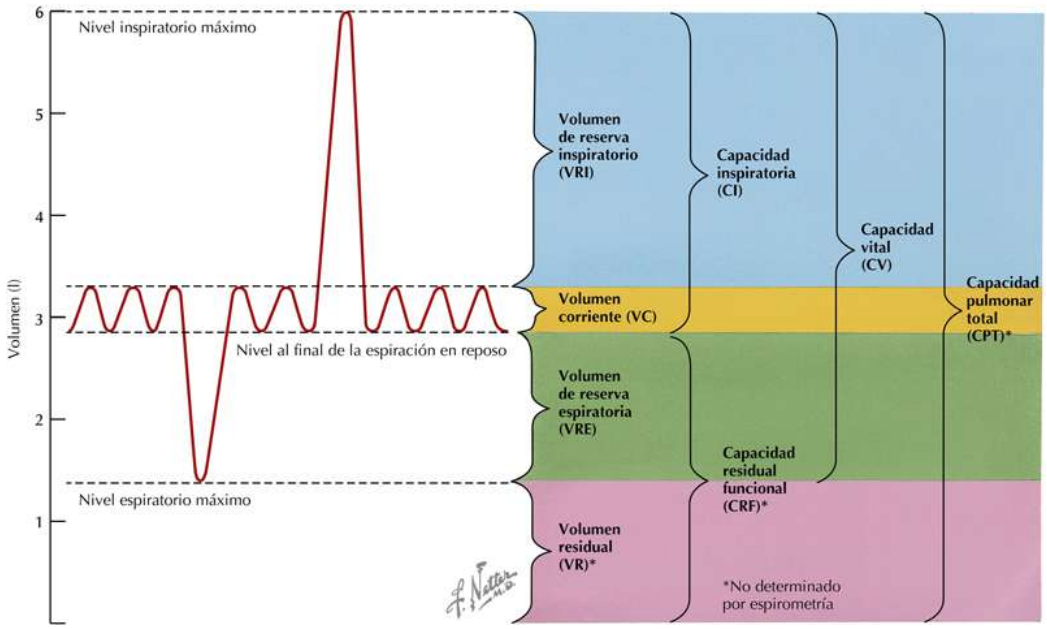


FIGURA 14.10 Medición de volúmenes y capacidades pulmonares con la espirometría
En este espirograma, comenzando por la izquierda, el individuo respiraba tranquilamente durante unas cuantas respiraciones, espiraba al máximo, volvía a respirar tranquilamente unas cuantas respiraciones, inspiraba al máximo y luego volvía a respirar con normalidad. Obsérvese que el volumen residual, la capacidad residual funcional (CRF) y la capacidad pulmonar total no pueden medirse directamente con la espirometría. La CRF se mide con otra técnica (a menudo por dilución de helio); una vez conocida, la CRF, la capacidad pulmonar total y el volumen residual pueden calcularse a partir del trazado de la espirometría. Los volúmenes pulmonares representados en el trazado corresponden a un individuo adulto sano.



Una completa valoración de los volúmenes y las capacidades pulmonares requiere entender las relaciones que existen entre estos parámetros. Por ejemplo, la capacidad pulmonar total (CPT) es la suma de estos cuatro volúmenes descritos:

booksmedicos.org

$$CPT = VC + VR + VRE + VRI$$

Igualmente, la CV, la CRF y la CI equivalen a la suma de volúmenes pulmonares particulares:

$$CV = VRI + VC + VRE$$
$$CRF = VRE + VR$$
$$CI = VC + VRI$$

El VC se mide mediante espirometría durante la respiración normal, tranquila de reposo, y es la diferencia entre los niveles de final de inspiración y espiración (v. fig. 14.10). 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 VRE, 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 CV y la 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 teleespiratorio de la respiración normal y tranquila.

Medición de las capacidades (CRF, VR y CPT)

A fin de medir la CPT, el VR y la CRF, uno de estos parámetros debe determinarse de forma indirecta, como mediante el lavado 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

booksmedicos.org

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 alvéolo-capilar 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 espirómetro más CRF. Una vez medida la concentración final del helio, puede medirse la CRF a partir de la siguiente fórmula:

$$C_1 V_S = C_2 \times (V_S + CRF) \qquad \textbf{Ec. 14.1}$$

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. 14.10):

$$CPT = CRF + CI$$
$$VR = CPT - CV \qquad \textbf{Ec. 14.2}$$

La **pletismografía corporal total** se basa en la **ley de Boyle,** que dice que el producto de la presión por el volumen de un gas es constante:

$$P_1 V_1 = P_2 V_2 \qquad \textbf{Ec. 14.3}$$

Cuando se usa la pletismografía corporal total 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

booksmedicos.org

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 ella. 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 el 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** en reposo. 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 siguiente fórmula:

$$\dot{V}_E = R \times VC \qquad \textbf{Ec. 14.4}$$

donde R es la frecuencia respiratoria y VC el volumen corriente. Así, 15 resp./min × 500 ml dan un $\dot{V}_E$ de 7.500 ml/min (7,5 l/min).

booksmedicos.org

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 × 15/min, es decir 2.250 ml/min. La $\dot{V}_A$ se calcula usando la siguiente fórmula:

$$\dot{V}_A = R(VC - V_D) \qquad \textbf{Ec. 14.5}$$

donde R es la frecuencia respiratoria, VC el volumen corriente y V_D el volumen del espacio muerto. Representado de otra forma:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D \qquad \textbf{Ec. 14.6}$$



Los símbolos empleados en fisiología respiratoria pueden ser confusos. La V mayúscula sirve para designar volumen, mientras que los índices de flujo se simbolizan 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. Una «a» y una «v» como sufijos sirven para especificar medidas arteriales o venosas, respectivamente; como en el caso de Pa_{CO2} o Pv_{CO2} (presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial o venosa, respectivamente). Pa_{CO2} indica presión parcial de dióxido de carbono en gas alveolar.

booksmedicos.org

De los 500 ml de VC, solamente 350 ml entran en los alvéolos en cada respiración, y de los 7.500 ml/min de $\dot{V}_E$, sólo quedan disponibles para el intercambio de gases una $\dot{V}_A$ 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 $\dot{V}_A$ y la concentración de los gases disueltos en la sangre venosa mezclada. Nuestra atmósfera se compone de un 21% de oxígeno, un 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, $Fio_2 = 0{,}21$ y $Fin_2 = 0{,}79$. 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:

$$P_{O_2} = 0{,}21 \times 760\,\text{mmHg} = 160\,\text{mmHg} \quad \textbf{Ec. 14.7}$$
$$P_{N_2} = 0{,}79 \times 760\,\text{mmHg} = 600\,\text{mmHg}$$
$$P_{tot} = 760\,\text{mmHg}$$

A medida que se inspira aire, este 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:**

booksmedicos.org

$$P_{H_2O} = 47\,mmHg$$
$$PO_2 = 0{,}21 \times (760 - 47)\,mmHg = 150\,mmHg$$
$$PN_2 = 0{,}79 \times (760 - 47)\,mmHg = 563\,mmHg$$
$$P_{tot} = (150 + 563 + 47)\,mmHg = 760\,mmHg$$

Ec. 14.8

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 dióxido de carbono 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 dióxido de carbono en el aire alveolar se describe en la importante **ecuación del gas alveolar:**

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - PA_{CO_2}/R$$

Ec. 14.9

donde Pa_{O2} y Pi_{O2} representan las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en el aire alveolar, respectivamente; Pa_{CO2} es la presión parcial de dióxido de carbono 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 dióxido de carbono en la sangre arterial sistémica en un sujeto normal, puesto que la 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_{O2} en el análisis de gases de sangre arterial (GSA) es 40 mmHg:

$$PA_{O_2} = 150\,mmHg - 40\,mmHg / 0{,}8 = 100\,mmHg$$

Ec. 14.10

booksmedicos.org

Puesto que la P_{O_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_{O2} es casi 100 mmHg. Las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en el aire inspirado y el aire alveolar, en la mezcla venosa y en la sangre arterial, se ilustran en la figura 14.11.

booksmedicos.org

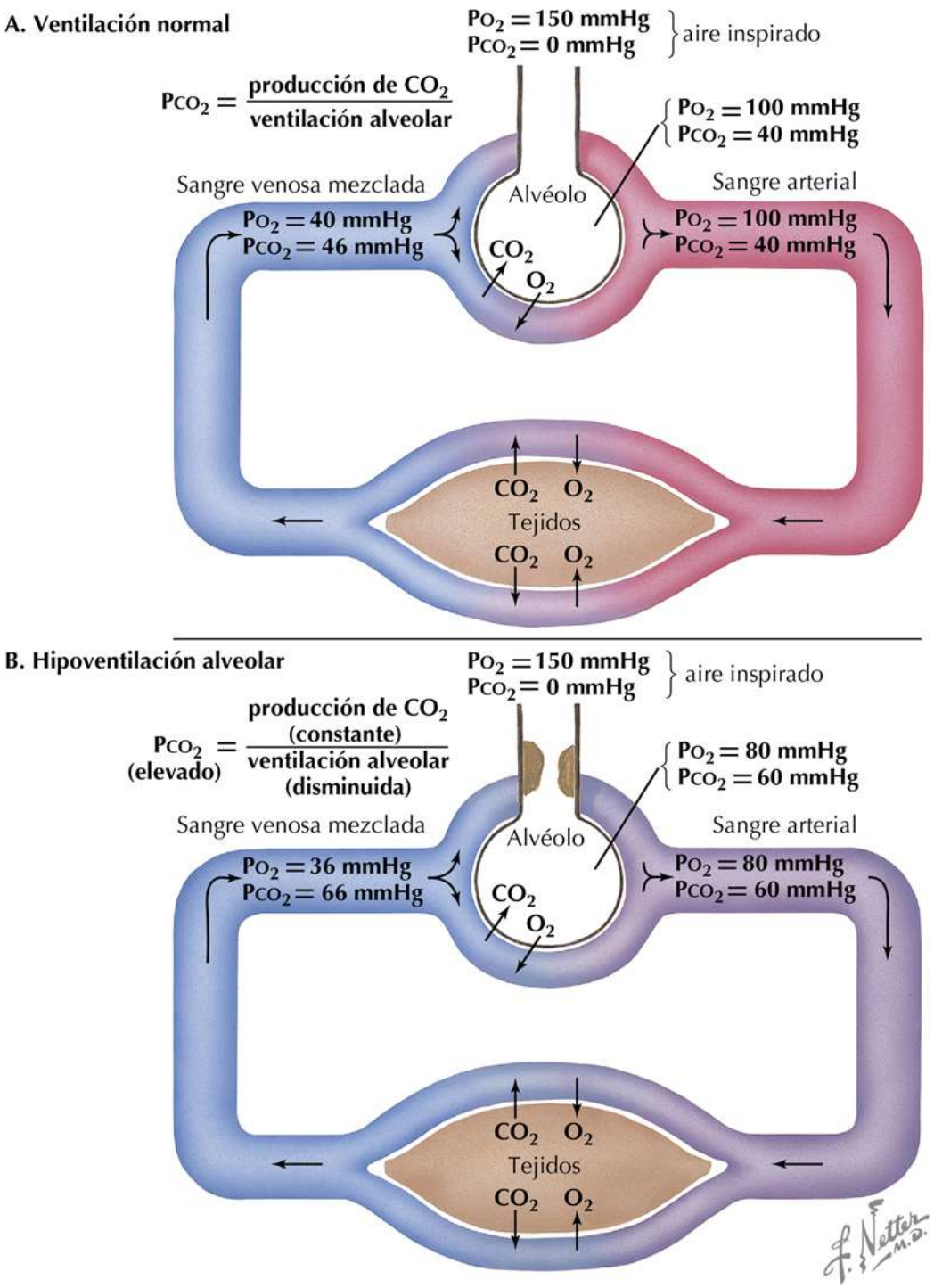


FIGURA 14.11 Presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en sangre y aire alveolar

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

booksmedicos.org

los pulmones sanos, se equilibran los niveles de oxígeno y el dióxido de carbono entre el aire alveolar y la sangre. Así, las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono determinadas por el análisis de la gasometría arterial (GA) son aproximadamente iguales a las presiones parciales en el aire alveolar en los individuos sanos. Durante la hipoventilación **(B,** indicado por la obstrucción parcial de la vía respiratoria), 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.



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 una frecuencia respiratoria de 30/min y un volumen corriente de 250 ml:

$$\dot{V}_A = 15/\min(500\,ml - 150\,ml) = 5.250\,ml/\min$$
$$\dot{V}_A = 30/\min(250\,ml - 150\,ml) = 3.000\,ml/\min$$

Así, la ventilación lenta y profunda produce mayor ventilación alveolar que una ventilación más rápida a un volumen corriente proporcionalmente menor.

Difusión de gases

La difusión de gas ($\dot{V}_{gas}$) entre el aire alveolar y la sangre capilar sigue la ley de Fick:

booksmedicos.org

$$\dot{V}_{gas} = \frac{A \times D(P_1 - P_2)}{T} \qquad \textbf{Ec. 14.11}$$

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 con 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.



El cociente respiratorio (R) es la relación entre la producción de dióxido de carbono 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 dióxido de carbono. 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 dióxido de carbono por cada mol de oxígeno consumido).

Transporte de gases limitado por la perfusión

booksmedicos.org

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. 14.12). En condiciones de reposo, el tiempo de tránsito de la sangre por el capilar alveolar es aproximadamente de sólo 0,75 s. En pulmones sanos y normales en reposo, el oxígeno y el dióxido de carbono 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 a la oxigenación de la sangre a pesar de reducirse el tiempo de tránsito por los capilares alveolares, por ejemplo durante el ejercicio. El óxido nítrico (gas hilarante, N_2O) es un claro ejemplo de limitación por perfusión. El 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 que respira una mezcla de gases que contiene N_2O, la P_{N2O} sanguínea y alveolar se equilibran rápidamente en la sangre que pasa por el capilar alveolar, alcanzando este equilibrio una vez recorrida la quinta parte de su camino por el capilar.

booksmedicos.org

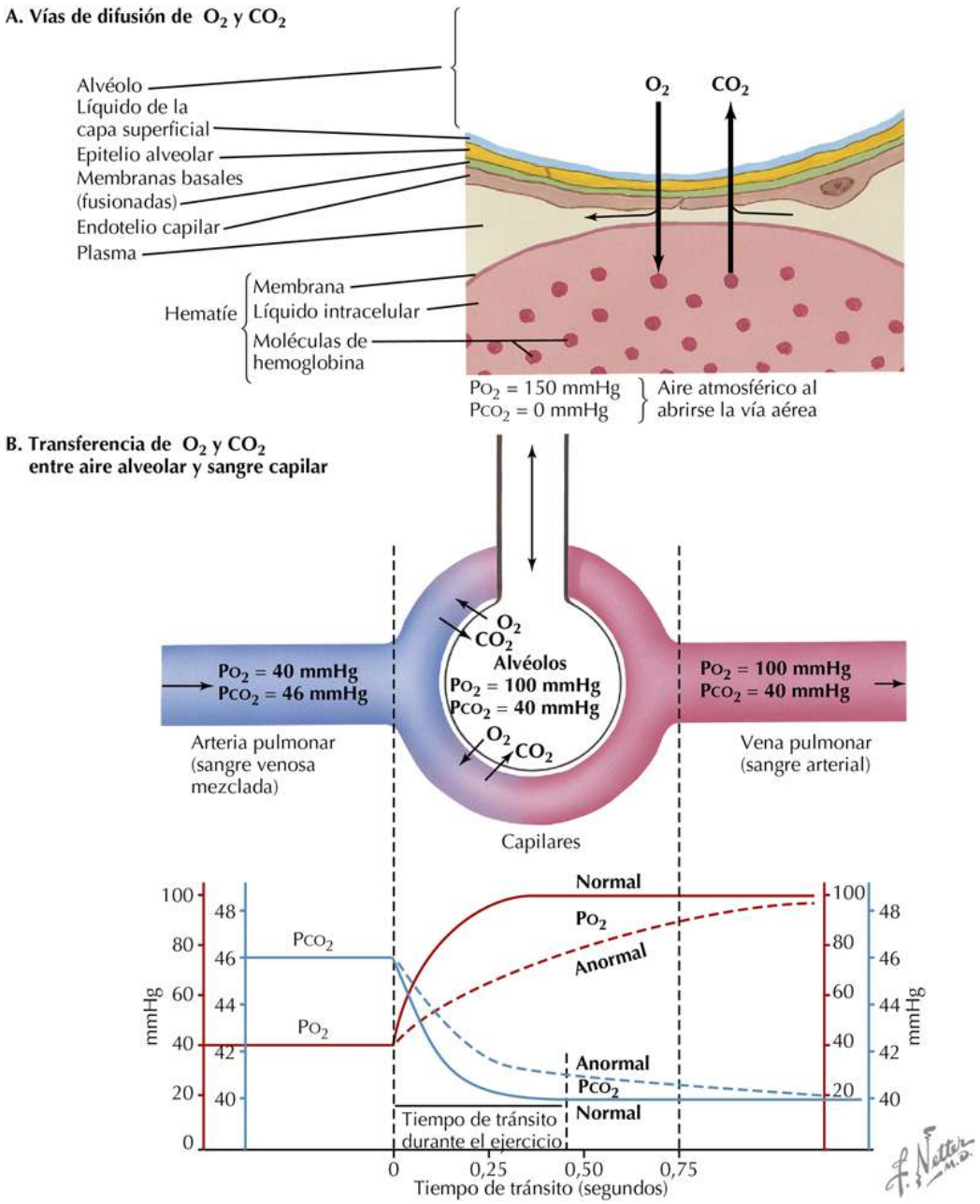


FIGURA 14.12 Intercambio de O_2 y CO_2

La difusión del dióxido de carbono y del oxígeno entre la sangre y el aire alveolar se hace por difusión a través de la fina membrana alvéolo-capilar **(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

booksmedicos.org

membrana alvéolo-capilar está engrosada por fibrosis intersticial, la barrera de difusión resultante impide el intercambio de gases *(líneas discontinuas).*



El tiempo de tránsito es el tiempo requerido por la sangre o un elemento forme 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 estos, 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 esta solo ha consumido un tercio del tiempo de paso por el capilar alveolar.

Transporte de gases limitado por la difusión

Durante un ejercicio aeróbico muy vigoroso, en el que el gasto cardíaco aumenta mucho, o en algunos procesos patológicos como la fibrosis pulmonar, el transporte de oxígeno puede estar **limitado por la difusión.** En otras palabras, la P_{O_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 que contiene CO, este 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 P_{CO} 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.

booksmedicos.org

La difusión en el pulmón puede analizarse mediante un estudio funcional conocido como la **capacidad de difusión pulmonar para CO (DLCO).** El CO sirve para esto porque su transporte está limitado por la difusión. Según la ley de Fick:

$$\dot{V}_{CO} = \frac{A \times D_{CO}(P_{CO_1} - P_{CO_2})}{T} \qquad \textbf{Ec. 14.12}$$

DLCO se define como un factor de transferencia igual a (A/T) × D_{CO} y se sustituye en la ecuación 14.12 dando:

$$\dot{V}_{CO} = DLCO \times (P_{CO_1} - P_{CO_2}) \qquad \textbf{Ec. 14.13}$$

Modificando y sustituyendo Pa_{CO} por P_{CO_1} − P_{CO_2} (ya que la concentración de CO en sangre es inicialmente cero):

$$DLCO = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{A_{CO}}} \qquad \textbf{Ec. 14.14}$$

Gradientes de ventilación y perfusión

Para una óptima función pulmonar se requiere un adecuado equilibrio entre la ventilación y la perfusión. En otras 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

booksmedicos.org

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.

Zonas del pulmón

En posición erguida, existe un gradiente incluso mayor que el de la ventilación para el flujo sanguíneo pulmonar (perfusión) (fig. 14.13), 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 a la relación que hay entre la presión vascular y la alveolar a medida que la sangre fluye por los capilares alveolares. En la mayoría 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 el vértice y la 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, conocida como **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. 14.13). 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 las venosas superan a la presión alveolar. La alta presión hidrostática causa distensión vascular y, por

booksmedicos.org

tanto, reduce las resistencias; como consecuencia, el flujo sanguíneo es mayor en esta zona 3 del pulmón.

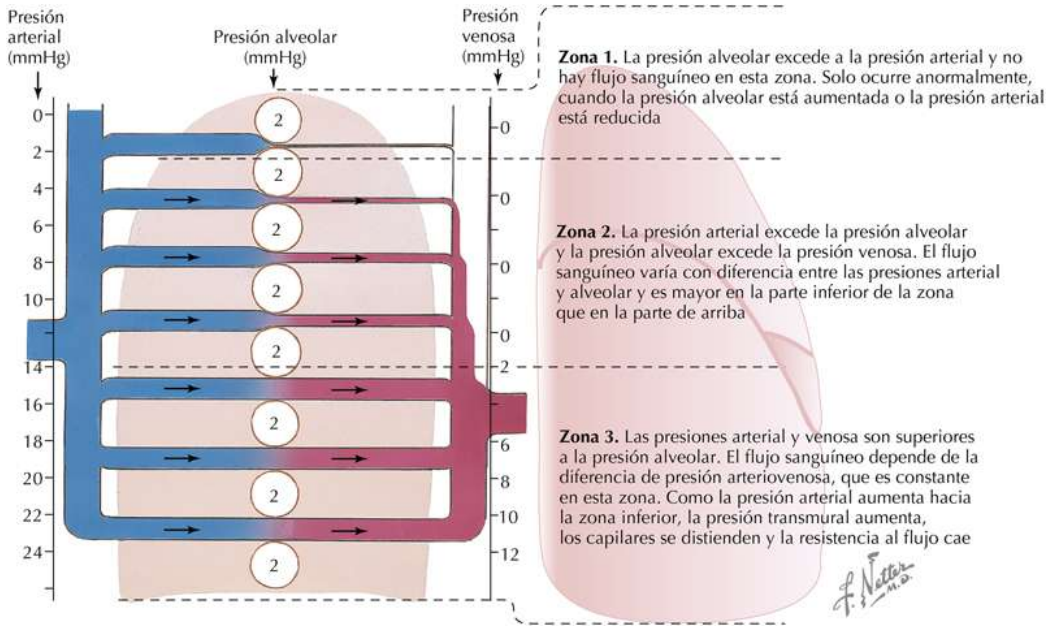


FIGURA 14.13 Distribución del flujo sanguíneo pulmonar
Como consecuencia de la gravedad, el flujo sanguíneo a través de los pulmones no se distribuye uniformemente en la posición erguida. En el vértice de los pulmones, la presión hidrostática está disminuida, lo que puede determinar un colapso de los 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 se reduce (zona 1). En la zona media de los pulmones (zona 2), la presión arterial supera a la alveolar, pero esta 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.

Aplicación clínica 14.1 DLCO y fibrosis intersticial pulmonar

booksmedicos.org

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 cicatrizal en el espacio intersticial de la membrana alvéolo-capilar provoca un engrosamiento de esta. 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. 15). Los cambios de la capacidad de difusión pulmonar en la fibrosis intersticial se valoran generalmente mediante el estudio de la DLCO. A partir del 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.

Cociente ventilación-perfusión

Como resultado de estos gradientes de ventilación y perfusión, el cociente $\dot{V}_A / \dot{Q}_C$ (donde $\dot{Q}_C$ es el flujo sanguíneo capilar pulmonar) es máximo en los vértices del pulmón y mínimo en las bases (fig. 14.14) y la ventilación y la perfusión se encuentran equilibradas en las regiones intermedias. Dado que 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

booksmedicos.org

aproximadamente 1 en esta zona intermedia, menos de 1 en las bases y más de 1 en los vértices.

booksmedicos.org

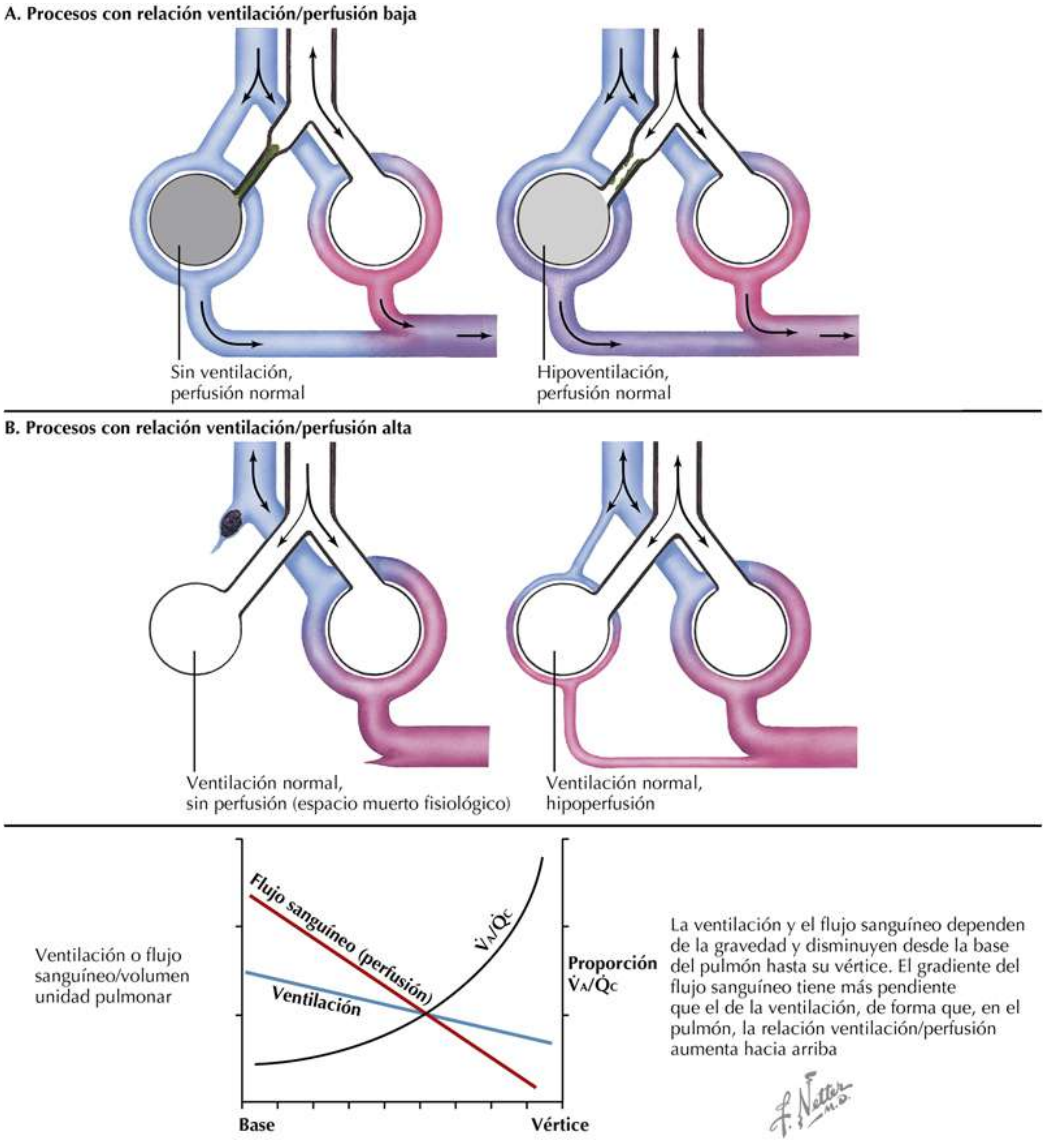


FIGURA 14.14 Relación ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}_C$)

En bipedestación, 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 procesos que afectan a la ventilación y la perfusión (**A** y **B**).

booksmedicos.org

Espacio muerto y cortocircuitos: extremos del desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}_C$

El **espacio muerto y los cortocircuitos 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), el **cortocircuito 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 que no está ventilada (p. ej., una vía respiratoria obstruida) aparece un **cortocircuito fisiológico** ($\dot{V}_A/\dot{Q}_C = 0$). Este cortocircuito también puede ser **anatómico** (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 del cortocircuito anatómico 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 $\dot{V}_A/\dot{V}_C$ oscila incluso en pulmones normales, los desajustes ventilación-perfusión constituyen un tema central en la fisiopatología respiratoria (tratado en apartados siguientes).

Hipoxemia

La **hipoxemia** (Pa_{O2} 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

booksmedicos.org

una atmósfera con una Po_2 baja (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 los casos de ventilación insuficiente (p. ej., en la respiración superficial), la Pa_{CO2} sube y la Pa_{O2} baja, por un intercambio ineficaz entre el aire alveolar y la atmósfera. En consecuencia, hay hipoxemia e **hipercapnia** (Pa_{CO2} alta). Este tipo de hipoxemia se corrige ajustando la frecuencia respiratoria y el VC 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 alvéolo- capilar) origina hipoxemia con un gradiente alvéolo-arterial 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.

El **cortocircuito de flujo** también causa hipoxemia. Cuando hay un cortocircuito, 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 un cortocircuito de derecha-izquierda a través de defectos septales interauriculares o interventriculares (CIA o CIV), se encuentran grandes gradientes A-a Po_2. La obstrucción bronquial también da lugar a un cortocircuito de flujo y a un gradiente A-a Po_2 elevado. Se puede diferenciar la hipoxemia (baja Po_2 arterial) debida al cortocircuito de la secundaria a otras causas midiendo la Pa_{O2} antes y después de respirar durante unos minutos oxígeno al 100%. Ni la hipoxemia ni el gradiente A-a Po_2 elevado asociados al cortocircuito se corrigen completamente al respirar oxígeno al 100%, debido a la mezcla venosa de la sangre del cortocircuito con la sangre oxigenada.

El **desequilibrio ventilación-perfusión** es la quinta causa de baja Pa_{O2}. Como se ha señalado, los gradientes de ventilación y de perfusión causan cierto grado de desequilibrio ventilación-perfusión incluso en el sujeto sano en bipedestación, y los desequilibrios

booksmedicos.org

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 exagerado e hipoxia. Este tipo de hipoxemia se puede corregir administrando oxígeno al 100%.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 15

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 respiratorias, al igual que en el caso de la resistencia de los vasos sanguíneos. Sin embargo, los factores que afectan a la presión, al flujo y a la resistencia son complejos, y a menudo son diferentes, en los dos sistemas. Este capítulo describe las fuerzas físicas que intervienen en la ventilación pulmonar y algunos de los cambios que aparecen en las enfermedades.

Mecánica del aparato respiratorio

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 15.1. 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 respiratorias. En una ventilación más

booksmedicos.org

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 y 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.

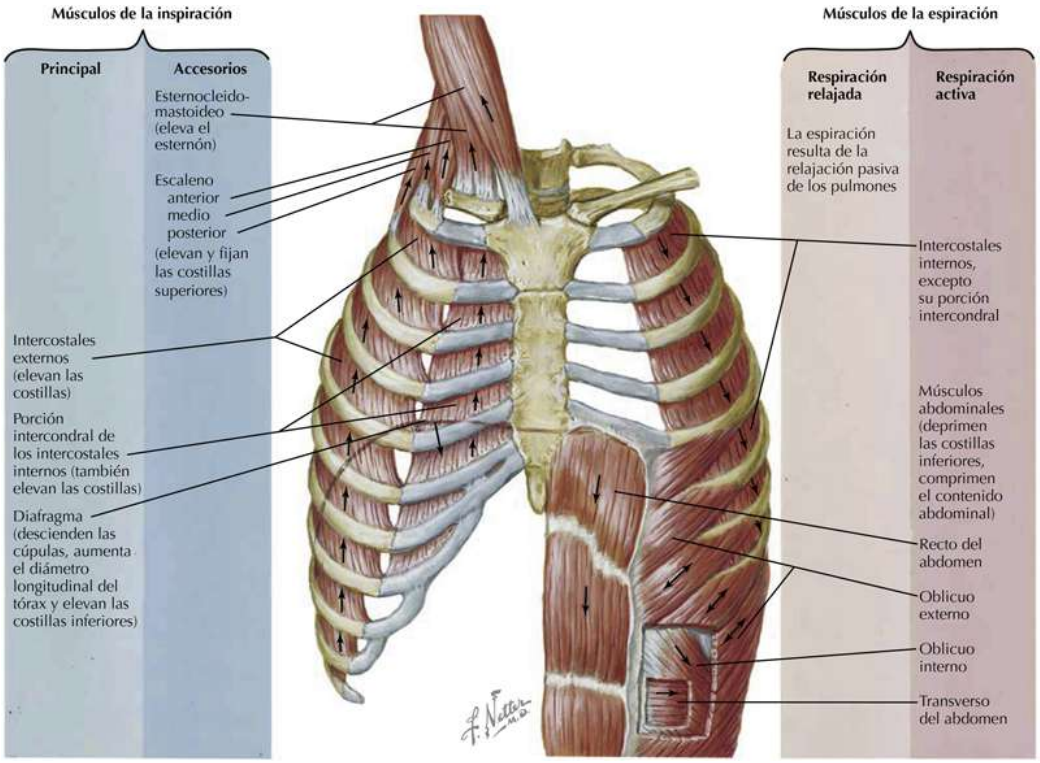


FIGURA 15.1 Músculos respiratorios
La contracción del diafragma es el principal factor de la inspiración en la respiración normal relajada; la espiración es un proceso pasivo en este tipo de respiración, y se debe a la retracción elástica pasiva del pulmón. Una respiración activa requiere la actividad de músculos adicionales y supone un consumo de energía tanto en la inspiración como en la espiración.

Retracción elástica de la caja torácica y de los pulmones

booksmedicos.org

Las interacciones entre las fuerzas de la caja torácica y los pulmones durante la respiración normal y relajada se ilustran en la figura 15.2. Dentro de las propiedades elásticas del sistema a cualquier volumen pulmonar, desde el volumen residual (VR; volumen de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima) hasta la capacidad pulmonar total (CPT), las fuerzas de la pared y de los pulmones se muestran en la figura 15.3. A la capacidad residual funcional (CRF), el sistema mecánico se encuentra en reposo y la presión en el interior de las vías respiratorias y el espacio alveolar es la misma que la presión atmosférica (v. fig. 15.2*A*). 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 la 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 (subatmosférica). Obsérvese el equilibrio entre las presiones de retracción elástica de la caja torácica y de los pulmones a la CRF en la figura 15.3.

booksmedicos.org

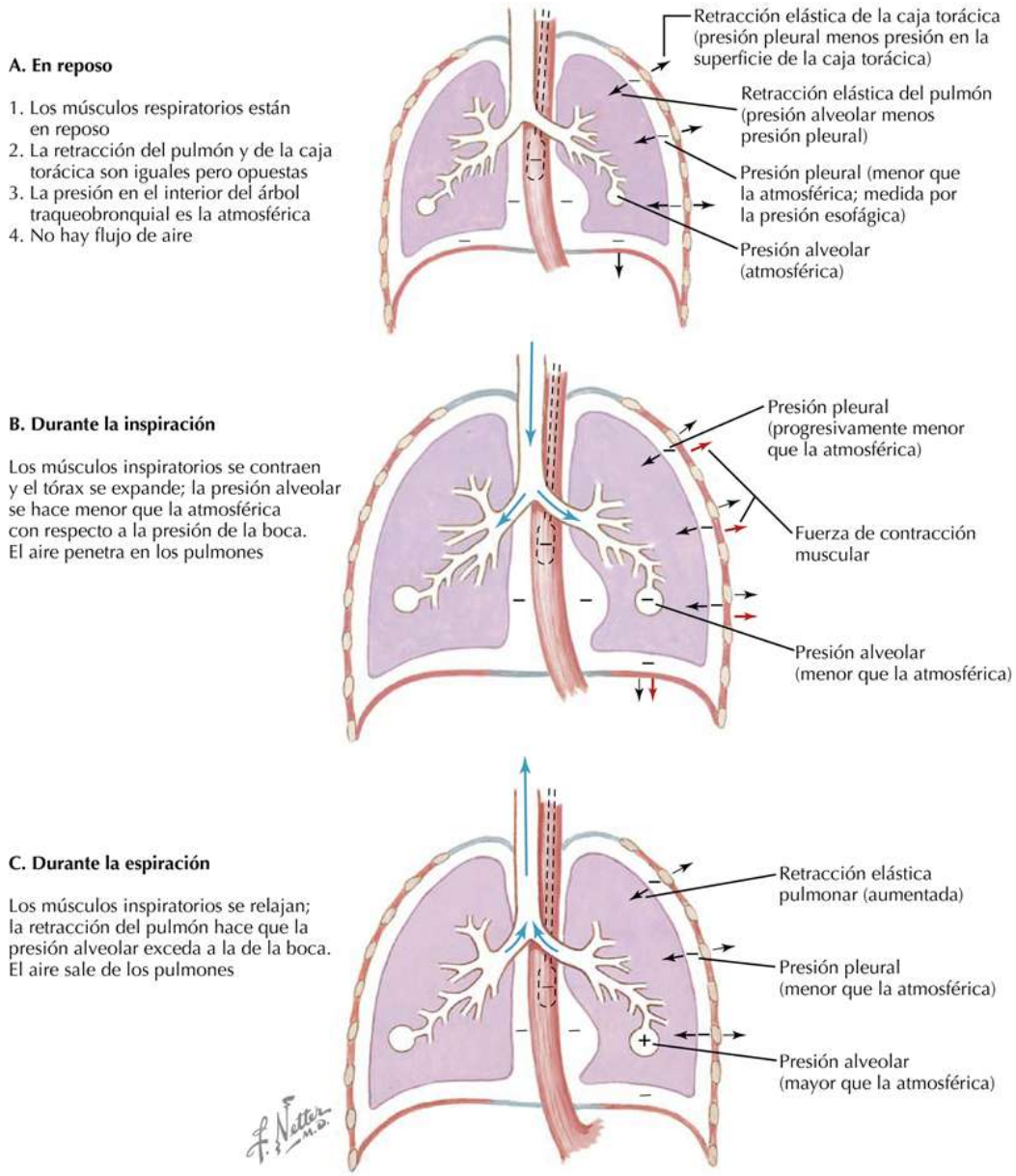


FIGURA 15.2 Fuerzas durante una respiración relajada
La respiración normal relajada tiene lugar principalmente por la contracción del diafragma, que da lugar a la inspiración cuando la presión alveolar cae por debajo de la atmosférica; la espiración aparece cuando el diafragma se relaja y la presión 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.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

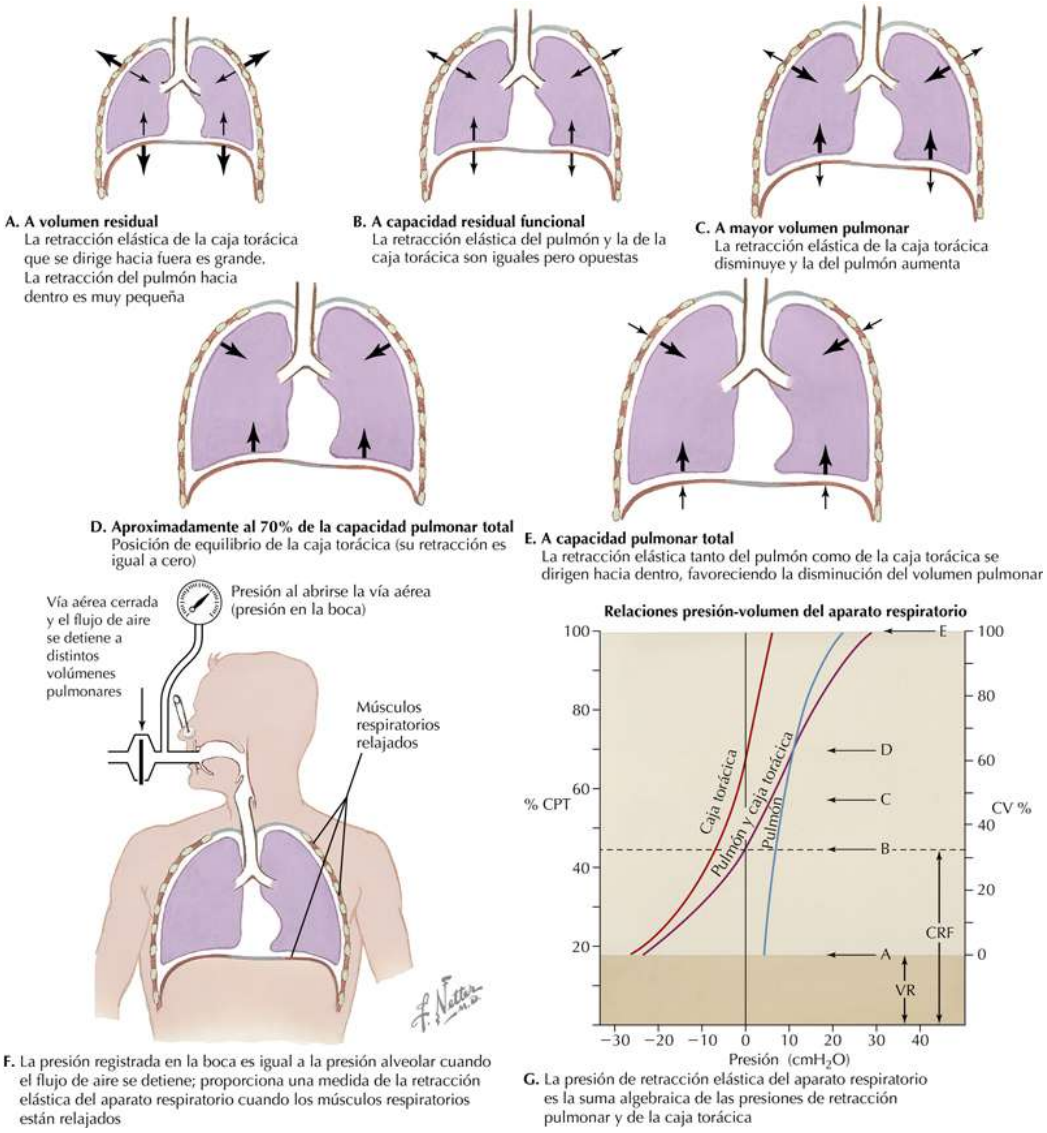


FIGURA 15.3 Propiedades elásticas del aparato respiratorio: pulmón y caja torácica

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 (VR) hasta la capacidad pulmonar total (CPT) **(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 la CRF, el sistema está en equilibrio. La retracción elástica cuando los músculos respiratorios

booksmedicos.org

están relajados se puede medir interrumpiendo el flujo de aire **(F).** *CV,* capacidad vital.



Desde el punto de vista mecánico, 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 impulsado 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 respiratorias (R_{aw}), definida por la siguiente ecuación:

$$R_{aw} = \frac{(P_A - P_{ATM})}{\text{Ritmo de flujo de aire}}$$

donde P_A es la presión alveolar y P_{ATM}, la presión atmosférica. Esta ecuación se puede modificar así:

$$\text{Ritmo de flujo de aire} = \frac{(P_A - P_{ATM})}{R_{aw}}$$

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).

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

booksmedicos.org

el interior de los pulmones (v. fig. 15.2*B*). La presión pleural es más negativa que en situación de reposo, ya que la caja torácica ejerce una mayor presión hacia fuera. El aire 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 retracción elástica de los pulmones aumentada (v. fig. 15.3). En lo que respecta a la CPT, 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 alveolar cae por debajo de la atmosférica (v. fig. 15.2*C*). 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, elastancia y relaciones de presión y volumen

La **elastancia** 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 puede relacionarse con la presión pleural:

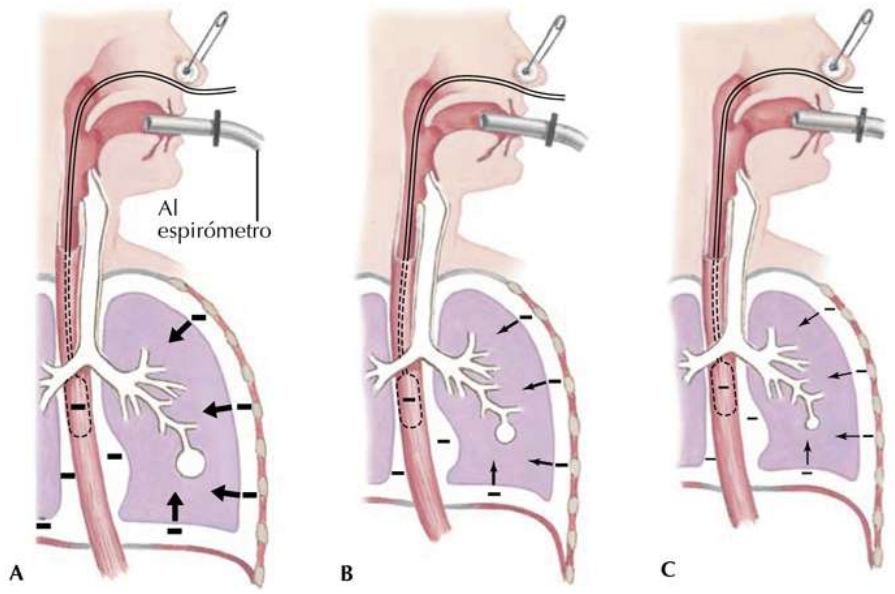
- La retracción elástica de los pulmones es igual a la presión alveolar menos la presión pleural.
- La retracción elástica de la caja torácica es igual a la presión pleural menos la presión atmosférica.

La **distensibilidad pulmonar** (Cl, *compliance*) es una medida de la capacidad del pulmón para distenderse y es la inversa de la

booksmedicos.org

elastancia pulmonar. Por tanto, la C_l se mide como un cambio de volumen resultado de un cambio de la presión transpulmonar, siendo esta la presión a la que se encuentra sometido el pulmón, es decir, la diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural (fig. 15.4). Experimentalmente, la distensibilidad se puede medir en el pulmón aislado (fig. 15.5). Considerando la preparación experimental de la figura 15.5 donde el pulmón está lleno de aire, si se 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 la insuflación que en la deflación, de modo que a una presión dada, el volumen pulmonar es menor durante la insuflación que durante la deflación, un fenómeno que se denomina **histéresis.** La diferencia en la curvas de inflación y deflación se relaciona principalmente con los efectos de la tensión superficial durante la insuflación, 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.

booksmedicos.org



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

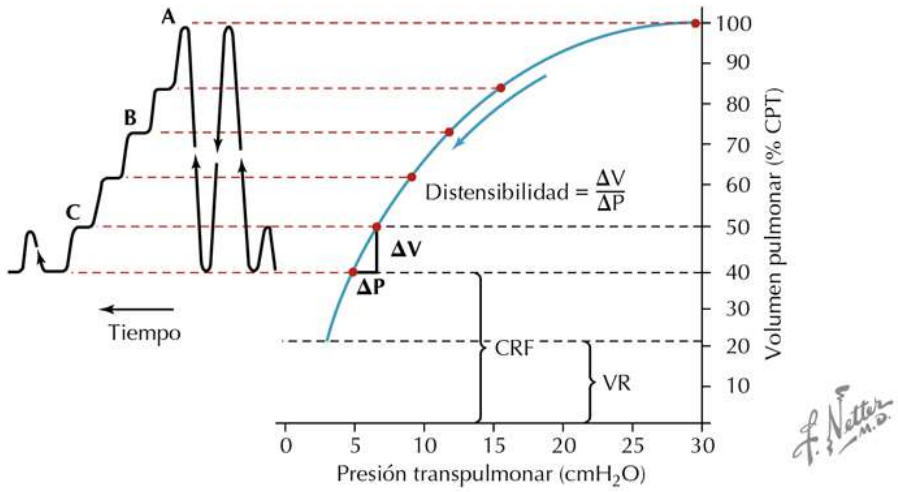


FIGURA 15.4 Medida de las propiedades elásticas del pulmón

La distensibilidad pulmonar (ΔV/ΔP) es una medida de la distensibilidad del pulmón y se mide determinando la presión transpulmonar a distintos volúmenes pulmonares **(A-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 con globo. Obsérvese que la distensibilidad pulmonar es más alta a nivel de volumen residual (VR), y está reducida a

booksmedicos.org

volúmenes pulmonares altos. *CRF,* capacidad residual funcional; *CPT,* capacidad pulmonar total.

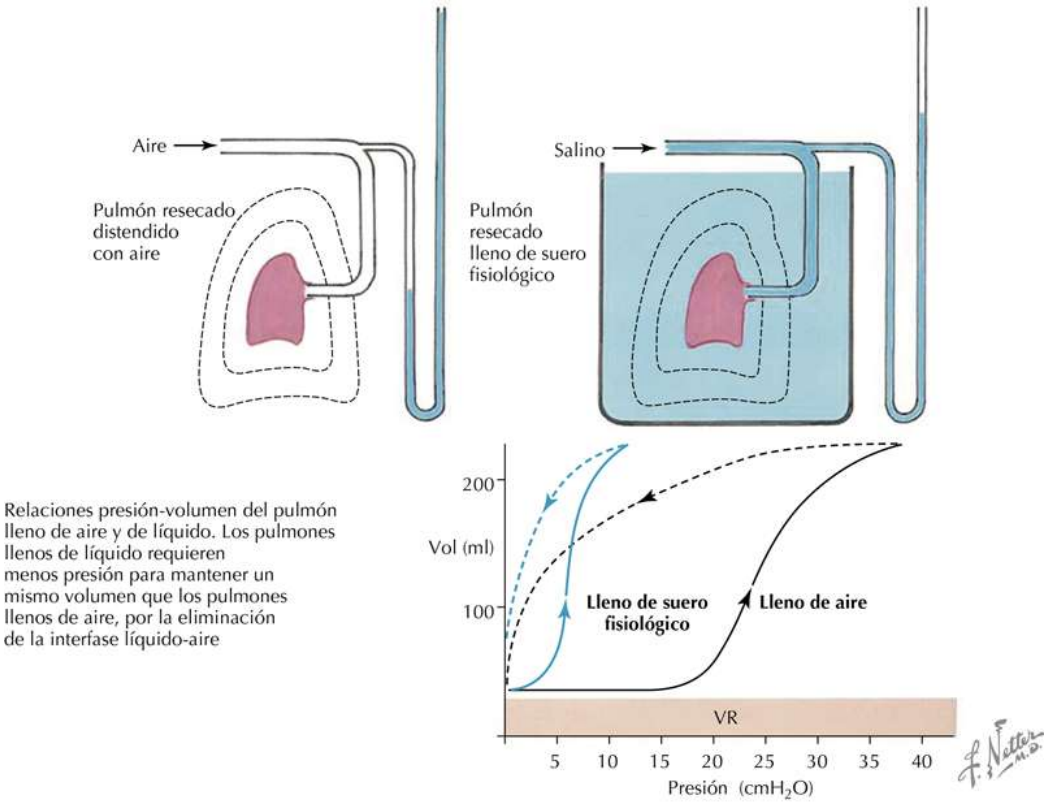


FIGURA 15.5 Distensibilidad y fuerzas de superficie del pulmón

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 una solución salina, debido a la tensión superficial en la interfase aire-alvéolo del pulmón lleno de aire. 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.

booksmedicos.org



En una respiración normal y relajada, la inspiración la determina fundamentalmente 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 forzada, 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 forzada se consume energía tanto en la inspiración como en la espiración.

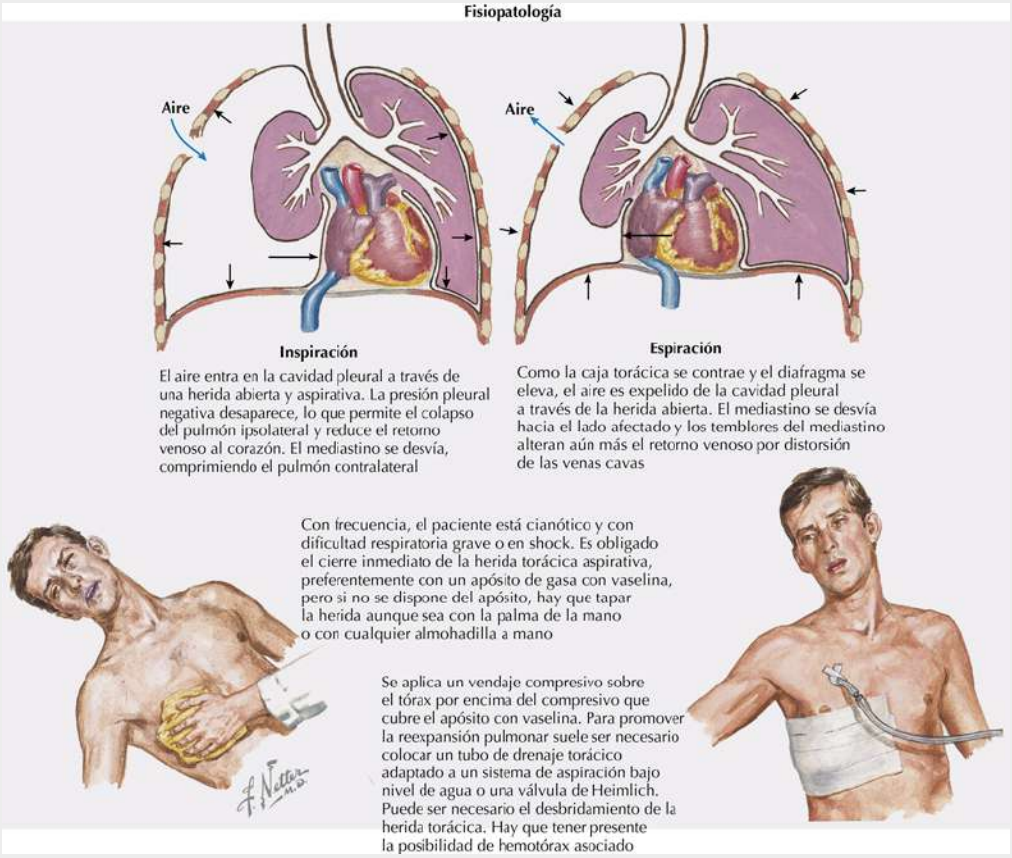
Como los pulmones, la caja torácica se caracteriza por la distensibilidad y la elastancia. Estas propiedades se hacen aparentes cuando se punciona la caja torácica, creando un **neumotórax** (v. Aplicación clínica 15.1).

Aplicación clínica 15.1 Neumotórax

El neumotórax es un trastorno en el 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 solo 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 a 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) e

booksmedicos.org

insuficiencia circulatoria. El neumotórax a tensión es un trastorno muy inestable y requiere intervención médica inmediata.



Neumotórax abierto

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 respiratorias pequeñas. Los posibles problemas de la tensión superficial y de una distensibilidad baja se superan con la producción del **surfactante** por las células alveolares epiteliales tipo II. El surfactante es una lipoproteína

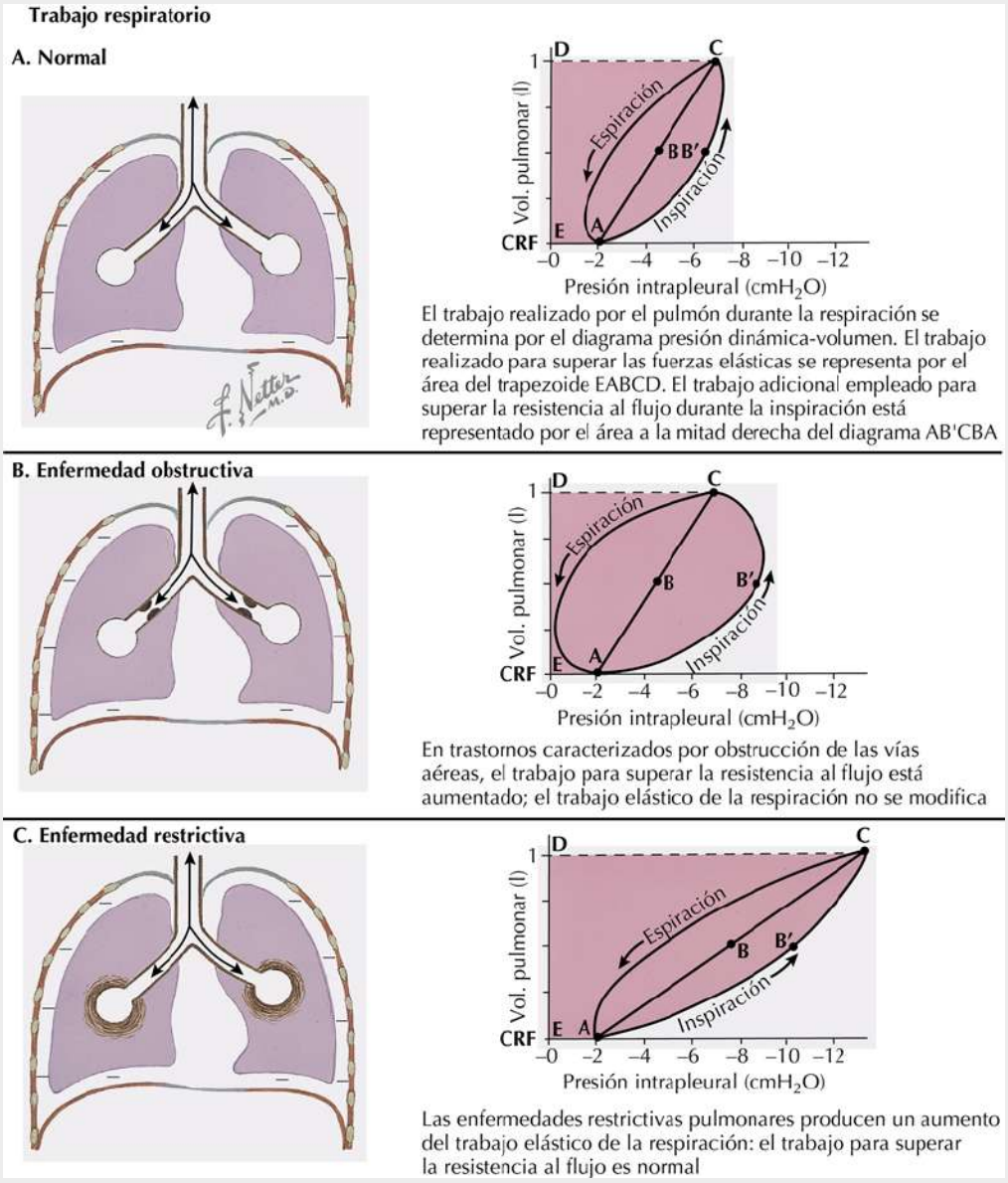
booksmedicos.org

compleja que contiene el fosfolípido **dipalmitoil fosfatidilcolina.** Es anfipático y recubre el epitelio alveolar y las vías respiratorias 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 respiratorias y los alvéolos, y aumenta la distensibilidad pulmonar, reduciendo el trabajo respiratorio.

Aplicación clínica 15.2 Distensibilidad en las enfermedades pulmonares

Las enfermedades pulmonares se suelen clasificar en 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); algunos 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. las enfermedades respiratorias obstructivas no afectan directamente a la distensibilidad pulmonar, pero en sus fases finales pueden mostrar ciertos cambios. 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.

booksmedicos.org



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 respiratorias **(B).** En las enfermedades restrictivas, la distensibilidad pulmonar es baja, y el trabajo elástico de la respiración está aumentado **(C).** *CRF,* capacidad residual funcional.

booksmedicos.org

Resistencia de las vías respiratorias

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. 15.5):

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{\eta 8 L} \qquad \textbf{Ec. 15.1}$$

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 de entrada menos presión de 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 respiratorias 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 radio como el número de tubos a este nivel, la resistencia es mayor en los bronquios de tamaño intermedio (en conjunto) que en las vías respiratorias grandes o pequeñas.

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 respiratorias 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. 15.6). Los factores que determinan el **flujo turbulento y laminar** se tratan en la sección 3, en

booksmedicos.org

el contexto del flujo sanguíneo. En las vías respiratorias grandes, la alta velocidad y el diámetro de las vías contribuyen a originar un flujo turbulento. En las vías respiratorias pequeñas periféricas, el calibre pequeño y la menor velocidad facilitan el flujo laminar

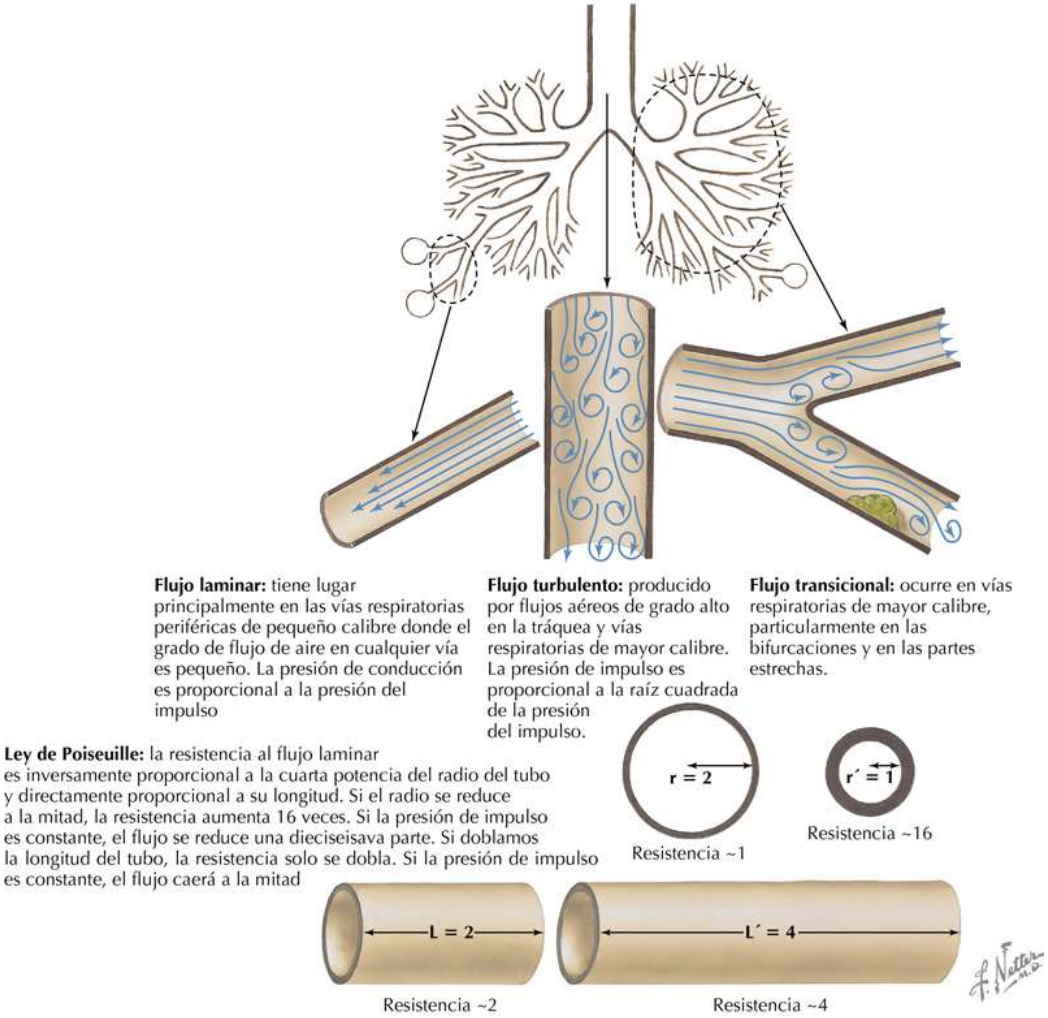


FIGURA 15.6 Flujo
El flujo de aire a través de las vías respiratorias de gran calibre tiende a ser turbulento, mientras que el de las vías más pequeñas es laminar. El flujo laminar se describe por la ley de Poiseuille. El diámetro de la vía respiratoria, según esta ley, es el factor más importante en la génesis de la resistencia y el flujo (flujo proporcional a la cuarta potencia del radio de un tubo).

booksmedicos.org



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 aislado, 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: 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 entre ellos. Así, los alvéolos no actúan como unidades independientes y el hinchado de un alvéolo afecta al de los adyacentes. Más que considerar el surfactante en términos de tensión superficial, hay que enfatizar sus efectos sobre la distensibilidad pulmonar en general y sobre la permeabilidad de las vías respiratorias pequeñas.

booksmedicos.org

(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.)

Efectos de los nervios autónomos sobre la resistencia de las vías respiratorias

El sistema nervioso autónomo participa también en la regulación de la resistencia de las vías respiratorias:

- La **activación de los nervios parasimpáticos** que inervan el músculo liso de las vías respiratorias de conducción causa broncoconstricción y promueve la secreción glandular en el pulmón.
- La **activación de los nervios simpáticos** que inervan las vías respiratorias de conducción origina broncodilatación y reduce la resistencia de las vías respiratorias (por activación de los receptores β_2-adrenérgicos anexos a las vías respiratorias) de los mamíferos, si bien el pulmón humano tiene poca inervación simpática. La liberación de adrenalina en la médula suprarrenal por la inervación simpática también reduce la resistencia de las vías respiratorias a través de la activación del mecanismo del receptor β_2 pulmonar.

Volumen pulmonar y resistencia de las vías respiratorias

Además, existe una relación entre **el volumen pulmonar y la resistencia de las vías respiratorias.** A volúmenes pulmonares altos, el diámetro de las vías respiratorias tiende a aumentar por la tracción radial del pulmón en expansión sobre las vías respiratorias. A un volumen pulmonar pequeño, en ausencia de tracción de las vías respiratorias, las vías pequeñas tienen una mayor tendencia a colapsarse.

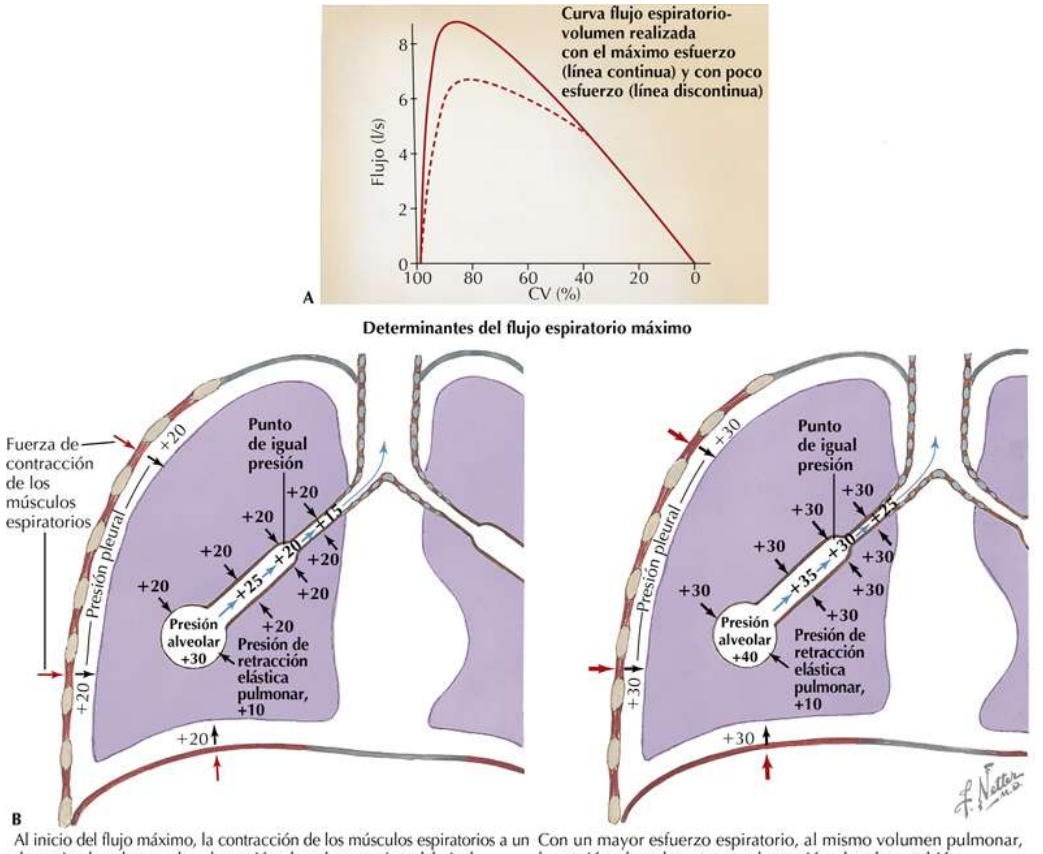
booksmedicos.org

Compresión dinámica de las vías respiratorias durante la espiración

La resistencia de las vías respiratorias también se modifica por la **compresión dinámica,** que es la compresión que sufren las vías respiratorias durante la *espiración forzada*. Una **curva de flujo-volumen espiratorio** puede verse en la figura 15.7 (*A,* línea continua), para la cual el sujeto realiza una **maniobra de capacidad vital forzada (CVF),** inspirando hasta la CPT para a continuación exhalar lo más fuerte posible hasta alcanzar el VR. Obsérvese que en la curva flujo-volumen generada:

- La punta o pico de la curva representa el **flujo espiratorio máximo.**
- 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 respiratorias.

booksmedicos.org



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 cmH_2O). La presión alveolar (suma de presión pleural y presión de retracción elástica pulmonar) ahora es más alta (+30 cmH_2O). La presión de la vía respiratoria disminuye progresivamente desde los alvéolos a la boca al ir venciendo la resistencia respiratoria. En el punto de igual presión de la vía respiratoria, 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 disminuye aún más, por debajo de la presión pleural, la vía respiratoria se verá comprimida.

Con un mayor esfuerzo espiratorio, al mismo volumen pulmonar, la presión pleural es mayor y la presión alveolar también. La disminución de la presión de la vía respiratoria y la situación del punto de igual presión no se modifican, pero más allá de este punto de igual presión, las vías respiratorias intratorácicas se comprimirán en mayor medida 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 distales al punto de igual presión, de forma que el flujo de aire no varía.

FIGURA 15.7 Relación flujo espiratorio-volumen
La curva flujo espiratorio-volumen generada durante una maniobra de capacidad vital (CV) forzada *(línea continua)* se caracteriza por un pico de flujo espiratorio máximo en el punto más alto de la curva y una pendiente descendente durante el resto de la espiración **(A).** El flujo espiratorio máximo alcanzado a diferentes volúmenes pulmonares a lo largo de esta pendiente descendente es independiente del esfuerzo, debido a la compresión dinámica de las vías respiratorias **(B).** Cuando se reduce el esfuerzo *(línea discontinua),* el flujo espiratorio máximo es menor, pero obsérvese el solapamiento en la pendiente descendente de la curva entre las dos líneas, lo que se explica porque la curva de flujos espiratorios máximos es independiente del esfuerzo.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 15.3 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 respiratorias 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 alergenos e irritantes, aire frío, estrés y ejercicio, que agrava la inflamación mantenida de la vía respiratoria de 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., agonistas β_2-adrenérgicos inhalados, como salbutamol o terbutalina). Estos fármacos reducen la resistencia de las vías respiratorias, relajando el músculo liso bronquial.

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 la independencia de esfuerzo del flujo espiratorio durante la espiración forzada (v. fig. 15.7*A*, *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. 15.7). En estas circunstancias, durante la espiración 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 respiratorias 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 respiratorias es igual a la presión pleural. Más allá de este punto, las vías respiratorias se comprimen. Esta **compresión dinámica** de las vías respiratorias limita el flujo espiratorio y explica la naturaleza del

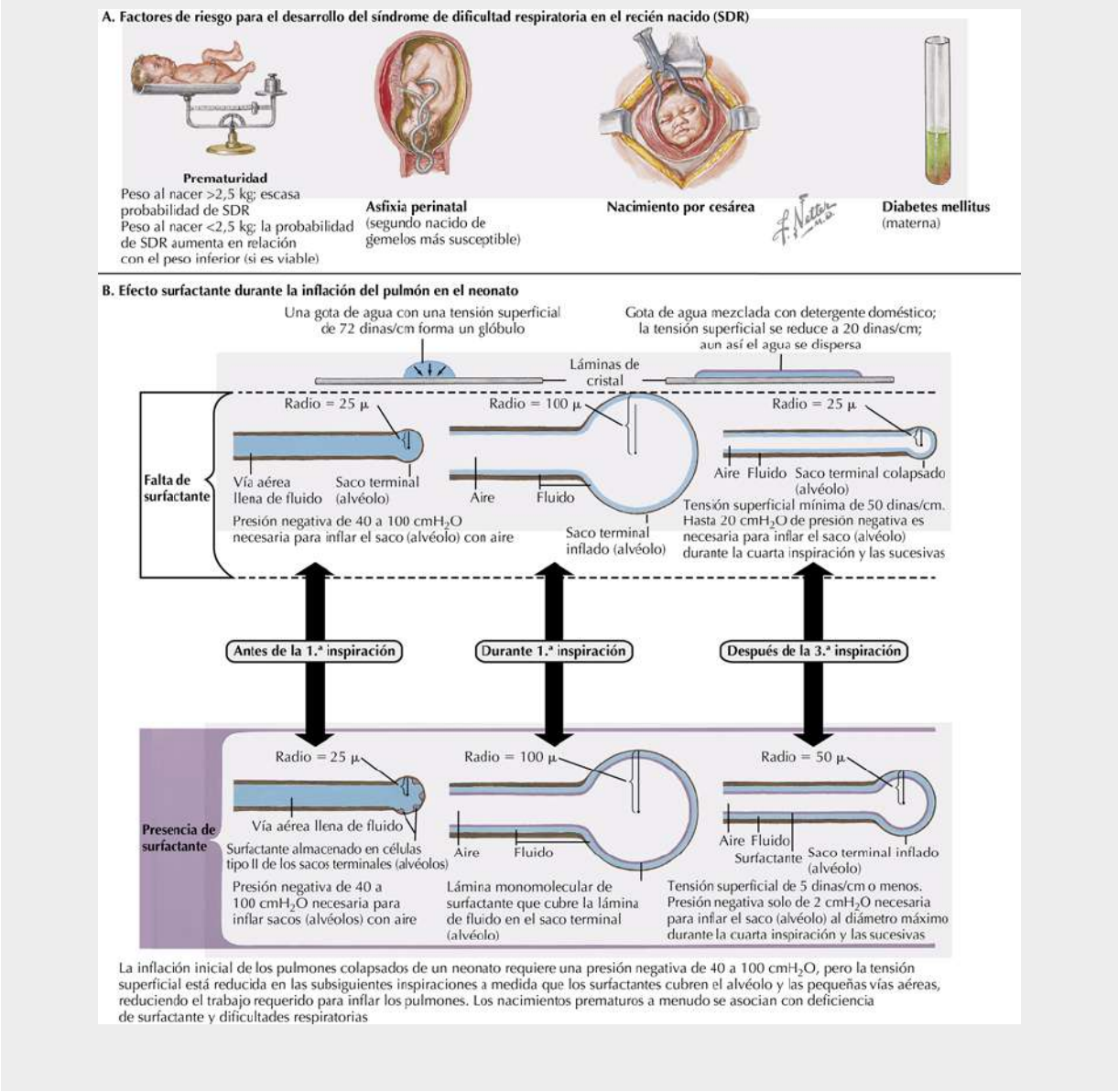
booksmedicos.org

esfuerzo independiente del flujo de aire en la espiración forzada. Cuanto mayor es el esfuerzo, mayor compresión se ejerce sobre las vías respiratorias y el flujo de aire es el mismo.

Aplicación clínica 15.4 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 cmH_2O para llevar aire a las vías respiratorias 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 vías respiratorias de pequeño calibre y los alvéolos. Hacia la tercera respiración, solo se necesita una ligera presión negativa para inflar los pulmones. El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (antes conocido como *enfermedad de las membranas hialinas*) es la causa más frecuente de muerte en los lactantes prematuros y se debe a la falta de producción del surfactante. Sin este, 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 insuficiencia respiratoria y a la muerte. El tratamiento consiste en soporte ventilatorio y terapia con surfactante a través de un tubo endotraqueal.

booksmedicos.org



Enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva y pruebas de función respiratoria

El análisis de las relaciones presión-volumen es importante en el estudio de la **enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva** (v. Aplicación clínica 15.2). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave se caracteriza por enfisema, en el que la

booksmedicos.org

inflamación lleva a la destrucción de paredes y capilares alveolares y da lugar a una elevada Cl. La reducción de la retracción elástica de los alvéolos y las vías respiratorias 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, se produce un «atrapamiento» de aire en los pulmones. Estos cambios finalmente producen una elevación de la CPT, de la CRF y del VR. Los cambios en el flujo de aire se analizan clínicamente mediante espirometría y pruebas complementarias (fig. 15.8). Especialmente, el flujo espiratorio y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada (**FEV_1**) están disminuidos y el índice **FEV_1/CVF** es inferior al 75% de su valor normal (aunque el FEV_1 está reducido, el CVF 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 Cl y, por tanto, una reducción de los volúmenes pulmonares (fig. 15.9). Si bien el FEV_1 está disminuido, el índice FEV_1/CVF es normal o alto, porque la CVF también está reducida en las enfermedades restrictivas. La figura 15.10 resume algunos resultados habituales de varias **pruebas funcionales respiratorias** en enfermedades obstructivas y restrictivas.

booksmedicos.org

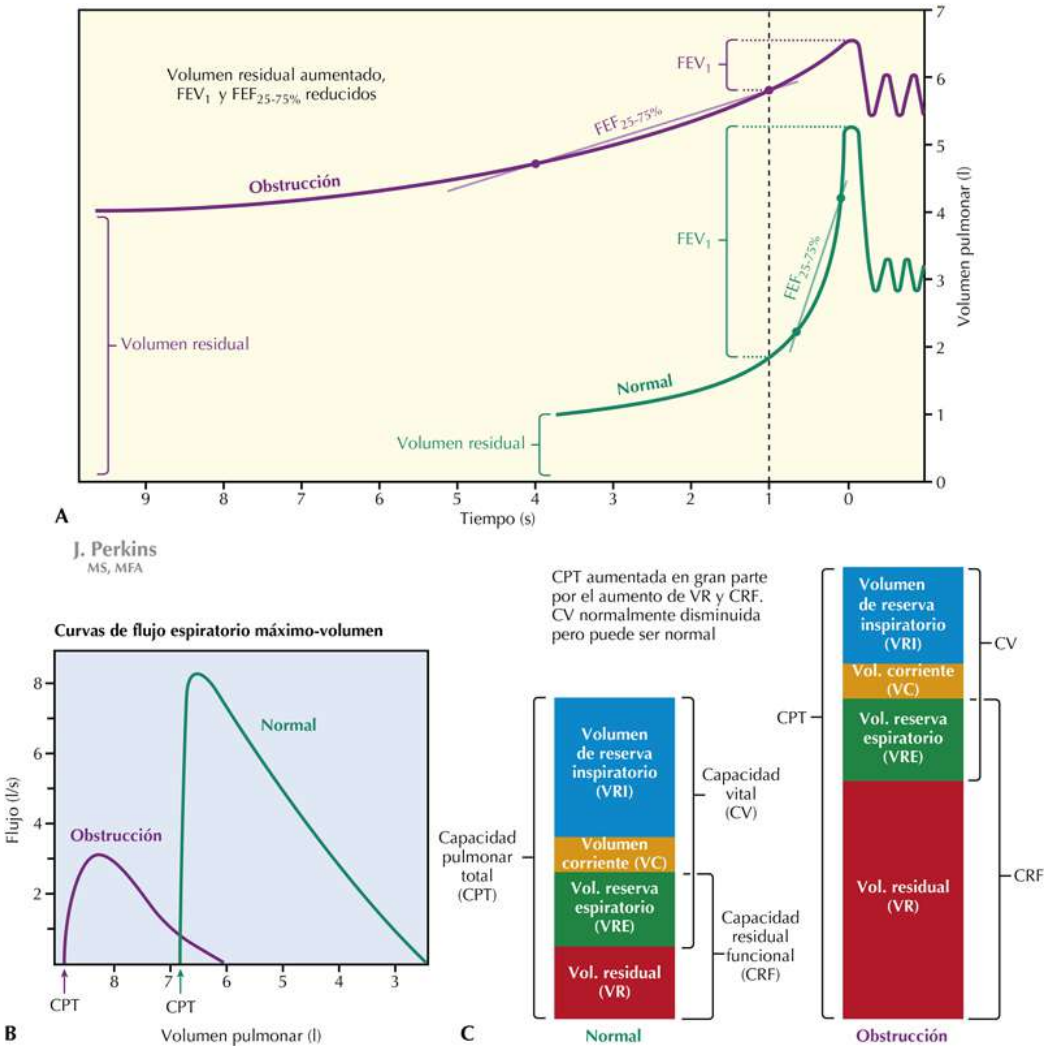


FIGURA 15.8 Función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva

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 los parámetros de la espirometría **(C)** asociados con el enfisema. En particular, el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) está reducido en personas con enfermedad pulmonar obstructiva, al igual que el índice FEV_1/CVF **(A).** El flujo espiratorio forzado (mesoespiratorio, $FEF_{25-75\%}$) también está reducido.

booksmedicos.org

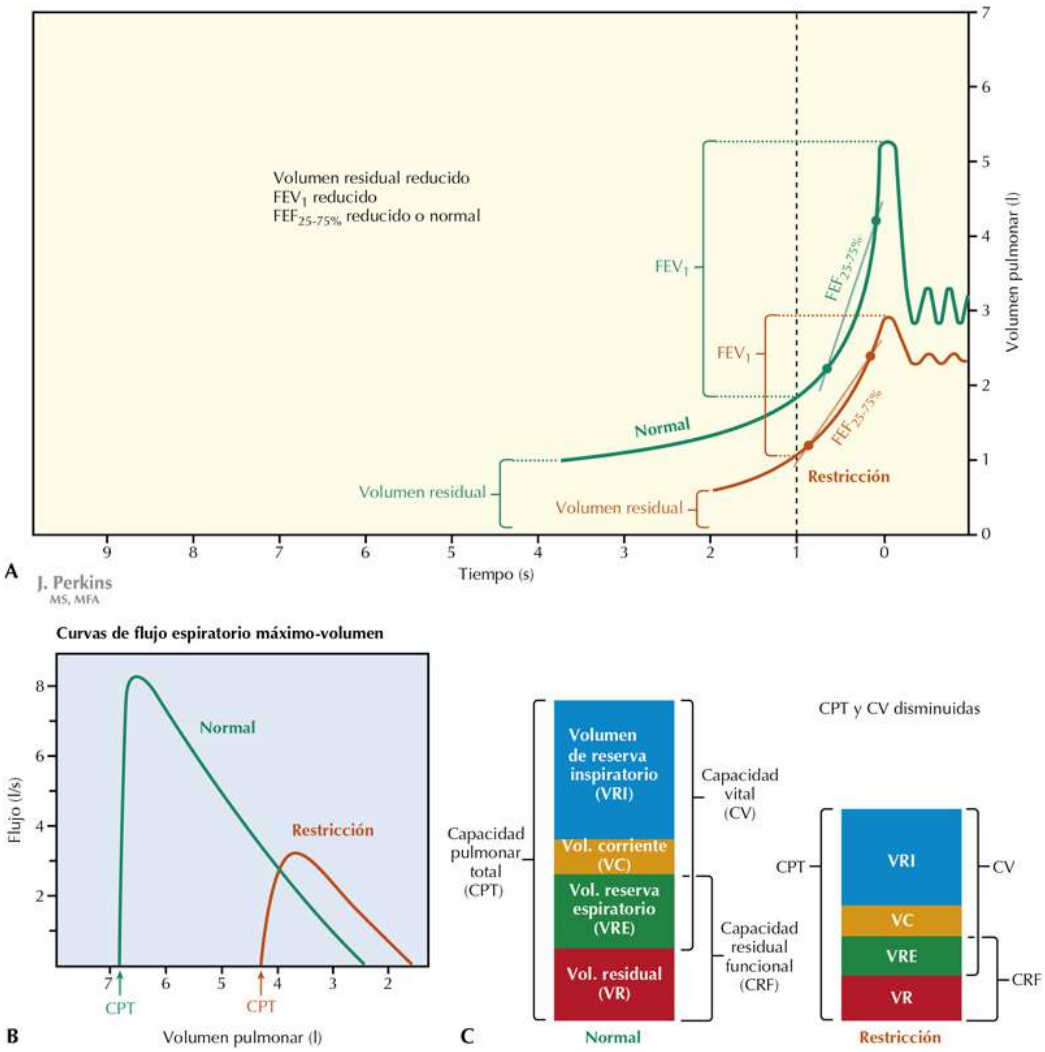
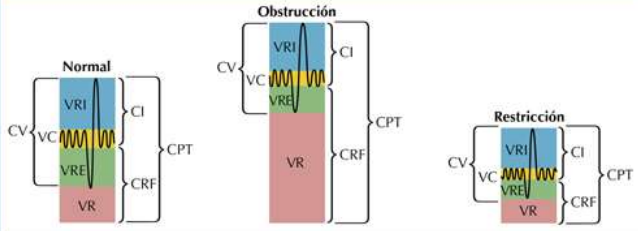
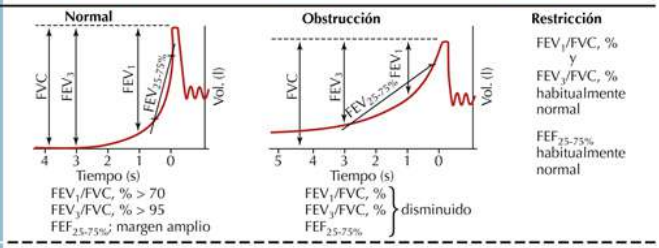
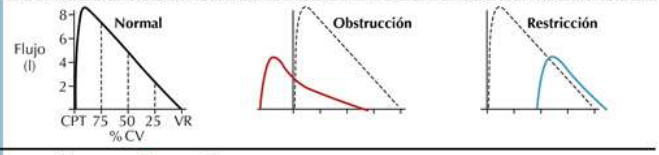
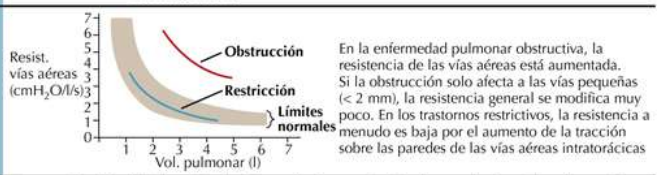


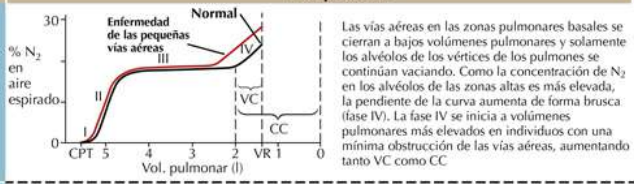
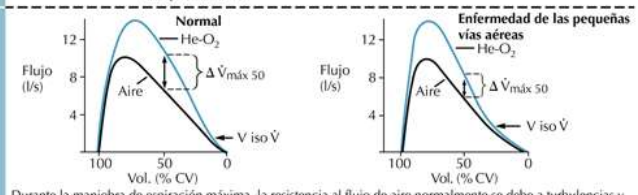
FIGURA 15.9 Función pulmonar en la enfermedad pulmonar restrictiva

La distensibilidad pulmonar está reducida en las enfermedades pulmonares restrictivas, como la fibrosis intersticial, causando una disminución del volumen pulmonar. Se muestran los cambios en los parámetros de espirometría asociados a enfermedades restrictivas **(A),** curvas flujo-volumen **(B)** y volúmenes pulmonares **(C).** Puesto que tanto el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) como la capacidad vital forzada (CVF) están reducidos en las enfermedades restrictivas **(A),** el índice FEV_1/CVF suele ser normal e incluso a veces elevado cuando CVF está muy baja. El flujo espiratorio forzado (mesoespiratorio, $FEF_{25-75\%}$) es normal o reducido en personas con enfermedad restrictiva.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Prueba	Símbolo	Método	Interpretación
Volúmenes y capacidades pulmonares Capacidad vital Capacidad inspiratoria Volumen de reserva espiratorio Volumen corriente Capacidad residual funcional Volumen residual Capacidad pulmonar total	CV CI VRE VC CRF VR CPT	Espirómetro Dilución de helio o pletismografía corporal CRF – VRE CV + VR o CRF + CI	
Índices de flujo espiratorio Volumen espiratorio forzado en 1 s en 3 s Volumen mesoespiratorio forzado	FEV_1 FEV_3 $FEF_{25-75\%}$ (FMF)	Espirómetro	
Curva de flujo máximo espiratorio-volumen Flujo espiratorio máximo al 75 % 50 de 25 la CV	MEFV $\dot{V}_{máx\ 75}$ $\dot{V}_{máx\ 50}$ $\dot{V}_{máx\ 25}$	Espirómetro con registro simultáneo de flujo y volumen de neumotacógrafo integrado	
Elasticidad pulmonar Presión de retracción elástica Distensibilidad estática	P_{stat} C_{stat}	Presión pleural obtenida de la sonda esofágica con balón, mientras el flujo de aire se para a diferentes volúmenes pulmonares; los cambios de volumen pulmonar se recogen con el espirómetro o el neumotacógrafo	 La retracción elástica estática del pulmón está aumentada y la distensibilidad estática se reduce en enfermedades como la fibrosis pulmonar. Por el contrario, en el enfisema, la distensibilidad estática pulmonar está aumentada y la retracción elástica, disminuida
Resistencia de las vías aéreas	R_{aw}	Pletismografía corporal para determinar la presión alveolar y neumotacógrafo para medir el flujo de aire	 En la enfermedad pulmonar obstructiva, la resistencia de las vías aéreas está aumentada. Si la obstrucción solo afecta a las vías pequeñas (< 2 mm), la resistencia general se modifica muy poco. En los trastornos restrictivos, la resistencia a menudo es baja por el aumento de la tracción sobre las paredes de las vías aéreas intratorácicas
Capacidad de difusión	D_{CO}	Baja concentración de CO inhalado; se analiza el CO del aire espirado	La capacidad de difusión está reducida cuando las paredes alveolares están destruidas y los capilares pulmonares obliterados por el enfisema y cuando la membrana alvéolo-capilar está engrosada por edema, consolidación o fibrosis

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	 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 N_2 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
Curva de flujos espiratorios máximos-volumen respirando una mezcla de 80% helio, 20% O_2	$\Delta\dot{V}_{máx\ 50}$ V iso $\dot{V}$	Espirómetro o neumotacógrafo para registrar flujo y volumen	 Durante la maniobra de espiración máxima, la resistencia al flujo de aire normalmente se debe a turbulencias y aceleración conectiva. 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-O_2 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
Intercambio de gases			**Valores normales** / **Anormalidades**
Presión parcial de O_2 en sangre arterial	P_{O_2}	Se obtiene sangre arterial de forma anaeróbica con una jeringa heparinizada	80-100 mmHg respirando aire ambiente a nivel del mar / 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
			Acidosis (pH < 7,35) Respiratoria (ventilación alveolar inadecuada)

booksmedicos.org

pH en sangre arterial	pH		pH 7,35 a 7,45	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	$A\text{-}aDo_2$ $A\text{-}aPo_2$		<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	V_D/V_T	Determinado a partir de la P_{CO_2} arterial y la del aire espirado mezclado	<0,3	Una relación elevada indica ventilación desaprovechada; es decir, un volumen de gas que no participa en el intercambio gaseoso
Fracción de derivación	$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$	Determinado a partir de la P_{O_2} después de haber respirado oxígeno al 100% durante un rato	<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 15.10 A 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.**B** 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.



Debido a la **compresión dinámica** de las vías respiratorias, 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 respiratorias y los alvéolos, aumentando la resistencia de las vías respiratorias y limitando el flujo de aire.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 16

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono, y control de la respiración

La ley de Fick describe la difusión de gases a través de la membrana alvéolo-capilar, pero hay muchos otros factores que también son importantes para determinar el 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 O_2/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, como el equilibrio acidobásico, que también se comentará 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 milímetro de mercurio (mmHg) de Po_2, solamente se disuelven 0,003 ml de O_2 en 100 ml de sangre a la temperatura corporal. Dado que la Pa_{O2} (Po_2 en sangre arterial) se aproxima normalmente a 100 mmHg (equilibrada con la Pa_{O2}, p. ej., Po_2 en el aire alveolar), la cantidad de **oxígeno disuelto** en la sangre arterial es normalmente de solo 0,3 ml de O_2/100 ml de sangre (fig. 16.1). La concentración real de oxígeno medida en la sangre

booksmedicos.org

arterial normal es aproximadamente de 20,4 ml de O_2/100 ml de sangre. ¿Cómo se explica esta gran diferencia? La contestación es la unión del O_2 a la **hemoglobina** (Hb) en los eritrocitos. La concentración media de hemoglobina 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.

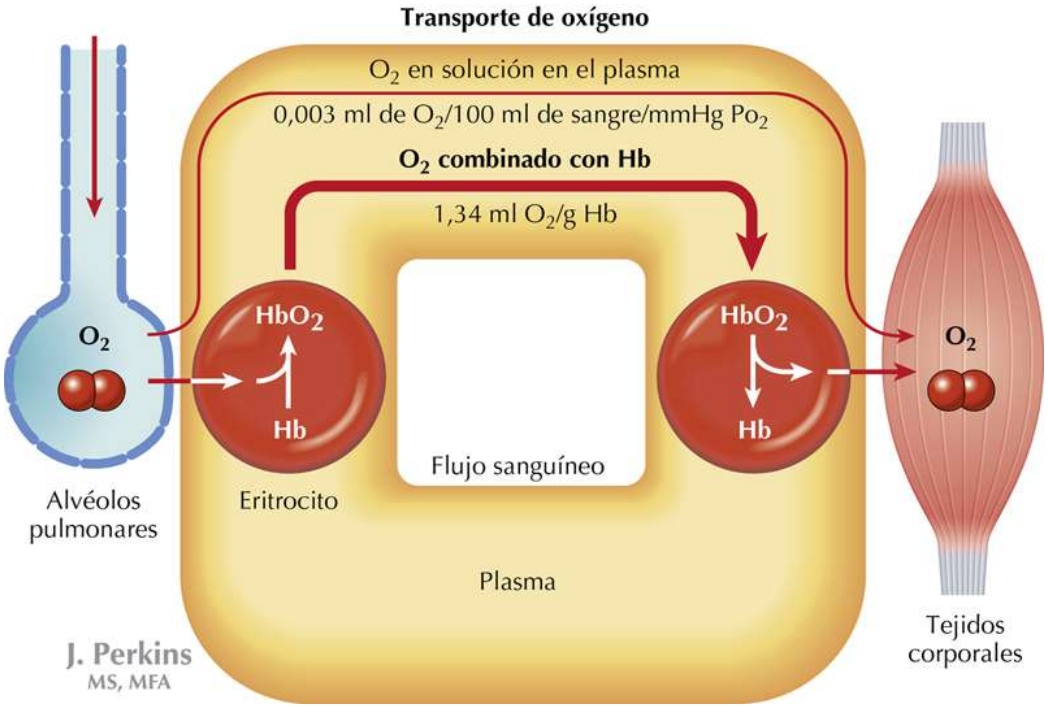


FIGURA 16.1 Transporte de oxígeno
El oxígeno difunde a la sangre a su paso por los capilares alveolares y es transportado a los tejidos, donde difunde fuera de la sangre a lo largo de su gradiente de concentración. El transporte de oxígeno en la sangre se hace principalmente en forma de oxígeno combinado con hemoglobina (Hb), y únicamente una mínima porción es transportada como oxígeno disuelto.

Capacidad de unión del oxígeno y contenido de oxígeno en sangre

booksmedicos.org

La capacidad de la sangre para captar oxígeno viene dada por la siguiente ecuación:

$$\text{Capacidad de unión de } O_2 = (1{,}34\ \text{ml}\ O_2/\text{g Hb}) \times (\text{g Hb}/100\ \text{ml sangre})$$

Ec. 16.1

Así, para una concentración normal de hemoglobina de 15 g/100 ml de sangre:

$$\begin{aligned}\text{Capacidad de unión de } O_2 &= (1{,}34\ \text{ml}\ O_2/\text{g Hb}) \times (15\ \text{g Hb}/100\ \text{ml sangre}) \\ &= 20{,}1\ \text{ml}\ O_2/100\ \text{ml sangre}\end{aligned}$$

Ec. 16.2

El contenido de oxígeno en sangre se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Contenido de } O_2 = \%\ \text{saturación} \times \text{capacidad de unión de } O_2 + \text{oxígeno disuelto}$$

Ec. 16.3

Con valores normales de 15 g de hemoglobina/100 ml de 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:

booksmedicos.org

$$\begin{aligned}&\text{Contenido arterial de } O_2\\&\quad = 100\% \times (1{,}34\ \text{ml}\ O_2/\text{g Hb}) \times (15\text{g Hb}/100\ \text{ml sangre})\\&\quad + (0{,}003\ \text{ml}\ O_2/100\ \text{ml sangre/mm Hg}) \times (100\ \text{mm Hg})\\&\quad = 20{,}4\ \text{ml}\ O_2/100\ \text{ml sangre}\end{aligned}$$

Ec. 16.4

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%:

$$\begin{aligned}&\text{Contenido venoso de } O_2\\&\quad = 75\% \times (1{,}34\ \text{ml}\ O_2/\text{g Hb}) \times (15\ \text{g Hb}/100\ \text{ml sangre})\\&\quad + (0{,}003\ \text{ml}\ O_2/100\ \text{ml sangre/mmHg}) \times (40\ \text{mmHg})\\&\quad = 15{,}2\ \text{ml}\ O_2/100\ \text{ml sangre}\end{aligned}$$

Ec. 16.5

Cada decilitro de sangre de la circulación sistémica aporta aproximadamente 5 ml de oxígeno a los tejidos a su paso por la circulación sistémica, ya que la diferencia arteriovenosa en contenido de oxígeno de la sangre son 5 ml. Según esta diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno de la sangre y el gasto cardíaco, se puede estimar el consumo de oxígeno. Así, en reposo:

$$\begin{aligned}\text{Consumo de } O_2 &= [a - v]_{O_2} \times \text{gasto cardíaco}\\&= (5\ \text{ml}\ O_2/100\ \text{ml}) \times 5.000\ \text{ml/min}\\&= 250\ \text{ml}\ O_2/\text{min}\end{aligned}$$

Ec. 16.6

booksmedicos.org

Con un cociente respiratorio normal (producción de CO_2/consumo de O_2) de 0,8, la producción de CO_2 es de 200 ml/min.



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 que respira aire ambiente es sólo de 0,3 ml/100 ml de sangre, comparado con el contenido total de oxígeno en la sangre de 20,4 ml/100 ml de sangre a una saturación del 100%.

Curva de disociación de la oxihemoglobina

Como ya se ha comentado, a una Po_2 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. 16.2) representa la relación entre la saturación de oxígeno de la sangre (So_2) y la Po_2. La morfología 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 fácilmente a la hemoglobina, dando lugar a la pendiente de la parte media de la curva. Así, la exposición de la sangre a una Po_2 alta en la zona respiratoria del pulmón determina la unión de una gran cantidad de oxígeno. Obsérvese también que, por su morfología sigmoidea, la Pa_{O2} puede disminuir de forma importante sin afectar mucho al grado de saturación de la hemoglobina (a una Po_2 de 80 mmHg, la So_2 aún supera el 95%). Por otro lado, si la Po_2 en sangre disminuye

booksmedicos.org

en su discurrir por los capilares sistémicos, normalmente a 40 mmHg, la Po_2 sanguínea se encuentra en la porción empinada de la curva, 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.

booksmedicos.org

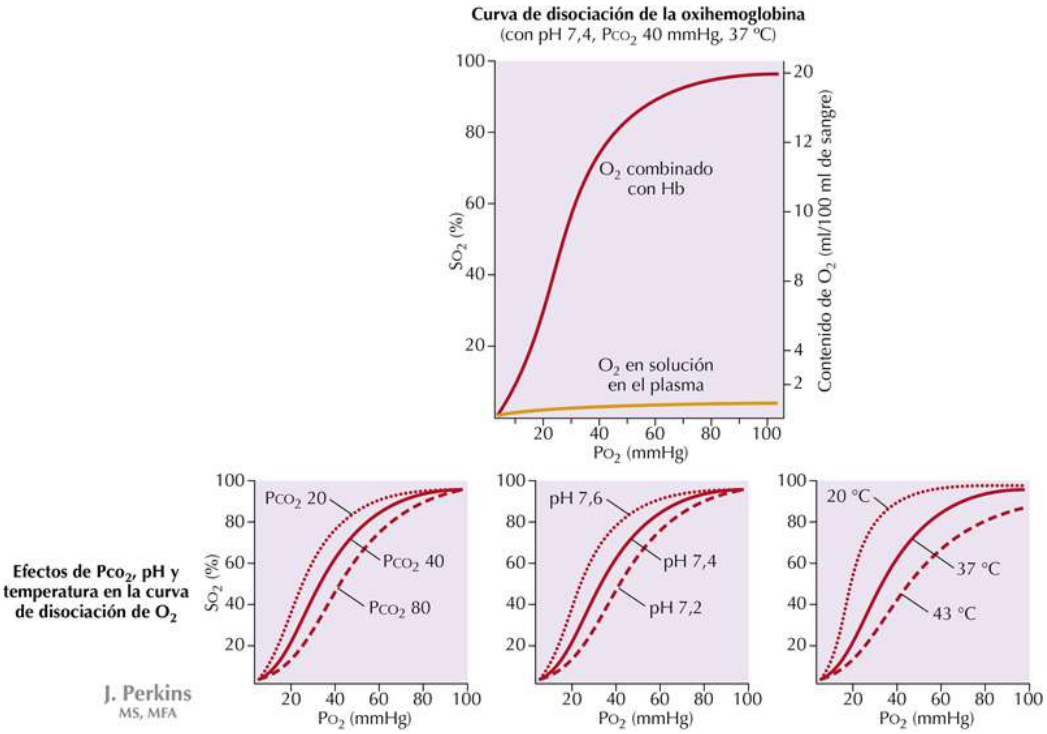


FIGURA 16.2 Curvas de disociación de oxihemoglobina
La curva de unión de la oxihemoglobina describe la relación entre la presión parcial de oxígeno y la saturación de oxígeno de la hemoglobina. La saturación de la hemoglobina es casi del 100% (97,5%) cuando la Po_2 es de 100 mmHg.

La morfología 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.

En resumen:

- La cooperatividad positiva de los cuatro sitios de unión del oxígeno a la molécula de hemoglobina es la responsable de la

booksmedicos.org

morfología sigmoidea de la curva de disociación de la oxihemoglobina.

- En los pulmones, la sangre se satura completamente de oxígeno en un amplio margen de Po_2, debido a la parte alta y plana de la curva de disociación de la oxihemoglobina.
- A concentraciones más bajas de Po_2 de la sangre de los capilares tisulares, pequeños cambios en la Po_2 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 de oxígeno a los tejidos.

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 Pco_2, pH bajo y temperatura elevada (v. fig. 16.2). Esto ocurre localmente durante la hipoxia tisular y en presencia de un aumento del metabolismo (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, 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 desde la sangre materna hasta 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 desde la sangre de la madre hasta 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 disociación de la hemoglobina A. A una Po_2 determinada, la saturación de oxígeno de la hemoglobina F será mayor que la de la hemoglobina A. La hemoglobina F es

booksmedicos.org

sustituida por la hemoglobina A durante los 3 primeros meses de la vida.

Transporte de dióxido de carbono

La concentración de dióxido de carbono es máxima en las mitocondrias, donde es generado durante la respiración celular. Desde ahí difunde al intersticio y finalmente a la sangre, que lo transporta a los alvéolos. En la sangre, el CO_2 se transporta de tres formas (fig. 16.3):

- Aproximadamente, el 7% del CO_2 de la sangre se encuentra como **CO_2 disuelto.** Ya que la solubilidad del CO_2 en 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, como la hemoglobina (en forma de **carbaminohemoglobina,** que da a la sangre venosa un tinte azulado). El CO_2 se une a los grupos amino terminales de las proteínas plasmáticas.
- Cerca del 70% del CO_2 en la sangre se transporta en forma de **anión bicarbonato (HCO_3^-)**.

booksmedicos.org

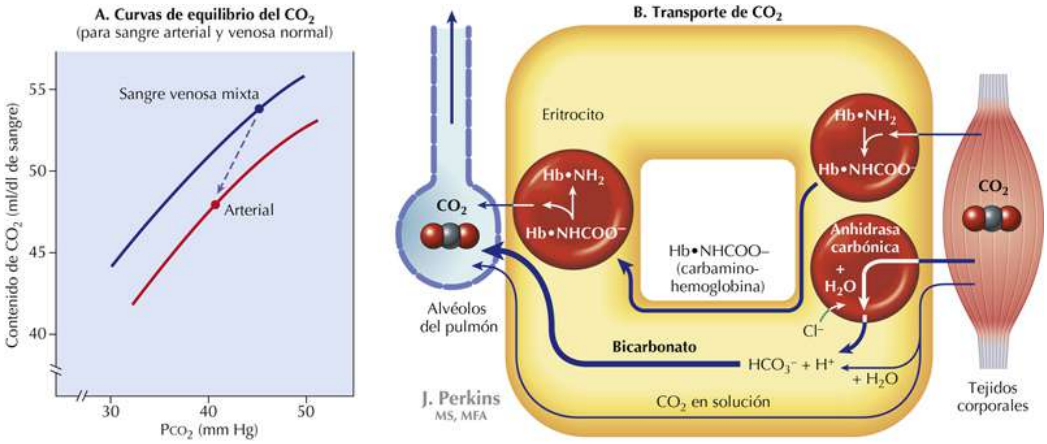


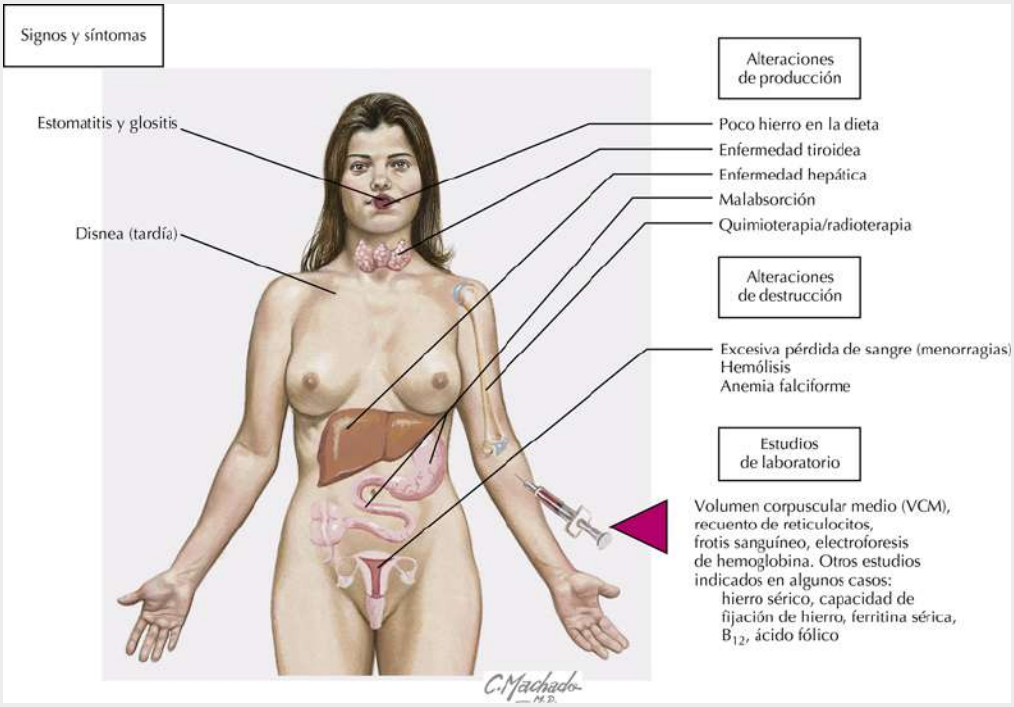
FIGURA 16.3 Transporte de dióxido de carbono
El dióxido de carbono se transporta en la sangre en forma de anión bicarbonato (aproximadamente el 70%), carbaminohemoglobina (aproximadamente el 23%) y CO_2 disuelto (aproximadamente el 7%) **(B).** La curva de equilibrio del CO_2 (disociación) **(A)** es pronunciada y lineal, a diferencia de la curva de disociación de la oxihemoglobina, lo que explica la diferencia relativamente pequeña en la P_{CO_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 (Hb) se encuentra en forma de desoxihemoglobina, como en la sangre venosa (efecto Haldane).

Aplicación clínica 16.1 Anemia

La anemia es un estado de hemoglobina baja o de un recuento bajo del número de eritrocitos en sangre, que da lugar a la reducción de la capacidad de unión con el oxígeno. Puede deberse a una pérdida de sangre, a una eritropoyesis insuficiente (producción reducida de eritrocitos) o a hemólisis (destrucción de eritrocitos). El déficit de hierro también puede causar anemia en las mujeres durante la menstruación. La hipoxia asociada a la anemia no se puede corregir con la administración de oxígeno porque solo se elevaría la pequeña proporción del oxígeno que va disuelta en la sangre arterial al elevar la concentración alveolar de oxígeno y la oxihemoglobina (el oxígeno unido a la hemoglobina) seguirá siendo baja por el déficit de hemoglobina. Aunque una

booksmedicos.org

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. En las personas sanas, el recuento normal de eritrocitos se mantiene gracias a una hormona glucoproteica segregada por los riñones, la **eritropoyetina.** La anemia crónica asociada a nefropatía crónica y diálisis puede tratarse mediante inyecciones de eritropoyetina humana recombinante.



Anemia

La destrucción de los eritrocitos, las hemorragias o las alteraciones en la producción de eritrocitos son causas de anemia. Las anomalías en la producción de eritrocitos pueden guardar relación con malabsorción de hierro y vitamina B_{12}, o de ambas, o con una hepatopatía (tanto el hierro como la vitamina B_{12} se almacenan en el hígado; v. cap. 26). Los estudios de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial de la causa de la anemia.

booksmedicos.org

Transporte de dióxido de carbono en forma de ion bicarbonato

La mayor parte del CO_2 se transporta en forma de HCO_3^- en el interior de los eritrocitos (v. fig. 16.3). 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^-:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^- \quad \textbf{Ec. 16.7}$$

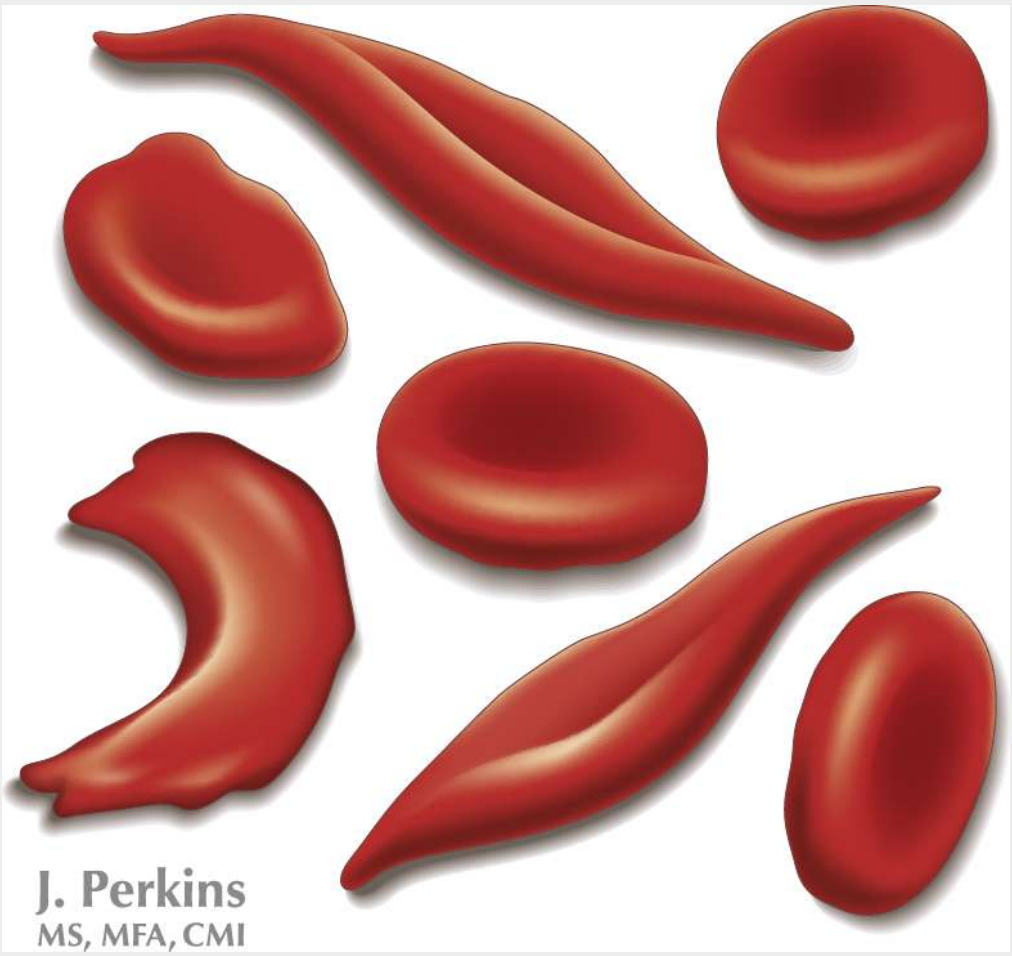
Esta reacción, que normalmente es lenta, es catalizada por la enzima **anhidrasa carbónica** de los eritrocitos. A medida que se forma HCO_3^-, este difunde fuera de las células a la par que el Cl^- difunde hacia el interior para mantener el equilibrio electroquímico. Este proceso se conoce como **desplazamiento 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 desde los tejidos a la sangre. En los pulmones tiene lugar la reacción inversa, a medida que el CO_2 se exhala hacia el exterior.

Aplicación clínica 16.2 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 drepanocítica», los eritrocitos se asientan en la microcirculación, donde causan isquemias dolorosas e infarto tisular. La anemia falciforme confiere resistencia al paludismo, un parásito que ataca a los eritrocitos, y se cree que evoluciona y persiste en la región

booksmedicos.org

subsahariana de África por la ventaja evolutiva asociada a su resistencia al paludismo.



Eritrocitos falciformes

booksmedicos.org



En la sangre venosa normal, la presión parcial del dióxido de carbono 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 dióxido de carbono, como la solubilidad del dióxido de carbono es 20 veces la del oxígeno, a igualdad de presiones, se encuentra mucho más dióxido de carbono en forma disuelta que en el caso del oxígeno.

A pesar de los valores aproximados proporcionados anteriormente para el transporte de dióxido de carbono 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 dióxido de carbono en la sangre se realizaron en ausencia de 2,3-DPG, que se une con mayor afinidad a la hemoglobina que el dióxido de carbono.

Efecto Haldane

A diferencia de la morfología sigmoidea de la curva de disociación de la oxihemoglobina, la curva de disociación del CO_2 en la sangre es lineal (v. fig. 16.3). 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 su transporte. 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 desde la sangre al aire alveolar.

booksmedicos.org

Transporte del dióxido de carbono y equilibrio acidobásico

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 de amortiguación (fig. 16.4; v. cap. 21). Una desviación significativa fuera de su margen normal es incompatible con la vida, ya que se afecta la estructura de las proteínas y se altera la función enzimática. El transporte de CO_2 desempeña un papel importante en el mantenimiento del **equilibrio acidobásico.** La «**carga ácida**» del cuerpo consta de ácidos volátiles, que son el CO_2 en sus diversas formas, y 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. 21). Normalmente, el CO_2 formado durante el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos se elimina fácilmente por el aparato respiratorio, pero los trastornos respiratorios pueden provocar desequilibrios acidobásicos, porque los cambios en la eliminación del CO_2 afectarán directamente a las concentraciones de ácido carbónico. Además, ajustando la respiración, el aparato respiratorio puede compensar los desequilibrios del pH causados por los trastornos metabólicos.

booksmedicos.org

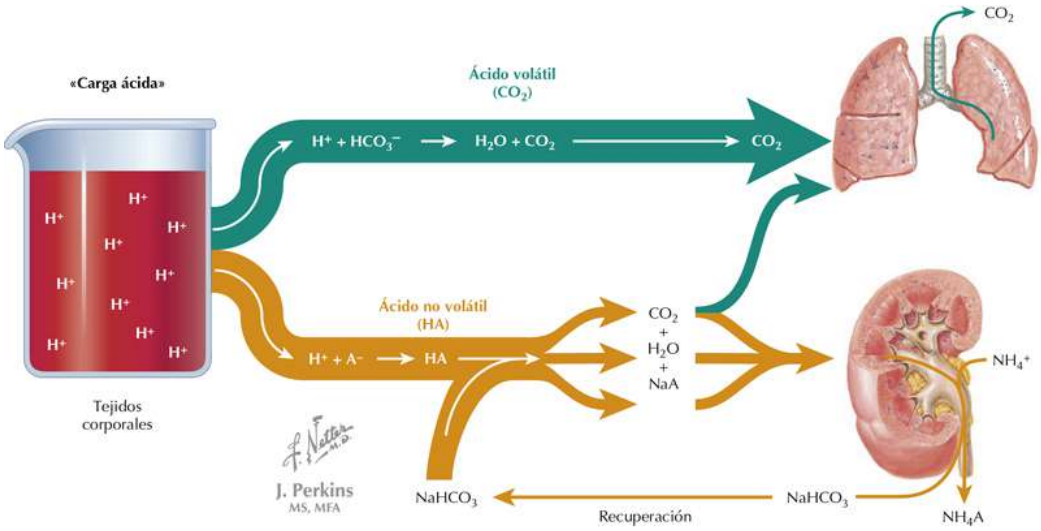


FIGURA 16.4 Papel de los pulmones y de los riñones en el equilibrio acidobásico

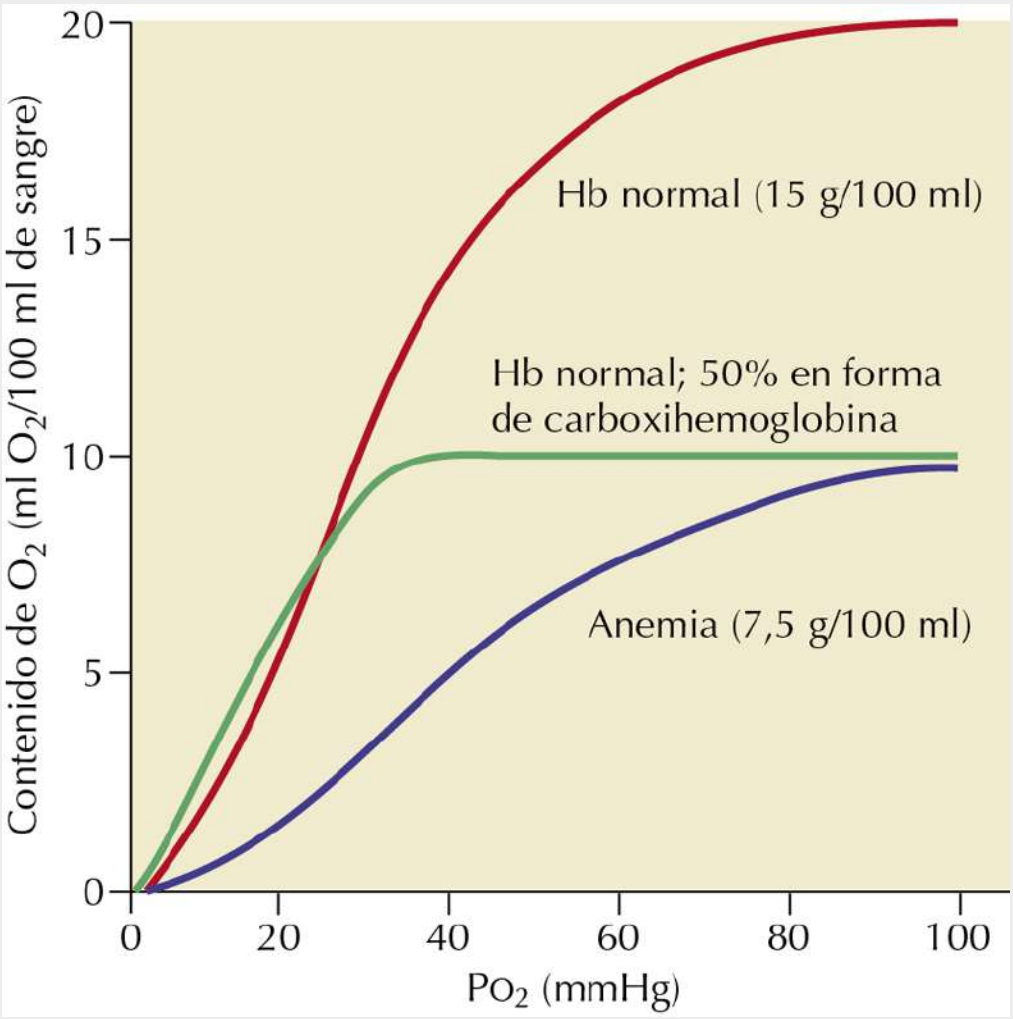
Los pulmones y los riñones tienen un cometido fundamental en el mantenimiento del equilibrio acidobásico necesario frente a la carga ácida creada por el metabolismo celular de los nutrientes. El dióxido de carbono («ácido volátil») producido por el metabolismo oxidativo de los carbohidratos y de las grasas se elimina eficientemente por la respiración en los pulmones para mantener un pH equilibrado, mientras que los ácidos no volátiles se tamponan preferentemente con anión 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 acidobásico, los sistemas de tamponamiento intracelulares y extracelulares (que implican principalmente a proteínas y bicarbonato, respectivamente) constituyen la primera línea de defensa, junto con la rápida compensación por los pulmones, que ajustan el grado de eliminación de CO_2 (ácido volátil). Durante un período más prolongado (horas a días), los mecanismos renales se compensan ajustando la secreción ácida y la regeneración de bicarbonato. Cuando ocurre un desequilibrio acidobásico de origen respiratorio, la compensación es principalmente renal.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 16.3 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, a la mioglobina y a la citocromo oxidasa 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 basándose 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.

booksmedicos.org



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 15 g de Hb/100 ml de sangre, es aproximadamente de 20 ml/100 ml. 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, este 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 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_{O2} de 100 mmHg. Debido al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de

booksmedicos.org

disociación, el aporte de O_2 se ve muy afectado a un pH y Po_2 tisulares normales, y por eso la Po_2 venosa está muy reducida.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch

El pH de los sistemas amortiguadores puede calcularse por la ecuación de **Henderson-Hasselbalch:**

$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \qquad \textbf{Ec. 16.8}$$

donde K es la constante de disociación ácida. Para el sistema tampón del bicarbonato:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \qquad \textbf{Ec. 16.9}$$

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 × Pco_2 (0,03 mmol/l/mmHg es el coeficiente de solubilidad para Pco_2) puede ser sustituido por $[H_2CO_3]$ y la ecuación queda así:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times P_{CO_2}} \qquad \textbf{Ec. 16.10}$$

booksmedicos.org

Sustituyendo los valores normales de [HCO_3^-] y P_{CO_2} arteriales nos da un pH normal de 7,4:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[24]}{0,03 \times 40} = 7,4 \qquad \textbf{Ec. 16.11}$$

A partir de estas ecuaciones, se ve como los cambios de P_{CO_2} causarán alteraciones en el pH. Si por ejemplo, una hipoventilación causa una elevación de la Pa_{CO2} alveolar, el aumento que la acompaña de la Pa_{CO2} conducirá a un descenso del pH sanguíneo.

Trastornos acidobásicos

Los trastornos acidobásicos se comentan brevemente a continuación, y con más detalles en el capítulo 21. La **acidemia** se define como un aumento de la acidez de la sangre (pH por debajo de 7,35) y la **alcalemia** es un 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 hiperventilación, mientras que la acidosis respiratoria está causada por hipoventilación (por una causa aguda, como la obstrucción de las vías respiratorias o la depresión del sistema nervioso central, o por una enfermedad pulmonar crónica). Por el contrario, cuando la causa primaria del desequilibrio acidobásico 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

booksmedicos.org

metabólica (tabla 16.1). La figura 16.4 muestra el papel general del riñón y los pulmones en el equilibrio acidobásico.

Tabla 16.1

Trastornos acidobásicos

Trastorno	pH	Alteración primaria	Mecanismos de defensa
Acidosis metabólica	↓	↓ [HCO_3^-]	Tampones, ↓Pco_2, ↑ENA
Alcalosis metabólica	↑	↑ [HCO_3^-]	Tampones, ↑Pco_2, ↓ENA
Acidosis respiratoria	↓	↑Pco_2	Tampones y ↑ENA
Alcalosis respiratoria	↑	↓ Pco_2	Tampones y ↓ENA

De Hansen J: *Netter's Atlas of Human Physiology,* Filadelfia, Elsevier, 2002.

ENA, excreción neta de ácido.

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 Pa_{O2} y la Pa_{CO2}. 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.



La diferenciación entre causas metabólicas y respiratorias de la alcalosis o de la acidosis es normalmente un proceso relativamente sencillo. Para identificar el trastorno:

booksmedicos.org

1. Examine en primer lugar el pH. Los valores por debajo de 7,35 definen la acidosis; un pH por encima de 7,45 es alcalosis por definición.
2. En segundo lugar, examine la Pa_{CO2}. Si el trastorno del pH es de origen respiratorio, la concentración de Pa_{CO2} será anormal e indicativa del cambio del pH. En otras palabras, en la acidosis respiratoria, la Pa_{CO2} estará elevada por encima de 40 mmHg, y en la alcalosis respiratoria (causada por hiperventilación), la Pa_{CO2} 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 Pa_{CO2} sola.
3. Si la concentración de Pa_{CO2} 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 Pa_{CO2} 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.

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. 15.1), afectando al volumen corriente, a la frecuencia y al patrón respiratorios. En el bulbo, el control respiratorio se consigue por:

- **El grupo respiratorio ventral,** que incluye el núcleo retroambiguo, el núcleo ambiguo y el núcleo retrofacial e inerva tanto los

booksmedicos.org

músculos inspiratorios como los espiratorios. Participa en la regulación de la fuerza inspiratoria y en la espiración voluntaria.

- **El grupo respiratorio dorsal** dentro del núcleo del tracto solitario que inerva los músculos inspiratorios.

El centro respiratorio bulbar recibe aferencias desde dos áreas importantes de la protuberancia:

- El **centro neumotáxico,** que regula la frecuencia y profundidad de la respiración mediante inhibición cíclica de la inspiración. Este centro recibe aferencias desde la corteza cerebral.
- El **centro apnéustico,** que estimula la inspiración. Es antagonizado por el 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 mediante la ablación del centro neumotáxico y al cortar el nervio vago.

Papel de los quimiorreceptores centrales y periféricos

La información sensorial procedente de los 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 Pco_2 arterial y desempeñan un cometido fundamental en la regulación aguda de la Pa_{CO2}. La barrera hematoencefálica es muy impermeable al HCO_3^- y H^+, pero el CO_2 difunde fácilmente a través de la barrera y hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde afecta a su pH (por el mecanismo comentado anteriormente). Así, si se altera la Pa_{CO2}, se va a ver afectada la respiración:

- Una elevación de la Pa_{CO2} 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 disminución de la Pa_{CO2} determina un aumento del pH del LCR, que será detectado por los quimiorreceptores centrales y

booksmedicos.org

originará una disminución de la ventilación.

Los **quimiorreceptores periféricos,** situados en los cuerpos carotídeos y en el cayado aórtico (v. sección 3), también transportan información de la calidad de la sangre arterial al centro respiratorio del tronco encefálico, afectando por tanto la respiración. A diferencia de los quimiorreceptores centrales, estos receptores responden directamente a cambios de Pa_{CO2} y Pa_{O2} así como del pH. La ventilación se estimula a través del mecanismo de los quimiorreceptores periféricos de la siguiente forma:

- Disminución de la Pa_{O2}: los efectos ventilatorios de los cambios de la Pa_{O2} son relativamente pequeños cuando la Pa_{O2} es superior a 60 mmHg, pero los quimiorreceptores periféricos son muy sensibles cuando la Pa_{O2} desciende por debajo de esa concentración.
- Aumento de la Pa_{CO2}: los cambios en la Pa_{CO2} afectan a la respiración a través de los quimiorreceptores, tanto centrales como periféricos, aunque el receptor central es más sensible 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_{CO2}.

El control químico de la respiración por la Pa_{O2} y la Pa_{CO2} se muestra en la figura 16.5.

booksmedicos.org

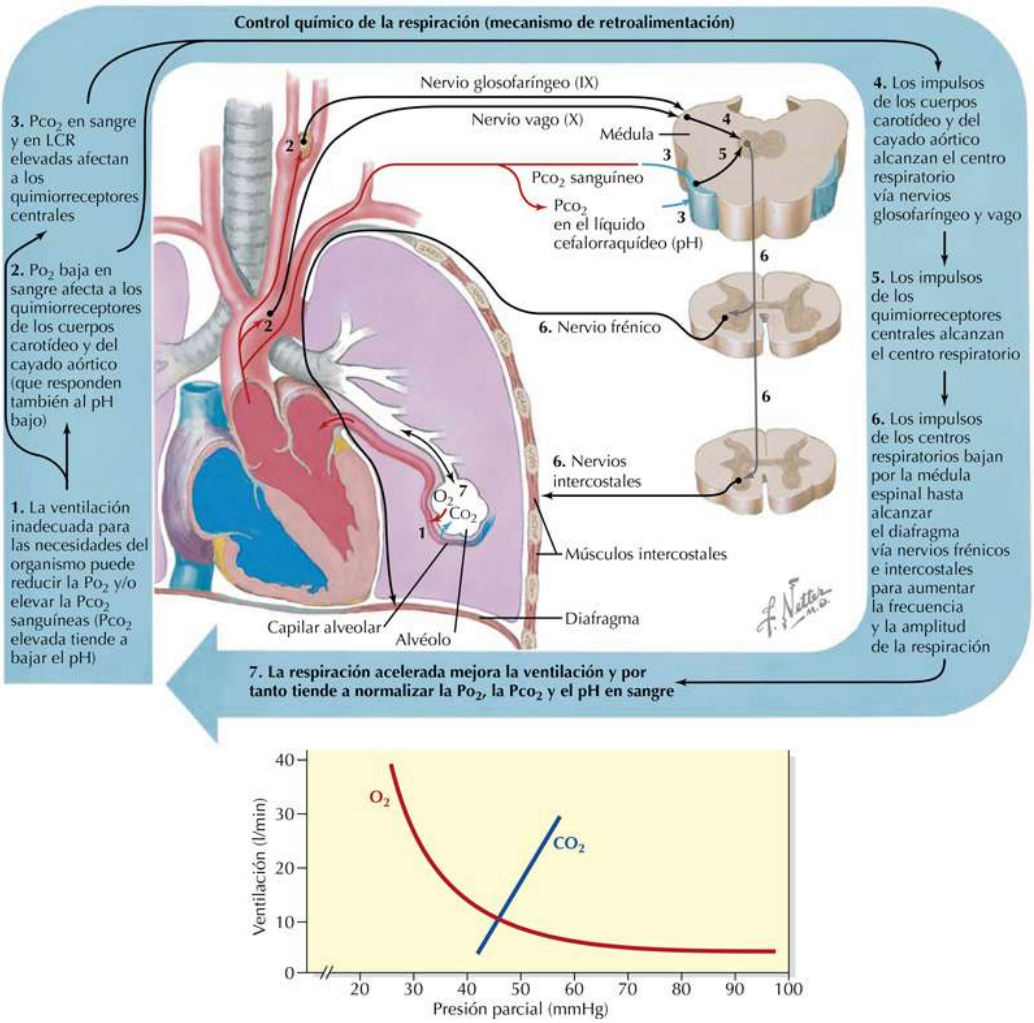
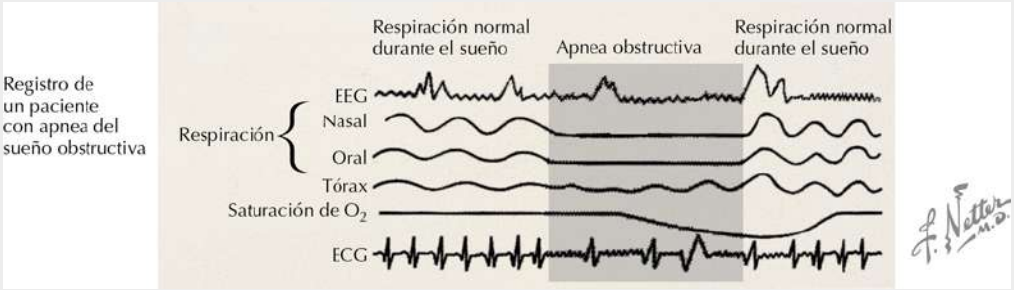


FIGURA 16.5 Control de la respiración
Los quimiorreceptores centrales y periféricos regulan la respiración en respuesta a las concentraciones de gases arteriales. Los quimiorreceptores centrales responden principalmente a cambios de la Pco_2 arterial que difunde al líquido cefalorraquídeo (LCR) y altera 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 Pa_{O2} y también de la Pa_{CO2} y del pH. Los centros respiratorios del tronco encefálico ajustan la frecuencia y la profundidad de la respiración, originando cambios en Pa_{O2} y Pa_{CO2} (por tanto en el pH). En la parte inferior de la gráfica se muestran los efectos de Pa_{CO2} y Pa_{O2} sobre el volumen minuto.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 16.4 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 del 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.



Mecanismos adicionales del control de la respiración

La respiración también se controla mediante diversos mecanismos periféricos adicionales:

- Los **mecanorreceptores pulmonares** responden a la insuflación del pulmón y dan lugar a la finalización de la inspiración. Las señales aferentes de estos receptores situados en la musculatura lisa de las paredes de las vías respiratorias se transmiten a través del nervio vago hasta la médula, donde inhiben el centro apnéustico, finalizando así la inspiración y evitando una insuflación excesiva. Esta respuesta a la distensión pulmonar se

booksmedicos.org

conoce como **reflejo de Hering-Breuer** (específicamente, el reflejo inhibitorio de la inspiración de Hering-Breuer).

- Los **receptores irritantes** en las vías respiratorias de gran calibre que responden a gases nocivos y a partículas, como el humo de cigarrillos. La activación de estos receptores da lugar a señales aferentes hacia el SNC, principalmente por el nervio vago, causando broncoconstricción y tos reflejas.
- Los **receptores yuxtacapilares** (receptores J) en los alvéolos son estimulados por la hiperinsuflación 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. 16.6). Durante el ejercicio dinámico (aeróbico), el consumo de oxígeno aumenta desde un valor medio en reposo de 250 ml O_2/min hasta uno de hasta 4 l O_2/min, sin cambios sustanciales en Pa_{O2} y Pa_{CO2}. Al inicio del ejercicio dinámico hay un aumento rápido de la respiración por mecanismos nerviosos 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 central y la elevación de la producción de ácido láctico (y la concentración plasmática de H^+) contribuyen a aumentar aún más y de forma gradual la ventilación. Aunque la Pa_{O2} y la Pa_{CO2} solo 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

booksmedicos.org

para llegar a su situación de reposo debido a la continua activación de los mecanismos de retroalimentación, hasta que revierten las alteraciones metabólicas asociadas al ejercicio (incluida la elevación del ácido láctico).

booksmedicos.org

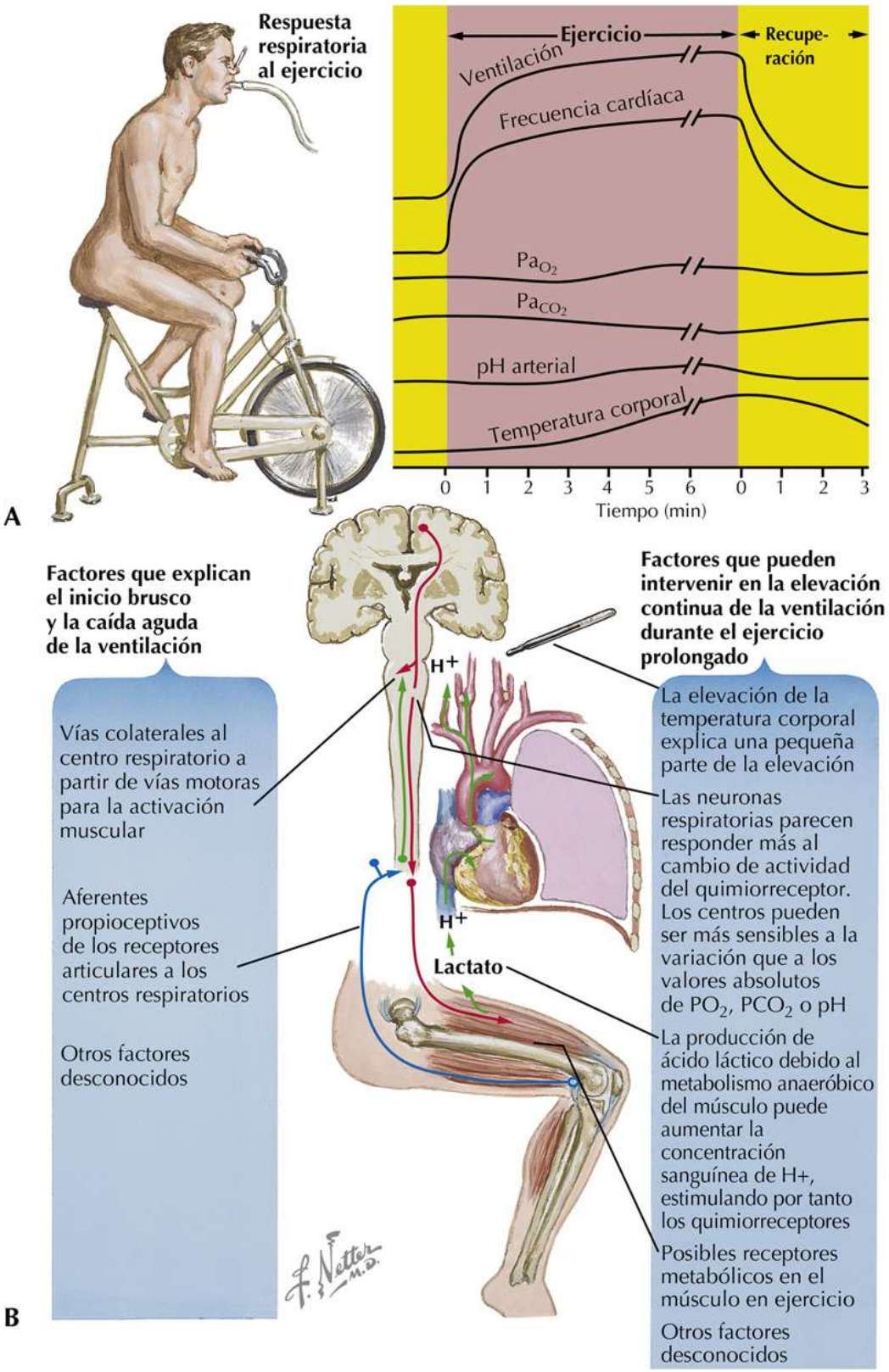


FIGURA 16.6 Respuesta respiratoria al ejercicio
El aumento del consumo de oxígeno y de producción de

booksmedicos.org

dióxido de carbono 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.

Aplicación clínica 16.5 Control respiratorio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia sobre todo al hábito de fumar y puede agravarse por la exposición laboral a ciertos contaminantes. 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 de mayor tamaño, con una reducción del área de superficie total para la difusión de gases). Como resultado, los pacientes con esta enfermedad desarrollan hipoxia e hipercapnia (Pa_{O2} menor de la normal y la Pa_{CO2} elevada); el pH es algo inferior al normal, si bien hay una compensación importante gracias a la elevación del HCO_3^- a través de mecanismos renales. En otras palabras, los pacientes desarrollan acidosis respiratoria crónica con compensación 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 Pa_{O2} baja. Si a uno de estos pacientes se le administra oxígeno sin cuidado en el momento de una exacerbación aguda, el resultado puede ser catastrófico e incluso fatal: la Pa_{O2} aumentará, pero el impulso respiratorio fallará, dando lugar a una disminución de la ventilación por minuto y a una mayor elevación de la Pa_{CO2}. El soporte ventilatorio con

booksmedicos.org

oxígeno suplementario a baja concentración es beneficioso, pero hay que evitar la supresión del impulso respiratorio.

La EPOC se caracteriza por bronquitis crónica y enfisema. Los afectados suelen experimentar ambos cuadros, aunque con intensidades diferentes, y se clasifican en función de los síntomas que predominan. Los «sopladores rosados», que principalmente padecen enfisema, tienen una tez rubicunda y una frecuencia respiratoria elevada. Los «abotargados cianóticos» padecen principalmente bronquitis crónica que ocasiona hipoxia, cianosis (coloración azulada de labios y piel) y a menudo manifiestan síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, como edemas de pies y tobillos («hinchazón»).

booksmedicos.org

Mezcla de bronquitis crónica y enfisema



El paciente típico con EPOC presenta rasgos clínicos, fisiológicos y radiológicos tanto de bronquitis crónica como de enfisema. Esta mujer puede padecer tos crónica y productiva y necesitar la ayuda de la musculatura accesoria, además de fruncir los labios para ayudarla a respirar. Las pruebas funcionales respiratorias pueden poner de relieve grados variables de limitación al flujo aéreo, hiperinsuflación y disminución de la capacidad de difusión, y en la gasometría arterial pueden apreciarse grados variables de descenso en la PO_2 y de aumento de la PCO_2. Las radiografías suelen mostrar componentes de engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias, una cantidad excesiva de moco y enfisema.

booksmedicos.org



Es posible cuantificar el grado de ejercicio aeróbico que se está realizando midiendo el consumo de oxígeno (VO_2). El VO_2 máximo es el valor máximo de ejercicio aeróbico que puede alcanzar un individuo, y el factor limitante de dicho ejercicio es la capacidad para suministrar la suficiente cantidad de oxígeno como para satisfacer las necesidades metabólicas de los músculos que se están ejercitando. A un VO_2 máximo, el consumo de oxígeno puede ascender desde el valor de reposo de 250 ml/min hasta un máximo de 4 l/min (16 veces mayor), mientras que el gasto cardíaco en un individuo joven y en buena forma física debería aumentar desde los 5 l/min en reposo hasta 20-30 l/min (solamente un aumento entre cuatro y seis veces mayor). Así pues, el aumento del gasto cardíaco no es el único responsable del aumento del aporte de oxígeno. Para explicar por completo el aumento en el consumo de oxígeno, debemos tener en cuenta el grado de extracción de oxígeno desde la sangre. En reposo, solo el 25% del oxígeno contenido en la sangre arterial es descargado realmente en los tejidos, ya que el contenido de oxígeno disminuye desde aproximadamente 20 ml O_2/dl en la sangre arterial hasta 15 ml O_2/dl en la sangre venosa mixta. Durante el ejercicio aeróbico máximo, la extracción de oxígeno de la sangre puede aumentar casi el triple, mientras que el O_2 venoso mixto disminuye notablemente. De este modo, el incremento por 4-6 del gasto cardíaco, junto con el incremento por 3 en la extracción del oxígeno, explican el aumento notable en el consumo de O_2. Obsérvese que, en una persona sana, la respiración puede ajustarse durante el ejercicio aeróbico máximo para mantener una saturación de oxígeno de la sangre arterial cercana al 100%.

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

booksmedicos.org

se da en las grandes altitudes, la Po_2 del aire inspirado está reducida, causando hipoxemia. La caída de la Pa_{O2} estimula la ventilación a través de los quimiorreceptores periféricos, pero este efecto se modula por la disminución de la Pa_{CO2} resultante y por la alcalosis acompañante, que inhibe la ventilación a través de los mecanismos quimiorreceptores centrales y periféricos. Después de un tiempo, los mecanismos de compensación renal originan una elevación del HCO_3^- 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:

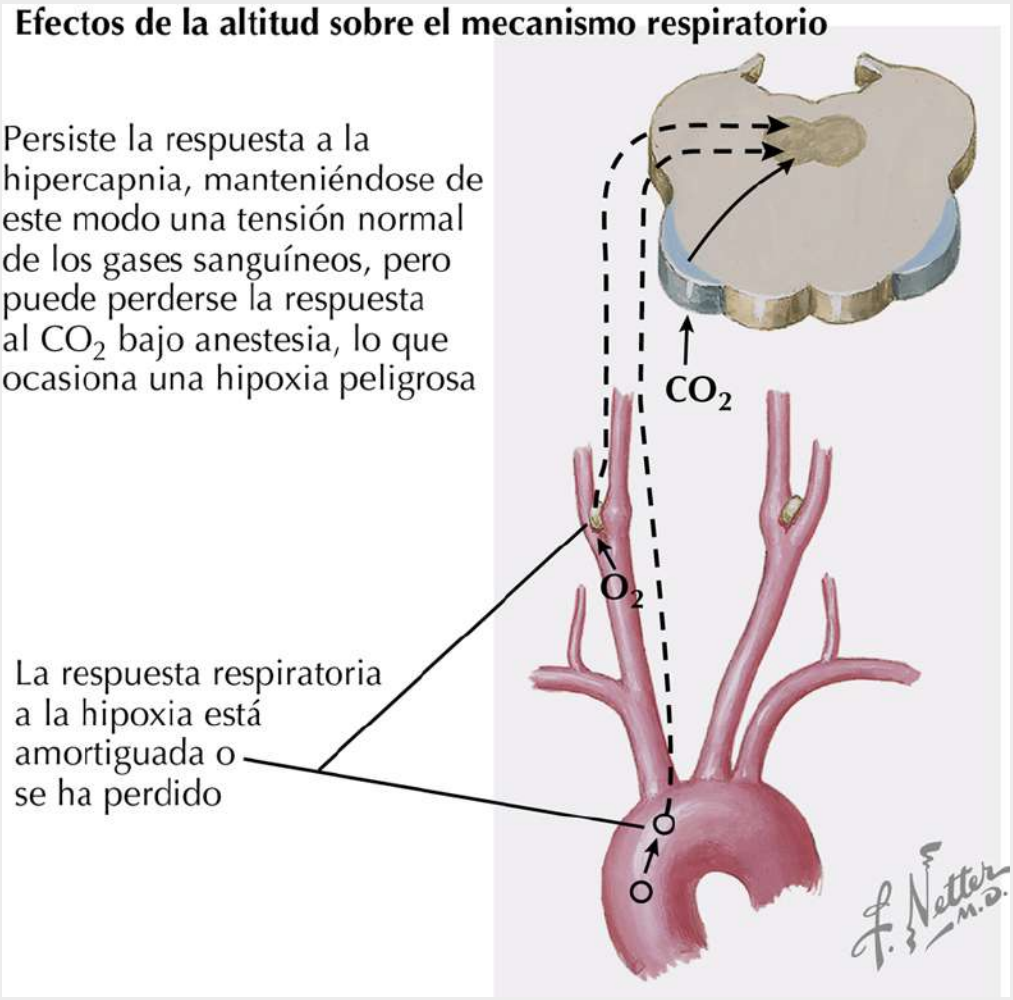
- La hipoxemia estimula la producción de eritrocitos; la **policitemia** resultante (y una hemoglobina elevada en plasma) aumenta la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.
- La elevación de la **2,3-DPG** causa un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina y, por tanto, el oxígeno se disocia más fácilmente de la hemoglobina en los tejidos.

Aplicación clínica 16.6 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 consisten en 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 ya se ha señalado, 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,

booksmedicos.org

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 menor altitud es el mejor tratamiento en estos casos graves.



Preguntas de revisión

booksmedicos.org

Capítulo 14: Ventilación y 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 de pie:

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 cortocircuitos.

E. La relación ventilación/perfusión es cero en las áreas del espacio muerto.

booksmedicos.org

4. La difusión de gas a través de una membrana:

A. Es inversamente proporcional al área de superficie para la 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 en bipedestación):

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 que 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.

6. En el aire seco a una altitud elevada donde la presión atmosférica es de 700 mmHg, la PO_2 en la atmósfera será de:

A. 130 mmHg.

B. 140 mmHg.

C. 147 mmHg.

D. 157 mmHg.

E. 200 mmHg.

Capítulo 15: Mecánica de la respiración

booksmedicos.org

7. 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) con:

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.

8. En el aparato respiratorio en conjunto, la mayor resistencia al flujo aéreo se da en:

A. Los bronquiolos respiratorios.

B. Los bronquiolos terminales.

C. Las vías respiratorias de tamaño mediano.

D. Los bronquios.

E. La tráquea.

9. La compresión dinámica de las vías respiratorias 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.

10. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave:

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.

booksmedicos.org

E. El volumen residual está reducido.

11. ¿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 respiratorias pequeñas.

D. Es deficiente en el síndrome de dificultad respiratoria.

E. Contiene dipalmitoil fosfatidil-colina.

Capítulo 16: Transporte de oxígeno y dióxido de carbono, y control de la respiración

12. ¿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 disminución del pH sanguíneo de 7,4 a 7,35.

E. Un aumento del 10% en la ventilación alveolar.

13. 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 acidobásico es:

A. Acidosis metabólica.

B. Alcalosis metabólica.

booksmedicos.org

C. Acidosis respiratoria.

D. Alcalosis respiratoria.

E. Imposible determinarlo con estos datos.

14. 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.

15. 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.

16. El ajuste rápido de la frecuencia respiratoria al inicio del ejercicio está mediado en parte por:

A. Una disminución 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.

17. La afinidad de la hemoglobina por el O_2:

A. Aumenta en presencia de 2,3-DPG.

booksmedicos.org

B. Aumenta cuando disminuye el pH.

C. Aumenta cuando se eleva la temperatura.

D. Disminuye cuando uno de los sitios de unión en la hemoglobina ya está ocupado por el O_2.

E. Es mayor para la hemoglobina F que para la hemoglobina A.

booksmedicos.org

SECCIÓN 5
Fisiología renal

Introducción

Capítulo 17: Generalidades, filtración glomerular y aclaramiento renal

Capítulo 18: Procesos del transporte renal

Capítulo 19: Mecanismos de concentración y dilución de la orina

Capítulo 20: Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular

Capítulo 21: Regulación renal del equilibrio acidobásico

booksmedicos.org

Introducción

El «trabajo» principal de los riñones consiste en mantener un volumen apropiado de líquido extracelular y la composición de solutos en cada momento. Eso se consigue mediante mecanismos intrarrenales, con información procedente de los sistemas nervioso y endocrino. Al mismo tiempo, los riñones excretan desechos (exceso de líquido y electrólitos, urea, bilirrubina, fármacos y toxinas potenciales), ejecutan funciones endocrinas fundamentales y desempeñan un papel importante en el equilibrio acidobásico.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 17

Generalidades, filtración glomerular y aclaramiento renal

Estructura y función global de los riñones

Los riñones realizan multitud de funciones, entre ellas las siguientes:

- Regulación del equilibrio de líquidos y electrólitos: los riñones regulan el volumen de líquido extracelular (LEC) 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^+, Ca^{2+} y 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 concretas desde los capilares peritubulares hacia el líquido tubular, lo que facilita su excreción; tanto las sustancias endógenas (p. ej., K^+, H^+, creatinina, noradrenalina y dopamina) como las exógenas (p. ej., paraaminohipurato [PAH], ácido salicílico y penicilina) todas ellas pueden ser secretadas hacia el líquido tubular y excretarse posteriormente por la orina.
  - *Excreción* del exceso de líquido, electrólitos y otras sustancias (p. ej., urea, bilirrubina y ácido [H^+]).
- Regulación de la osmolaridad del plasma: la «apertura» y el «cierre» de canales específicos para el agua (acuaporinas) en los túbulos colectores renales producen orina concentrada y diluida (respectivamente) y permiten la regulación de la osmolaridad plasmática y del volumen del LEC.

booksmedicos.org

- Eliminación de productos metabólicos de desecho: por la orina se excretan 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 en los pulmones y en otros tejidos. El sistema renina-angiotensina es fundamental para la homeostasis de los líquidos y los electrólitos y para la regulación a largo plazo de la presión arterial. Los túbulos renales también convierten la 25-hidroxivitamina D en la forma activa **1,25-dihidroxivitamina D,** capaz de actuar sobre el riñón, el intestino y el hueso para regular la homeostasis del calcio.
- Metabolismo: la producción renal de amonio a través de la **amoniogénesis** tiene un papel importante en la homeostasis acidobásica (se comenta con más detalle en el capítulo 21). El riñón, al igual que el hígado, tiene la capacidad de producir glucosa a través de la **gluconeogénesis.**

Los riñones son órganos retroperitoneales bilaterales que reciben su aporte de sangre desde las arterias renales (fig. 17.1*A*). Cada riñón tiene el tamaño aproximado de un puño de adulto y está rodeado por una cápsula fibrosa. El parénquima se divide en corteza, médula externa y médula interna. La corteza contiene corpúsculos renales, que son **capilares glomerulares** rodeados por las **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 conductos colectores, mientras que la parte interna contiene los vasos rectos, las asas de Henle ascendentes gruesas y finas y los conductos colectores (fig. 17.2). Esos conductos colectores 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

booksmedicos.org

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 nefrona 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. 17.1*B*). Los uréteres conducen a la vejiga donde la orina se almacena hasta el momento de su expulsión (micción).

booksmedicos.org

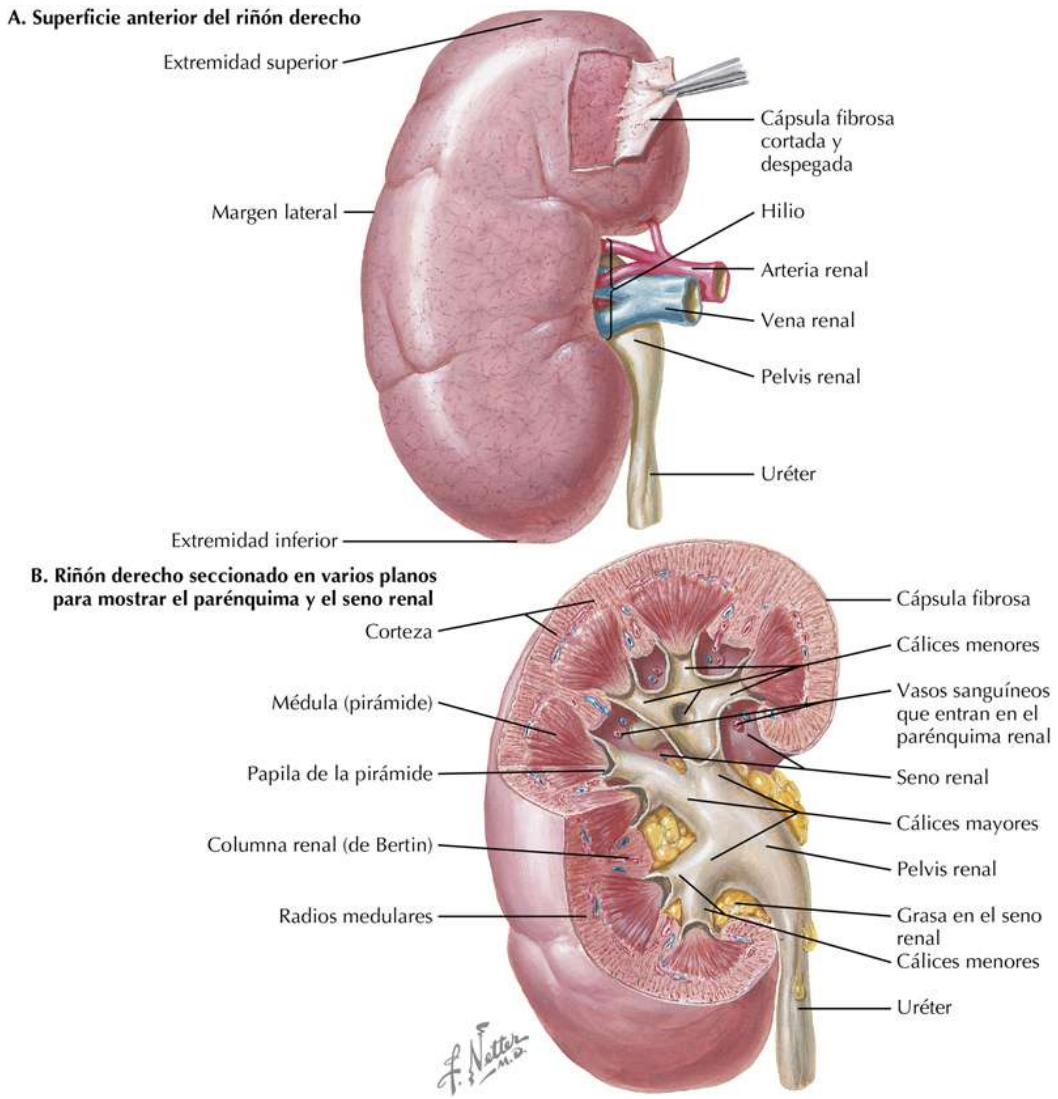


FIGURA 17.1 Anatomía del riñón

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 renal. 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 la pelvis renal y sale del riñón a través del uréter **(B),** que conduce a la vejiga, para almacenarla hasta el momento de eliminarla.

booksmedicos.org

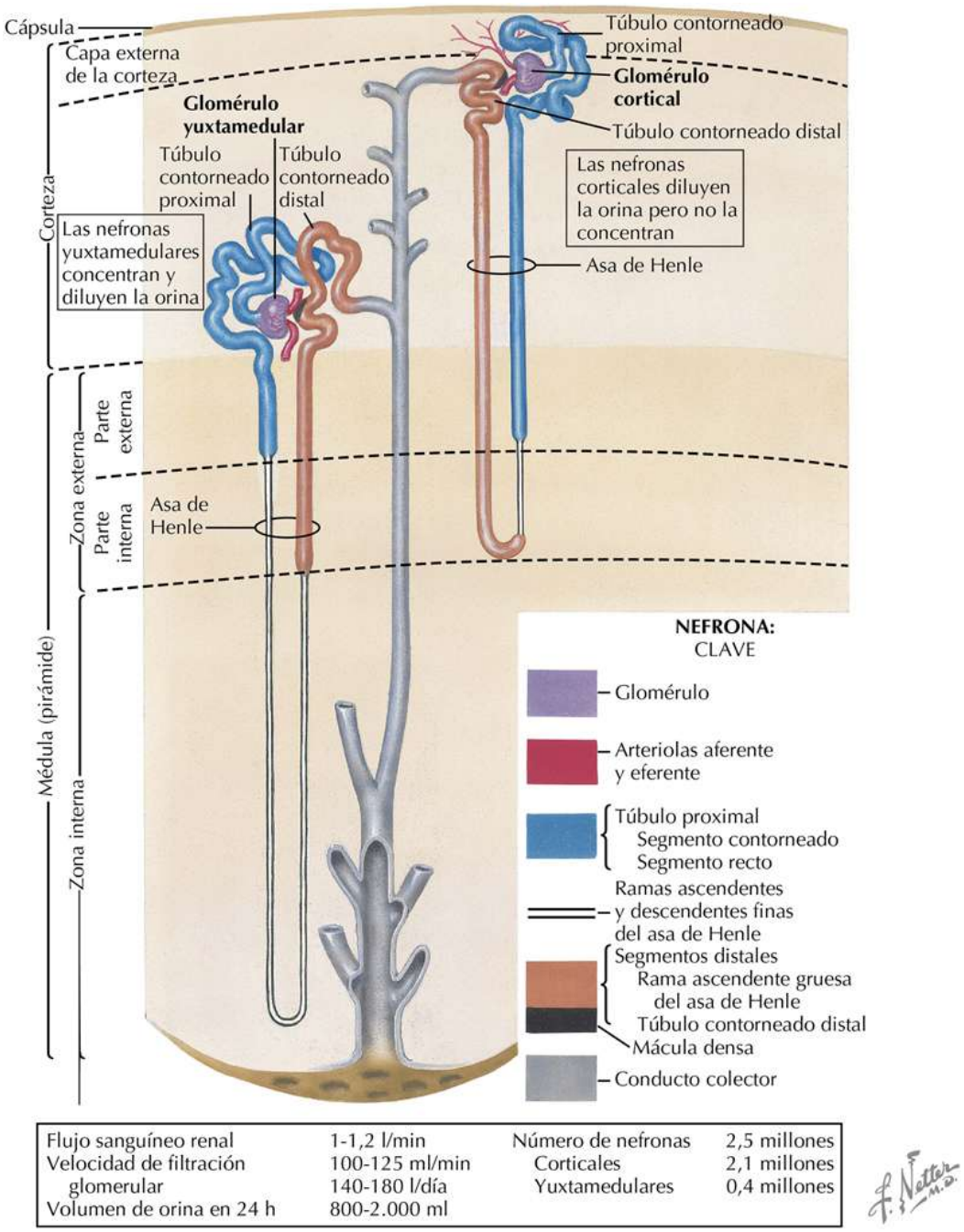


FIGURA 17.2 Estructura de la nefrona

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 solo 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

booksmedicos.org

médula interna. En el riñón humano hay ~5 veces más nefronas corticales que yuxtamedulares.

Nefrona

Cada riñón contiene más de un millón de nefronas. Existen dos poblaciones de nefronas, **corticales** (superficiales) y **yuxtamedulares** (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 se originan en los glomérulos de las regiones superior y media de la corteza; sus asas de Henle son cortas y se extienden solo a la parte interna de la médula externa (v. fig. 17.2). 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.

Aunque todas las nefronas tienen las mismas estructuras básicas, la localización y la longitud de los segmentos específicos varían con consecuencias importantes. Los segmentos principales de la nefrona se enumeran por orden secuencial en la tabla 17.1, junto con sus funciones y características distintivas.

booksmedicos.org

Tabla 17.1

Segmentos de la nefrona: funciones generales y diferencias entre los segmentos de las nefronas corticales y yuxtamedulares

Segmentos	Descripción y funciones generales del segmento	Características de las nefronas corticales	Características de las nefronas yuxtamedulares
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 nefronas yuxtamedulares	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

booksmedicos.org

Segmentos	Descripción y funciones generales del segmento	Características de las nefronas corticales	Características de las nefronas yuxtamedulares
Rama descendente fina del asa de Henle (RDFAH)	Impermeable a los solutos pero permeable al agua; así, *concentra* 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 Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC-2) que reabsorben más solutos y *diluyen* 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 electrólitos; la aldosterona actúa en los segmentos distales	Similar en las nefronas corticales y profundas	Similar en las nefronas corticales y profundas

booksmedicos.org

Segmentos	Descripción y funciones generales del segmento	Características de las nefronas corticales	Características de las nefronas yuxtamedulares
Conductos colectores	Sitio de reabsorción del agua libre a través de canales de agua (acuaporinas) controlados por la ADH. Los CC también son importantes para el equilibrio acidobásico: las células intercalares α permiten la secreción de H^+; las células intercalares β tienen intercambiadores HCO_3^-/Cl^- que permiten la secreción de HCO_3^- cuando es necesaria	Los 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 acidobásico	Debido a que se extienden hasta la profundidad de la médula, la concentración final de la orina tiene lugar aquí. Los CCMI tienen células principales (con canales de Na^+ y K^+ sensibles a la aldosterona), así como células intercalares (igual que los TCC). Los CC 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; *CC,* conductos colectores; *CCMI,* conductos colectores de la médula interna; *TCC,* túbulos colectores corticales.

booksmedicos.org

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.
- Capilares peritubulares corticales (o 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 glomerular 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 yuxtaglomerulares 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. 17.3). 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)** que forman una sola capa 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 de superficie disponible para la filtración.

booksmedicos.org

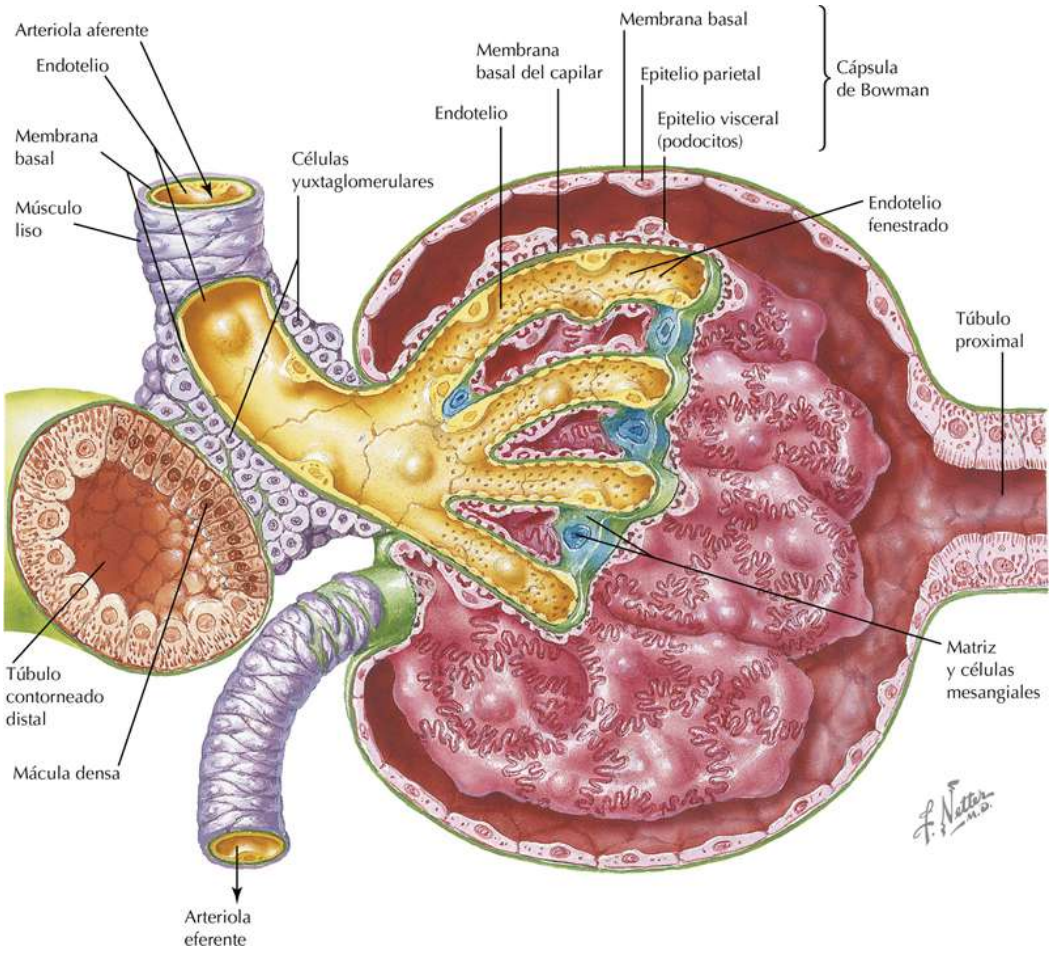


FIGURA 17.3 Anatomía del glomérulo
El plasma se filtra desde los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman y después el ultrafiltrado fluye por el túbulo proximal. La barrera endotelial glomerular evita la filtración de los elementos celulares de la sangre, de forma que el ultrafiltrado no contiene 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 flujo y NaCl al túbulo distal y regula el flujo plasmático renal (autorregulación).

Aparato yuxtaglomerular

Otro componente estructural y funcional importante es el aparato yuxtaglomerular, que es 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

booksmedicos.org

contorneado distal y la arteriola aferente para formar el **aparato yuxtaglomerular** (v. fig. 17.3). Las células de la mácula densa del aparato yuxtaglomerular son importantes 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 **filtración glomerular (FG)** (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 electrólitos (v. cap. 20). 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 total, solo 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:

$$FPR = FSR \times (1 - Hto) \qquad \textbf{Ec. 17.1}$$

En el hombre adulto sano, FSR = ~1 l/min y hematocrito (Hto) ~40% (0,4). Así:

$$FPR = 1\,l/min \times 0,6 = 600\,ml/min \qquad \textbf{Ec. 17.2}$$

Para determinar el **flujo plasmático renal efectivo (FPRe)** o flujo plasmático que entra en los glomérulos y está disponible para filtración, se usa el aclaramiento plasmático del ácido orgánico **paraaminohipúrico (PAH).** El PAH se filtra en los glomérulos y, en condiciones normales, el PAH restante en los capilares tubulares es

booksmedicos.org

secretado en el túbulo proximal, de forma que prácticamente no llega PAH a la vena renal (fig. 17.4; v. Aplicación clínica 17.2).

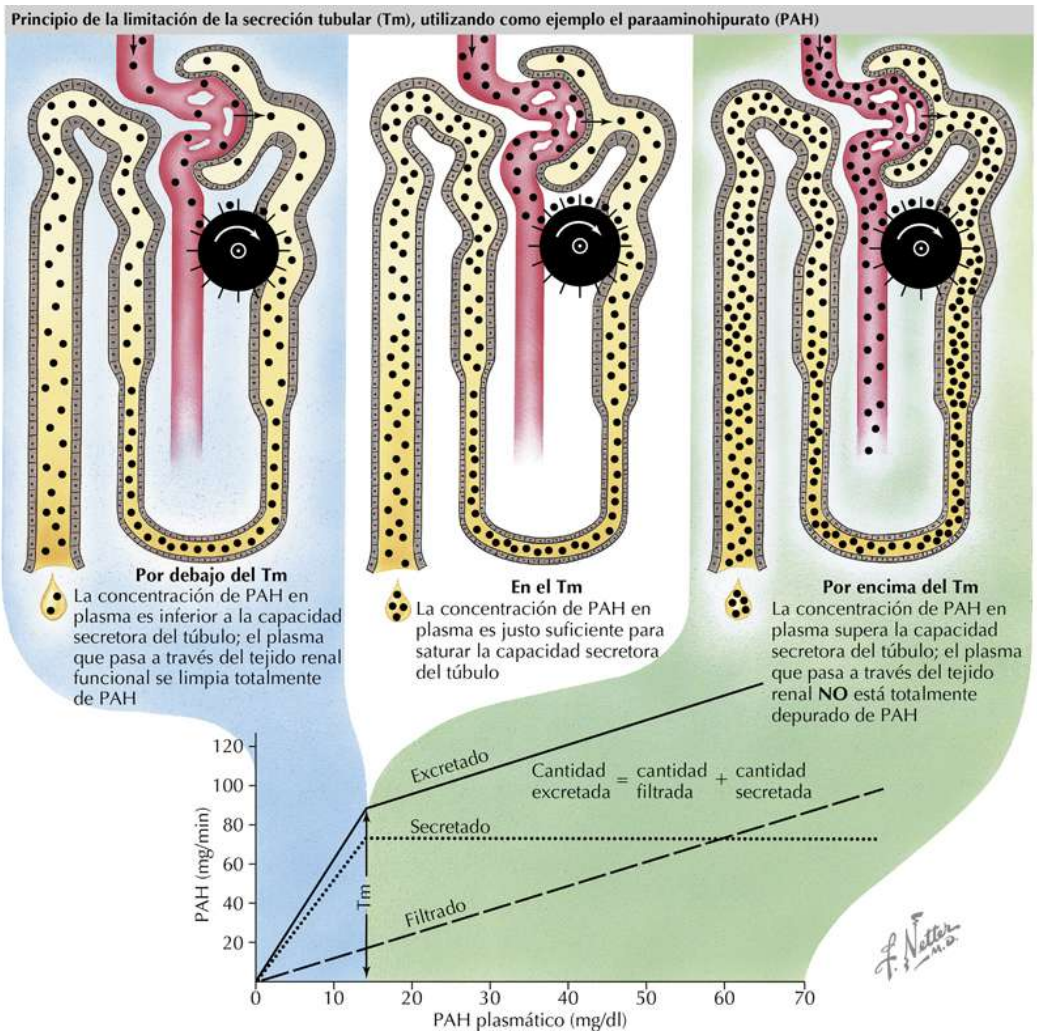


FIGURA 17.4 Control renal del paraaminohipurato (PAH) El PAH se filtra en el glomérulo y también se segrega en el túbulo proximal. Cuando la concentración plasmática de PAH es inferior al transporte máximo (Tm) tubular, el PAH se elimina con eficacia desde la sangre que entra en el riñón. Sin embargo, si la concentración plasmática supera al Tm, el PAH no se elimina totalmente y se encuentra en la vena renal.

booksmedicos.org

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. Con la excepción de la mayoría de las proteínas y de las sustancias unidas a ellas, el plasma se filtra libremente 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, y en último término, el tamaño efectivo del poro es ~30 Å. Las moléculas pequeñas como las de agua, glucosa, sacarosa, creatinina y urea se filtran con libertad. Conforme aumenta su tamaño o se incrementa la carga negativa neta de las moléculas (p. ej., las proteínas), la filtración se hace cada vez más limitada.

Aplicación clínica 17.1 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, estas 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.

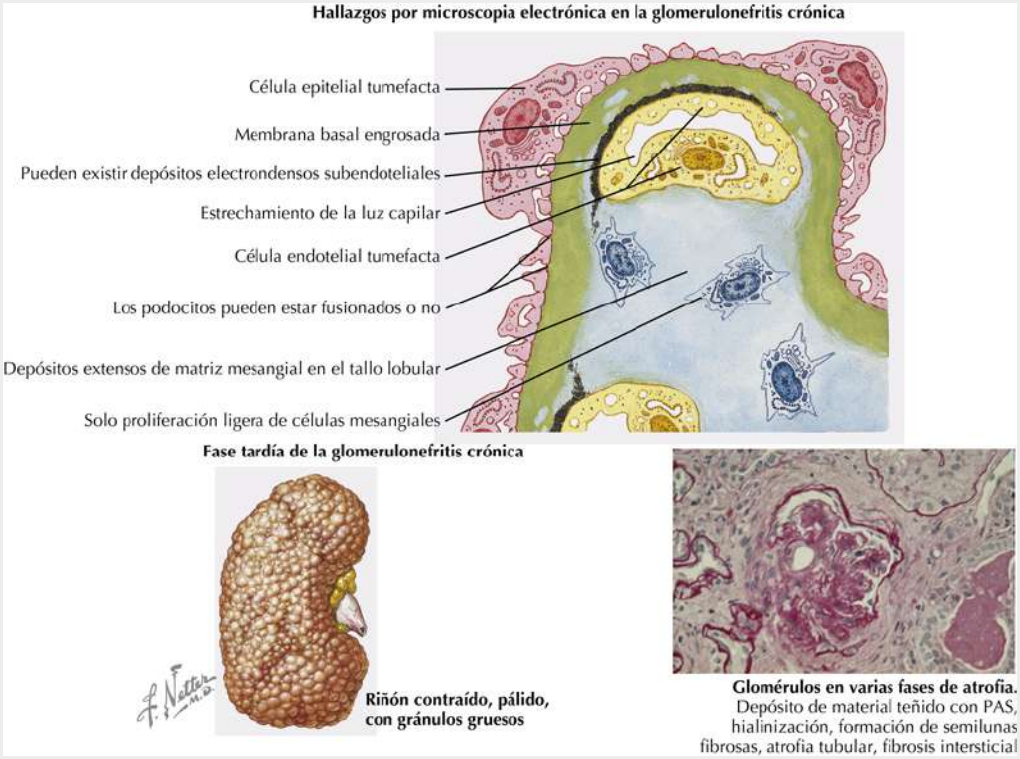
La **glomerulonefritis aguda** suele estar causada por factores diferentes en los niños y en los adultos. La infección estreptocócica es una causa común en los niños. En los adultos, la glomerulonefritis aguda puede aparecer como una complicación de reacciones a fármacos, neumonía, trastornos inmunitarios 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 encaminado a reducir la inflamación, usualmente con esteroides o fármacos

booksmedicos.org

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 (FG inferior a 10-15 ml/min) oscila mucho y puede variar entre algo menos de 5 y 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 antagonistas del receptor de la angiotensina II o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Conforme la lesión progresa hacia la insuficiencia renal en estadio terminal, la FG se hace insuficiente para eliminar los desechos corporales y uno de los resultados es la uremia. La hemodiálisis se suele iniciar cuando la FG 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.

booksmedicos.org



Glomerulonefritis crónica
La imagen superior ilustra las principales características del daño glomerular crónico, que incluyen tumefacción de las células epiteliales, engrosamiento macroscópico 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 microfotografía representativa de los glomérulos dañados. *PAS,* ácido peryódico de Schiff.



La mioglobina, una proteína pequeña liberada desde el músculo después de una lesión, sólo mide 20 Å, pero su forma restringe su paso libre y solo se filtra alrededor del 75%. La mayoría de las proteínas tienen carga negativa o un peso molecular alto y no se filtran, a no ser que estén dañadas las barreras glomerulares. Las proteínas que entran en el túbulo renal no pueden reabsorberse y se excretan en la orina (proteinuria).

booksmedicos.org

Las fuerzas de Starling gobiernan el movimiento de entrada y salida de líquido 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 al líquido a salir 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:

$$\text{Presión neta de filtración} = (P_{GC} - P_{BS}) - \pi_{GC} \quad \textbf{Ec. 17.3}$$

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 extremo distal 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 los nervios simpáticos, hormonas circulantes (angiotensina II), regulación miogénica y señales de retroalimentación tubuloglomerulares, que permiten el control de la filtración glomerular mediante mecanismos intrarrenales y extrarrenales.

Filtración glomerular

La **filtración glomerular (FG)** se considera el parámetro de referencia de la función renal. La FG es el volumen de plasma (sin proteínas ni células) filtrado por todos los glomérulos de los riñones por unidad de tiempo. En un adulto sano, la FG es de ~100-125 ml/min, y la cifra es mayor en los hombres que en las mujeres. Hay muchos factores que contribuyen a la regulación de la FG, que se puede mantener en un

booksmedicos.org

nivel bastante constante a pesar de las fluctuaciones de la presión arterial media (PAM) entre 80 y 180 mmHg (fig. 17.5).

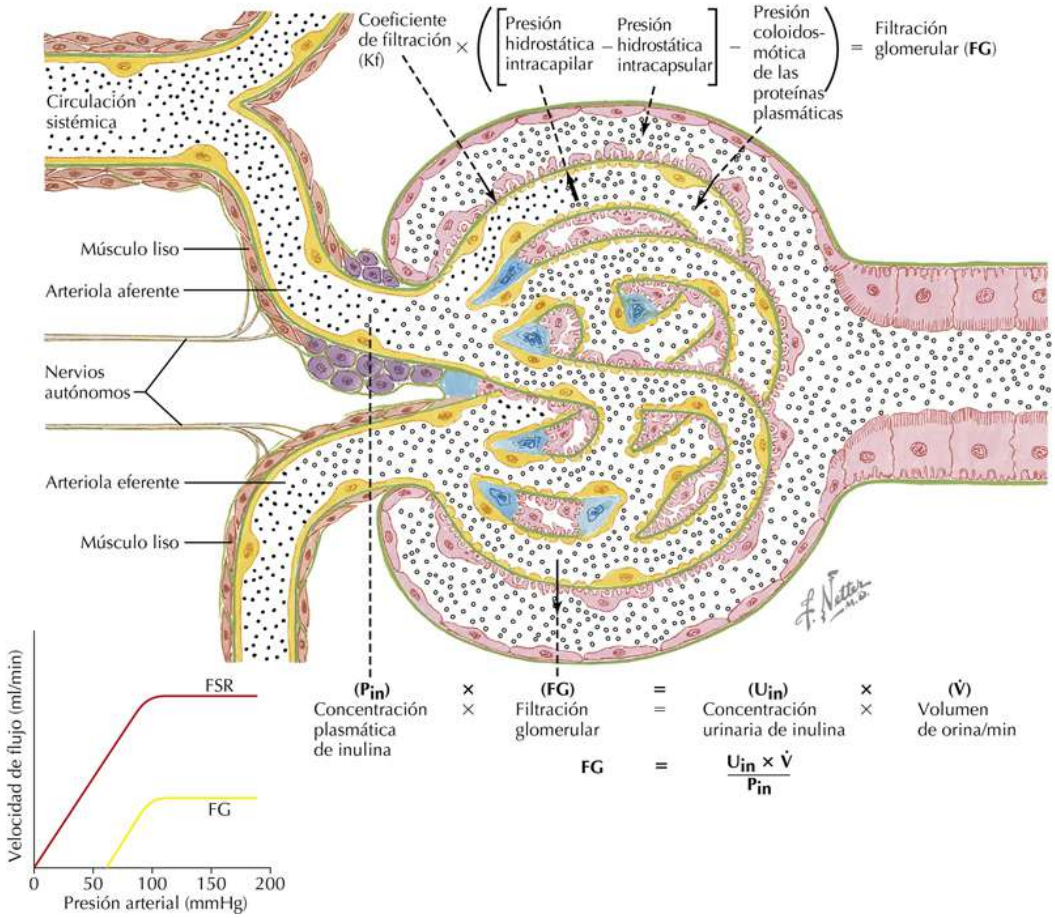


FIGURA 17.5 Filtración glomerular
La sangre entra en los capilares glomerulares por las arteriolas aferentes y ~20% del plasma se filtra en las nefronas (fracción de filtración). La filtración glomerular (FG) se puede describir sobre la base de las fuerzas que gobiernan la filtración *(ecuación superior),* o por el aclaramiento de inulina *(ecuación inferior)*. La gráfica ilustra que el flujo sanguíneo renal (FSR) y la FG permanecen bastante constantes para un amplio intervalo de presiones arteriales medias; eso ocurre gracias a la autorregulación y la retroalimentación tubuloglomerular. (Los puntos negros representan la inulina.)

La FG está determinada por la presión de filtración neta y por el coeficiente de permeabilidad ***Kf*** (ml/min × mmHg; una función de la permeabilidad al agua de la membrana capilar glomerular y su área

booksmedicos.org

total de la superficie, que refleja el número de nefronas y su tamaño). La ecuación es:

$$FG = Kf[(P_{GC} - P_{BS}) - \pi_{GC}] \qquad \textbf{Ec. 17.4}$$

El mantenimiento de la normalidad de la FG tiene una importancia fundamental para eliminar el exceso de líquido y electrólitos de la sangre y regular la homeostasis global. La alteración significativa de cualquiera de los parámetros de la ecuación 17.4 puede afectar a la FG. 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. Las siguientes definiciones y relaciones pueden aplicarse a las sustancias que se filtran libremente:

- La **carga filtrada** (CF_x) de una sustancia (es decir, la cantidad de una sustancia específica filtrada por unidad de tiempo) es igual a la concentración plasmática de la sustancia (P_x) multiplicada por la FG:

$$CF_x = P_x \times FG \qquad \textbf{Ec. 17.5}$$

- La **excreción urinaria** (E_x) de una sustancia es la concentración de la sustancia en orina (U_x) multiplicada por el volumen de orina producido por unidad de tiempo ($\dot{V}$):

$$E_x = U_x \times \dot{V} \qquad \textbf{Ec. 17.6}$$

- La mayoría de las sustancias son reabsorbidas (en cierta cantidad); la tasa de reabsorción de una sustancia (R_x) es igual a la carga

booksmedicos.org

filtrada de la sustancia (CF_x) menos su excreción urinaria (E_x):

$$R_x = CF_x - E_x \qquad \textbf{Ec. 17.7}$$

- Determinadas sustancias se excretan activamente (p. ej., creatinina, PAH, H^+ y K^+). La tasa de secreción de una sustancia (S_x) es equivalente a la velocidad de excreción menos la carga filtrada de la sustancia:

$$S_x = E_x - CF_x \qquad \textbf{Ec. 17.8}$$

El control renal de las sustancias más importantes se estudia en el capítulo 18.

Aclaramiento renal

Puesto que la FG es una medida importante de la función renal, suele analizarse de rutina. Su análisis se puede hacer de varias formas. Experimentalmente se pueden medir los factores físicos y las presiones, pero no resulta práctico hacerlo en los pacientes. En su lugar se utiliza el principio del **aclaramiento renal (C_x),** 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, junto con el flujo urinario, y se suele expresar en ml/min o l/día:

$$C_x = (U_x \times \dot{V}) / P_x \qquad \textbf{Ec. 17.9}$$

Esa ecuación se puede usar para determinar con facilidad la FG: el aclaramiento de una sustancia es igual a la FG 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* [$CF_x = E_x$] y por tanto:

booksmedicos.org

$$\text{puesto que: } CF_x = P_x \times FG \text{ y } E_x = U_x \times \dot{V} \quad \textbf{Ec. 17.10}$$
$$\text{cuando: } CF_x = E_x$$

quiere decir que:

$$P_x \times FG = U_x \times \dot{V} \quad \textbf{Ec. 17.11}$$

y reordenando la ecuación:

$$FG = (U_x \times \dot{V}) / P_x \quad \textbf{Ec. 17.12}$$

Así, para dicha sustancia: FG = C_x.



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:

$$FF = FG/FPR$$

En el adulto sano, la FG = 100-125 ml/min y el FPR = 600 ml/min; así pues, el FF = (125 ml/min ÷ 600 ml/min) × 100 = ~20%; (es decir, 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.

booksmedicos.org



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 FG, proporciona una idea general de si existe reabsorción neta o secreción neta de esa sustancia, puesto que la FG es la tasa de filtración total que está ocurriendo en un determinado momento.

- Si el aclaramiento de X es inferior a la FG, se ha producido una reabsorción neta.
- Si el aclaramiento de X es mayor que la FG, se ha producido una secreción neta, puesto que la cantidad de plasma limpiado es mayor que la atribuible a la FG sola.

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 $Cf_x = E_x$), la molécula de polisacárido de fructosa **inulina** cumple esos criterios. La inulina no experimenta catabolismo en la sangre, se filtra con libertad y no es reabsorbida ni secretada por el riñón. Para medir el aclaramiento de inulina (y determinar así la FG), se infunde inulina intravenosa y, cuando alcanza una concentración plasmática estable, se hacen recogidas de orina cronometradas. El aclaramiento de inulina ($C_{inulina}$) calculado se puede considerar igual a la FG (v. fig. 17.5):

$$C_{inulina} = FG \qquad \textbf{Ec. 17.13}$$

Habitualmente no se usa la infusión de inulina para determinar el aclaramiento debido a la naturaleza cruenta del procedimiento. En su lugar se usa el aclaramiento renal de la sustancia *endógena,* la **creatinina,** para estimar en aproximación la FG. La creatinina es un

booksmedicos.org

producto de degradación del metabolismo muscular y se filtra con libertad en los riñones. No se reabsorbe, pero existe una secreción de ~10% en los túbulos renales desde los capilares peritubulares, y por tanto el aclaramiento de creatinina sobrevalora la FG en ~10% (fig. 17.6).

booksmedicos.org

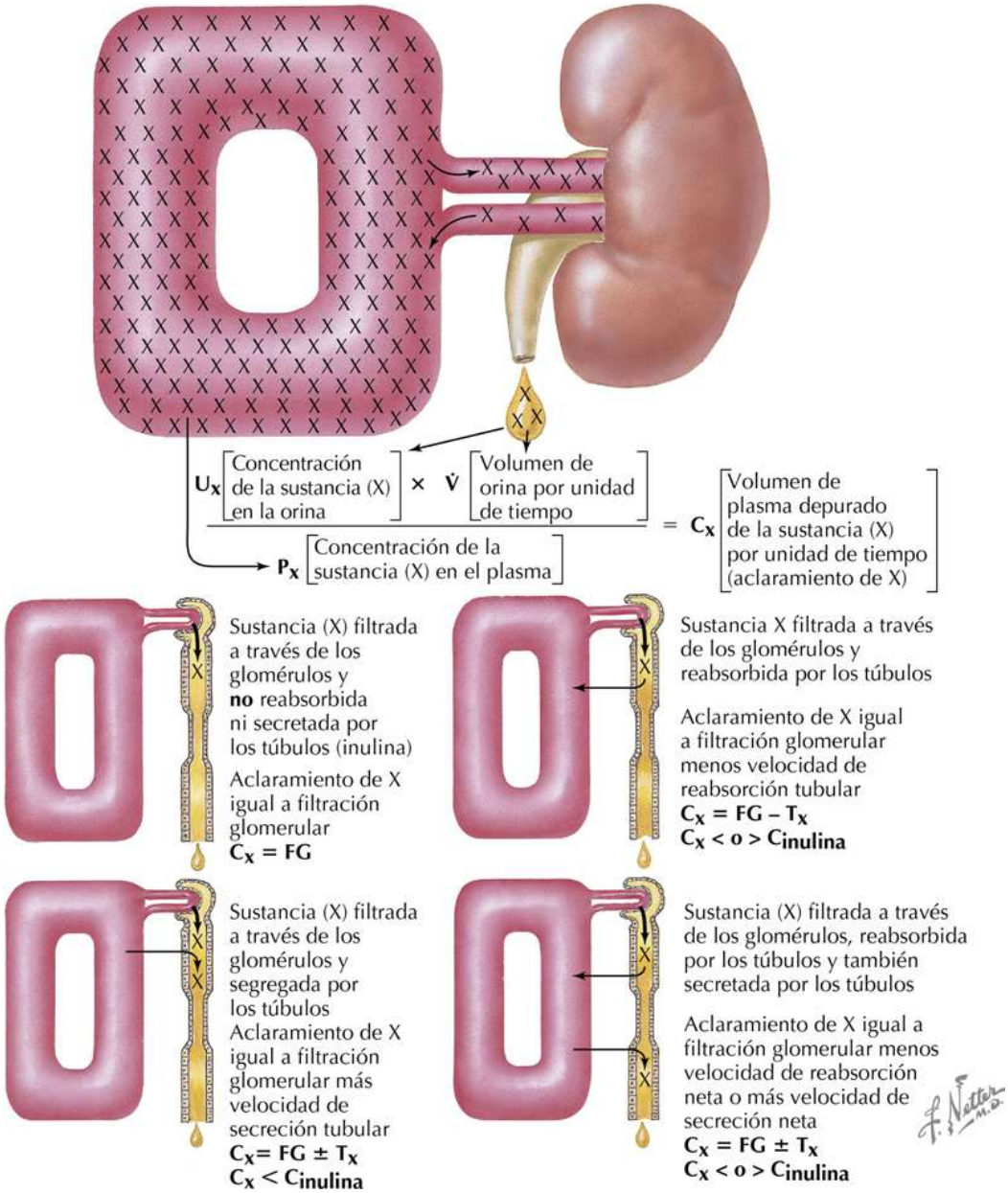


FIGURA 17.6 Principio del aclaramiento renal

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 en que 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 (FG), y el control neto de otras sustancias se puede determinar según el aclaramiento sea mayor (secreción neta), menor (reabsorción neta) o igual a C_{in}.

booksmedicos.org



La creatinina plasmática (P_{Cr}) se utiliza clínicamente para estimar la FG. En la mayoría de los casos, el cuerpo produce creatinina a un ritmo constante, por lo que la tasa de excreción es también constante. Puesto que la FG es igual al aclaramiento de creatinina [$FG = (U_{Cr} \times \dot{V}) \div P_{Cr}$], si la excreción de creatinina ($U_{Cr} \times \dot{V}$) es constante, la FG será proporcional a $1/P_{Cr}$. Así, cuando disminuye la FG, se filtra y se excreta menos creatinina y se acumula en plasma. Con fines clínicos, eso permite un cálculo aproximado rápido de la FG mediante la simple determinación de la P_{Cr}. La P_{Cr} normalmente es de ~1 mg%, por lo que la FG es proporcional a 1/1, o 100%. Si la P_{Cr} aumenta a 2, la FG será ½ o 50%, y así sucesivamente.

Regulación de la hemodinámica renal

La regulación de la FG se produce a través de efectos sobre la hemodinámica renal (flujo, resistencia y presión) gracias a 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 RTG es un mecanismo regulador en el que participa la mácula densa del aparato yuxtaglomerular. Solo 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 FG. Puesto que el aparato yuxtaglomerular relaciona funcionalmente el túbulo distal con la arteriola aferente, el flujo tubular más allá de la mácula densa puede

booksmedicos.org

controlar la resistencia arteriolar aferente (v. fig. 17.3). 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 FG 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 FG. Esos sistemas permiten la regulación minuto a minuto de la FG 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 intrarrenales.** Cuando se produce **angiotensina II** y el sistema nervioso simpático se activa para conservar la presión arterial sistémica, los riñones responden a la constricción excesiva con autorregulación intrínseca para conservar el flujo sanguíneo de los glomérulos, salvo en situaciones extremas. Ese equilibrio entre control intrarrenal y extrarrenal es necesario para mantener una FG adecuada.

El control de la hemodinámica renal se logra a través de los siguientes mecanismos neurales, humorales y paracrinos:

- El **SRAA** se activa en respuesta a un flujo vascular renal bajo. Al disminuir el estiramiento de los barorreceptores vasculares renales se estimula la secreción de **renina** por las células yuxtaglomerulares en los extremos de las arteriolas aferentes; del mismo modo, la disminución de la osmolaridad o del flujo en el túbulo distal es detectada por las células de la mácula densa provocando la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares (v. fig. 20.1). La renina activará el SRAA, produciendo angiotensina II y modificando por tanto la FG. La angiotensina II se produce tanto a nivel local, en los riñones, como a nivel sistémico.
- La **angiotensina II** ejerce efectos tanto directos como indirectos sobre la FG. 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 FG; en realidad, la angiotensina II tiene mayor efecto sobre la arteriola eferente que sobre la aferente.

booksmedicos.org

Al mismo tiempo, puede contraer las células mesangiales *glomerulares* para reducir el *Kf* y por tanto la FG.

- El **PNA** es liberado por los miocitos de la aurícula derecha del corazón en respuesta al estiramiento (volumen sanguíneo alto). Para regular la FG, el PNA dilata la arteriola aferente y constriñe la arteriola eferente, con lo que aumenta la P_{GC} y, por tanto, la FG. El aumento de la FG 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 intrarrenales contrarrestan ese efecto para asegurar que los vasos renales permanecen dilatados y se conserva la FG. En caso de actividad nerviosa simpática alta (hemorragia y ejercicio extenuante), la actividad nerviosa simpática anula los mecanismos reguladores intrínsecos y reduce el flujo sanguíneo renal y la FG.
- Las **prostaglandinas intrarrenales** (prostaglandina E_2 y prostaciclina) 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 el ácido acetilsalicílico, bloquean la síntesis de prostaglandinas y restringen la vasodilatación renal compensadora.

booksmedicos.org



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, en último término, restaurar la volemia. Si la PAM disminuye por debajo de 80 mmHg, el alto grado de vasoconstricción anulará la regulación intrínseca de la FG y esta disminuirá. Aunque la vasoconstricción es beneficiosa para mantener la presión arterial sistémica, puede dar lugar a insuficiencia renal aguda (FG < 25 ml/min) si el volumen sanguíneo no se restaura con rapidez.



La excreción fraccionada (EF) de una sustancia (X) es la proporción de la carga filtrada de dicha sustancia (P_x × FG) que se secreta en la orina $(U_x \times \dot{V})$:

$$EF_x = (Ux \times \dot{V}) / (P_x \times FG)$$

Puesto que la FG equivale al aclaramiento de inulina y $C_{in} = (U_{in} \times \dot{V}) / P_{in}$, la ecuación anterior puede simplificarse como:

$$EF_x = [U / P)_x / (U / P)_{in}] \times 100$$

Aplicación clínica 17.2 Análisis de la función renal

booksmedicos.org

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. Al cabo de 3 h, el sujeto vació por completo la vejiga y la orina se recogió al cabo 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	55 mg%	1 mg%
Concentración de PAH	300 mg%	1 mg%
Concentración de sodio	2,5 mEq/l	140 mEq/l
Volumen de orina (VO) = 240 ml		
Tiempo de recogida de orina = 2 h		
Hematocrito (Hto) = 0,42		

Se calcularon los parámetros siguientes:

Velocidad de flujo urinario ($\dot{V}$), que es 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 alimentos y líquidos, las pérdidas de orina serán ligeramente menores y el equilibrio se completa con las pérdidas insensibles (respiración, sudoración).

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \text{volumen de orina/tiempo} \\ &= 240\,\text{ml}/120\,\text{min} \\ &= 2\,\text{ml/min}\end{aligned}$$

booksmedicos.org

Filtración glomerular (FG), que es el volumen de plasma filtrado por los glomérulos por unidad de tiempo. La FG normal en un adulto es ~100 ml/min o ~144 l/día. La FG de los hombres normalmente es más alta que la de las mujeres.

La FG se determina por el aclaramiento de inulina:

$$\begin{aligned} C_{in} &= (U_{in} \times \dot{V})/P_{in} \\ &= (1.000\,mg\% \times 2\,ml/min)/20\,mg\% \\ &= 100\,ml/min \end{aligned}$$

La FG también se puede determinar por el aclaramiento de creatinina, que sobreestima la FG en ~10% a causa de la secreción de creatinina:

$$\begin{aligned} C_{cr} &= (U_{cr} \times \dot{V})/P_{cr} \\ &= (55\,mg\% \times 2\,ml/min)/1\,mg\% \\ &= 110\,ml/min \end{aligned}$$

Flujo plasmático renal efectivo (FPRe), que es la fracción del flujo plasmático renal que entra en los glomérulos y está disponible para filtración. El FPRe es igual al aclaramiento de PAH (C_{PAH}):

$$\begin{aligned} FPR_e &= C_{PAH} \\ &= (300\,mg\% \times 2\,ml/min)/1\,mg\% \\ &= 600\,ml/min \end{aligned}$$

Flujo sanguíneo renal efectivo (FSRe), que es la fracción del flujo sanguíneo renal que entra en los glomérulos. Suele ser ~20% del gasto cardíaco.

booksmedicos.org

$$\begin{aligned} FSR_e &= (FPR_e)/(1 - Hto) \\ &= 600\,ml/min/(1 - 0{,}42) \\ &= 1.034\,ml/min\ o\ 1{,}034\,l/min \end{aligned}$$

Fracción de filtración (FF), que es la fracción del flujo plasmático renal filtrada por unidad de tiempo.

$$\begin{aligned} FF &= FG/FPR \\ &= (100\,ml/min)/(600\,ml/min) \\ &= 0{,}17\ o\ 17\%\ del\ FPR\ que\ entra\ en\ los\ riñones\ fue\ filtrado\ por\ minuto \end{aligned}$$

Carga filtrada de sodio (CF_{Na}), que es la cantidad de sodio plasmático filtrada por unidad de tiempo.

$$\begin{aligned} CF_{Na} &= Na\ plasmático \times FG \\ &= 140\,mEq/l \times 100\,ml/min \\ &= 14\,mEq/min \end{aligned}$$

Excreción urinaria de sodio ($U_{Na}\dot{V}$ o E_{Na})

$$\begin{aligned} U_{Na}\dot{V} &= Concentración\ urinaria\ de\ Na \times \dot{V} \\ &= 2{,}5\,mEq/l \times 2\,ml\,/\,min \\ &= 0{,}005\,mEq/min \end{aligned}$$

Sodio reabsorbido (R_{Na})

booksmedicos.org

$$
\begin{aligned}
R_{Na} &= CF_{Na} - U_{Na}\dot{V} \\
&= 14\,\text{mEq/min} - 0{,}005\,\text{mEq/min} \\
&= 13{,}995\,\text{mEq/min}
\end{aligned}
$$

Fracción de excreción de sodio (FE_{Na}), que es la fracción de sodio filtrado que se excreta. Normalmente se reabsorbe ≥99% del sodio filtrado, por lo que se excreta menos del 1% de la cantidad filtrada.

$$
\begin{aligned}
FE_{Na} &= [(U/P)_{Na}/(U/P)_{in}] \times 100 \\
&= [(2{,}5/140)/(1.000/20)] \times 100 \\
&= 0{,}035\%
\end{aligned}
$$

Fracción de reabsorción de sodio (FR_{Na}), que es la fracción del sodio filtrado reabsorbida hacia los capilares.

$$
\begin{aligned}
FR_{Na} &= [1 - (U_{Na}\dot{V}/FL_{Na})] \times 100 \\
&= [1 - (0{,}005/14)] \times 100 \\
&= 99{,}97\%
\end{aligned}
$$

booksmedicos.org

CAPÍTULO 18

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 mayor parte del líquido y los solutos que pasan a través de ellas; el túbulo proximal tiene la mayor capacidad reabsortiva y las regiones distales se encargan de la regulación fina del proceso. Además, los capilares peritubulares secretan sustancias concretas (creatinina, paraaminohipurato y penicilina) hacia los diferentes segmentos del túbulo renal.

El túbulo proximal (TP) es el lugar de reabsorción máxima de líquido y solutos. 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 vuelve 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 concuerda 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

booksmedicos.org

Sodio, cloro y agua

Los riñones están inmersos en la regulación de la concentración del sodio plasmático, permitiendo de este modo el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico (v. cap. 1). Como sucede en la absorción intestinal de nutrientes esenciales (v. cap. 26), el sodio es también una fuerza impulsora fundamental para la reabsorción renal de líquidos, electrólitos y diversos nutrientes. Cuando los transportadores de sodio reabsorben el sodio (y otros solutos), generan la fuerza impulsora para la reabsorción de agua. Cuando el agua sale del túbulo, aumenta la concentración de electrólitos y solutos adicionales en el líquido tubular, proporcionando mayores gradientes para su difusión hacia la célula.



En general, del filtrado total que llega a las nefronas, el **túbulo proximal** reabsorbe:

- el 65-70% del Na^+ y el H_2O.
- el 80-85% del K^+.
- el 65% del Cl^-.
- el 75-80% del fosfato.
- el 100% de la glucosa.
- el 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, impulsado fundamentalmente por la reabsorción de sodio. La carga filtrada (CF) de sodio a través de los glomérulos es alta (~25.000 mEq/día), y para mantener la homeostasis de los líquidos corporales, más del 99% de la CF_{Na} debe reabsorberse otra vez hacia la sangre. Eso se consigue mediante transporte activo secundario apical (luminal) del sodio a favor de un gradiente de concentración

booksmedicos.org

establecido por las bombas **Na^+/K^+ ATPasa** basolaterales. La figura 18.1 ilustra los sitios primarios y los transportadores para reabsorción de sodio a lo largo de diferentes segmentos de la nefrona.

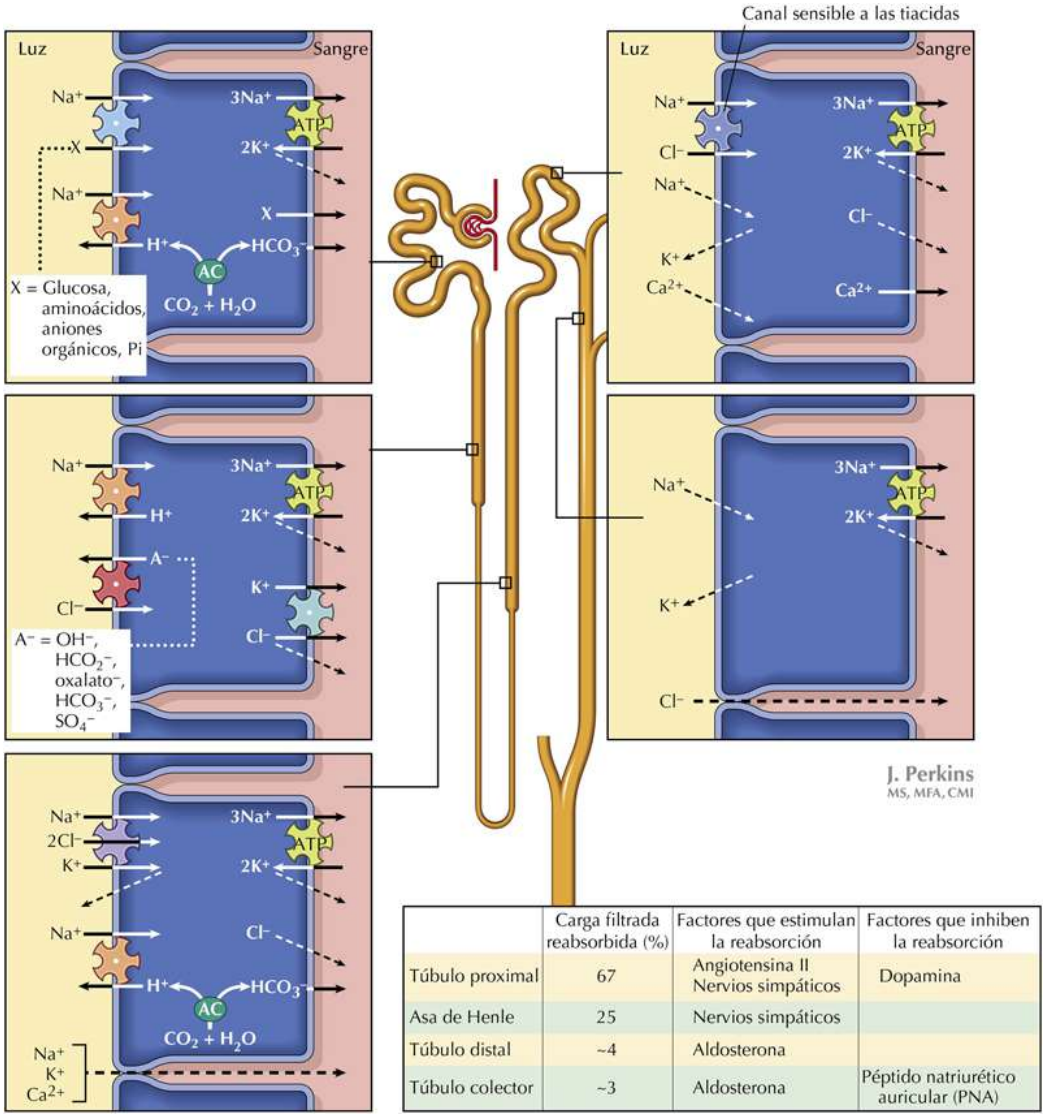
- *Túbulo contorneado proximal (segmentos S1 y S2):* el flujo masivo ocurre por cotransporte activo secundario de sodio con varias sustancias, entre ellas **glucosa, aminoácidos, fosfato** y **ácidos orgánicos.** El túbulo proximal también tiene **antiportes Na^+/H^+**, que permiten la secreción de H^+ al líquido tubular renal proximal mientras se reabsorbe el sodio.
- *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 cloro 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 HCO_3^-, OH^-, 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 CF_{Na}.)
- *Rama descendente fina del asa de Henle:* este segmento es impermeable al sodio y a la mayoría de los demás solutos, pero es permeable al agua. El gradiente osmótico intersticial impulsa la reabsorción de agua a través de los canales de agua apicales (acuaporina-1), lo que determina que el líquido tubular esté más *concentrado* cuando entra en la rama ascendente del asa de Henle (en el capítulo 19 se proporciona más información sobre este proceso).
- *Rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH):* este segmento es impermeable al agua, pero los **cotransportes Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC-2)** luminales especializados facilitan la reabsorción de electrólitos, *diluyendo* el líquido tubular que entra en el túbulo distal. Esos transportadores son las dianas de los **diuréticos del asa** como la **furosemida** y la **bumetanida.** Además existe una fuga retrógrada de K^+ fuera de las células hacia la luz, que crea una diferencia de potencial transepitelial positiva en la luz

booksmedicos.org

(comparada con el líquido intersticial). Este mecanismo permite el movimiento paracelular de cationes (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Na^+ y K^+) fuera de la luz tubular. Además del cotransportador NKCC-2, existen también **antiportes Na^+/H^+** que reabsorben Na^+ y secretan H^+ en el túbulo. (La RAGH reabsorbe ~20-25% de la CF_{Na}.)

- *Túbulo distal (TD):* la primera parte del TD tiene **cotransportes Na^+-Cl^-** que pueden ser inhibidos por los **diuréticos tiacídicos.** Las células principales de la última parte del TD tienen canales de Na^+ apicales (canales de sodio epiteliales [ENaC] y canales de K^+ (*big potassium* [BK]) que aumentan bajo el efecto de la hormona **aldosterona,** lo que conduce a mayor reabsorción de Na^+ y agua y la secreción de potasio. (El TD reabsorbe ~4% de la CF_{Na}.)
- *Conducto colector:* como la última parte del TD, las células principales del conducto colector tiene canales ENaC y BK que son potenciados por la aldosterona. La aldosterona también aumenta los intercambiadores de Na^+/K^+ en las células intercaladas α. A través de estos mecanismos, el conducto colector (CC) reabsorbe ~3% de la CF_{Na}.

booksmedicos.org



	Carga filtrada reabsorbida (%)	Factores que estimulan la reabsorción	Factores que inhiben la reabsorción
Túbulo proximal	67	Angiotensina II Nervios simpáticos	Dopamina
Asa de Henle	25	Nervios simpáticos	
Túbulo distal	~4	Aldosterona	
Túbulo colector	~3	Aldosterona	Péptido natriurético auricular (PNA)

FIGURA 18.1 Porciones de la nefrona en las que se reabsorbe sodio

La reabsorción de sodio tiene gran importancia para la homeostasis adecuada de líquido y electrólitos. Más del 99% de la carga filtrada 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. *AC,* anhidrasa carbónica.

Transporte de glucosa

La glucosa se reabsorbe en los túbulos proximales mediante una serie de cotransportadores de glucosa y sodio

booksmedicos.org

insulinoindependientes (SGLT); la reabsorción ocurre a través del SGLT2 en los segmentos S1 y S2 (túbulo contorneado proximal) y a través del SGLT1 en el segmento 3 (túbulo recto proximal). La glucosa atraviesa las membranas basolaterales mediante un transporte facilitado por el transportador de glucosa (GLUT-2).

Debido a que la CF_{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 renales tienen un **transporte máximo (Tm)** alto y, en condiciones normales, la CF 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. 18.2). Así, el aclaramiento renal de glucosa normalmente es cero.

booksmedicos.org

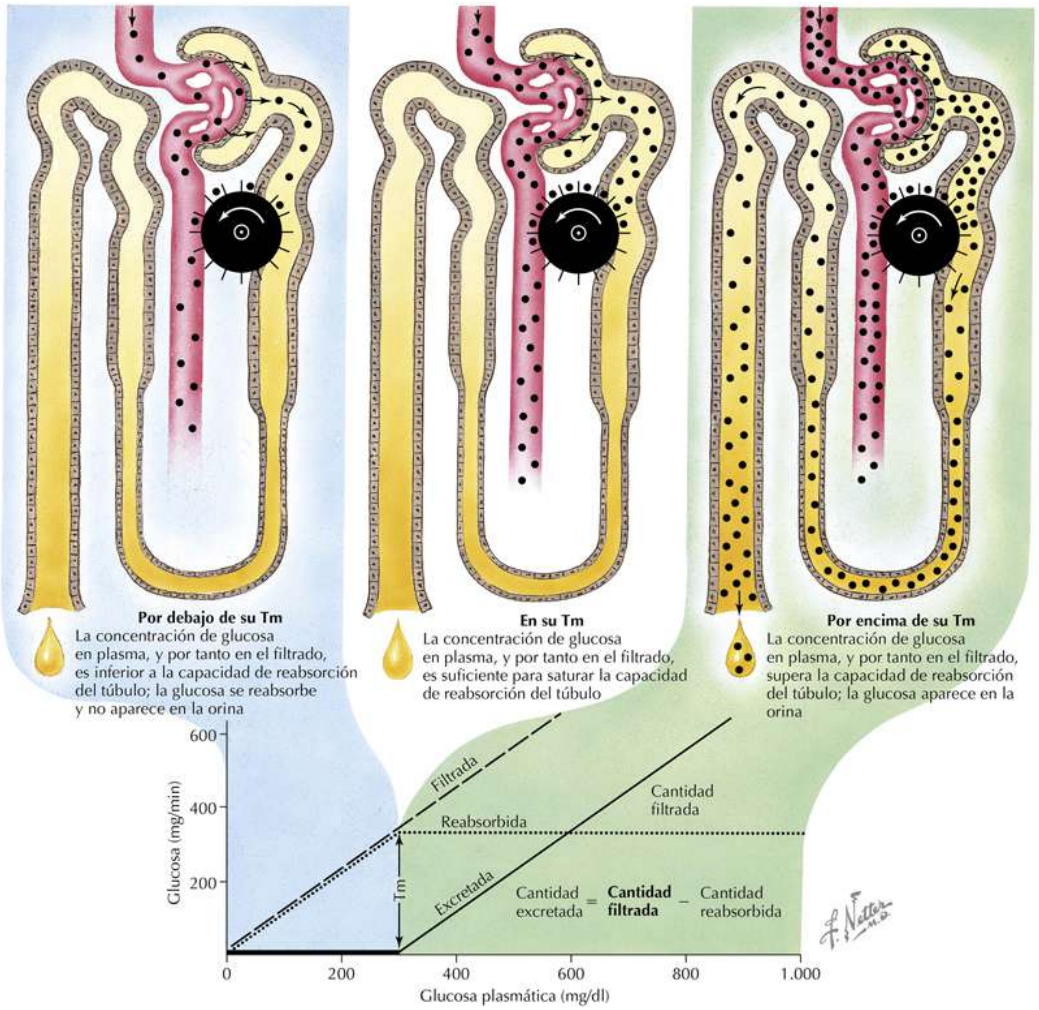


FIGURA 18.2 Regulación renal de la glucosa
La glucosa se filtra libremente en el glomérulo, y el 100% es reabsorbida en los túbulos proximales por cotransportes de sodio-glucosa (insulinoindependientes). Sin embargo, si las concentraciones de glucosa son elevadas, como en las personas con diabetes, se supera la tasa de reabsorción tubular máxima (Tm) y la glucosa aparece en la orina *(ilustración del extremo derecho)*.

Sin embargo, si la concentración de glucosa en plasma es alta (como sucede en los diabéticos), la CF de glucosa aumentará y en el líquido tubular puede saturar a los transportadores. El umbral renal determina el punto en el que las primeras nefronas superan su Tm; la glucosa que no se absorbe permanecerá en el líquido tubular y se excretará por la orina **(glucosuria).** Cuando la concentración de glucosa en plasma (y por tanto la CF de glucosa) es inferior al

booksmedicos.org

umbral renal para la reabsorción, se reabsorberá toda la glucosa en el líquido tubular (v. fig. 18.2). Sin embargo, cuando la concentración supera el umbral, los transportadores se saturan (es decir, se supera el Tm) 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 ~250 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 corticales y yuxtaglomerulares tienen Tm más bajos y más altos para la glucosa, respectivamente. El Tm medio proporciona la base para calcular el umbral de las concentraciones plasmáticas de glucosa (a las que aparece glucosuria), a pesar de que algunas nefronas tienen un Tm más bajo que será superado con una glucosa plasmática por encima de ~250 mg%.

Este concepto explica la glucosuria que puede aparecer en las personas con diabetes mellitus. Cuando la glucosa no puede ser transportada con eficacia a los tejidos, aparecen 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 80-90 mg%), por lo que aumenta la CF de la glucosa. Con las comidas, la CF de glucosa puede superar fácilmente el Tm 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

La concentración adecuada de **bicarbonato** plasmático es necesaria para la homeostasis acidobásica, y los riñones reabsorben el 100% del bicarbonato (HCO_3^-) filtrado. Sin embargo, esta reabsorción

booksmedicos.org

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 varios segmentos de nefronas. En la luz tubular, el HCO_3^- filtrado y el H^+ secretado forman CO_2 y H_2O (una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica [AC] del borde en cepillo) que difunde hacia las células (fig. 18.3). Una vez en la célula, el CO_2 y el 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 HCO_3^-/Cl^- basolaterales o los contransportadores Na^+-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^-; el H^+ en el CC puede ser amortiguado y excretado (v. cap. 21). Ese mecanismo está presente en tres segmentos de la nefrona y facilita la reabsorción del bicarbonato filtrado en el TP (80% de la carga filtrada), la RAGH (15%) y el CC (5%).

booksmedicos.org

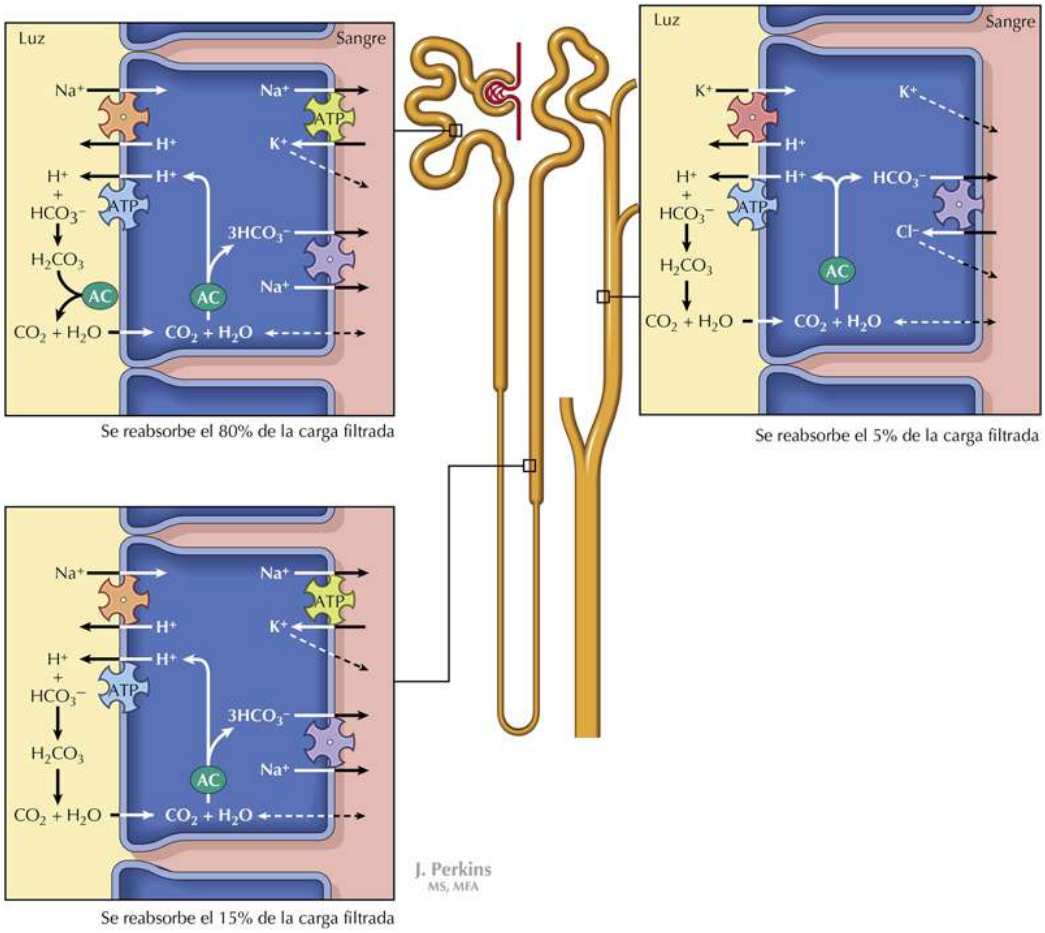


FIGURA 18.3 Reabsorción renal del HCO_3^-

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. En el panel superior de la derecha se representa una célula intercalada α del conducto colector (también se encuentra en los túbulos distales más alejados). *AC,* anhidrasa carbónica.

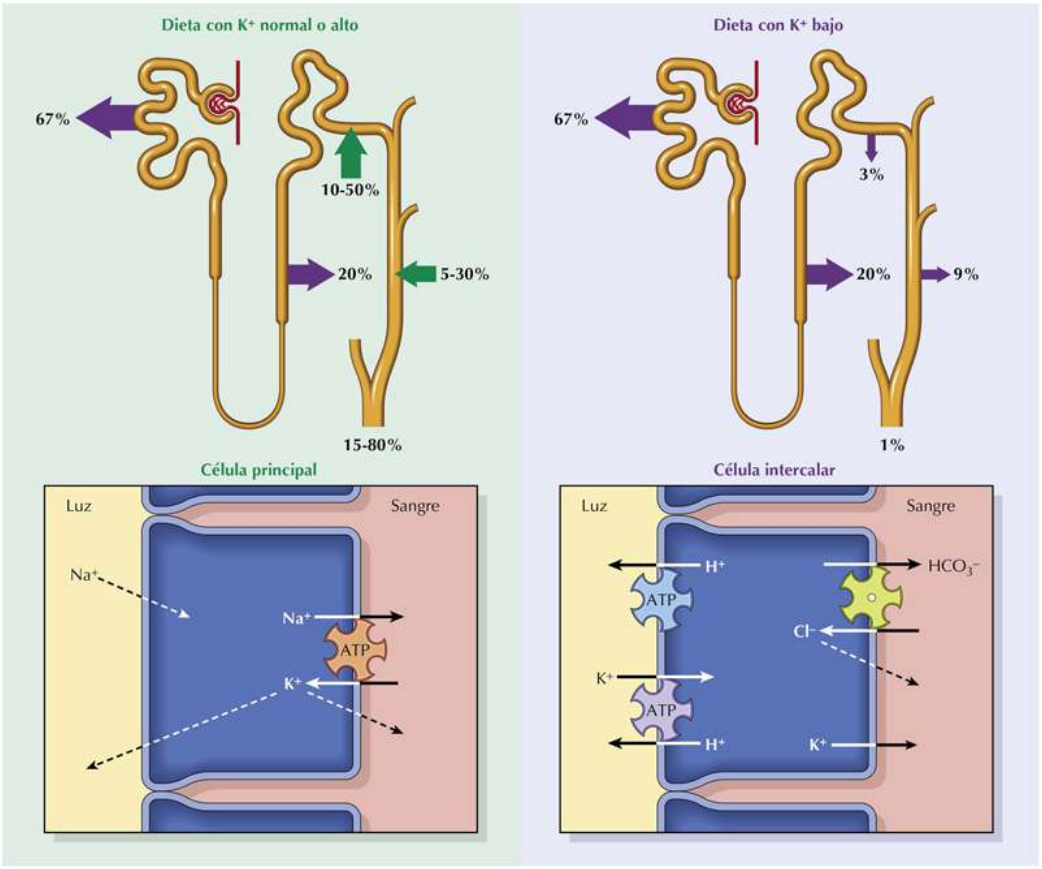
El aclaramiento renal de HCO_3^- es 0 en condiciones normales, lo que significa que no hay HCO_3^- en la orina. La regulación de la excreción del bicarbonato es una parte integral de la homeostasis acidobásica y se comenta en el capítulo 21.

Regulación del potasio

booksmedicos.org

El equilibrio del potasio, al igual que el de todos los electrólitos principales, 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 (3-5 mEq/l) y los riñones pueden regular su excreción (y su reabsorción). La figura 18.4 ilustra el control del potasio a lo largo de la nefrona y los efectos de la ingesta de K^+.

booksmedicos.org



Factores fisiológicos que estimulan la secreción de K^+	Factores fisiológicos que estimulan la reabsorción de K^+	Factores que alteran (estimulan) la secreción de K^+	Factores que alteran (inhiben) la secreción de K^+
Aldosterona Hiperpotasemia	Dieta pobre en K^+	Aumento del flujo de orina Alcalosis aguda y crónica Acidosis crónica	Acidosis aguda

J. Perkins
MS, MFA

FIGURA 18.4 Regulación 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 varía 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*).

El control del potasio varía a lo largo de la nefrona:

- *Túbulo proximal:* el potasio se reabsorbe por **movimiento paracelular** (entre las células), y no por entrada en las células. La reabsorción ocurre al principio a través de **arrastre por solvente,** iniciado por la reabsorción de agua. En los segmentos S2 y S3, el potencial positivo en la luz tubular permite la reabsorción de potasio (paracelular) por **difusión** a favor del gradiente

booksmedicos.org

electroquímico (este mecanismo representa ~70% de la reabsorción del potasio filtrado).

- *Rama ascendente gruesa del asa de Henle:* los cotransportadores NKCC-2 en la RAGH utilizan los gradientes de sodio y de cloruro para facilitar el transporte de K^+ (~20% del potasio filtrado).
- *Última parte de los túbulos distales:* en respuesta a una elevación de la concentración plasmática de potasio, se secreta aldosterona desde la corteza suprarrenal y actúa sobre todo en las células principales de la última parte del TD para aumentar las Na^+/K^+ ATPasas basolaterales, así como los canales de potasio (y de sodio) apicales. Estas Na^+/K^+ ATPasas adicionales aumentan el potasio intracelular y se secreta potasio (a través de los canales BK) hacia el líquido tubular, siguiendo su gradiente de concentración.
- *Conductos colectores:* al igual que en los TD, el potasio se secreta por las células principales de los CC a través de canales de K^+ apicales sensibles a la aldosterona. Además, en las células intercalares α de los CC, una H^+/K^+ ATPasa apical facilita la reabsorción de K^+, intercambiándose por H^+ que se secretan hacia el líquido tubular. En condiciones normales existe una secreción neta de K^+ y excreción en la orina. Se puede producir reabsorción neta durante la insuficiencia dietética de K^+.

El control renal del potasio se modifica por los siguientes factores:

- *Ingesta de potasio en la dieta:* una ingesta elevada de potasio eleva la concentración plasmática de K^+, condicionando la secreción de aldosterona. Como ya se ha comentado, la aldosterona estimula la secreción de K^+ desde las células principales de las últimas porciones del TD y los CC hacia el líquido tubular. Por el contrario, 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 CC.
- *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, a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Como ya se

booksmedicos.org

ha señalado, el aumento de aldosterona facilita la secreción de K^+ desde las células principales de los TD y los CC (v. cap. 20).

- *Estado acidobásico:* con el fin de mantener un equilibrio acidobásico sistémico normal, debe amortiguarse el exceso de ácido (principalmente de la ingesta dietética) y excretarse en la orina (v. cap. 21). Para facilitar la excreción de ácido, las células intercalares α de los CC disponen de H^+/K^+ ATPasas apicales que secretan H^+ hacia el líquido tubular (donde es amortiguado y excretado) y bombea K^+ hacia las células; el K^+ sale de las células a través de simportes de K^+-Cl^-.
- *Tasa de flujo del líquido tubular:* cuando el flujo de líquido tubular es alto (p. ej., en respuesta a una expansión de volumen), el gradiente de concentración del K^+ (entre las células del conducto colector y la luz) es elevado y aumenta la secreción de K^+.



Una manera eficaz de controlar la hipertensión puede ser dirigirse hacia los transportadores de sodio específicos del riñón, ya que al bloquear la reabsorción aumenta la excreción de sodio y agua, disminuyendo de este modo el volumen sanguíneo. Los diuréticos del asa, como la furosemida y la bumetanida, inhiben a los transportadores NKCC-2 en la RAGH, mientras que los diuréticos tiacídicos actúan sobre los antiportes de Na^+/Cl^- en el túbulo distal. El uso extendido de diuréticos del asa y tiacidas también puede provocar pérdidas urinarias de potasio, por lo que hace imprescindible monitorizar las concentraciones plasmáticas de este ion al usar este tipo de fármacos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como la amilorida, se dirigen contra los ENaC (sensibles a la aldosterona) en las células principales de los túbulos colectores corticales. Tanto las tiacidas como los diuréticos ahorradores de potasio también limitan las pérdidas urinarias de calcio.

Transporte de calcio y fosfato

booksmedicos.org

La regulación del calcio y el fosfato es crucial para un crecimiento adecuado del hueso y los tejidos en el feto y en el niño que está creciendo, 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 ritmo de reabsorción. La mayor parte del calcio y el fosfato del cuerpo (99 y 85%, respectivamente) se encuentran en la matriz ósea. La remodelación continua del hueso está facilitada por la vitamina D3 activa y por la hormona paratiroidea (PTH); esta hormona también regula la reabsorción renal de fosfato y calcio (v. cap. 31).

Regulación del calcio

Alrededor del 40% del Ca^{2+} plasmático está unido a proteínas, lo que deja el 60% libre para filtración en los glomérulos. Los riñones reabsorben ~99% del Ca^{2+} filtrado en diversos puntos de la nefrona (fig. 18.5*A*):

- *Túbulo proximal:* la reabsorción de Ca^{2+} 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 Ca^{2+}.
- *Rama ascendente gruesa del asa de Henle:* la reabsorción es paracelular, de nuevo en paralelo con la reabsorción de Na^+ y agua. 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 solo ~8-9% de la reabsorción de Ca^{2+}, en él tiene lugar el control hormonal por parte de la PTH. En respuesta a una disminución del Ca^{2+} plasmático, la PTH (liberada desde las glándulas paratiroides) aumenta los canales de calcio apicales (TRPV5) y las bombas de Ca^{2+} ATPasa basocelulares y de intercambiadores Na^+/Ca^{2+} (que sacan Ca^{2+} de la célula hacia el intersticio; v. fig. 18.5*A* y cap. 31).

booksmedicos.org

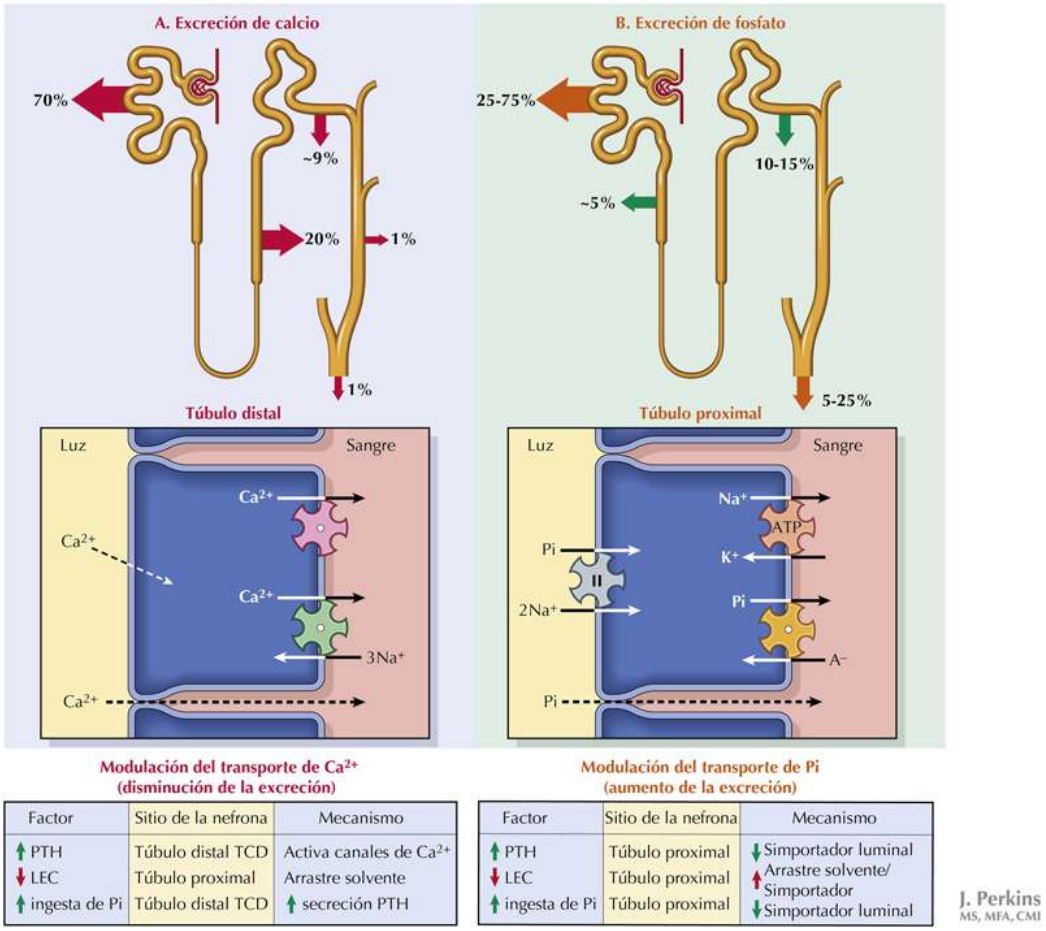


FIGURA 18.5 Regulación renal del calcio y el fosfato
A, El calcio es reabsorbido en gran parte de la nefrona y se excreta muy poco. La reabsorción distal de calcio está regulada por la hormona paratiroidea (PTH), que aumenta los canales de calcio apicales (TRPV5), así como las bombas de Ca^{2+} ATPasa basolaterales e intercambiadores de Na^+/Ca^{2+}. **B,** En condiciones normales, ~75% de la carga filtrada de fosfato 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 fosfato, así como de las concentraciones de PTH. En respuesta a la PTH se inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal y aumenta la excreción de fosfato. Esto ocurre también con dietas ricas en fosfato. Las dietas bajas en fosfato 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 fosfato hasta el 5-10%. *LEC,* líquido extracelular; *TCD,* túbulo contorneado distal.

booksmedicos.org

Regulación del fosfato

Los fosfatos (Pi) 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 (más del 90%) se encuentra disponible para filtración, y la reabsorción y excreción del Pi depende en gran medida de la dieta y la edad. Como en el caso de la glucosa, el Pi tiene un Tm 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^+-Pi apicales (v. fig. 18.5*B*). El 25% restante de la carga de Pi se excreta; parte del Pi se puede usar para tamponar el H^+, formando ácidos titulables (v. cap. 21). En los niños durante el crecimiento y en personas con dietas bajas en Pi, hay también cotransportes Na^+-Pi en los túbulos rectos proximales y en los TD que facilitan la reabsorción de hasta el 90% del Pi filtrado.

La reabsorción renal de Pi está controlada fundamentalmente por la dieta y la PTH, que regulan el número de cotransportadores Na^+-Pi en las membranas apicales:

- *Dieta:* la dieta rica en Pi causa una reducción del número de cotransportes Na^+-Pi en la membrana apical, 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 bajas concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}, así como de modo indirecto, en respuesta a altas concentraciones plasmáticas de Pi. La PTH disminuye los cotransportes Na^+-Pi apicales, con lo que reduce la reabsorción y aumenta la excreción urinaria de Pi.

La regulación del Ca^{2+} y la del fosfato 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

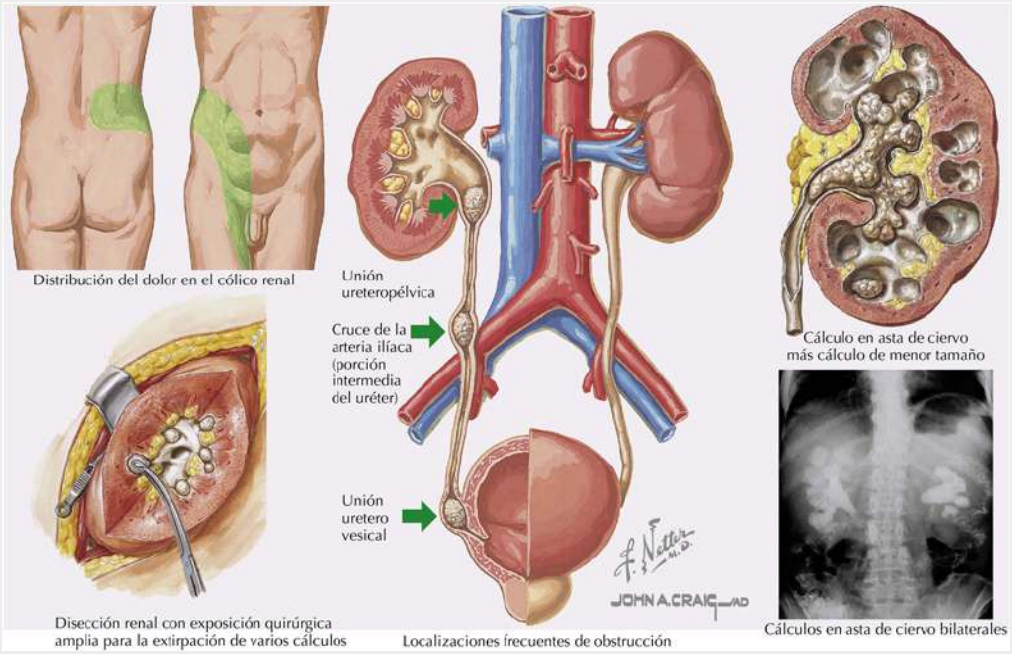
booksmedicos.org

la absorción intestinal de calcio y fosfato, mientras que la PTH induce resorción ósea; ambas acciones aumentan el Ca^{2+} y el fosfato en el líquido extracelular (LEC). En los riñones, la PTH aumenta la reabsorción de calcio, pero compensa el fosfato adicional en el LEC mediante la disminución de los transportadores de fosfato, lo que conlleva el aumento de la excreción urinaria de fosfato.

Aplicación clínica 18.1 Cálculos renales (litiasis renal)

Los cálculos renales son agregados sólidos de minerales que se forman en el riñón (nefrolitiasis). Los cálculos también se pueden formar 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 intervenciones adicionales; sin embargo, el bloqueo prolongado (más de 30 días) puede conducir a insuficiencia renal, y en tales casos se puede practicar una intervención mediante la colocación de una endoprótesis y con láser o ultrasonidos.

booksmedicos.org



Cálculos renales

Aplicación clínica 18.2 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 V2 de la hormona antidiurética (ADH) para aumentar la excreción urinaria de agua libre.

booksmedicos.org

- Si la hiponatremia se instaura a lo largo del tiempo (p. ej., en personas con 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 mantengan su volumen normal. Por esta causa, el tratamiento de la hiponatremia debe consistir en la 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 electrólitos a través de la sudoración durante el ejercicio prolongado (como en las maratones y triatlones). Aunque la mayoría de las personas no experimenta una disminución importante de la concentración de Na^+ en el LEC, los casos graves de HRE se pueden deber a una combinación de lo siguiente:

- Un desequilibrio inicial de líquido y electrólitos 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 y se intensifica, cuando el atleta deshidratado bebe demasiado líquido hipotónico, el aumento de ADH originará 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 antes que las concentraciones de sodio; continuará la secreción de ADH y el Na^+ plasmático puede disminuir hasta valores graves (inferiores a 125 mEq/l).

booksmedicos.org

Los síntomas precoces incluyen meteorismo, náuseas, vómitos y cefalea, y pueden progresar hasta desorientación, convulsiones y muerte si no se tratan de forma inmediata. La hiponatremia se puede prevenir mediante restricción de la ingesta de agua (beber solo 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 un peso corporal bajo, el sexo femenino y la 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.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 19

Mecanismos de concentración y dilución de la orina

Asa de Henle y células de los conductos colectores

La osmolaridad extracelular y la homeostasis del volumen exigen que los riñones sean capaces de concentrar y diluir la orina. El asa de Henle, las células de los conductos colectores (CC) y los capilares de los vasos rectos son parte integral para lograr dichas funciones.

Las diferencias 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 se establezca un gradiente en la osmolaridad del líquido intersticial desde la corteza hasta la médula. Este gradiente facilita la reabsorción de agua libre de solutos en la rama descendente fina del asa de Henle y en los CC, y su mantenimiento está facilitado por la lentitud del flujo sanguíneo en los capilares de los vasos rectos que rodean a los túbulos medulares y los CC.

Las ramas descendentes y ascendentes de las asas de Henle tienen características de permeabilidad específicas:

- *Las ramas descendentes finas 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 Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC-2) y los cotransportadores de Na^+-Cl^-

booksmedicos.org

reabsorben electrólitos, con lo que diluyen el líquido antes de que entre en el túbulo distal.

Con esos mecanismos en funcionamiento, el líquido tubular que entra en el túbulo distal tiene una osmolaridad ~100 mosm/l. En respuesta a una osmolaridad elevada del líquido extracelular (LEC) o a una disminución del volumen de LEC, la **hormona antidiurética (ADH)** se secreta desde la hipófisis posterior hacia la sangre y estimula la inserción de los canales de agua de **acuaporina-2 (AQP-2)** en las membranas apicales de las células de los CC. Esta acción permite la reabsorción de agua sin solutos y la concentración de la orina. Sin embargo, esa concentración del líquido tubular y de la orina solo se puede conseguir si existe un gradiente osmótico para arrastrar el agua 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 CC es posible gracias al gradiente de concentración osmolar dentro del líquido intersticial medular y a la presencia de canales específicos para el agua (AQP; v. cap. 2) en las membranas apicales de ambos segmentos de las nefronas. El agua solo puede moverse cuando existe un gradiente osmótico (fig. 19.1). Con ese gradiente intersticial la osmolaridad es ~300 mosm/l en el límite corticomedular y aumenta hasta ~1.200 mosm/l en la parte más profunda del intersticio de la médula (v. apartado «Multiplicador de contracorriente medular»). Gracias a este gradiente, si existen canales de agua en las membranas apicales, esta difunde con facilidad desde los túbulos hacia el intersticio (que tiene una concentración osmolar más alta) y después a la red de vasos rectos.

booksmedicos.org

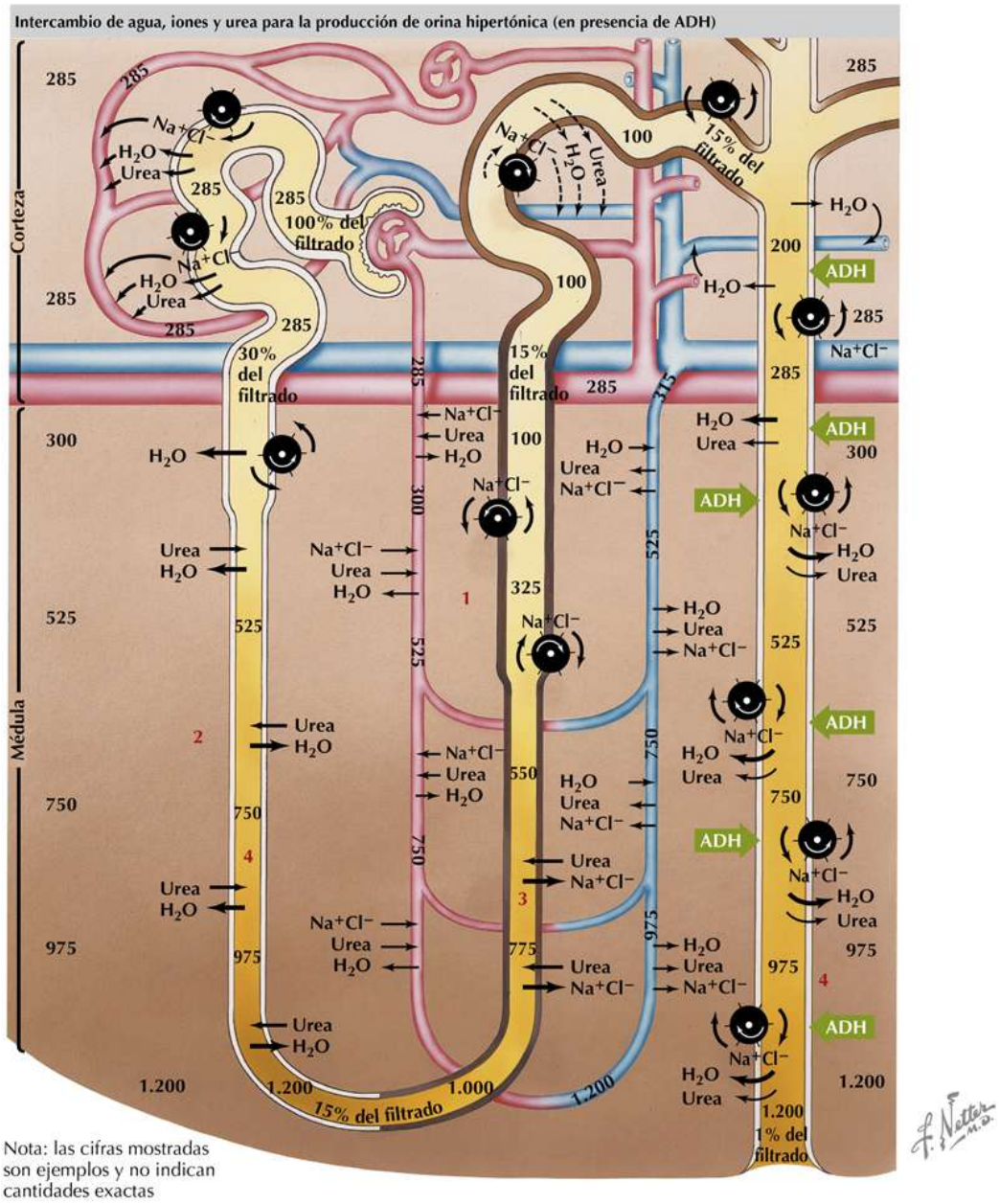


FIGURA 19.1 Gradientes de concentración medular en el túbulo e intersticio

El gradiente de concentración se establece por los siguiente pasos: *(1)* los solutos, pero no el agua, son transportados fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle por medio de los transportadores NKCC-2 (rama dilutora); *(2)* el agua libre es reabsorbida desde la rama descendente fina del asa de Henle, lo 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 rama ascendente, el líquido tubular más concentrado permite mayor transporte de solutos hacia el

booksmedicos.org

intersticio, y *(4)* el reciclado de la urea contribuye al gradiente, puesto que la urea permanece en el líquido tubular en la rama descendente fina del asa de Henle y contribuye a la osmolaridad del líquido tubular mientras que el agua se reabsorbe y, en presencia de hormona antidiurética (ADH), aumenta la reabsorción de agua y de urea en los CC medulares; la urea es reciclada hacia la médula interna, contribuyendo al gradiente de concentración intersticial.



Las acuaporinas (AQP) presentes en los túbulos renales permiten la reabsorción del agua. Los canales **AQP-1** siempre están en las membranas apicales del túbulo contorneado proximal, en la zona proximal del túbulo recto, y en la rama descendente fina del asa de Henle. En la rama descendente fina del asa de Henle impermeable a los solutos, estos canales sirven para concentrar el líquido tubular que fluye a lo largo de dicho segmento. En los CC, la inserción de canales **AQP-2** en las membranas apicales está estimulada por la ADH y facilita la absorción de agua libre de solutos y la concentración de la orina. La AQP-1 se almacena en las vesículas intracelulares antes de su inserción.

Multiplicador de contracorriente medular

El mecanismo de «multiplicador de contracorriente» permite el establecimiento de un gradiente osmolar intersticial desde la corteza hasta la médula interna que depende de los esfuerzos coordinados de las ramas ascendentes y descendentes de las asas de Henle y su permeabilidad selectiva para los solutos y el agua (vídeo 19.1). En la figura 19.2 se muestra el ciclo repetido mediante el cual los solutos son transportados fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle (lo que eleva la concentración osmolar del líquido intersticial) y a continuación el agua es reabsorbida desde la rama descendente fina (lo que concentra aún más el líquido tubular que accede al asa ascendente gruesa). El ciclo se repite hasta que se establece el

booksmedicos.org

gradiente intersticial completo (desde 300 mosm/l en la corteza hasta 1.200 mosm/l en la parte profunda de la médula).

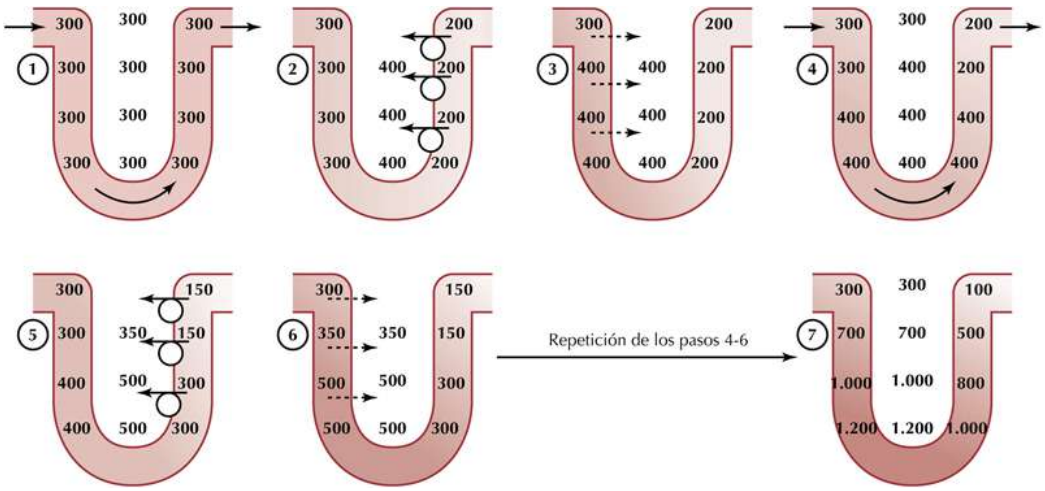


FIGURA 19.2 Sistema multiplicador contracorriente del asa de Henle
Se genera un intersticio medular renal hiperosmóstico mediante el transporte de iones y gracias a la permeabilidad selectiva al agua y los electrólitos en segmentos específicos del asa de Henle. En el texto se explican los pasos (1-7) implicados en el sistema multiplicador contracorriente y los valores están en miliosmoles por litro. El intersticio hiperosmótico permite concentrar la orina en los conductos colectores. (Modificada de Hall JE: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology,* 12.ª ed., Filadelfia, 2011, Elsevier.)

La creación del gradiente comienza con el transporte de solutos en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y ocurre del modo siguiente:

- Los *transportadores NKCC-2 en la rama ascendente gruesa del asa de Henle* transportan solutos en el intersticio, con lo que aumentan la osmolaridad del líquido intersticial y disminuyen la osmolaridad del líquido tubular. Este proceso puede generar un gradiente de 200 mosm/l entre el líquido tubular y el intersticio (fig. 19.2, paso 2). Obsérvese que la rama ascendente gruesa es impermeable al agua.
- El *aumento de la osmolaridad intersticial favorece la reabsorción de agua libre desde la rama descendente del asa de Henle,* hasta que se alcanza

booksmedicos.org

un equilibrio osmolar entre el líquido tubular de la rama descendente y esa zona del intersticio (fig. 19.2, paso 3). Obsérvese que la rama descendente es impermeable a los solutos. La reabsorción del agua aumenta continuamente la osmolaridad del líquido tubular a medida que se desplaza por la rama descendente. La osmolaridad del líquido intersticial y el gradiente de 200 mosm/l entre él y el líquido en el túbulo ascendente se mantienen gracias al transporte continuo de solutos hacia el exterior de la rama ascendente.

- *Conforme el líquido tubular fluye desde la rama descendente, el líquido tubular más concentrado fluye ahora hacia la rama ascendente como resultado de dichos procesos* (fig. 19.2 paso 4). Gracias a la mayor concentración de solutos que entra en la rama ascendente, más solutos pueden transportarse hacia el intersticio, lo que aumenta aún más la osmolaridad del líquido intersticial (fig. 19.2, paso 5). Este aumento en la osmolaridad del líquido intersticial facilita la reabsorción de más agua libre desde la rama descendente (fig. 19.2, paso 6), con lo que se concentra aún más el líquido tubular que entra en la rama ascendente gruesa. Ese ciclo (movimiento de líquido tubular concentrado en la rama ascendente gruesa, transporte de solutos al intersticio y movimiento del agua hacia fuera de la rama descendente del asa de Henle) se repite hasta establecer el gradiente intersticial completo. 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.
- 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 (fig. 19.1, número 3 en rojo).

booksmedicos.org

- La ADH aumenta la reabsorción de agua *y* urea en los CC medulares, pero no en los corticales; la urea se recicla en la médula interna, con lo que contribuye al gradiente de concentración intersticial (fig. 19.1, número 4 en rojo).



La capacidad para concentrar la orina difiere entre las especies. Los animales que viven en regiones desérticas (como los ratones del desierto y 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 (~20% de «osmolitos» 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 (~1%) o una disminución significativa (mayor del 10%) del volumen plasmático (debida, por ejemplo, a hemorragia) causarán la liberación de ADH por la hipófisis posterior. Esa hormona se une a receptores V2 en las células principales de los CC renales (fig. 19.3). En las células principales de los CC, la ADH aumenta los canales de agua AQP-2 apicales, con lo que se concentran de forma eficaz los solutos en el líquido tubular, que a partir de ese punto se considera orina.

booksmedicos.org

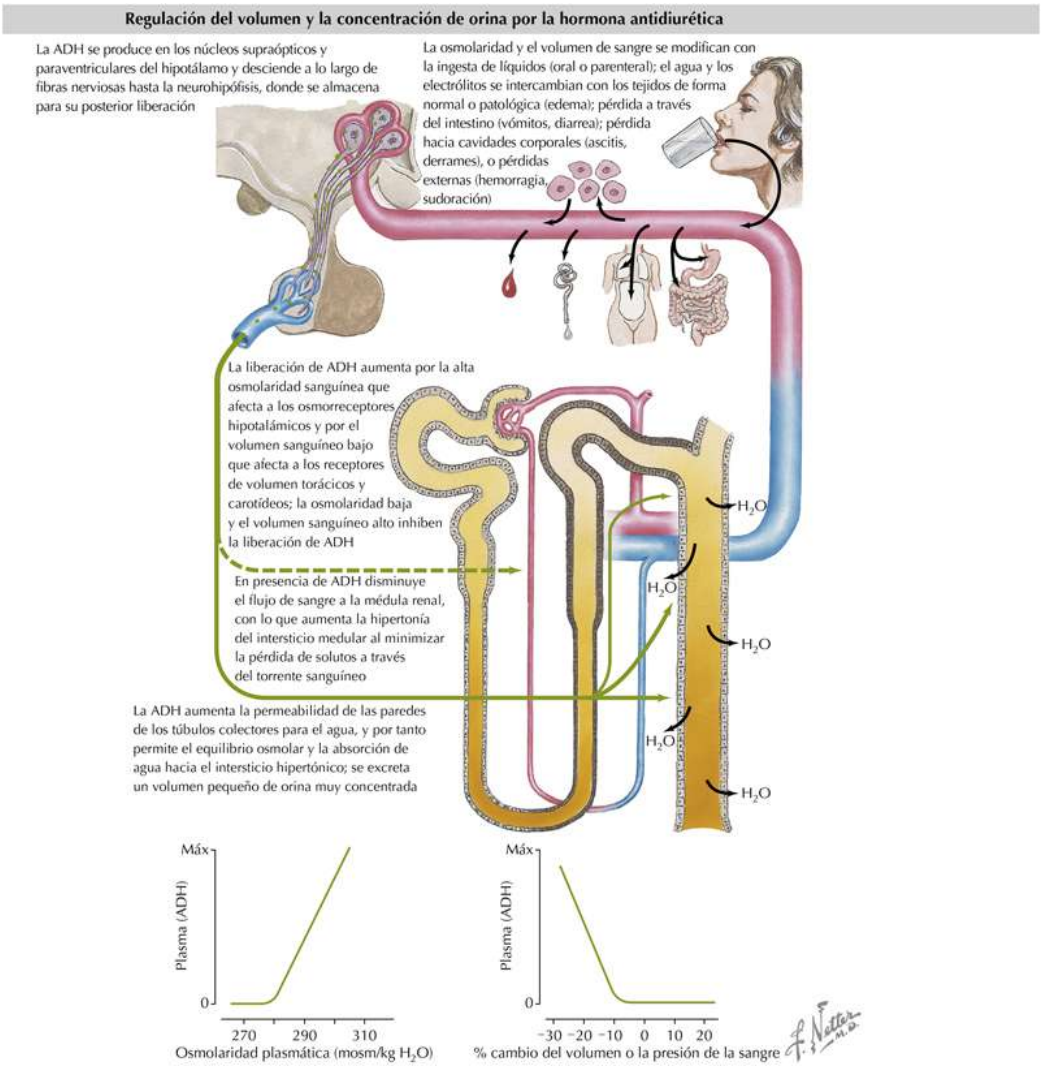


FIGURA 19.3 Respuesta renal a la secreción de hormona antidiurética
En respuesta a la deshidratación, la hipófisis posterior segrega la ADH hacia la circulación. Actúa sobre los riñones para aumentar los canales de agua en los túbulos colectores, lo que permite la absorción de agua sin solutos, y también 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.

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 CC. La ADH plasmática está estrechamente regulada, y los canales de agua se insertan y se

booksmedicos.org

eliminan continuamente de las membranas apicales de las células de los TC, para mantener el equilibrio de LEC a través de la retención y la excreción reguladas de agua en la orina. El reciclado de urea dependiente de la ADH interpreta un papel importante en la capacidad para concentrar en 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 → osmolaridad plasmática más alta → niveles de ADH más altos → aumento de las AQP y reabsorción de agua → 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

El exceso de LEC aumenta el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular (FG) y disminuye la osmolaridad plasmática (inhibiendo la liberación de ADH por la hipófisis). Esta elevación en el flujo sanguíneo renal aumenta el flujo sanguíneo capilar en los vasos rectos, con lo que los solutos son sacados del intersticio. Esta alteración del gradiente se complica aún más por el incremento del FG, que aumenta la tasa de flujo tubular. Esta acción reduce la reabsorción de solutos (sobre todo en la rama ascendente gruesa), limitando la concentración del líquido intersticial (fig. 19.4). La disminución de la ADH da lugar a la pérdida de AQP-2 en los CC, y por tanto a una menor reabsorción de agua y urea en la médula. La disminución de la reabsorción de la urea limita aún más la osmolaridad del intersticio. El resultado es la producción de una mayor cantidad de orina hipotónica (diuresis). Una vez excretado el exceso de líquido hipotónico, el volumen del LEC y la osmolaridad regresarán a sus valores normales y se restablecerá el gradiente de concentración al cabo de varias horas.

booksmedicos.org

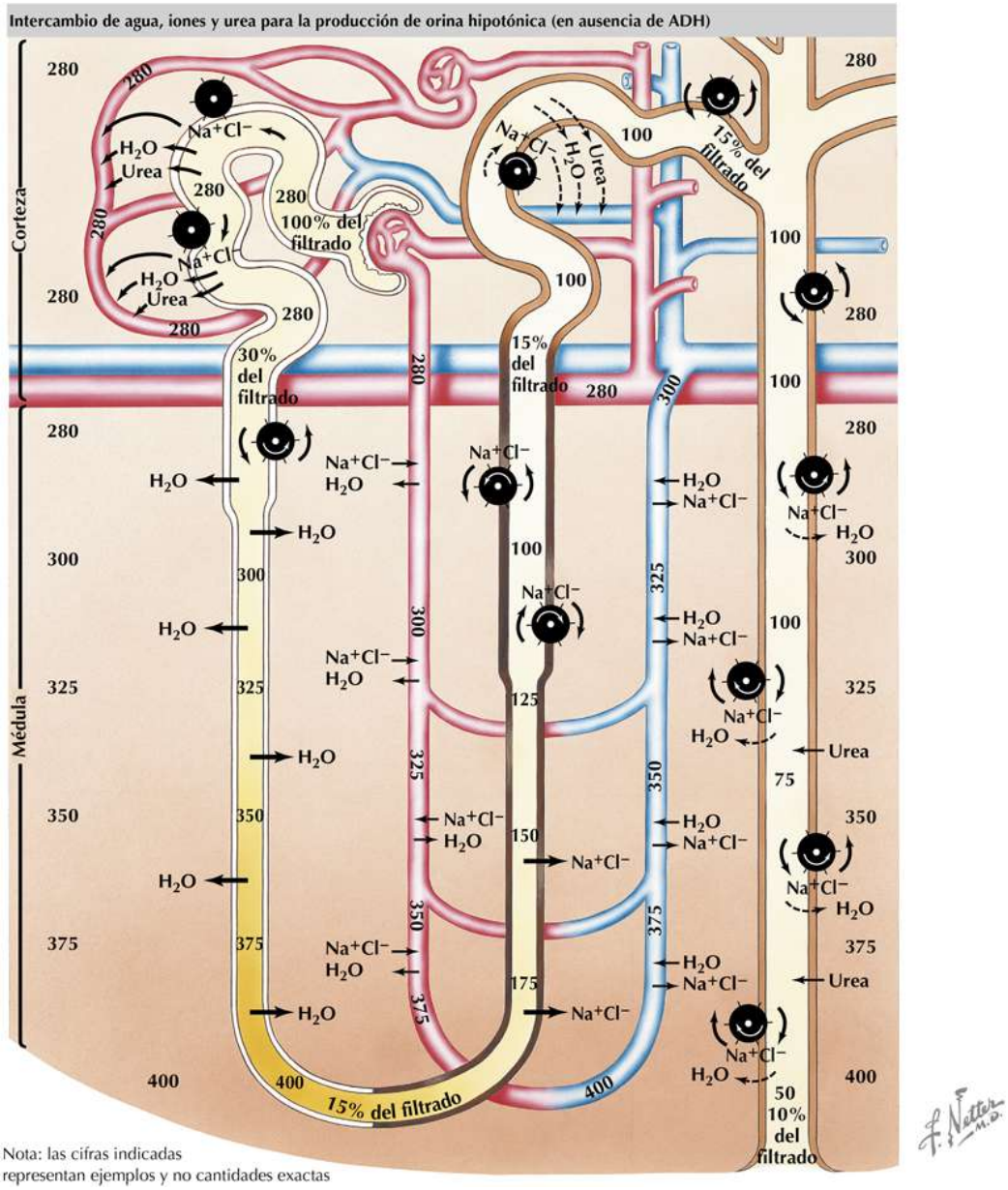


FIGURA 19.4 Dilución de la orina

El exceso de líquido extracelular disminuye la secreción de hormona antidiurética (ADH) y reduce los canales de agua en los conductos colectores. La expansión del volumen aumenta el flujo sanguíneo a través de los vasos rectos, lo que contribuye a la alteración del gradiente de concentración intersticial. La alteración en el gradiente y la falta de canales de agua producen diuresis.

booksmedicos.org

Aclaramiento de agua libre

El aumento de la producción de orina como respuesta a la expansión del volumen plasmático conlleva la excreción tanto de sodio (natriuresis) como de agua (diuresis). La capacidad de excretar orina hipotónica es tan importante para la homeostasis de los líquidos como la capacidad de excretar orina concentrada, y la alteración de ese mecanismo puede poner en peligro la vida del individuo (v. cap. 18, Aplicación clínica 18.2). 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 para la excreción isoosmótica de los solutos presentes en la orina. El aclaramiento de agua libre se determina mediante la diferencia entre el aclaramiento osmolar y la tasa de flujo urinario.

$$C_{H2O} = \dot{V} - (Uosm/Posm) \times \dot{V} \qquad \textbf{Ec. 19.1}$$

Así, con orina diluida (es decir, osmolaridad de la orina/osmolaridad del plasma [Uosm/Posm] inferior a 1), el C_{H2O} 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_{H2O} es negativo, lo que implica retención de agua. Si la osmolaridad urinaria es igual a la plasmática, C_{H2O} es igual a cero.

Aplicación clínica 19.1 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, pueden ser recurrentes y causar mayor daño del riñón con cada recidiva. Las infecciones del tracto urinario se deben normalmente a contaminación por microorganismos intestinales, aunque en el caso de las infecciones recurrentes que alcanzan el riñón se debe considerar la posibilidad de causas subyacentes como cálculos renales u otras alteraciones anatómicas. El aumento del riesgo de

booksmedicos.org

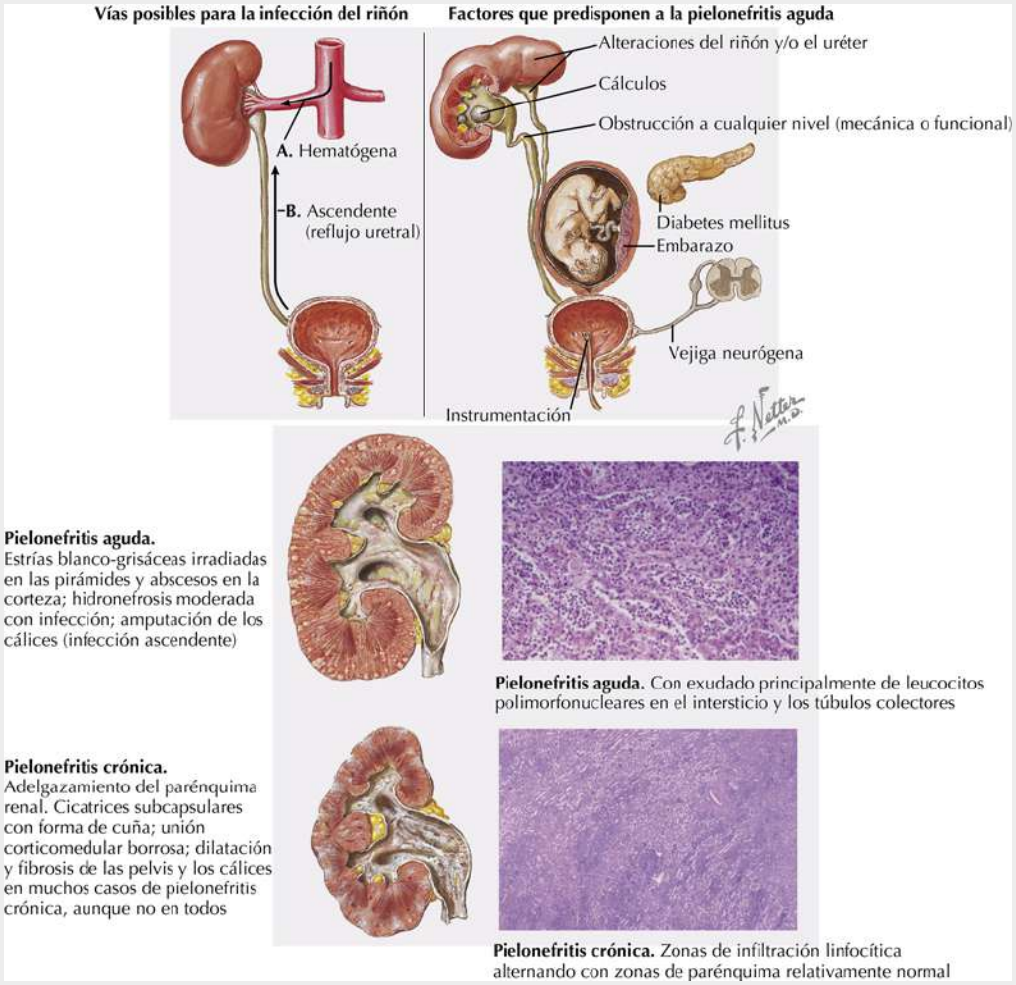
pielonefritis guarda relación con la diabetes, el embarazo, la hipertrofia de la próstata, la inmunidad reducida, la conducta sexual y el uso de espermicidas.

Las complicaciones provocadas por la **pielonefritis crónica** guardan relación con el área infectada. El revestimiento 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 (FG) 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.

booksmedicos.org



Pielonefritis crónica y aguda

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.

booksmedicos.org

El esfínter uretral externo es un músculo esquelético y se relaja voluntariamente para permitir la micción.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 20

Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular

Regulación intrarrenal 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). Diversos factores intrarrenales pueden alterar la reabsorción de sodio (y por tanto de líquido) en respuesta a los cambios en el LEC:

- **Filtración glomerular (FG):** el aumento de la FG elevará la carga filtrada (CF) de sodio, y debido a que el porcentaje de sodio reabsorbido en el túbulo proximal no cambia (65-70%), aumenta 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 FG, disminuirá 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).
- **Tasa de flujo del líquido tubular:** dentro del riñón existen mecanismos para mantener la tasa de flujo del líquido tubular en los límites normales. Esa compensación es necesaria debido a que los flujos bajos conducen a una disminución del aporte de sodio al asa de Henle, un gradiente osmolar bajo en el intersticio y una menor capacidad para reabsorber agua en el conducto colector (CC). Por otra parte, los flujos tubulares altos eliminan el gradiente osmolar en el intersticio medular y condicionan una

booksmedicos.org

mayor excreción de agua y sodio. Por esa razón, los mecanismos de **retroalimentación tubuloglomerulares** tienen importancia para controlar el flujo. Cuando el flujo tubular es rápido, las células de la mácula densa del aparato yuxtaglomerular secretan ATP al líquido intersticial adyacente a la arteriola aferente. El ATP se convierte en adenosina, la cual estimula la constricción de la arteriola aferente, lo que reduce la presión hidrostática en el capilar glomerular y por tanto disminuye la presión de filtración. Así la FG y el flujo tubular se reducen.

- Los **barorreceptores** localizados en las paredes de las arteriolas aferentes responden a los cambios de la presión arterial. Cuando disminuye la presión arterial, la disminución del estiramiento de los barorreceptores estimula las células yuxtaglomerulares y liberan renina en la arteriola aferente (se trata de un mecanismo intrínseco en el que no interviene el centro vasomotor del sistema nervioso central). Los efectos de la renina se comentan en el siguiente apartado.
- **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 en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y una disminución de la reabsorción de agua en la rama descendente fina del asa de Henle. La reducción de la reabsorción de sodio en el asa de Henle aumenta el flujo de sodio y de líquido a los túbulos distales (TD) y los CC. Puesto que el gradiente de concentración en el intersticio disminuye, los CC ven reducida su capacidad de concentración de la orina y se producirán natriuresis y diuresis.

Control neuroendocrino de la reabsorción renal de sodio

Aparte de los controles intrarrenales ya comentados, existen varios mecanismos nerviosos y hormonales implicados en la regulación de la reabsorción renal del sodio:

booksmedicos.org

- La **inervación simpática** aumenta la reabsorción de sodio a través de varios mecanismos. Los nervios simpáticos inervan las arteriolas aferentes y eferentes (vía receptores α-adrenérgicos). Las arteriolas se contraen durante la estimulación simpática, con lo que disminuyen la FG y, por tanto, la excreción de sodio. Este efecto preservará el volumen del LEC. También existe inervación simpática directa del túbulo proximal, la cual aumenta la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa basolateral, facilitando la reabsorción de sodio.
- El **sistema renina-angiotensina-aldosterona** desempeña 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 escaso de líquido tubular, las células yuxtaglomerulares producen la enzima proteolítica **renina** y la secretan a las arteriolas aferentes (fig. 20.1*B*). Como se ilustra en la figura 20.1*A*, la renina escinde el angiotensinógeno (una proteína plasmática secretada por el hígado) en angiotensina I, que es convertida en **angiotensina II** por la enzima convertidora de angiotensina en el pulmón (y en otros tejidos); la angiotensina II estimula la liberación del mineralocorticoide **aldosterona** desde la corteza suprarrenal. La angiotensina II tiene un doble efecto en el riñón: estimula directamente los antiportes apicales de Na^+/H^+ en el túbulo proximal (aumentando la reabsorción de sodio y agua) y ejerce una acción vasoconstrictora sobre las arteriolas aferentes y eferentes, lo que conduce al descenso de la FG y, por tanto, de la retención de sodio y agua.
- La **aldosterona** actúa en las células principales en la última parte de los TD y CC, y estimula la reabsorción de Na^+ y agua (y la secreción de K^+). En las células principales, la aldosterona aumenta la síntesis de proteínas de transporte específicas: las Na^+/K^+ ATPasas se insertan en las membranas basolaterales y los canales de sodio epiteliales (ENaC) se insertan en las membranas apicales, dando lugar a un aumento en la reabsorción de sodio y agua desde el líquido tubular. Además, la aldosterona aumenta la síntesis y la inserción de canales de potasio apicales (BK) en las células principales.

booksmedicos.org

- 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 (como ocurre cuando aumenta el volumen sanguíneo). El PNA se opone a las acciones de la angiotensina II al aumentar la FG (a través de la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente) y disminuir la reabsorción de Na^+ en el TD (mediante la inhibición del cotransporte Na^+-Cl^-) y en los CC (a través de la inhibición del ENaC). Así, el PNA causa natriuresis y diuresis, con lo que reduce el volumen de LEC.
- La **urodilatina** es un péptido natriurético intrarrenal (íntimamente relacionado con el PNA) que se produce en las células de los TD y CC medulares en respuesta a una elevación del volumen sanguíneo o de la presión arterial. Sus efectos son similares a los del PNA, pero no existe fuera del riñón.

booksmedicos.org

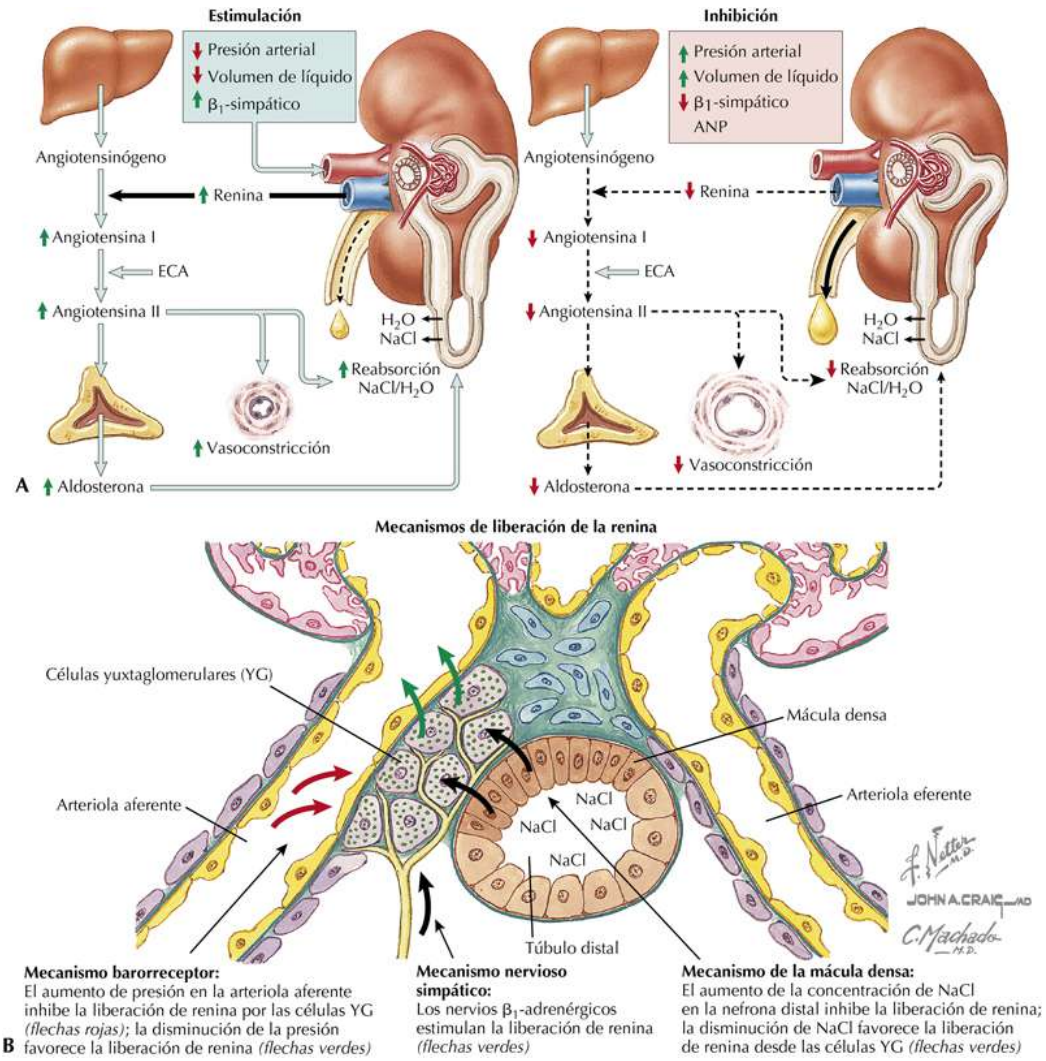


FIGURA 20.1 Mecanismo de la secreción de renina y factores que regulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona

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 secreción de renina y la reabsorción de sodio y agua se ilustra en **A** *(izquierda).* La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona también se ilustra en **A** *(derecha). ECA,* enzima convertidora de angiotensina.

booksmedicos.org

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 hormonales para regular la concentración y dilución de orina por los riñones. La integración de estos sistemas en la respuesta general al aumento o la disminución del volumen de LEC se ilustra en las figuras 20.2 y 20.3). Cuando disminuye el volumen de plasma (v. fig. 20.2), se activan los sistemas de conservación de líquido y sodio. Durante la disminución del volumen, los riñones responden con los mecanismos siguientes:

- Mayor actividad del sistema nervioso simpático, lo que aumenta la resistencia vascular renal y disminuye la FG; aumenta la reabsorción de sodio (y de agua) en el túbulo proximal.
- Activación del **sistema renina-angiotensina-aldosterona,** que aumenta la angiotensina II y la aldosterona, lo que potencia la reabsorción de sodio (y de agua) en los túbulos proximales (a través de la angiotensina II) y en los TD y CC (a través de la aldosterona).
- Aumento de hormona antidiurética (ADH), que inserta canales de agua AQP-2 en las membranas apicales de las células principales de los CC, potenciando la absorción de agua libre de solutos.

booksmedicos.org

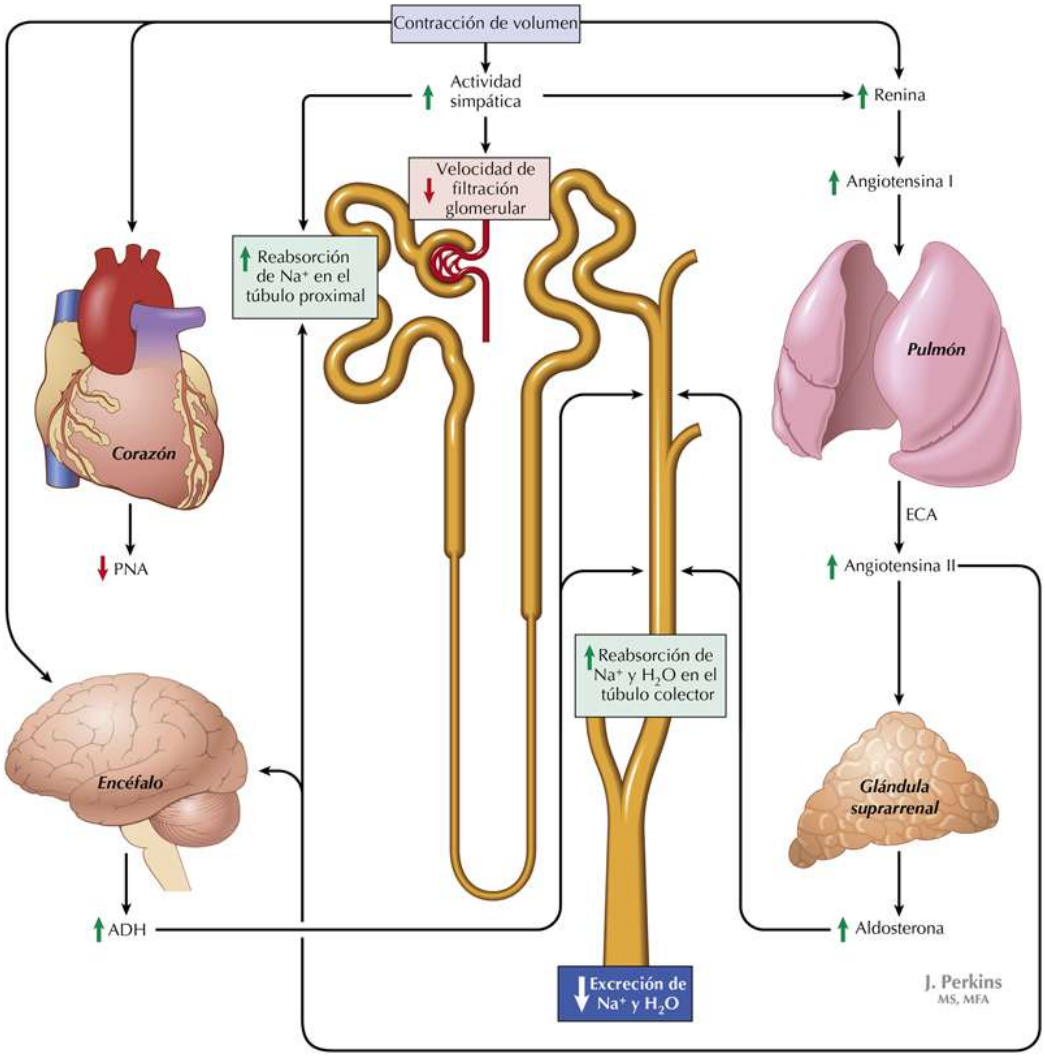


FIGURA 20.2 Respuesta renal a la contracción de volumen

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 (ADH) de la hipófisis posterior para aumentar la reabsorción de agua en los conductos colectores renales, y se estimulan los nervios simpáticos para disminuir la filtración glomerular y aumentar la reabsorción renal de sodio. *ECA,* enzima convertidora de angiotensina; *PNA,* péptido natriurético auricular.

booksmedicos.org

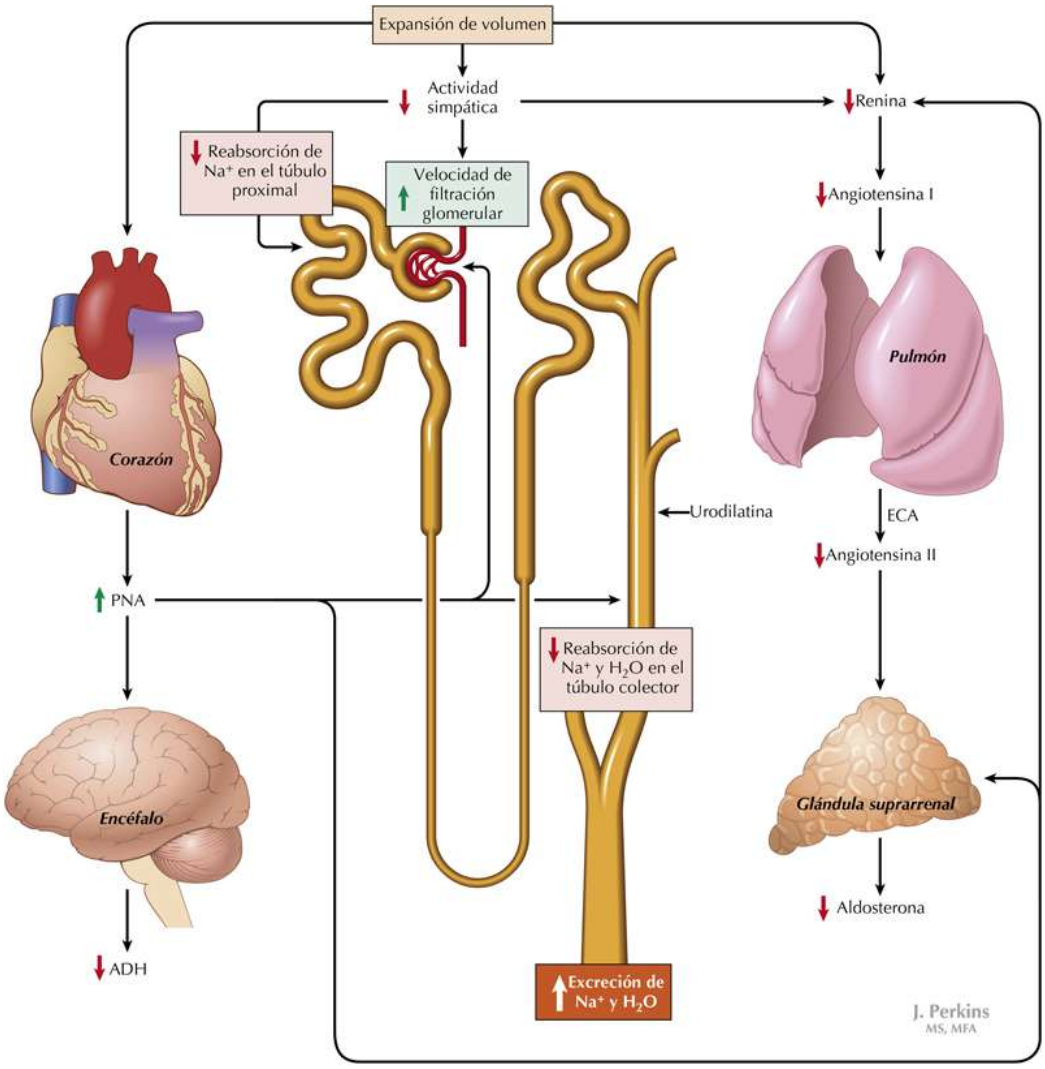


FIGURA 20.3 Respuesta renal al aumento de volumen
En respuesta al aumento de volumen disminuyen los mecanismos de retención de sodio y de líquido (es decir, sistema renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética [ADH]), y el aumento de la distensión de la aurícula derecha cardíaca hace que se libere péptido natriurético auricular (PNA), 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. *ECA,* enzima convertidora de angiotensina.

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 mecanismos se invierten para permitir la eliminación de líquido y la reducción del volumen plasmático y el

booksmedicos.org

LEC (fig. 20.3). Como ya se ha señalado, 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 FG por relajación de las células mesangiales (y también a través de efectos renovasculares).
- Disminución de la reabsorción de sodio (y de agua) en los CC por reducción de los canales de Na^+ (ENaC) sensibles a la aldosterona.

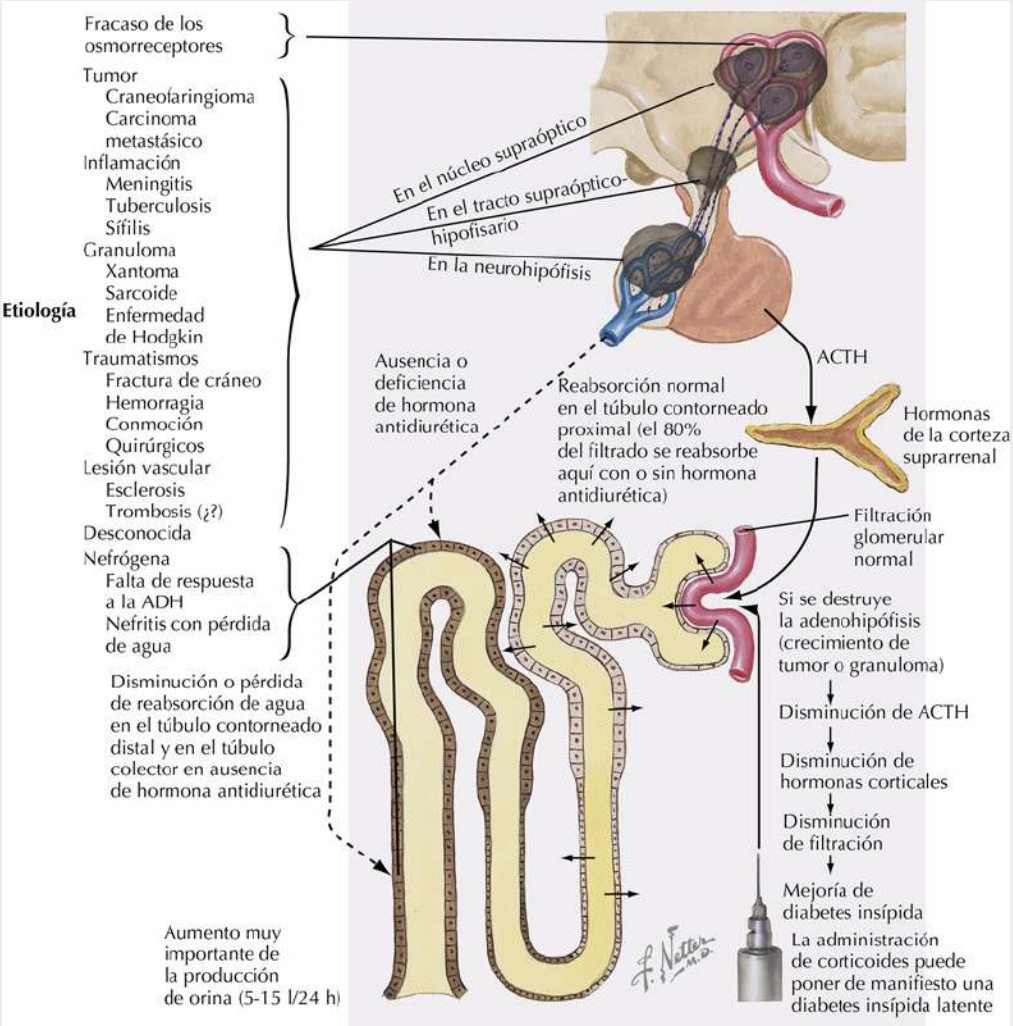
Aplicación clínica 20.1 Diabetes insípida

La hipófisis posterior segrega ADH en respuesta a la hipovolemia, que estimula la reabsorción de agua libre de solutos en los CC, permitiendo que los riñones concentren la orina y retengan agua. 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 **DI central** suele estar causada por traumatismos, enfermedad o cirugía de la hipófisis posterior o el hipotálamo. En casos infrecuentes, la DI puede estar enmascarada por un déficit simultáneo de ACTH; la administración de corticoides puede desenmascarar una DI, como puede comprobarse más abajo. La **DI nefrógena** es infrecuente y conlleva la reducción de los receptores V2 de la ADH o de los canales de agua AQP-2 en los CC 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 litros al día. La mortalidad es infrecuente, aunque los niños y los ancianos tienen un riesgo mayor debido a deshidratación grave, insuficiencia cardiovascular e hipernatremia. Para tratar la DI central se utilizan análogos de la ADH como la desmopresina (DDAVP). Los análogos actúan como la ADH endógena y aumentan los canales de agua en los CC. La DI nefrógena puede responder a la indometacina y a la dihidroclorotiazida, un diurético que tiene el

booksmedicos.org

efecto paradójico de aumentar la reabsorción de agua en personas con DI.



Diabetes insípida central
Este esquema muestra las causas de la diabetes insípida central y sus efectos sobre los riñones. *ACTH,* corticotropina; *ADH,* hormona antidiurética.



Debido a los potentes efectos vasoconstrictores y de retención de sodio de la angiotensina II en el riñón, la inhibición de

booksmedicos.org

la angiotensina II es una intervención terapéutica importante para controlar la hipertensión. Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (p. ej., captopril, enalapril) evitan la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, mientras que los **antagonistas del receptor de la angiotensina** (p. ej., losartán, candesartán) bloquean los receptores AT_1 de la angiotensina II. Ambas intervenciones aumentan la excreción urinaria de sodio y agua, facilitando el control de la presión arterial.



Para mantener la homeostasis se debe reabsorber casi todo el sodio filtrado, ya que la pérdida de incluso un porcentaje pequeño del sodio filtrado puede conducir a un déficit grave de sodio. Aunque el ajuste fino por la aldosterona en las porciones más distales de los TD y los CC aumenta la reabsorción de sodio en sólo alrededor del 2-3%, en personas con insuficiencia de aldosterona (enfermedad de Addison) esas pérdidas pueden conducir a disminución intensa del sodio en el LEC, contracción del volumen de LEC e insuficiencia circulatoria.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 21

Regulación renal del equilibrio acidobásico

Control del pH del líquido extracelular

¿Por qué es importante el equilibrio acidobásico sistémico y qué papel desempeñan los riñones en el mantenimiento de dicho equilibrio? Como se señaló en el capítulo 16, 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), lo que indica la necesidad de un control estricto del pH en el LEC.

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 pérdida. La ganancia neta de H^+ puede deberse a la ingestión de ácidos contenidos en los alimentos (p. ej. bebidas ácidas y proteínas), al metabolismo de las células y de las proteínas, a hipoventilación y a diarrea (la pérdida de HCO_3^- conduce a ganancia de H^+, según veremos más adelante). La pérdida neta de ácido puede deberse a hiperventilación, a vómitos y, como es natural, a la excreción urinaria de ácido. En condiciones normales, la producción diaria de ácido por el metabolismo normal (ácido sulfúrico, ácido fosfórico y cetoácidos) 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 21.1 muestra un esquema general.

booksmedicos.org

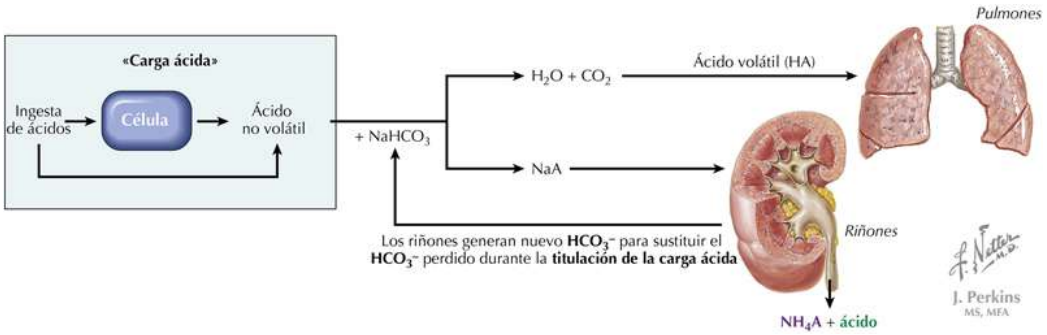


FIGURA 21.1 Esquema general de la eliminación del exceso de ácido
Diariamente se añaden ácidos nuevos procedentes de la dieta y el metabolismo, que deben ser tamponados (sobre todo por el bicarbonato del líquido extracelular) y después excretados con la orina en forma de ácidos titulables o amonio.

En condiciones normales ingerimos y producimos ~40-80 *milimoles* de ácido cada día. Esta 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 un descenso del pH por debajo de los valores fisiológicos (es decir, por debajo de 7,35).
- **Secretado** hacia los túbulos renales, amortiguado y excretado en la orina.

Neutralización (amortiguación) 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:

booksmedicos.org

$$HCO_3^- + H^+ \leftrightarrows H_2CO_3 \overset{AC}{\Longleftrightarrow} CO_2 + H_2O \quad \textbf{(Ec. 21.1)}$$

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 como parte del proceso de reabsorción del bicarbonato y de la excreción de H^+ en los túbulos renales. El CO_2 disuelto en la sangre puede eliminarse a través de los pulmones. El CO_2 producido por el sistema de amortiguación del bicarbonato no contribuye normalmente a la *ganancia neta* de ácido (puesto que el H^+ se consume en este proceso). Sin embargo, el CO_2 contribuye a la ganancia neta de ácido en caso de **hipoventilación.**

Como se mencionó en el capítulo 16, la ecuación de **Henderson-Hasselbalch** describe la relación entre estado acidobásico y pH del modo siguiente:

$$pH = 6,1 + \log[\text{base} / \text{ácido}] \quad \textbf{(Ec. 21.2)}$$

donde la base es el bicarbonato plasmático (normalmente ~24 mmol/l en el LEC) y el ácido es la P_{CO_2} × 0,03 (constante de solubilidad; normalmente 40 mmHg × 0,03 = 1,2 mmol/l en el LEC). Por tanto, en condiciones normales:

$$pH = 6,1 + \log[24 / 1,2] \quad \textbf{(Ec. 21.3)}$$
$$pH = 7,4$$

Los riñones controlan la cantidad de base (bicarbonato libre) presente en el LEC. El control se consigue mediante generación de bicarbonato nuevo o excreción del exceso de bicarbonato (p. ej., en la alcalosis). Aunque los riñones también controlan la cantidad de ácido presente en el LEC, si el LEC se vuelve acidótico o alcalótico, la

booksmedicos.org

respiración también contribuye a regular el estado ácido del LEC. Los fosfatos y las proteínas del LEC también contribuyen a la regulación, pero solo en cuantía muy pequeña, lo que permite calcular el pH del LEC basándose en la concentración de bicarbonato y en la P_{CO_2}.



¿Cuáles son las características de un buen tampón? Los buenos tampones tienen un pK (logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido a la cual hay la misma concentración de ácidos que de bases) 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 (por lo que a 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 hay relativamente poco fosfato (~1 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 (~24 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 en el LEC, cuando es necesario proporcionan una capacidad neutralizadora importante *dentro* de las células, debido a su alta concentración intracelular. Además, las proteínas celulares contribuyen al proceso de neutralización intracelular. 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 intracelular y extracelular 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.

booksmedicos.org

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 (CC), y depende de la secreción de H^+ hacia la luz tubular (v. fig. 18.3). El bicarbonato generado en el interior de las células es transportado al LEC a través de intercambiadores de HCO_3^- / Cl^- basolaterales y este mecanismo recupera con eficacia el 100% del bicarbonato filtrado de vuelta al LEC; en condiciones normales no existe excreción urinaria de bicarbonato.

La excepción a esta regla se da en el caso de alcalosis, cuando el equilibrio acidobásico depende de la eliminación de HCO_3^- desde el LEC. Esa tarea se lleva a cabo en los conductos colectores (CC), donde las **células intercalares β** tienen la capacidad de secretar HCO_3^- hacia el túbulo para su excreción, por medio de intercambiadores HCO_3^- / Cl^-. Este mecanismo transportador solo actúa en la alcalosis, cuando su activación conduce a la pérdida de HCO_3^- y a la acumulación de H^+, disminuyendo de este modo el pH del LEC.

H^+

Los hidrogeniones se secretan al túbulo proximal y la RAGH intercambiándose con Na^+, lo cual facilita la reabsorción de bicarbonato en dichos segmentos (v. cap. 18). Hasta que no se llega a los segmentos distales de la nefrona no se secreta H^+ por el exceso de bicarbonato filtrado, y se produce una secreción significativa en las **células intercalares α** de los túbulos colectores (v. fig. 18.3, *arriba a la derecha*). Esas células tienen bombas H^+ ATPasa apicales y bombas H^+/K^+ ATPasas que secretan activamente H^+ en el líquido tubular. Cuando los H^+ son secretados por estas células, el bicarbonato es

booksmedicos.org

reabsorbido a través de intercambiadores HCO_3^- / Cl^- basolaterales. El ácido secretado hacia los CC debe neutralizarse con amoníaco o fosfato (para minimizar la acidificación de la orina y permitir la secreción mantenida de H^+). En la tabla 21.1 se presentan los factores que regulan la secreción de H^+ en la nefrona.

booksmedicos.org

Tabla 21.1

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 de líquido extracelular	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 líquido extracelular	Túbulo proximal
↓Aldosterona	Conducto colector
Hiperpotasemia	Túbulo proximal

De Hansen J: *Netter's Atlas of Human Physiology,* Filadelfia, 2002, Elsevier.

booksmedicos.org

Mecanismos renales que contribuyen a la excreción neta de ácido

La carga de ácido ingerida/generada es siempre tamponada en el plasma y después disociada desde los tampones en los riñones, a través del metabolismo del bicarbonato. El H^+ libre es secretado a la luz de los túbulos proximales, la rama ascendente del asa de Henle y los CC. Cuando se secreta, se une al **amoníaco** para convertirse en **amonio;** también puede ser incorporado al fosfato (para convertirse en **ácido titulable (AT).** Esta producción de amonio y los AT tamponan a los H^+ en los CC, controlando el pH de la orina.

Producción de ácidos titulables

La forma primaria de AT es el ácido fosfórico ($H_2PO_4^-$). Conviene recordar que el fosfato es un tampón fuerte (pK 6,8), pero no está disponible con facilidad en el LEC debido a su concentración baja (~1 mM). Sin embargo, en el líquido tubular la cantidad de fosfato filtrado (CFPi) es significativa [CFPi = 1 mmol/l × ~140 l/día (FG) = ~140 mmol Pi/día], y parte de esta CFPi se puede emplear para neutralizar y excretar H^+ (el bicarbonato no puede utilizarse en el túbulo debido a que se reabsorbe por completo). La cantidad de fosfato disponible para formar AT depende de: 1) la cantidad de fosfato básico (HPO_4^{2-}) disponible para unirse con H^+, y 2) de la regulación 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 ~140 mmol/día de CFPi suponen alrededor de 112 mmol/día de HPO_4^{2-} que se pueden usar como un tampón; sin embargo, no toda esa cantidad se encuentra disponible debido a la regulación tubular del fosfato.
- **Control renal del fosfato:** en el adulto normal, ~75% de la CFPi es reabsorbido y, por tanto, no está disponible para la generación de

booksmedicos.org

AT. Así, solo se puede usar el 25% del HPO_4^{2-} filtrado o ~28 mmol/día (112 mmol/día × 0,25 = 28 mmol/día).

Los AT pueden formarse en el túbulo proximal, pero cuando la sangre se vuelve ácida, se secretarán más H^+ por parte de las células intercalares *α* y pueden unirse al HPO_4^{2-} generando más AT (**$H_2PO_4^-$**), que después se excreta. Los AT son la fuente principal de excreción de ácido, y aunque su producción puede aumentar (para neutralizar una carga de ácido adicional), su tasa máxima de excreción es fija, puesto que la formación de AT depende de la cantidad de fosfato disponible; incluso con valores de excreción máximos, esa cantidad no es suficiente para eliminar la carga diaria de ácido. De este modo, en condiciones normales, 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, que es extraída 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. Al igual que sucede con la producción de AT, 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 amoníaco (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 iones H^+ para formar dos iones NH_4^+. El metabolismo adicional del *α*-cetoglutarato produce dos iones HCO_3^-. Así, una sola molécula de glutamina genera dos iones HCO_3^-, que son reabsorbidos como HCO_3^- *nuevo*, y dos iones NH_4^+, que se segregan en el líquido tubular (v. fig. 21.2, *arriba a la derecha*).

booksmedicos.org

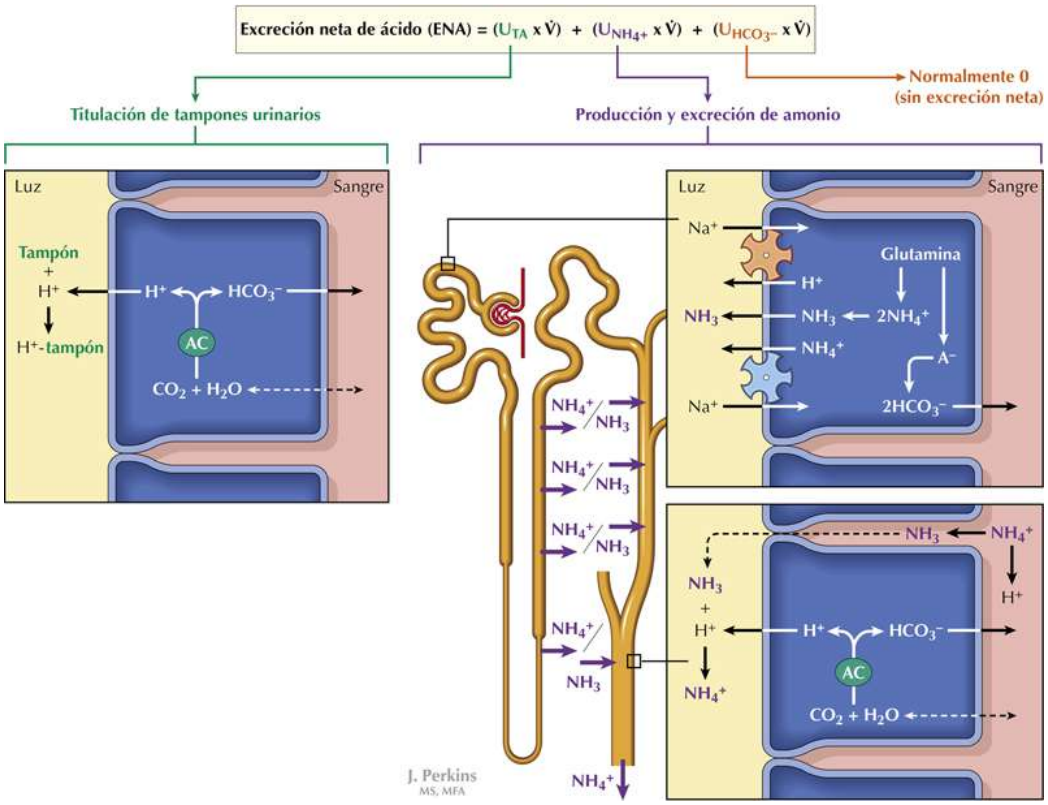


FIGURA 21.2 Control renal de la excreción de ácido
El H^+ es excretado como ácidos titulables (principalmente ácido fosfórico) y amonio (NH_4^+). Por cualquiera de los dos mecanismos, la excreción de un H^+ conduce a la generación de un nuevo HCO_3^- que pasa a la sangre. Los paneles de la derecha muestran la secreción de H^+ por el túbulo proximal *(arriba a la derecha)* y en las células intercalares α de los conductos colectores *(abajo a la derecha).* Los ácidos titulables y el amonio producidos en este segmento son excretados en la orina. *AC,* anhidrasa carbónica.

El NH_4^+ producido en el túbulo proximal no se excreta directamente. Por el contrario, se reabsorbe intercambiándose con K^+ por los transportadores NKCC-2 en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El NH_3 permanece en el líquido intersticial, con lo que aumenta su concentración en el intersticio medular. El H^+ disociado lo secreta el asa de Henle intercambiándose por Na^+. El gradiente intersticial de NH_3 favorece la secreción de NH_3 en la luz de los CC; el NH_3 se une inmediatamente al H^+ libre en esos conductos, con lo

booksmedicos.org

que se vuelve a formar NH_4^+, que es excretado con la orina (v. fig. 21.2, *abajo a la derecha*).

Un concepto clave es que por cada ion H^+ que se *excreta* en forma de AT o amonio, se genera un ion bicarbonato nuevo. Este fenómeno sucede por la secreción de H^+ y la excreción de amonio ($NH4^+$) o porque el AT da lugar a reabsorción de HCO_3^- (fig. 21.2).

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:

$$\text{ENA} = \text{AT} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^- \qquad \textbf{(Ec. 21.4)}$$

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 que se ha añadido H^+ al LEC (recuérdese 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 oscila normalmente entre 4,4 y 8 en función del estado acidobásico, con valores medios de alrededor de 5,5 a 6,5. El pH mínimo de la orina es 4,4, lo que representa una concentración de H^+ mil veces mayor en la orina que en la sangre con pH de 7,4. Esa es la mayor diferencia de concentración contra la cual las bombas de H^+ de las células intercalares α pueden secretar H^+ con

booksmedicos.org

eficacia. Ese nivel máximo de acidez urinaria sólo se alcanza en caso de acidosis metabólica grave.

Acidosis y alcalosis

Cuando el pH del LEC se sitúa fuera del intervalo fisiológico normal, se produce acidosis (es decir, pH <7,35) o alcalosis (es decir, pH >7,45). El trastorno se designa como:

- **Respiratoria** (acidosis o alcalosis) si está causada por CO_2 anormal.
- **Metabólica** (acidosis o alcalosis) si el cambio del pH se debe a la variación del HCO_3^-.

El estado acidobásico es evaluado por los valores plasmáticos de pH, P_{CO_2} y HCO_3^-, que son los componentes básicos de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. En condiciones normales, en sangre arterial esos valores son:

- pH = 7,4.
- P_{CO_2} = 40 mmHg.
- HCO_3^- = 24 mM.

Si el pH está alterado, es posible identificar el trastorno primario determinando el componente (P_{CO_2} o HCO_3^-) anormal en la dirección del cambio del pH. La P_{CO_2} aumentada o el HCO_3^- disminuido producirán acidosis respiratoria o metabólica, respectivamente, mientras que la disminución de la P_{CO_2} o el aumento del HCO_3^- causarán alcalosis respiratoria o metabólica, respectivamente (tabla 21.2 y fig. 21.3).

booksmedicos.org

Tabla 21.2

Ejemplos de equilibrios acidobásicos 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

booksmedicos.org

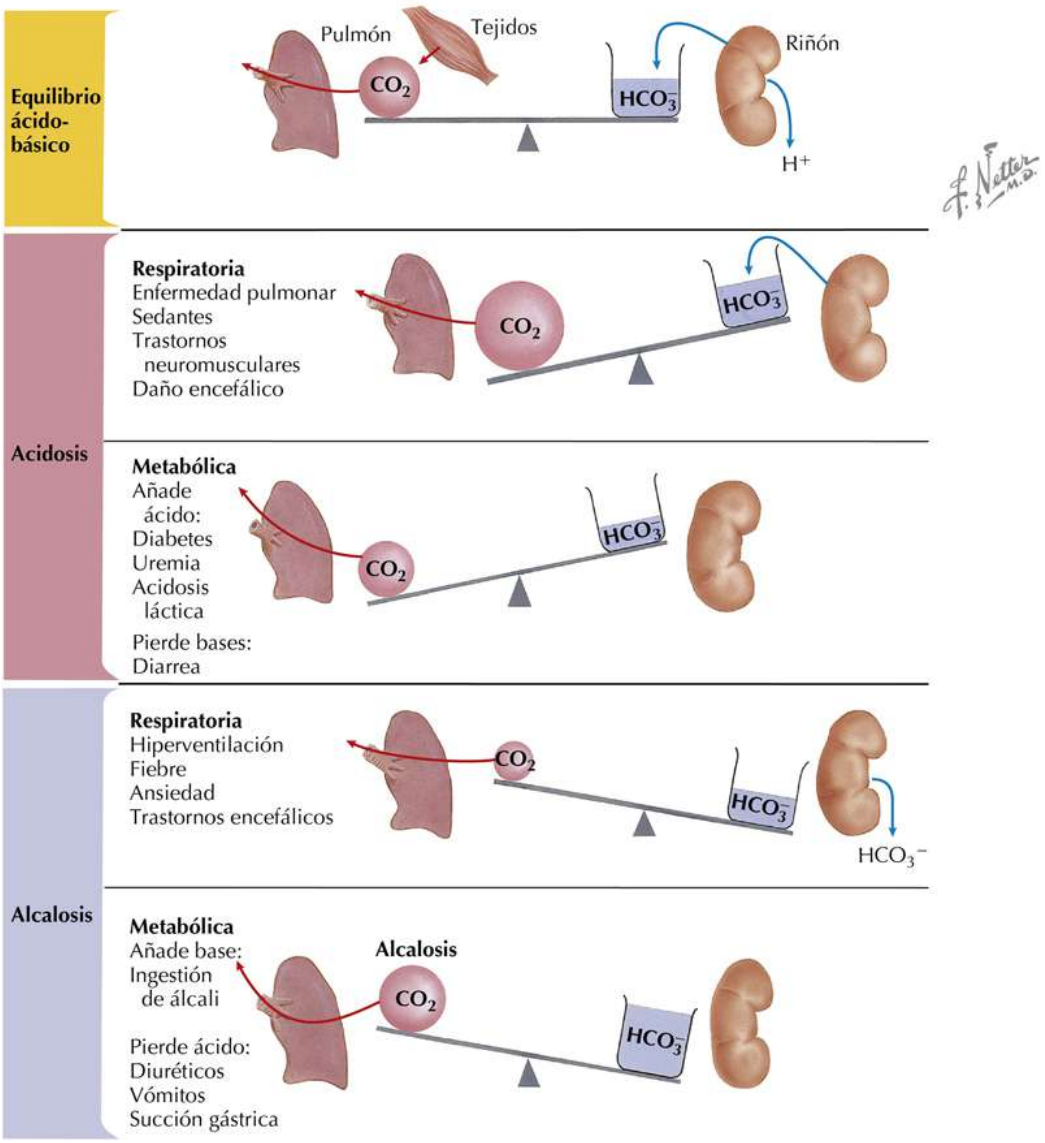


FIGURA 21.3 Papel de los pulmones y los riñones en la regulación del equilibrio acidobásico

En condiciones normales *(imagen superior),* el estado acidobásico 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 (<7,35 o >7,45), existe también compensación respiratoria mediante hiperventilación o hipoventilación.

booksmedicos.org

En general, la compensación de los trastornos metabólicos incluirá una alteración de la frecuencia respiratoria: hiperventilación para eliminar el exceso de CO_2 en la acidosis, o hipoventilación para retener CO_2 en la alcalosis (comentado en el cap. 16). La compensación para los trastornos respiratorios incluirá la alteración de la regulación renal del bicarbonato y ácido. La **compensación metabólica** se produce a lo largo de 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 21.2 corresponden a trastornos *descompensados*. Los párrafos siguientes se centran principalmente en los trastornos metabólicos.

Acidosis

La acidosis puede deberse a la ganancia de ácido o a la pérdida de bicarbonato. La ganancia neta de ácido puede tener su origen en una disminución de la respiración (aumento de CO_2) o en la acumulación de ácidos procedentes de las siguientes fuentes metabólicas **(acidosis metabólica):**

- Cetoácidos procedentes de la β-oxidación de ácidos grasos (un fenómeno que tiene lugar durante el ayuno y en la diabetes mal controlada).
- Ácido fosfórico, generado durante la insuficiencia renal, como resultado de la imposibilidad de excretar ácidos por una FG baja.
- Ácido láctico liberado por los tejidos dañados durante la hipoxia o la insuficiencia cardíaca.
- Ingestión de sustancias como anticongelantes (etilenglicol) y Sterno® (un combustible 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 HCO_3^- se secreta a la luz intestinal y se intercambia por Cl^- y se pierde con otros constituyentes del quimo.
- Aumento de la excreción urinaria debido a reabsorción insuficiente de HCO_3^- en el túbulo proximal.
- Acidosis tubular renal proximal (tipo 2), en la que el fracaso del intercambiador de Na^+/H^+ en el túbulo proximal disminuirá la

booksmedicos.org

secreción de H^+, disminuyendo de este modo la reabsorción tubular proximal de HCO_3^- (dando lugar a pérdida de bicarbonato por la orina) y a acidosis. Las células intercalares β de los túbulos colectores siguen siendo funcionales y puede excretarse parte de la carga de ácido.

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, disminuye la concentración plasmática de bicarbonato libre, ya que se forma H_2CO_3 para neutralizar el ácido libre. Cuando el pH disminuye a menos de 7,35, aumenta la respiración para eliminar CO_2 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 AT y amonio, que son excretados (v. fig. 21.2).

Aunque puede existir un aumento inmediato de los AT debido a la presencia de un exceso de HPO_4^{2-}, la capacidad de excretar AT está limitada por la cantidad de fosfato reabsorbida. El principal tampón urinario de H^+ es el amoníaco (para formar NH_4^+). 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 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 restaura la cifra de glucosa en sangre.

El hiato aniónico

El hiato aniónico *(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 HCO_3^- en las células intercalares β de los CC y en el tracto gastrointestinal. Así, si se pierde HCO_3^-, se gana Cl^-, y este hecho se

booksmedicos.org

refleja en las concentraciones plasmáticas de esos aniones. El hiato aniónico es la diferencia de concentración entre el catión plasmático principal, Na^+, y los aniones plasmáticos principales, Cl^- y HCO_3^-. Cuando las concentraciones de Cl^- y HCO_3^- son sustraídas de la concentración de Na^+, el hiato aniónico normalmente es de ~8-12 mEq/l. El hiato aniónico representa la suma de las concentraciones de aproximadamente 10 aniones presentes en el plasma e incluye proteínas, lactato, citrato, fosfatos, sulfatos, y así:

$$\text{Hiato aniónico} = Na + -(Cl^- + HCO_3^-) \quad \textbf{(Ec. 21.5)}$$

Como se ilustra en la figura 21.4 *(panel central),* cuando la acidosis se debe a carga de ácido, el hiato aniónico aumenta como resultado del descenso del bicarbonato plasmático (usado para neutralizar el ácido). Sin embargo, cuando se pierde HCO_3^-, este es sustituido por Cl^-, y el hiato aniónico permanece normal (v. fig. 21.4, *panel derecho*). Así, el hiato aniónico 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.

booksmedicos.org

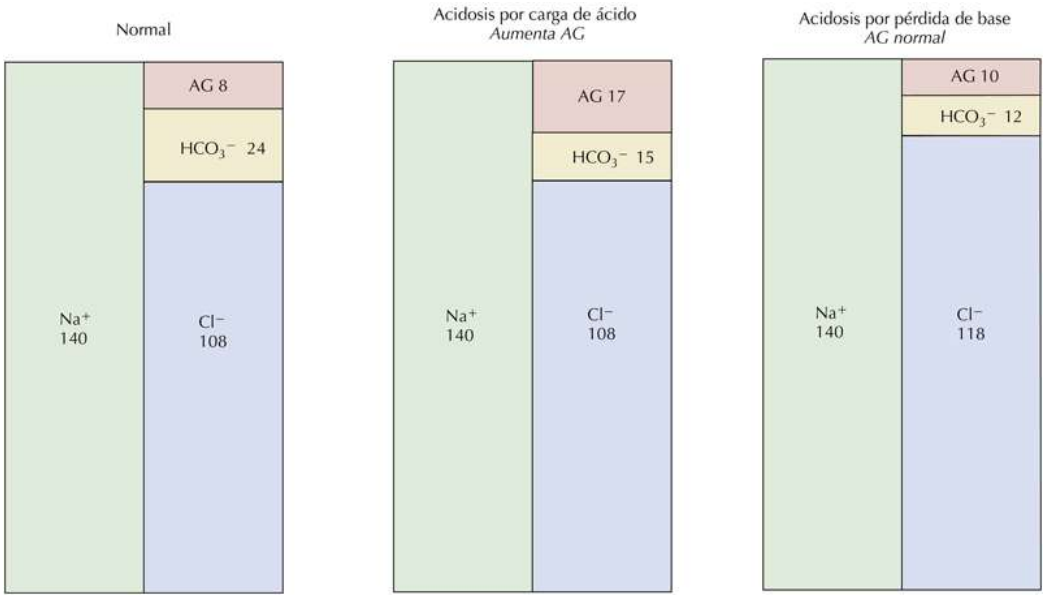


FIGURA 21.4 Hiato aniónico plasmático
En casos de acidosis metabólica, la medición del hiato aniónico (AG, *anion gap*) revelará si la alteración del pH se debe a carga de ácido o a la pérdida de base. (Los valores [en mEq/l] son aproximados.)

Alcalosis

La alcalosis se debe a la pérdida de ácido fijo o a la ganancia de HCO_3^-. La hiperventilación crónica (p. ej., a grandes altitudes) 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 aldosterona y reducción de cloruro, todo asociado a la alcalosis.

Durante la alcalosis se activa el intercambio HCO_3^- / Cl^- por los transportadores en las células intercalares β de los CC renales, lo que permite la secreción y excreción de bicarbonato hasta que se restaura un pH normal.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 21.1 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 (ácido acetoacético y ácido β-hidroxibutírico) 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 disminuirá 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 las células tubulares proximales, 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 arrastra agua al espacio vascular. Eso expande el LEC a la vez que disminuye el volumen de líquido intracelular. Puede aumentar la presión arterial, mientras que se diluye la concentración de otros constituyentes plasmáticos, entre ellos electrólitos 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

booksmedicos.org

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.



¿Por qué no funcionan siempre los intercambiadores renales HCO_3^- / Cl^- en casos de alcalosis? Es importante recordar que en condiciones normales no están activos los intercambiadores HCO_3^- / Cl^- de las células intercalares β, puesto que el HCO_3^- es retenido y no excretado. Sin embargo, esos intercambiadores son necesarios durante la alcalosis y dependen de la concentración luminal de Cl^- para transportar con eficacia el HCO_3^- al líquido tubular. La importancia del Cl^- luminal distal se ilustra en la alcalosis por contracción de volumen, por ejemplo en caso de vómitos crónicos e hipovolemia.

En respuesta a la alcalosis causada por pérdida de H^+ durante los vómitos, se expresan los intercambiadores renales HCO_3^- / 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, sistema renina-angiotensina, aldosterona y hormona antidiurética) estimulados en respuesta a la hipovolemia. 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 hormona antidiurética, y aumentará el aporte de Na^+ y Cl^- a los túbulos colectores. De ese modo podrá funcionar el intercambiador

booksmedicos.org

HCO_3^- / Cl^-, se excretará el exceso de HCO_3^- y se corregirá la alcalosis.

Preguntas de revisión

Capítulo 17: 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 secretada completamente.

C. Experimenta reabsorción neta.

D. Experimenta secreción neta.

E. No es secretada ni 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.

booksmedicos.org

C. Regulación de la homeostasis de líquido y electrólitos.

D. Activación de la vitamina D.

E. Amoniogénesis.

4. Un hombre joven tiene un flujo sanguíneo renal (FSR) de 1 l/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%.

5. Seleccione la afirmación **VERDADERA** con respecto a la arquitectura renal:

A. Los vasos rectos son capilares que rodean a las nefronas corticales.

B. Existe el mismo número de nefronas corticales y medulares (yuxtaglomerulares) en los riñones.

C. Los conductos colectores contienen células principales y células intercalares.

D. Todos los glomérulos se localizan en la médula renal.

E. El aparato yuxtaglomerular une el túbulo distal de una nefrona con el glomérulo de la nefrona adyacente.

Capítulo 18: Procesos del transporte renal

6. La reabsorción de glucosa tiene lugar en:

A. El túbulo proximal.

B. La rama descendente fina del asa de Henle.

booksmedicos.org

C. La rama ascendente gruesa del asa de Henle.

D. El túbulo distal.

E. El conducto colector.

7. 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.

8. 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. Na^+/K^+ ATPasa.

D. Cotransportador NKCC-2 (Na^+-K^+-2 Cl^-)

E. Canales epiteliales de Na (ENaC).

9. Elegir la afirmación **VERDADERA** acerca de la regulación renal del sodio:

A. La rama ascendente gruesa del asa de Henle es impermeable al sodio.

B. Aproximadamente el 99,9% del sodio filtrado es reabsorbido.

C. La totalidad del túbulo proximal (S1-S3) reabsorbe aproximadamente el 40% del sodio filtrado.

D. La aldosterona actúa en el túbulo proximal para aumentar la reabsorción de sodio.

booksmedicos.org

E. La hormona antidiurética (ADH) actúa en los conductos colectores para aumentar la reabsorción de sodio.

10. Elegir la afirmación **VERDADERA** acerca de la regulación renal del bicarbonato:

A. Toda la carga de bicarbonato filtrada (100%) se reabsorbe en el túbulo proximal a través de intercambiadores HCO_3^- / Cl^- apicales.

B. El bicarbonato intrarrenal neutraliza el H^+ en el líquido tubular hasta que pueda excretarse el ácido.

C. La anhidrasa carbónica en el líquido tubular y las células tubulares renales es crucial para la reabsorción de bicarbonato.

D. En condiciones normales, parte del bicarbonato se detectará en la orina.

E. El bicarbonato puede secretarse al líquido tubular solamente en las células principales de los conductos colectores.

Capítulo 19: Mecanismos de concentración y dilución de la orina

11. Los canales de agua (acuaporinas) sensibles a la hormona antidiurética (ADH) 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 conducto colector.

12. 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.

booksmedicos.org

B. Cotransportador NKCC-2 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 contracorriente.

E. Reciclado de la urea.

13. Un paciente con pielonefritis crónica tiene los siguientes valores de laboratorio:

Flujo de orina = 3 ml/min

P_{osm} = 300 mosm/l

U_{osm} = 200 mosm/l

El aclaramiento de agua libre de esa persona es:

A. –3 ml/min.

B. –1 ml/min.

C. 0 ml/min.

D. + 1 ml/min.

E. + 3 ml/min.

14. Todos los factores siguientes pueden alterar el gradiente osmótico intersticial, **EXCEPTO:**

A. Aumento de la filtración glomerular.

B. Aumento del flujo sanguíneo renal.

C. Aumento del flujo sanguíneo en los vasos rectos.

D. Deshidratación.

E. Diuréticos del asa.

booksmedicos.org

Capítulo 20: Regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular

15. Seleccione la afirmación **VERDADERA** respecto 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.

16. Un paciente con deshidratación grave es ingresado en urgencias. ¿Cuál de los factores siguientes **NO** debe estar elevado en ese sujeto?

A. Péptido natriurético auricular en plasma.

B. Renina plasmática.

C. ADH en plasma.

D. Actividad del sistema nervioso simpático.

E. Aldosterona plasmática.

17. La diabetes insípida:

A. Cursa usualmente con reducción de los receptores V2 para la ADH.

B. Cursa con aumento de los canales de agua (acuaporinas) en los túbulos colectores.

booksmedicos.org

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.

18. Una disminución de la concentración de sodio en el túbulo distal:

A. Inhibe la secreción de renina desde las células de la mácula densa.

B. Aumenta la secreción de renina desde las células de la mácula densa.

C. Favorece la liberación de ATP desde las células yuxtaglomerulares.

D. Favorece la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares.

E. Disminuye la constricción de la arteriola eferente.

Capítulo 21: Regulación renal del equilibrio acidobásico

19. 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 ADH es baja en plasma.

20. La excreción neta de ácido depende de todos los factores siguientes **EXCEPTO:**

A. Excreción de amonio.

B. Excreción de bicarbonato.

booksmedicos.org

C. Excreción de sodio.

D. Excreción de ácidos titulables.

E. Secreción distal de H^+.

21. Determine el trastorno acidobásico según los valores sanguíneos siguientes:

booksmedicos.org

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.

22. 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.

23. Los principales ácidos titulables excretados con la orina son:

A. $H_2PO_4^-$.

B. Ácido láctico.

C. K_2PO_4.

D. $H_2CO_3^-$.

E. Cetoácidos.

24. La amoniogénesis renal:

A. Se produce en las células tubulares distales.

B. Utiliza glutamina como sustrato.

C. Es estimulada por la ADH.

booksmedicos.org

D. Está elevada durante la alcalosis.

E. Está siempre en actividad máxima.

booksmedicos.org

SECCIÓN 6
Fisiología gastrointestinal

Introducción
Capítulo 22: Generalidades del aparato gastrointestinal
Capítulo 23: Motilidad a través del aparato gastrointestinal
Capítulo 24: Secreciones gastrointestinales
Capítulo 25: Función hepatobiliar
Capítulo 26: Digestión y absorción

booksmedicos.org

Introducción

¿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 las quejas personales y de consulta médica. La homeostasis de todo el organismo depende de la entrada de nutrientes (intercambio de gases, nutrientes y agua), de modo que el tracto GI es un elemento básico en el aporte nutricional.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 22

Generalidades del aparato gastrointestinal

Estructura y función general del aparato gastrointestinal

El aparato gastrointestinal (GI) puede considerarse como un tubo largo con una entrada (boca) y una salida (ano), con áreas especializadas y con información directa procedente de los órganos asociados (hígado, páncreas y vesícula biliar) (fig. 22.1). A lo largo del aparato GI hay esfínteres que separan las secciones principales de este tubo, que permiten la regulación del flujo de alimentos al estómago y la salida del quimo (comida y jugos digestivos) del estómago al intestino.

booksmedicos.org

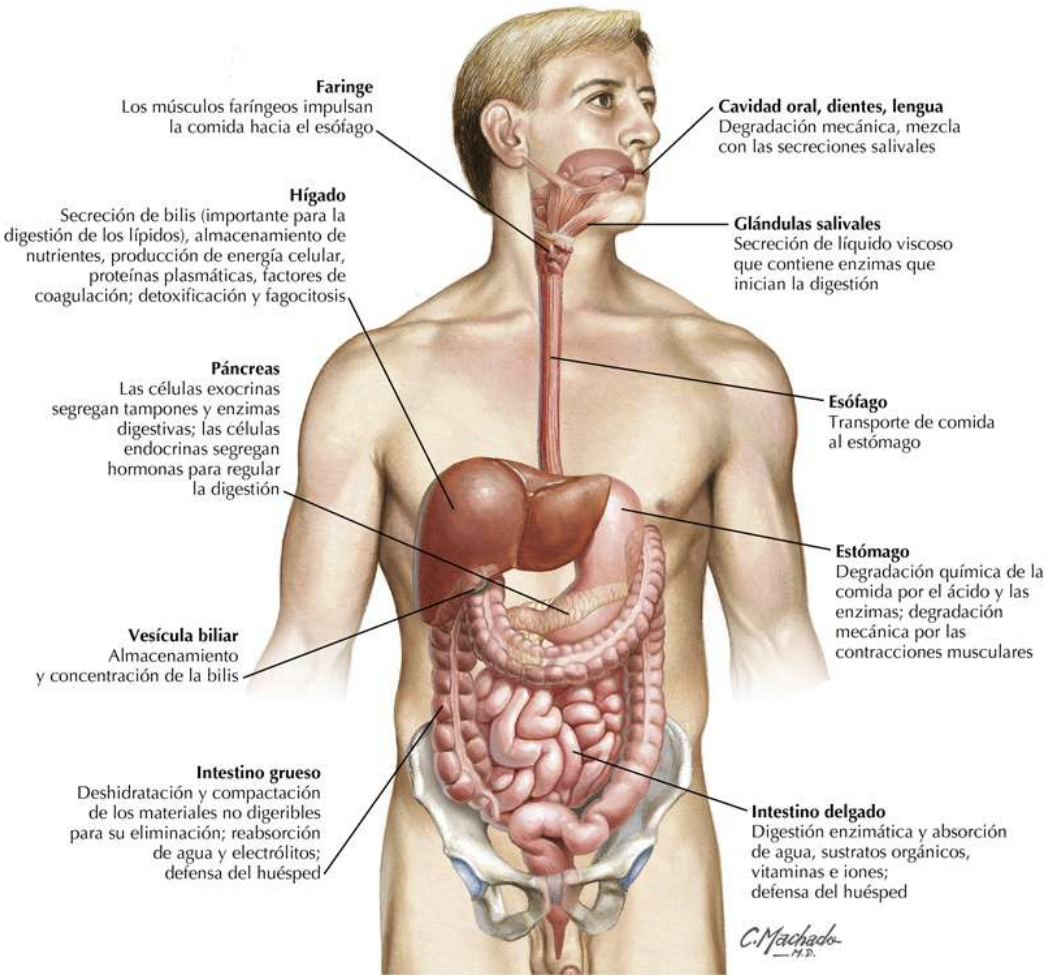


FIGURA 22.1 Vista general del sistema gastrointestinal
El sistema gastrointestinal empieza en la boca y está constituido por áreas diferenciadas que ayudan a la digestión y a la absorción de nutrientes. Cada zona del aparato GI contribuye al adecuado procesamiento de los nutrientes. Estas zonas incluyen los órganos asociados al tubo GI (p. ej., hígado, páncreas y vesícula biliar), que aportan importantes secreciones, como la bilis, las enzimas y los tampones.

Un breve viaje a lo largo del aparato 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.

booksmedicos.org

- **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, atravesando el esfínter de Oddi. Una cualidad fundamental del intestino delgado es la presencia de proyecciones digitiformes de la mucosa intestinal **(vellosidades intestinales),** que incrementan el área de absorción. En el aparato GI solamente hay una capa de células epiteliales intestinales o **enterocitos** que se encuentran entre la luz del tubo y el sistema circulatorio. Mientras que la mucosa mantiene los contenidos luminales 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 sustancias amortiguadoras intestinales. A pesar de esta protección, las células intestinales mueren y se desprenden, y son reemplazadas por células nuevas cada 3 o 4 días.
- La mayor parte de la digestión se realiza en el yeyuno gracias a la acción de enzimas pancreáticas. La absorción tiene lugar cuando se digieren los nutrientes, convirtiéndose en elementos constituyentes esenciales (p. ej., monosacáridos, monoglicéridos y aminoácidos). La absorción tiene lugar a lo largo de todo el

booksmedicos.org

intestino delgado, pero la mayoría de los nutrientes se absorben en el yeyuno medio. La **región del íleon terminal** es la localización específica para la absorción de vitamina B_{12} y para el reciclado de la bilis. El quimo que permanece en el tubo abandona el intestino delgado a través del **esfínter ileocecal** y pasa al interior del intestino grueso (colon).

- **Intestino grueso:** no tiene borde en cepillo. Las funciones principales del intestino grueso consisten en la deshidratación del quimo para formar las heces y su almacenamiento posterior 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 aparato 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 y deglución) y de la salida (defecación). El resto del aparato GI posee bandas **longitudinales** y **circulares** de músculo liso que permiten la propulsión y la mezcla del quimo. La figura 22.2 muestra estas capas musculares, así como la capa **oblicua,** que se encuentra únicamente en el estómago. Esta capa oblicua ayuda en la importante función de mezclado de la motilidad gástrica.

booksmedicos.org

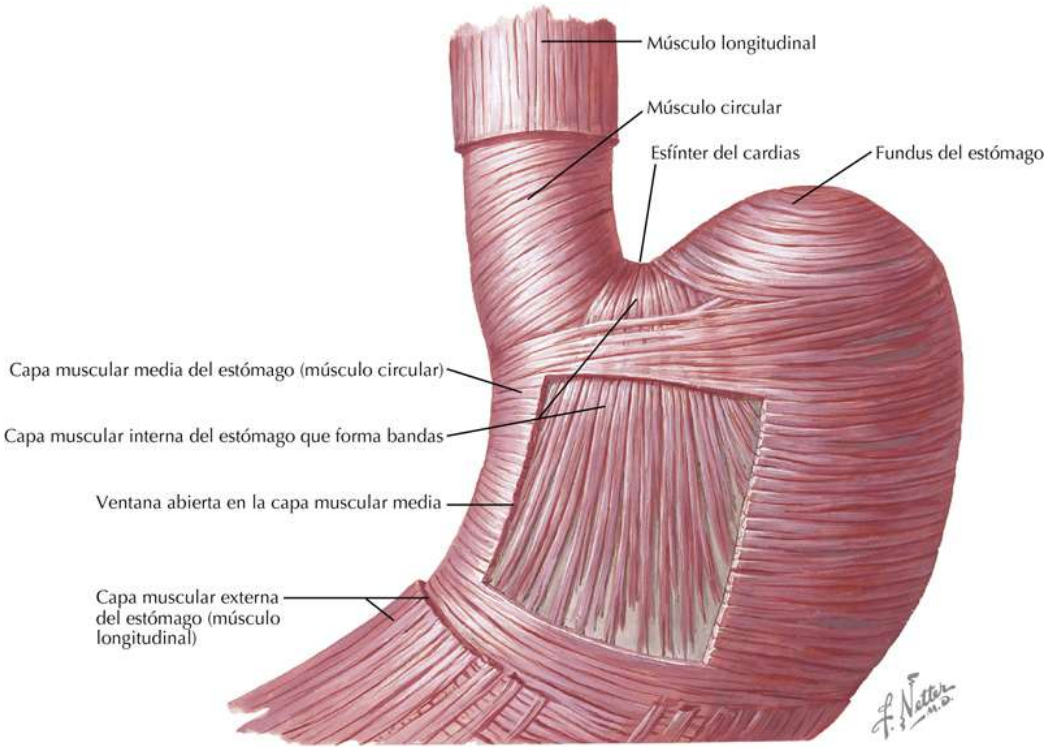


FIGURA 22.2 Musculatura del estómago
El estómago presenta tres capas musculares: longitudinal, circular y oblicua. La capa oblicua ayuda a mezclar y moler el quimo.

Además de lo anterior, el aparato GI se caracteriza por la existencia de una extensa red de vasos sanguíneos y linfáticos, por la secreción copiosa de sustancias de sus diversas glándulas y por un sistema nervioso exclusivo del propio aparato GI (fig. 22.3).

booksmedicos.org

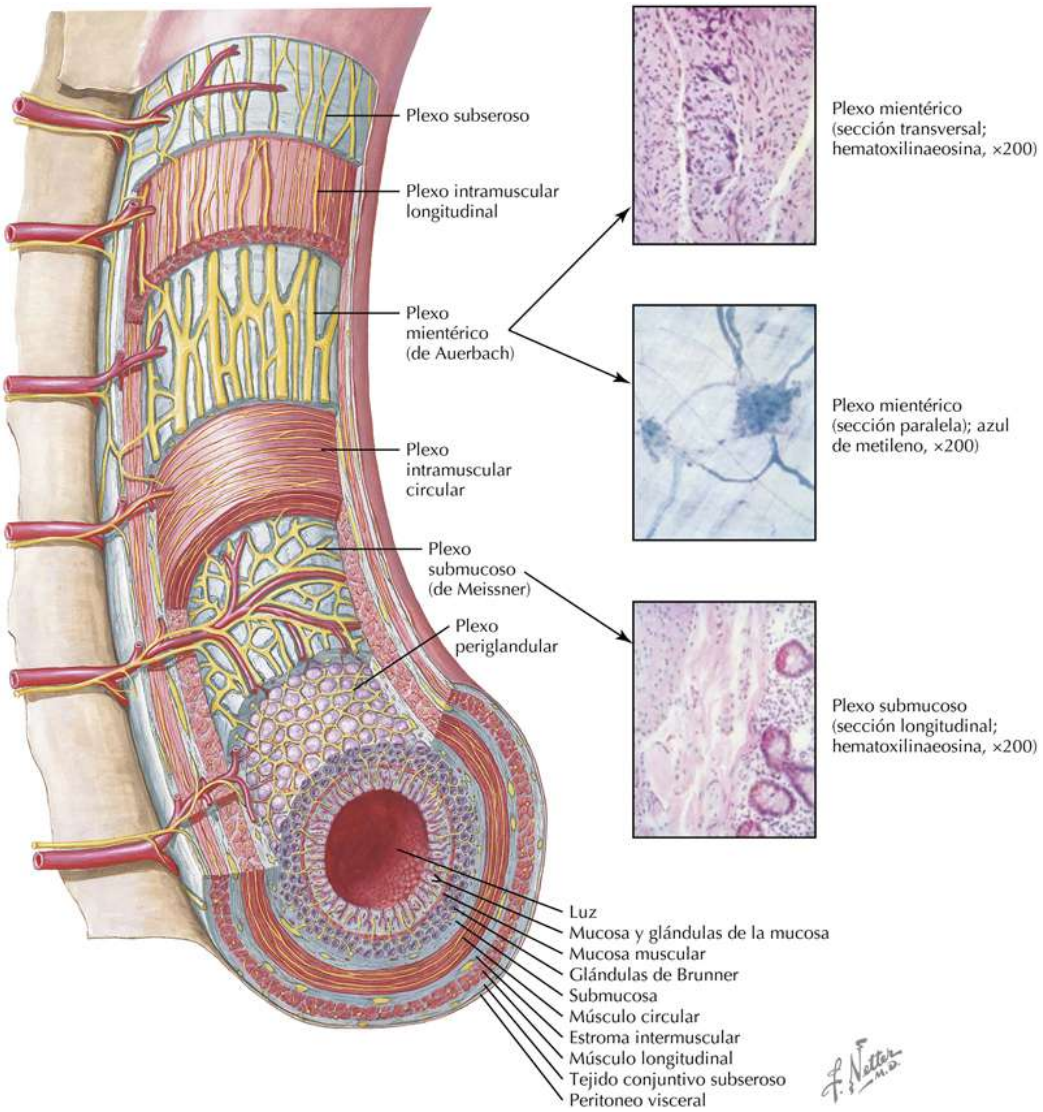


FIGURA 22.3 Sistema nervioso entérico
El plexo mientérico (red nerviosa) se encuentra entre las capas musculares longitudinal y circular del aparato gastrointestinal. La estimulación de estos nervios afecta a la contracción muscular. El plexo submucoso se encuentra entre el músculo circular y la submucosa, y su estimulación regula las secreciones gastrointestinales. Los nervios entéricos pueden funcionar sin la acción de nervios extrínsecos, mediante mecanismos locales.

Vascularización

booksmedicos.org

El aparato GI tiene una vascularización abundante 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, absortivas y propulsivas del sistema. Además, la absorción eficaz de nutrientes a través de las células intestinales requiere un flujo sanguíneo elevado 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 aparato GI multiplica casi por 3 su valor normal con objeto de facilitar las necesidades metabólicas y digestivas. El gasto cardíaco aumenta, y su distribución hacia los diferentes tejidos se ve alterada a favor del aparato GI. En la sección 3 (cap. 9) se describen los porcentajes de gasto cardíaco dirigidos a la perfusión de diferentes tejidos en reposo.

La vascularización del aparato 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 aparato GI a través del **sistema porta,** directamente hacia el hígado (fig. 22.4). Este es el efecto de «**primer paso»,** mediante el cual las sustancias absorbidas se dirigen directamente hacia el hígado, donde se realizan importantes procesamientos de estas (sin entrar en la circulación general).

booksmedicos.org

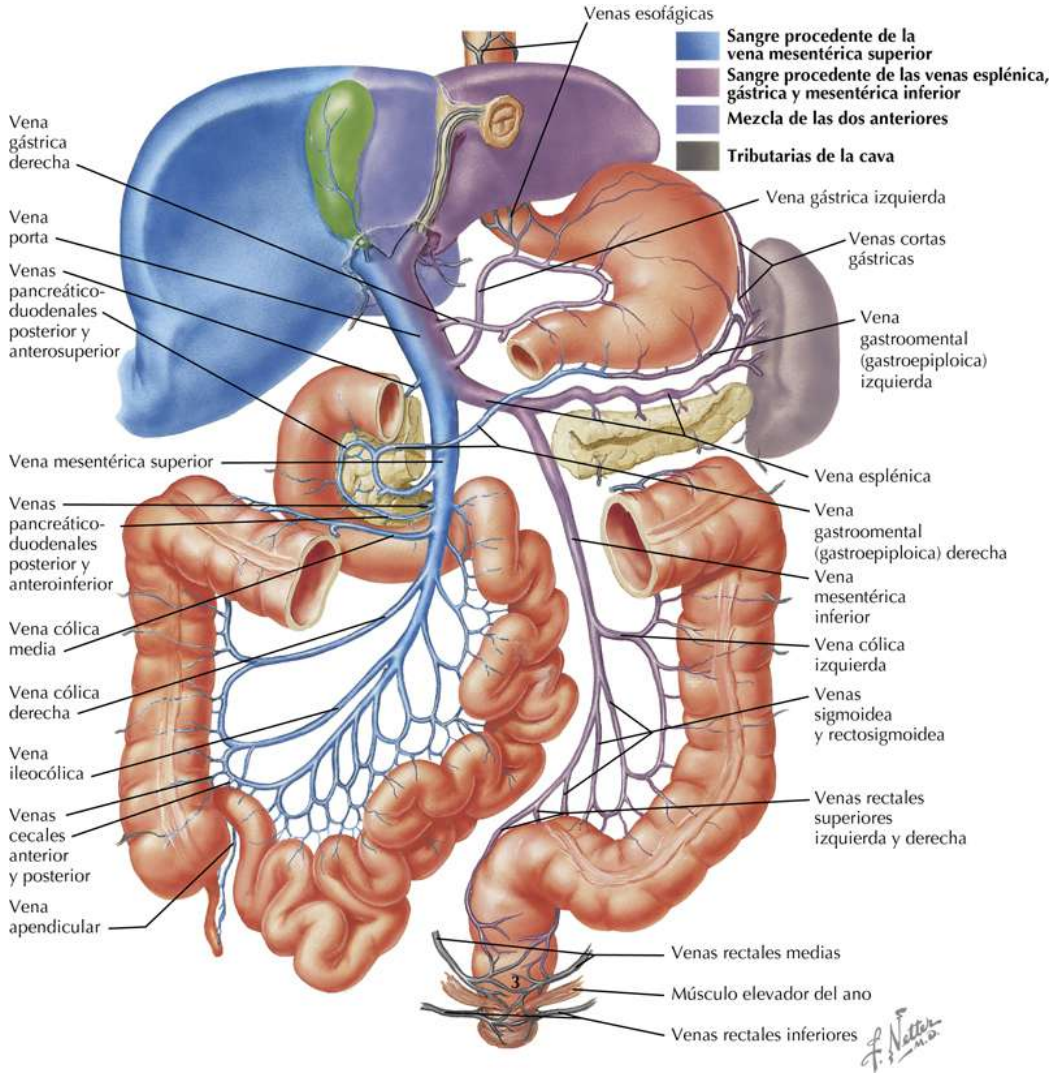


FIGURA 22.4 Sistema porta
Los vasos portales llevan sangre venosa directamente desde el intestino hasta el hígado a través de la vena porta.

Secreciones glandulares

Para mover y digerir el quimo con eficacia, se secreta una enorme cantidad de sustancias al interior de la luz del tubo GI. Cada día, las glándulas de la boca, el páncreas y el intestino delgado producen litros de saliva, moco, tampones y enzimas para facilitar el proceso digestivo.

Linfáticos

booksmedicos.org

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 sistémico a través de los conductos torácicos hacia la vena subclavia. 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 aparato GI

- **Digestión:** la digestión tanto mecánica como química tiene lugar en el aparato 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 aparato GI se produce un gran número de hormonas (en el estómago, el intestino, el páncreas y el hígado). Algunas de estas hormonas son secretadas a la circulación general y actúan sobre otras partes del aparato GI, así como también sobre otros órganos. También se producen hormonas que actúan sobre los tejidos adyacentes del aparato GI de forma paracrina.
- **Expulsión:** después de la absorción de nutrientes a través del aparato GI, la materia de desecho fecal (fibra, material no digerido, bacterias y grasa de las células desprendidas) se elimina mediante la defecación.
- **Protección:** el aparato GI nos protege de las bacterias y antígenos que ingerimos al degradar estas sustancias 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

booksmedicos.org

área del tracto GI pierde la capacidad de movilizar el quimo, puede desencadenarse una patología grave.

- **Absorción:** el objetivo final 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). Esto 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 sistema GI.
- **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. 23). 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.



El sistema GI produce numerosas hormonas que regulan gran cantidad de acciones, como la secreción y la motilidad GI, las conductas de alimentación y la secreción de insulina. De hecho, la primera sustancia descrita por Starling y Bayliss (en 1902) como «hormona circulante» fue la **secretina,** que es secretada desde las células endocrinas duodenales en respuesta al quimo ácido. Además de los importantes efectos sobre el sistema GI, recientemente se ha demostrado que la secretina actúa en el

booksmedicos.org

hipotálamo, la hipófisis y los riñones para facilitar la osmorregulación.

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 al aumento de la osmolaridad del plasma con deshidratación celular y vascular. La pérdida de fluidos puede ser 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. 22.5). 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 LEC). 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.

booksmedicos.org

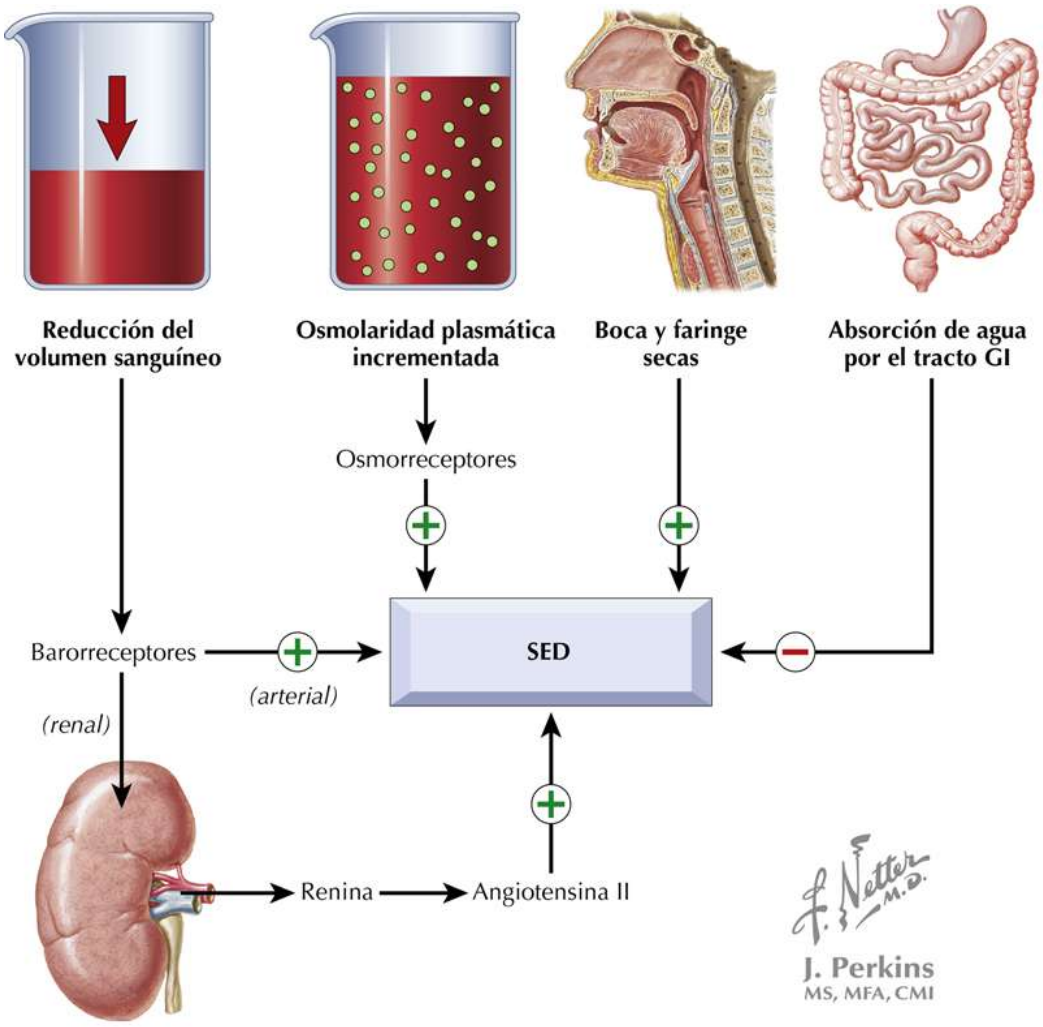


FIGURA 22.5 Sed

La sensación de sed se inicia o bien por un pequeño incremento en la osmolaridad del plasma (1-2%) o por una reducción significativa en el volumen sanguíneo (12-15%). En esta ilustración se describe el mecanismo. (Modificado de Widmaier E, Raff H, Strang K: *Vander, Sherman, and Luciano's Human Physiology,* 9.ª ed., Nueva York, 2003, McGraw Hill.)

booksmedicos.org



El control de la osmolaridad del plasma es tan importante que un pequeño cambio (2%, p. ej., desde 300 a 306 mOsm/l) puede inducir 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.

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 ingesta de nutrientes (fig. 22.6). Al igual que ocurre con la sed, el principal centro de control reside en el hipotálamo, que contiene tanto el centro del hambre como el 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 sistema GI interviene liberando hormonas que estimulan (grelina, galanina, orexina) o que reducen el hambre (péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1], colecistocinina y péptido YY) actuando sobre el hipotálamo. Otro factor fundamental en la saciedad es la leptina, una hormona que puede ser liberada por los tejidos adiposos en respuesta a valores elevados de insulina y glucosa en la sangre. En el hipotálamo existen receptores para la leptina (y en otros tejidos), donde la leptina estimula el centro de la saciedad. En el hipotálamo, el neuropéptido Y está implicado en la sensación de hambre y se eleva por péptidos orexigénicos (p. ej., grelina y orexina) y se inhibe por hormonas y péptidos anoréxicos (p. ej., GLP-1 y leptina). Además de los anteriores factores específicos, en el hambre influye la masa

booksmedicos.org

corporal, y permite el aporte de nutrientes para cubrir los gastos energéticos.

booksmedicos.org

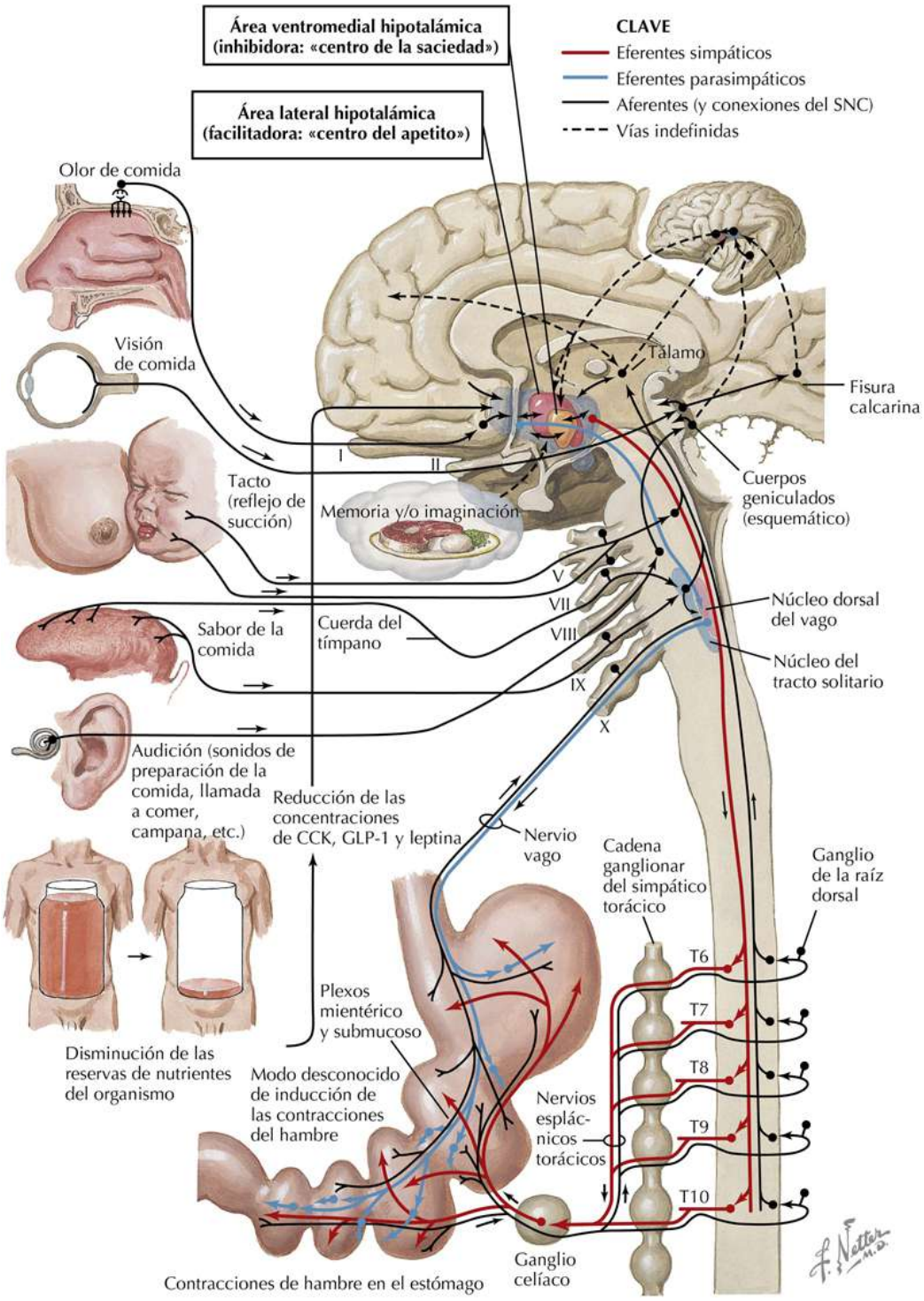


FIGURA 22.6 Apetito y hambre
Las sensaciones de hambre y de saciedad no se comprenden completamente. Las vías principales se describen en la figura. El hipotálamo (v. cap. 27) tiene un cometido importante tanto en el hambre (área hipotalámica lateral) como en la saciedad (área hipotalámica

booksmedicos.org

ventromedial) y responde a aferencias endocrinas y nerviosas. Hay múltiples sistemas hormonales que facilitan la sensación de saciedad: colecistocinina (CCK), 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 grelina y la orexina, estimulan el centro del apetito del hipotálamo. *SNC,* sistema nervioso central.



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. Esto estimula la sed y reduce las pérdidas de líquidos por el riñón y el colon, ayudando al mantenimiento del volumen sanguíneo y de la presión arterial.

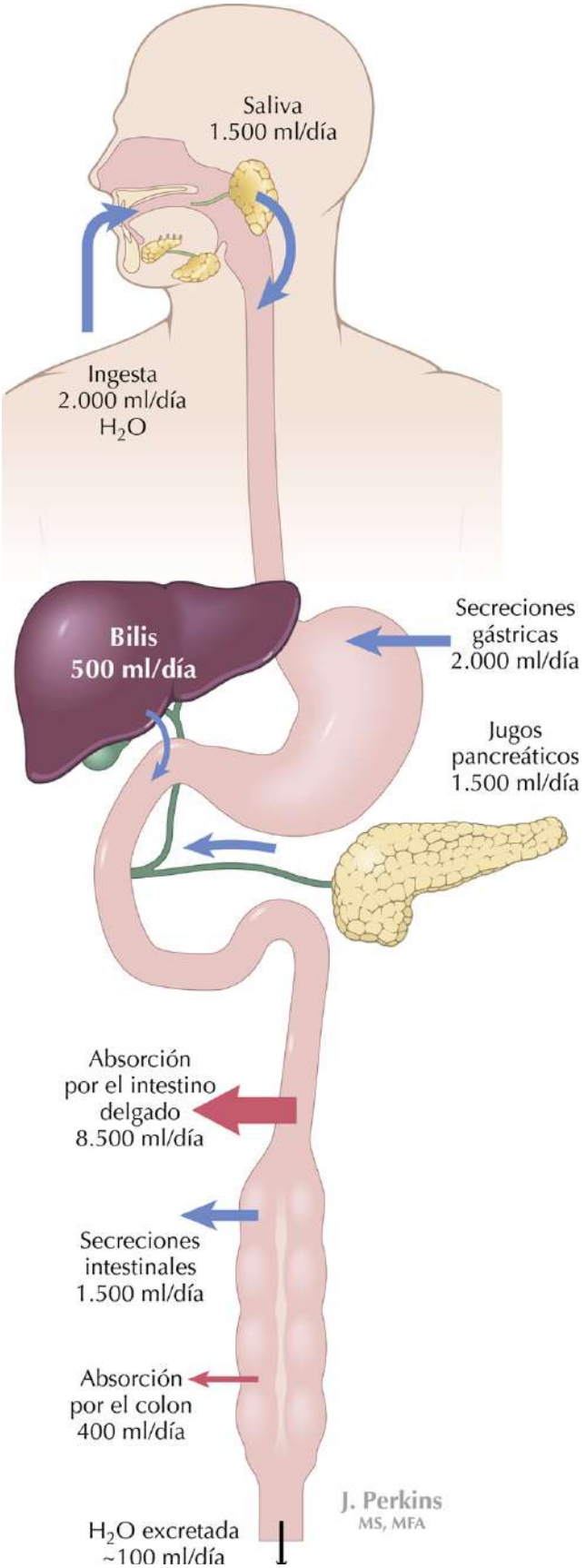
Intercambio de líquidos y de pH a lo largo del sistema GI

Aunque solamente se ingieren ~2 l de líquido a lo largo del día, el flujo total de entrada y salida de líquidos en el sistema GI es realmente de unos 9 l. La secreción de líquidos es necesaria para la digestión del quimo; sin embargo, las secreciones deben ser reabsorbidas de vuelta al torrente circulatorio con los nutrientes añadidos (fig. 22.7). Debido a las secreciones añadidas, el pH del quimo cambia. En el estómago, la secreción de ácido gástrico disminuye el pH hasta un valor de ~2, lo que permite una digestión indiscriminada de la comida ingerida. Para proteger el intestino delgado de los efectos corrosivos del ácido, se produce la secreción

booksmedicos.org

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 sistema eleva el pH del quimo hasta ~7,4 en el yeyuno proximal. Éste es el pH óptimo para la acción de las enzimas pancreáticas.

booksmedicos.org



booksmedicos.org

FIGURA 22.7 Intercambio de líquido a través del aparato gastrointestinal
Los seres humanos ingerimos ~2 l de líquido con la comida y la bebida de cada día, y el aparato gastrointestinal añade ~8 l de secreciones para facilitar la digestión y la absorción de nutrientes. Estas secreciones, incluidos los tampones, el ácido y las 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.

Mientras que las secreciones salivales que aparecen con anticipación o durante la comida son perceptibles, el flujo del resto de líquidos resulta inapreciable, aunque en ocasiones pueden oírse ruidos intestinales, denominados **borborigmos,** que son el resultado de la presencia de líquido y gas en la luz intestinal.

Sistema nervioso entérico

El sistema GI es único en cuanto a que dispone de un sistema nervioso intrínseco, constituido por los **plexos mientérico y submucoso** (v. fig. 22.3). Este **sistema nervioso entérico (SNE)** puede funcionar de manera independiente, utilizando aferencias procedentes de mecanorreceptores, quimiorreceptores y osmorreceptores localizados en el epitelio luminal del tubo GI. El SNE también recibe aferencias del sistema nervioso central (SNC), del sistema nervioso autónomo y de hormonas, que pueden ayudar a la regulación fina del SNE. Sin la 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 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 sistema GI como órgano endocrino

booksmedicos.org

Las células endocrinas del epitelio gástrico e intestinal sintetizan y liberan al torrente circulatorio diversas hormonas. Las hormonas actúan en otras regiones del sistema GI (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 describen en el capítulo 24.

Flora intestinal

La presencia de flora bacteriana es una característica normal de la porción inferior del sistema GI. El intestino alberga más de mil especies de bacterias (principalmente gramnegativas); muchas se han estudiado por su importancia en la nutrición y en la salud intestinal. En el intestino «sano», las bacterias comensales desempeñan diversas funciones que resultan beneficiosas para el huésped. Las bacterias pueden metabolizar algunos componentes del quimo que no se han digerido, como algunas fibras e hidratos de carbono. Pueden producir ácidos grasos de cadena corta, como los ácidos acético, butírico y propriónico, y pueden sintetizar biotina y vitamina K2. Estos productos pueden absorberse por las células epiteliales del intestino delgado y grueso y pueden usarse en el interior de las células o entrar en la circulación portal. El ácido butírico es una fuente de energía para las células epiteliales del colon y los ácidos grasos de cadena corta más importantes también ejercen efectos tróficos importantes sobre el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales. Las bacterias también proporcionan una función protectora al estimular el desarrollo y el mantenimiento de la competencia inmunitaria en el intestino. La importancia de la función inmunitaria radica en el hecho de que el intestino supone una interfase amplia entre los medios interno y externo. Los cambios en la composición de la flora bacteriana (p. ej., derivados del tratamiento con antibióticos, por estrés crónico y por enfermedades)

booksmedicos.org

pueden alterar la inmunidad intestinal y condicionar la aparición de inflamación aguda o crónica de la mucosa intestinal y diarrea.



Los probióticos son suplementos dietéticos (o productos lácteos, como el yogur) que contienen especies de bacterias vivas que se consideran beneficiosas para la salud intestinal. Aunque se ha explorado la idea de añadir bacterias útiles para el sistema GI durante más de un siglo, ha sido difícil respaldar la eficacia de los suplementos probióticos. Están en marcha numerosos estudios sobre la evaluación de la eficacia de los probióticos y los métodos para aportarlos.

Aplicación clínica 22.1 Trasplantes de flora fecal

El tratamiento de la diarrea grave con material fecal fue descrito por primera vez en la medicina tradicional china por Ge Hong en el siglo cuarto de la era cristiana. A finales de la década de 1950, en respuesta a la dificultad que suponía el tratamiento de los casos de colitis seudomembranosa fulminante (causada por infección por *Clostridium difficile*), los médicos probaron los efectos del trasplante de heces procedentes de donantes sanos en cólones afectados. Según sus postulados, la repoblación del colon con bacterias sanas resolvería la colitis. El tratamiento logró resultados satisfactorios, pero su aplicación estuvo limitada hasta casi el año 2000, cuando aumentó de manera espectacular la incidencia de infecciones sumamente virulentas y resistentes a antibióticos por *C. difficile*. Desde entonces, los trasplantes de flora fecal (TFF) se han usado en casos de infecciones por *C. difficile* que no pueden resolverse o cuando reaparecen después del tratamiento antibiótico. Se ha demostrado que el TFF resuelve la infección por *C. difficile* con tasas de éxito de hasta un 90% y también se ha demostrado que eliminan las esporas de *C. difficile*, evitando la reinfección.

booksmedicos.org

Los trasplantes de bacterias fecales (o de extractos fecales) se infunden mediante enemas, colonoscopios o sondas nasogástricas; no parece haber diferencias en cuanto a los resultados con los diferentes métodos. Las infecciones por *C. difficile* suelen resolverse con una sola infusión, mientras que el tratamiento de la colitis ulcerosa obliga a realizar varias infusiones para lograr la remisión.

A medida que se ha hecho cada vez más notoria la relación entre los desequilibrios de la flora intestinal y los trastornos GI (incluyendo el síndrome de colon irritable y la colitis ulcerosa), ha aumentado el uso del TFF como opción terapéutica en los casos críticos con resultados positivos. Están realizándose estudios clínicos para examinar el potencial terapéutico del TFF en diversas enfermedades GI, así como en trastornos sistémicos que podrían estar asociados a desequilibrios en la flora intestinal.

Regulación integrada de la función GI

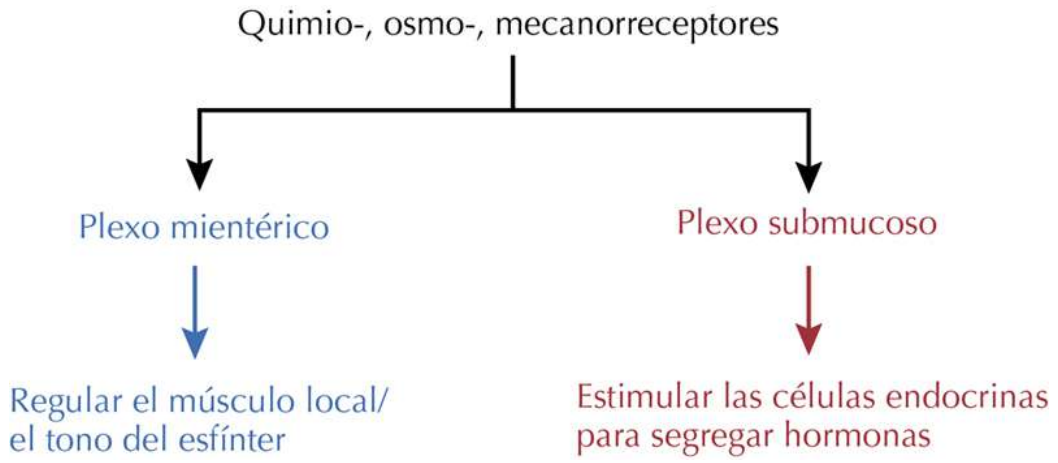
La función GI adecuada es el resultado de las respuestas integradas en múltiples niveles:

- **Sistema nervioso entérico (SNE):** los plexos nerviosos mientérico y submucoso son únicos y específicos del sistema GI. Estas redes nerviosas reciben aferencias de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, así como de hormonas, péptidos y receptores luminales que detectan la composición química del quimo.
- **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 parasimpático (SNP):** en general, el SNP promueve la secreción y la motilidad en el aparato 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 sistema GI. Recuérdese lo que ocurre en las reacciones de «lucha o huida», en las que es precisa más cantidad

booksmedicos.org

de sangre fluyendo hacia el músculo esquelético, lo que reduce la perfusión en la zona intestinal.

- **Receptores luminales:** el sistema 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 se traduce 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 solo 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.

booksmedicos.org

- **Hormonas:** como se ha comentado antes, el sistema GI produce diversos factores endocrinos, paracrinos 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 sistema GI, hay que tener en cuenta que los **nervios parasimpáticos,** principalmente el **vago,** son responsables de múltiples efectos al principio del 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 glosofaríngeo).
- 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 del peristaltismo esofágico primario (a través de la estimulación de los nervios eferentes vagales por el centro de la deglución del bulbo raquídeo) y posiblemente del peristaltismo esofágico secundario (que es sobre todo una acción local a través de nervios mioentéricos; el vago puede ayudar, pero no es necesario).
- 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).

Así, la alteración de la inervación parasimpática (sobre todo vagal) de estas zonas hace que se modifique la regulación de los procesos

booksmedicos.org

de digestión y propulsión.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 23

Motilidad a través del aparato gastrointestinal

Potenciales eléctricos

La **motilidad** en el aparato 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 el contenido. 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** (conocidas como **ondas lentas**) que son generadas por las **células intersticiales de Cajal (CIC).** Las CIC se localizan a lo largo del aparato GI entre las capas musculares longitudinal y circular, y aunque durante mucho tiempo se creyó que las oscilaciones en su potencial de reposo se debían a pequeños cambios en las cargas de la membrana resultado de la actividad Na^+/K^+ ATPasa, esto no es cierto. La generación de ondas lentas es más compleja y supone el acoplamiento del músculo liso a las CIC y a un tercer tipo de célula, formando el sincitio SIP (acrónimo de músculo liso, CIC y receptor de célula α^+ para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Estas células SIP están reguladas por canales iónicos (sobre todo K^+) y procesos mediados por receptores para generar ondas lentas. Las CIC, como parte del sincitio, actúan como marcapasos, determinando el número de ondas que se producen por minuto a lo largo de los diferentes segmentos del tubo GI. Las ondas lentas (también denominadas **ritmo eléctrico básico**) pueden propagarse a lo largo de segmentos relativamente largos del tubo debido a la existencia de uniones en hendidura entre las células.

booksmedicos.org

En condiciones de reposo, las ondas lentas oscilan entre –70 y –80 milivoltios (mV) y no desencadenan contracciones. Sin embargo, si las ondas lentas son despolarizadas (es decir, menos negativas) por la actividad nerviosa o por las hormonas circulantes, aumenta su amplitud, 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 y la sustancia P (taquicinina) que se liberan desde las terminaciones de los nervios parasimpáticos sobre el plexo mientérico despolarizan las ondas lentas, generando potenciales de acción y causando contracciones (figs. 23.1 y 23.2). Cuanto mayor sea la liberación de neurotransmisores, mayor será la amplitud de las ondas y la despolarización producida será mayor. Esta mayor despolarización da como resultado una mayor cantidad de potenciales de acción, incrementando la fuerza de la contracción. Algunas hormonas GI (colecistocinina [CCK] y 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 una contracción (fig. 23.3). La frecuencia característica de las ondas lentas de cada sección del tubo GI determina la velocidad máxima a la que pueden producirse las contracciones y, por ello, el ritmo eléctrico básico establece la velocidad de propulsión máxima posible (tabla 23.1).

booksmedicos.org

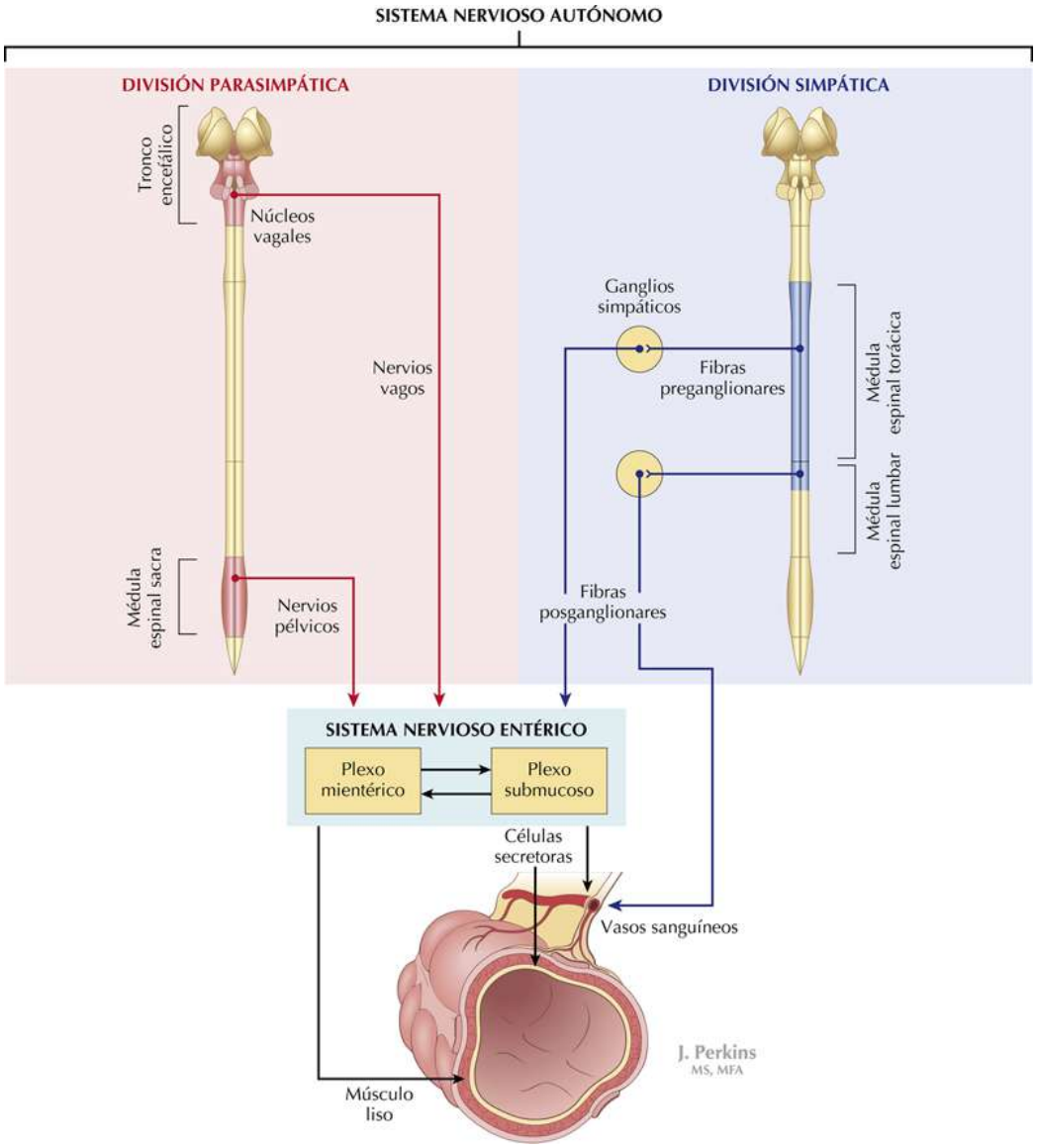


FIGURA 23.1 Regulación del sistema nervioso entérico por el sistema nervioso autónomo

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 sistema nervioso entérico, mientras que la estimulación simpática reduce la motilidad y las secreciones. Los nervios simpáticos también pueden actuar directamente sobre los vasos sanguíneos intestinales y la estimulación provocará vasoconstricción, disminuyendo el flujo al área afectada.

booksmedicos.org

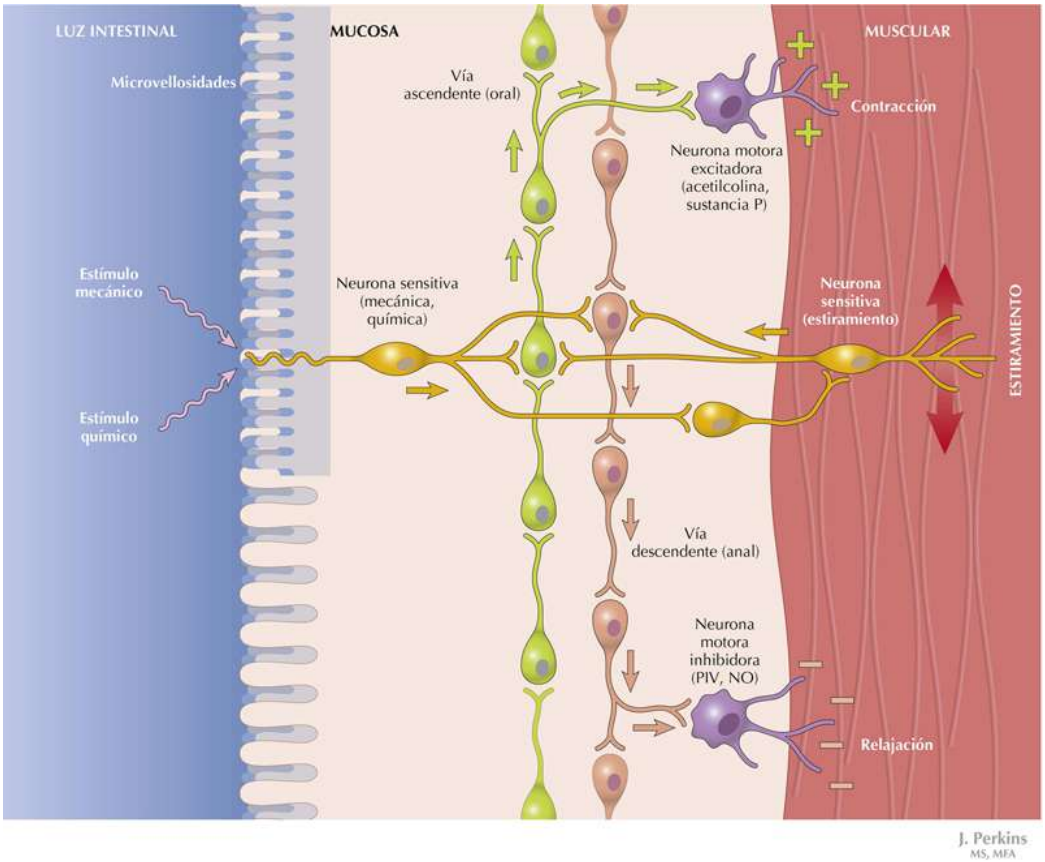


FIGURA 23.2 Control local de la motilidad
En respuesta a la presencia de quimo en la luz del intestino delgado, los mecanorreceptores y los quimiorreceptores emiten señales hacia las neuronas ascendentes y descendentes. La vía ascendente *(verde)* se dirige hacia las motoneuronas excitadoras por detrás 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 *(rosa)* finaliza en neuronas motoras inhibidoras, 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. *NO,* óxido nítrico; *PIV,* péptido intestinal vasoactivo.

booksmedicos.org

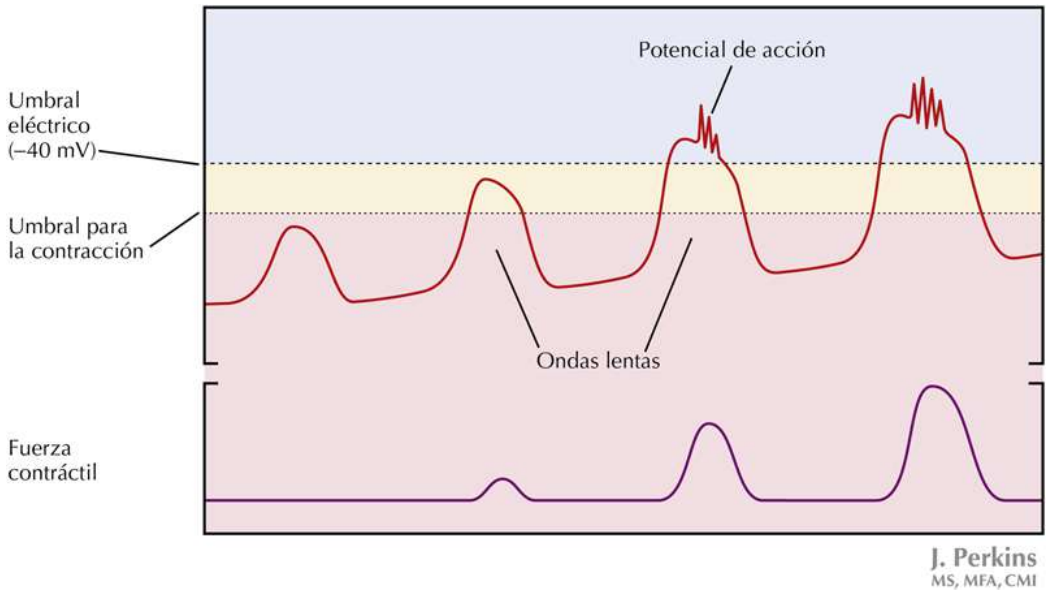


FIGURA 23.3 Ondas lentas
Las ondas lentas están presentes desde la zona media del estómago hasta el recto y corresponden al potencial de reposo de la membrana de las células musculares lisas gastrointestinales. La despolarización de las ondas lentas por encima de –40 mV estimula los potenciales de acción, lo que causa la contracción del músculo liso.

Tabla 23.1
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/h11/min	Formación de haustras y almacenamiento
		Movimientos en masa y propulsión
Colon distal	10/h17/min	Formación de haustras y almacenamiento
		Movimientos en masa y propulsión

booksmedicos.org



La **serotonina** (5-hidroxitriptamina) es un neurotransmisor importante que es liberado desde las células enterocromafines y las interneuronas del aparato GI, y cerca del 90% de la serotonina total del cuerpo procede de las células enterocromafines gastrointestinales. La liberación de serotonina desde estas células (y hacia la sangre) despolariza las ondas lentas en el músculo liso, desencadenando contracciones de tipo peristáltico. Aunque esta función es normal, si se irrita el tubo GI, se libera más serotonina, lo que causa una despolarización de onda lenta adicional y aumenta las contracciones. Este proceso puede causar vómitos y diarrea en función del área del sistema afectada.



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.

También existen motoneuronas inhibidoras que son estimuladas por los nervios simpáticos y que liberan **péptido intestinal vasoactivo (PIV)** y óxido nítrico, que hiperpolarizan las ondas lentas (haciéndolas más negativas), relajando la fibra muscular lisa (v. fig. 23.3). La interacción entre las neuronas motoras excitadoras e inhibidoras 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

booksmedicos.org

El ayuno, o estado interdigestivo, se caracteriza por largos períodos de quiescencia, con períodos cortos 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, y sirven para barrer hacia el colon el material no digerido y las bacterias fuera del estómago y del intestino delgado. Esto protege al delicado tubo 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.

La actividad contráctil del CMM tiene cuatro fases, 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 solo 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.

Propulsión específica de localización

Boca y esófago

El movimiento inicial de la comida es la masticación y el siguiente, la **deglución,** que comprende tres fases. 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 23.2). En la fase

booksmedicos.org

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.

booksmedicos.org

Tabla 23.2
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	Receptores táctiles en la faringe hacia el centro de la deglución del bulbo raquídeo; de vuelta a la faringe y el tercio superior del esófago a través de pares craneales y hacia el resto del esófago a través de los nervios vagos
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
Vómitos	Expulsión de contenido gástrico y del intestino proximal por peristaltismo inverso	Irritación de la faringe, el esófago, el estómago o los intestinos, la vía vagal y las aferencias simpáticas hacia el centro del vómito o estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora (en el bulbo, cerca del área postrema) hacia el centro del vómito
Peristáltico	Contracción detrás y relajación delante del bolo	Mecanorreceptores y acción hormonal sobre los nervios entéricos

booksmedicos.org

Reflejo	Acción	Mediado por
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 y 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, y se produce 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

booksmedicos.org

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.

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 y 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 inhibidoras, liberando PIV y óxido nítrico, lo que causa la relajación del esfínter (fig. 23.4). El bolo llega al estómago. La incapacidad de relajarse del esfínter esofágico inferior puede dar lugar a una patología (v. Aplicación clínica 23.4). Además, al igual que el resto del tubo, el esófago está muy vascularizado, por lo que una lesión de los capilares esofágicos (p. ej., por reflujo ácido, hipertensión portal) puede ocasionar una hemorragia esofágica, con posibles consecuencias mortales (v. Aplicación clínica 25.2, cap. 25).

booksmedicos.org

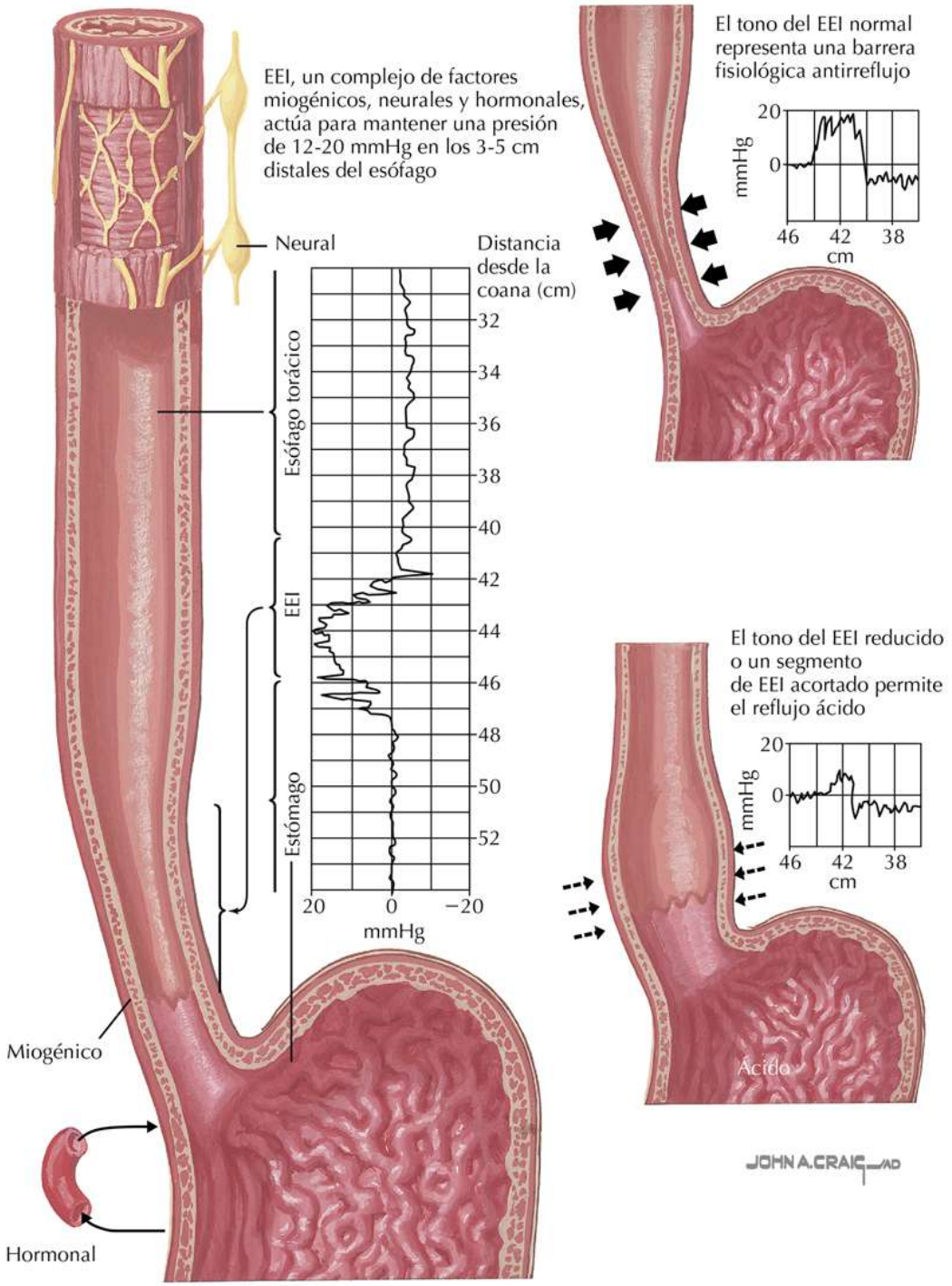


FIGURA 23.4 Esfínter esofágico inferior
El tono en reposo del esfínter esofágico inferior (EEI) suele ser muy elevado, lo que evita el reflujo de los contenidos del estómago. Cuando se deglute la comida, el nervio vago inicia el peristaltismo esofágico, que es propagado por los nervios entéricos. A medida que el bolo alcanza el EEI, se libera óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo, con lo que se

booksmedicos.org

relaja el esfínter, lo que permite la entrada del bolo en el estómago. Si el tono del EEI se encuentra reducido en reposo, puede producirse reflujo ácido.

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 este 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 (p. ej., ricas en hidratos de carbono, como la pasta y el azúcar) pasan rápidamente a través del estómago (es decir, en 30-60 min). Las comidas con alimentos más consistentes (como la carne) y con alto contenido graso (como las frituras) tardan mucho más en salir del estómago (3-4 h).

La figura 23.5 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 23.3).

booksmedicos.org

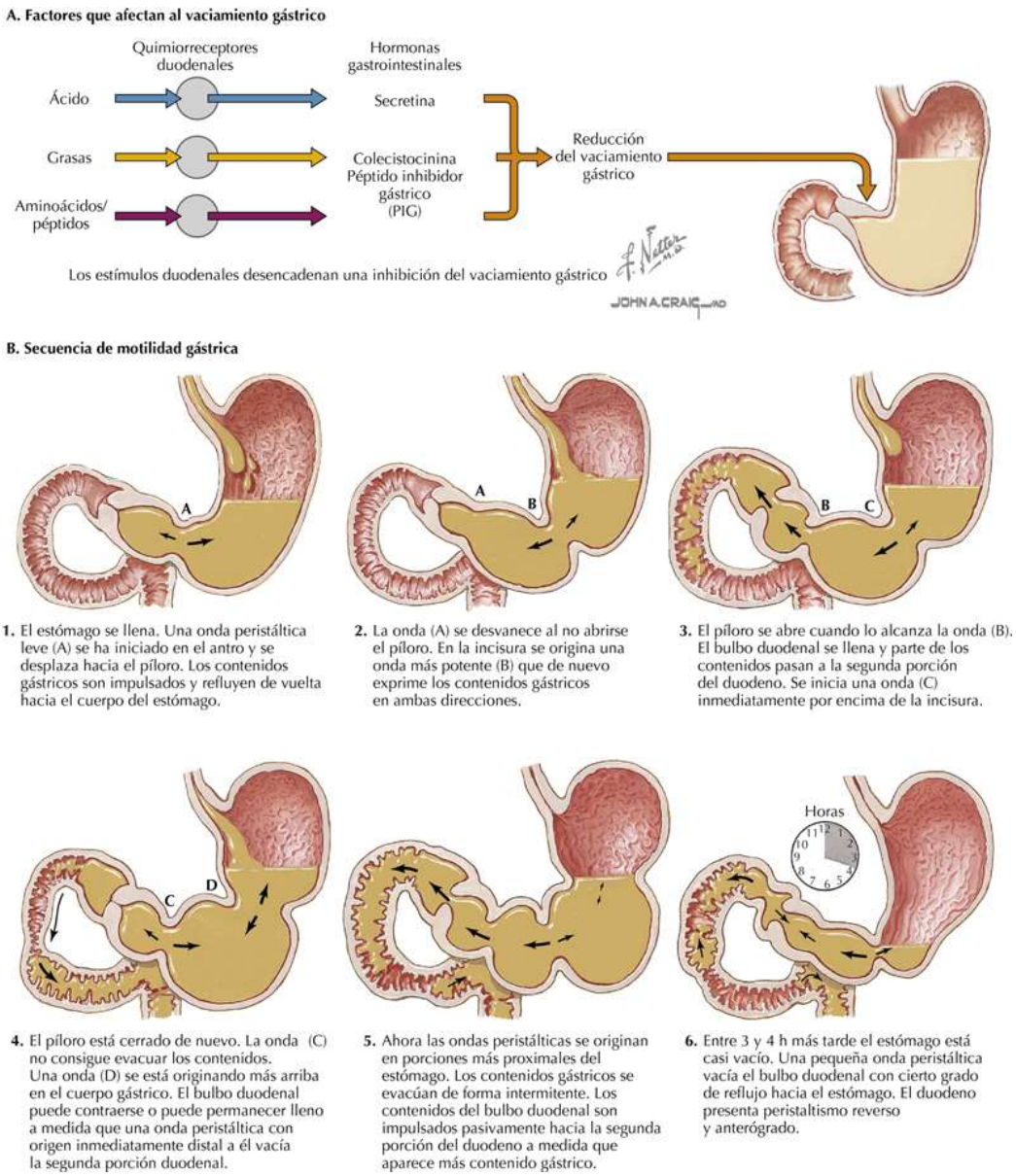


FIGURA 23.5 Motilidad gástrica

La presencia de comida en el estómago estimula la motilidad gástrica mediante la liberación de péptido intestinal vasoactivo, estimulada por los nervios vagales. Las contracciones gástricas propulsan 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 **(A).** De este modo, se produce un efecto coordinado de los nervios locales y autónomos, junto con las hormonas,

booksmedicos.org

para controlar la motilidad gástrica. La secuencia entera se describe en **B,** imágenes *1-6.*

Tabla 23.3

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 inhibidora vía motoneurona PIV	Constricción Relajación
Hormonas (PIG, CCK, secretina)	Constricción

ACh, acetilcolina; *CCK,* colecistocinina; *PIG,* péptido insulinotrófico de la glucosa; *PIV,* péptido intestinal vasoactivo.

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. 23.5*B, 1* y *2*). A medida que 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. 23.5*B, 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 de hormonas reduce el vaciamiento gástrico mediante la contracción del esfínter (v. tabla 23.3). Así, las señales inhibidoras 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.

Aplicación clínica 23.1 Cirugía bariátrica

booksmedicos.org

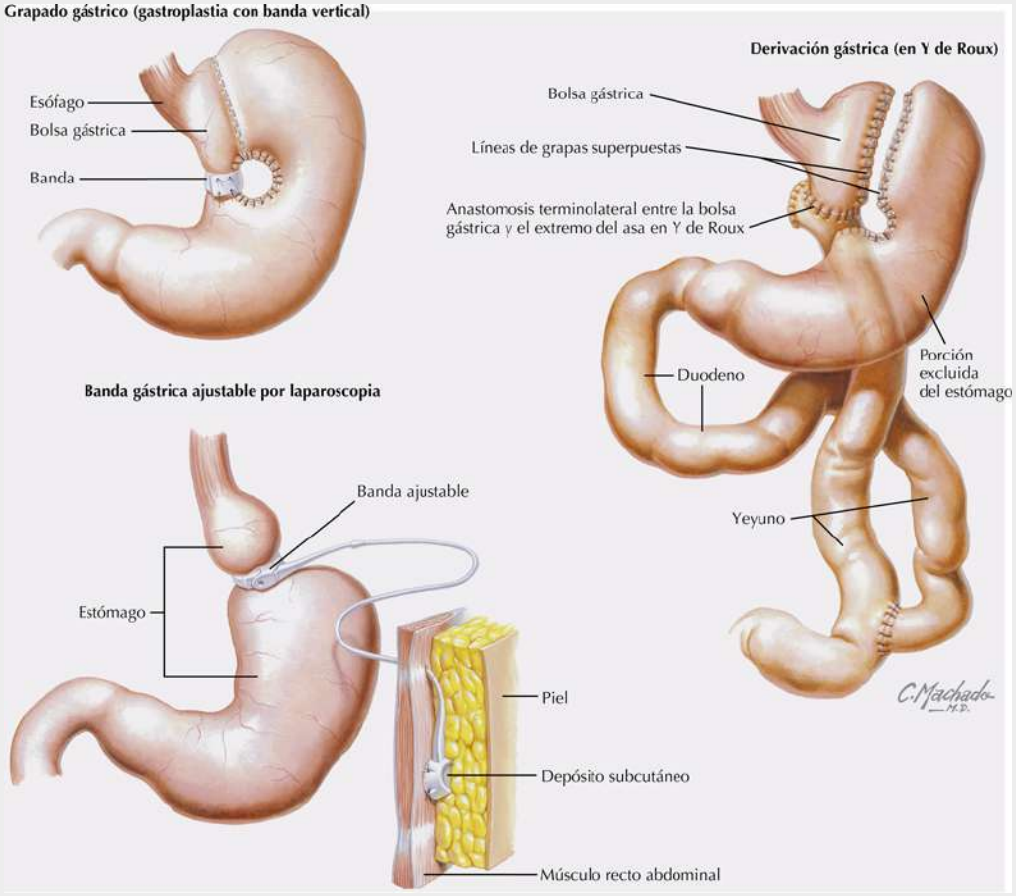
La **relajación receptiva** es crucial para la función de almacenamiento del estómago, ya que permite que los contenidos se mezclen adecuadamente con el ácido gástrico y las enzimas y que se produzca el inicio de la digestión. Si se pierde la inervación vagal del fundus, no tiene lugar la acomodación 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. De este modo se reduce la ingesta de comida por las molestias 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 tubo digestivo. Actualmente se considera un procedimiento peligroso y se aplica con menor frecuencia.
- La **derivación gástrica** es una intervención frecuente que implica mantener solo una pequeña parte del fundus, fijándolo al yeyuno proximal. Este procedimiento deja poco espacio para la comida (alrededor de una cucharada). En este procedimiento, el cuerpo principal del estómago se excluye mediante «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 está exenta de riesgos: puede asociarse con vómitos, diarrea, reflujo, fugas desde las anastomosis e infección. Aunque, por lo general, solamente se recomienda en pacientes obesos mórbidos, se ha demostrado que la cirugía bariátrica no solo consigue reducir el peso, sino que además un número significativo de pacientes (>50%) con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) experimenta una normalización de los valores de

booksmedicos.org

glucemia y una reducción de las concentraciones de triglicéridos y colesterol en plasma. Esta remisión de la DM2 se asocia a un incremento de los valores circulantes del péptido similar al glucagón tipo 1 y del péptido YY con la alimentación, lo que favorece la saciedad. El péptido similar al glucagón tipo 1 se asocia a un aumento en la secreción de insulina desde las células β pancreáticas (en la DM2 está disminuida la sensibilidad a la insulina y a veces está reducida la secreción de insulina). Debido a estos resultados alentadores, está explorándose el papel de la cirugía bariátrica como posible tratamiento para la DM2 en pacientes obesos, si bien sigue prefiriéndose una terapia no invasiva.



booksmedicos.org

Intestino delgado

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 de este (fig. 23.6 y vídeo 23.1). Este proceso se cumple por la estimulación simultánea de las neuronas motoras excitadoras e inhibidoras (v. fig. 23.2). 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. Estas 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 dará lugar a **diarrea** (v. fig. 23.6). También puede existir **peristaltismo inverso** (es el caso del vómito), que moviliza rápidamente los contenidos intestinales y gástricos hacia el exterior a través de la boca.

booksmedicos.org

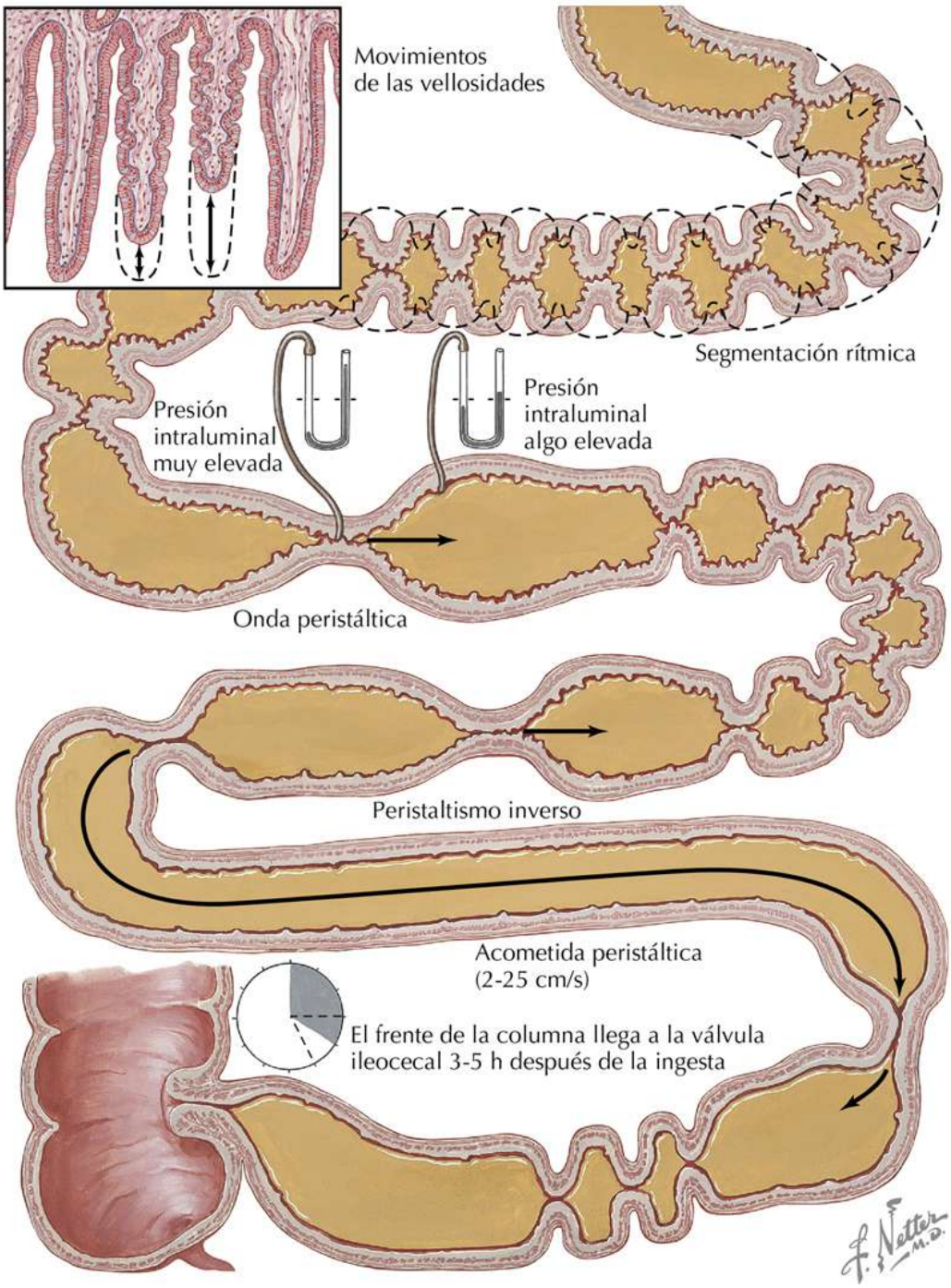


FIGURA 23.6 Peristaltismo y segmentación
La motilidad del intestino delgado se encuentra principalmente bajo control local del plexo mientérico y consiste tanto en peristaltismo como en segmentación. La segmentación forma bolsas de quimo y sirve para mezclarlo y propulsarlo, mientras que el peristaltismo normal origina un movimiento en sentido distal (alejándose de la boca). Pueden tener lugar acometidas peristálticas cuando el

booksmedicos.org

intestino se encuentra irritado, movilizando el quimo rápidamente a través del conducto digestivo.

La **segmentación** es la formación de bolsas móviles de quimo, mediante la relajación del músculo longitudinal y la contracción del músculo circular (v. fig. 23.6). A diferencia del peristaltismo, que causa la contracción detrás del bolo, la segmentación origina la contracción en medio del bolo, propagando 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 el almacenamiento de bilis (aproximadamente 30-60 mililitros [ml]) durante los períodos interdigestivos (fig. 23.7). Cuando el quimo entra por primera vez en el duodeno, se secreta a la sangre CCK (en respuesta a la presencia de grasas y glucosa en el quimo). La CCK y la estimulación vagal originan la contracción rítmica de la vesícula biliar, forzando a la bilis a salir hacia el conducto cístico y el colédoco. La CCK también relaja el **esfínter de Oddi,** lo que permite que el contenido del colédoco pase al duodeno. Los nervios vagales también pueden relajar indirectamente el esfínter de Oddi al estimular la CCK.

booksmedicos.org

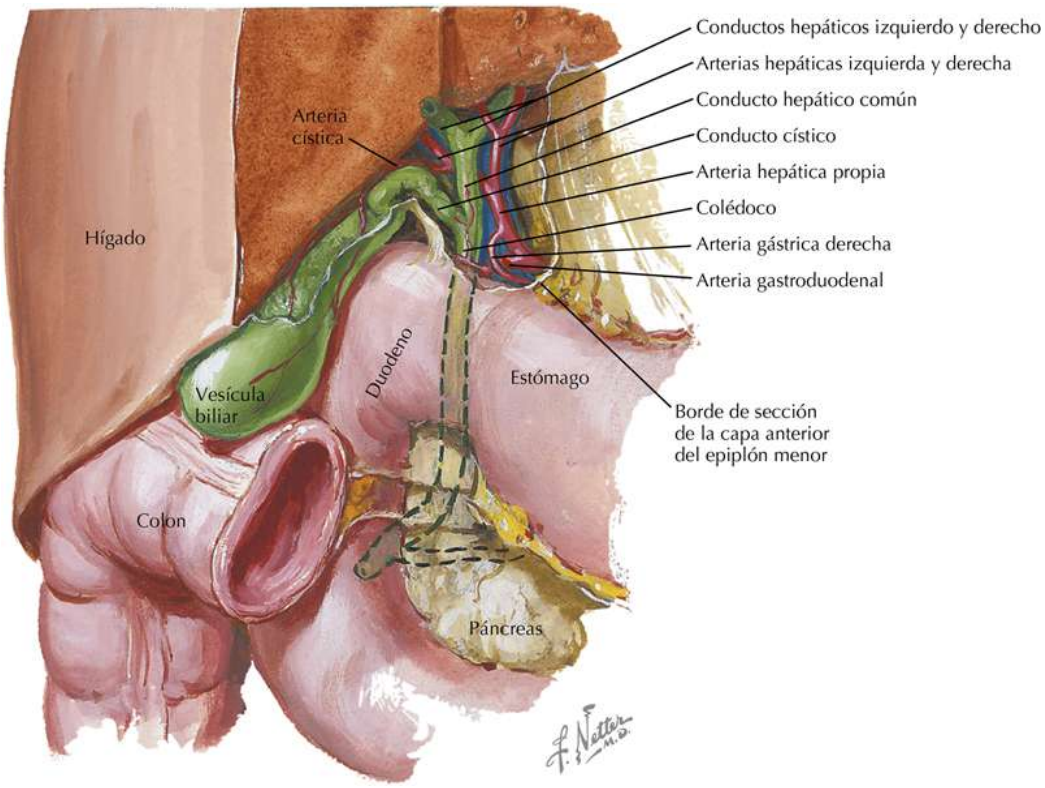


FIGURA 23.7 Estructura de la vesícula biliar
La vesícula biliar es el lugar de almacenamiento de la bilis y se encuentra adyacente al hígado. Puede almacenar entre 25 y 50 ml de bilis, que se libera por acción de la estimulación vagal y de la colecistocinina. Cuando hay comida y quimo en el estómago, 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 (es decir, se extrae el agua y las sales) en la vesícula, permitiendo un mayor almacenamiento.

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 **haustras;** esto es la **propulsión segmentaria** (fig. 23.8). Las haustras conservan su forma durante

booksmedicos.org

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 ileocecal** está controlado por los nervios entéricos, por hormonas (CCK y gastrina) y por los nervios autónomos.

booksmedicos.org

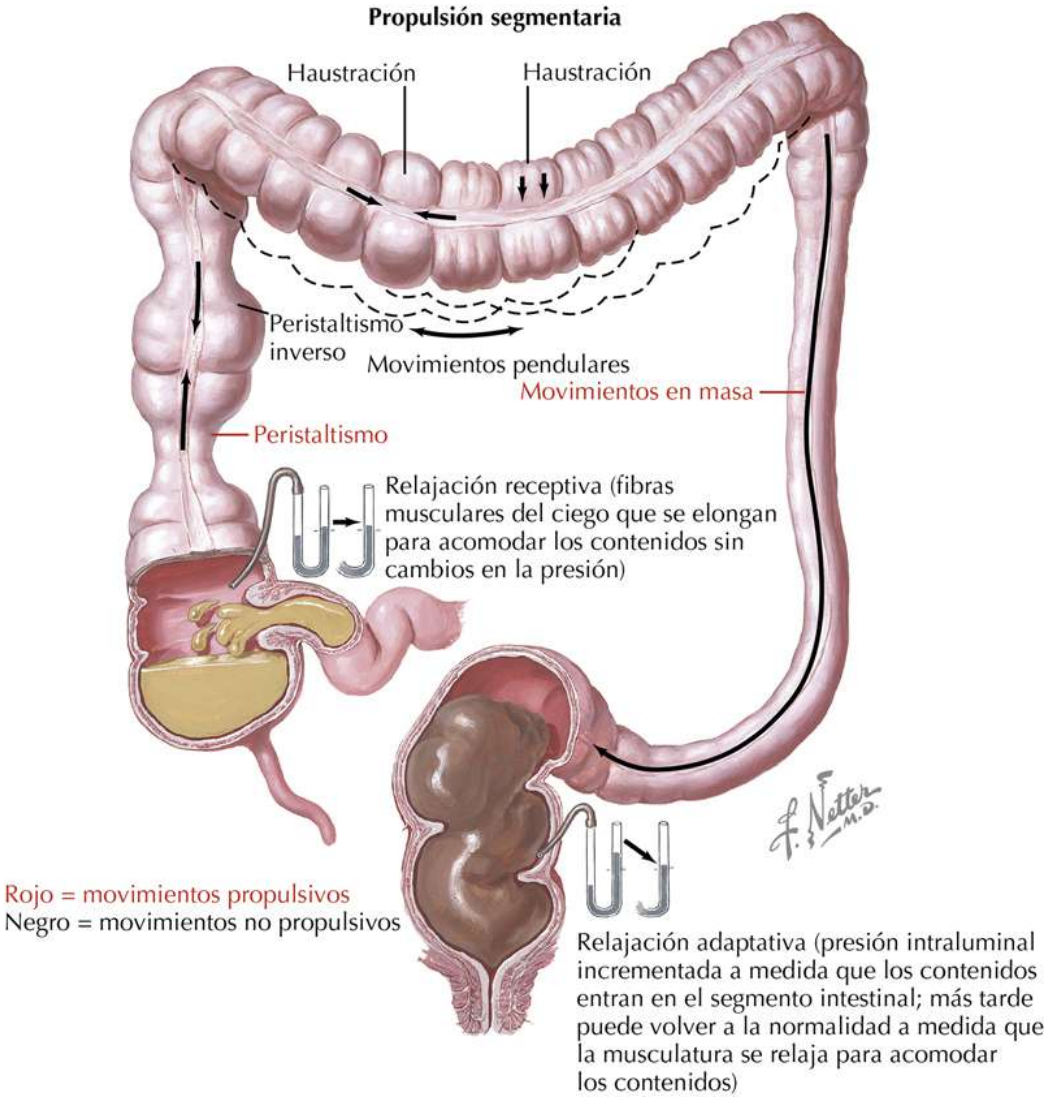


FIGURA 23.8 Motilidad del colon

El colon está especializado en el almacenamiento y cuando se contraen las bandas de músculo longitudinal *(taenia coli),* forman las haustras. Esta 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.

booksmedicos.org

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. 23.8, 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 (por los nervios vagales en el colon proximal y por los nervios pélvicos en el colon distal y el recto), así como por las hormonas CCK y gastrina. Estos factores se encuentran activos cuando existe quimo en el tubo GI superior (durante la digestión activa) y la estimulación del movimiento en masa sirve para limpiar el tubo GI inferior de quimo y heces, en preparación para la llegada de nuevos residuos procedentes del tubo 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 sobre el sistema GI (fig. 23.9).

booksmedicos.org

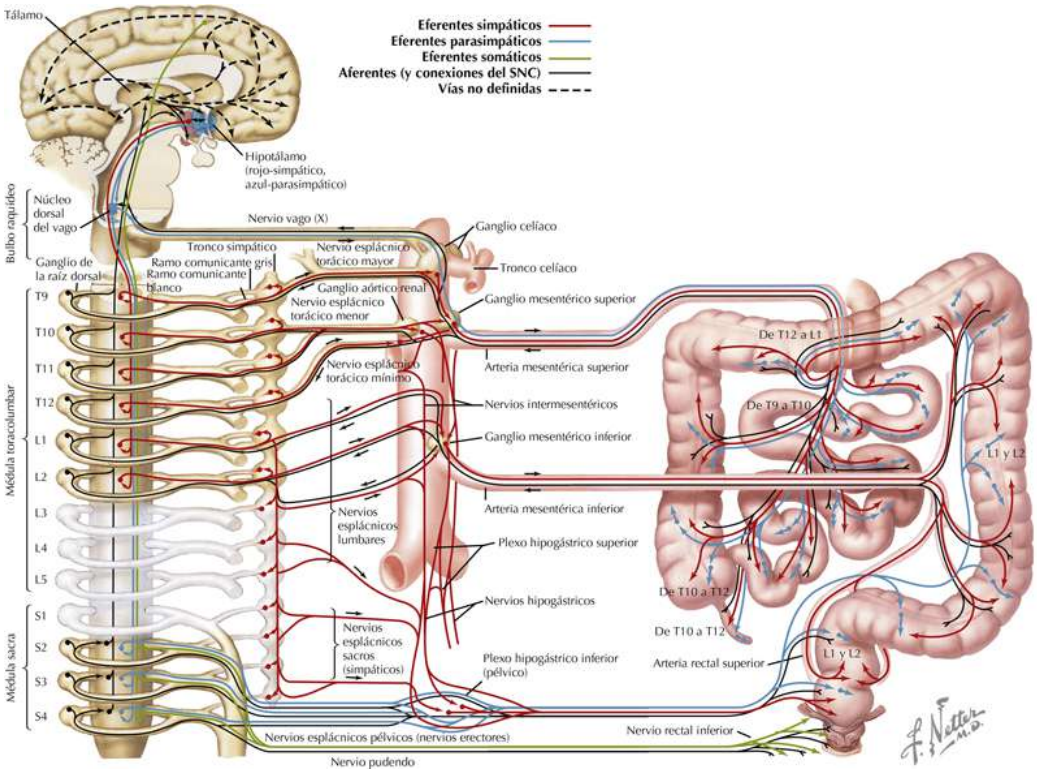


FIGURA 23.9 Inervación autónoma del colon
El intestino delgado y el colon están inervados tanto por nervios simpáticos como parasimpáticos. Las fibras simpáticas de la médula espinal se dirigen hacia los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior. Las fibras parasimpáticas surgen del nervio vago (que inerva el colon transverso) y del nervio pélvico (que 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. *SNC,* sistema nervioso central.

Defecación y reflejo rectoesfinteriano (de la defecación)

Cuando las heces se desplazan al interior del recto, la distensión de este estimula los mecanorreceptores locales, que emiten señales a los nervios mientéricos para la relajación del **esfínter anal interno** con el fin de iniciar el peristaltismo, empujando aún más las heces hacia el

booksmedicos.org

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. 23.10). 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 esta 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, aumenta 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 ya suele estar presente.

booksmedicos.org

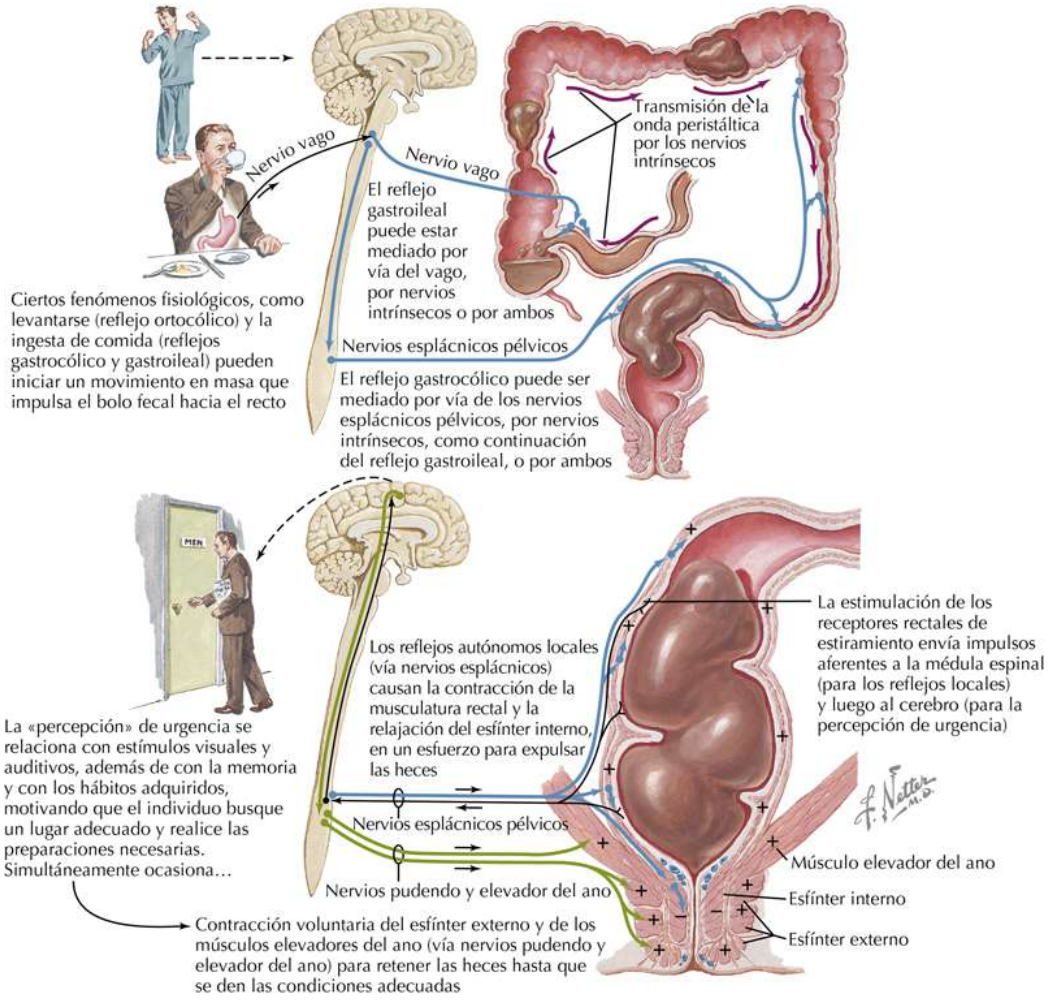


FIGURA 23.10 Defecación

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. Esta distensión es percibida 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. La médula espinal envía señales hacia el cerebro que hacen consciente el deseo de defecar. Estas acciones reflejas ocasionan la contracción voluntaria del esfínter anal externo hasta que tiene lugar la defecación. Durante la defecación, el esfínter anal externo se relaja y la persona incrementa su presión abdominal de modo que las heces se eliminan desde el recto.

booksmedicos.org

Regulación de la motilidad

La motilidad está regulada por nervios entéricos, nervios autónomos y hormonas. Los nervios entéricos responden a los receptores luminales que detectan la presencia y composición del quimo, así como a las señales procedentes de los nervios autónomos y las hormonas. Como se ha comentado previamente, el SNP activa la motilidad principalmente, mientras que el sistema nervioso simpático 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 se libera (fig. 23.11). 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, la CCK y la secretina, que aumentan el tono pilórico.

booksmedicos.org

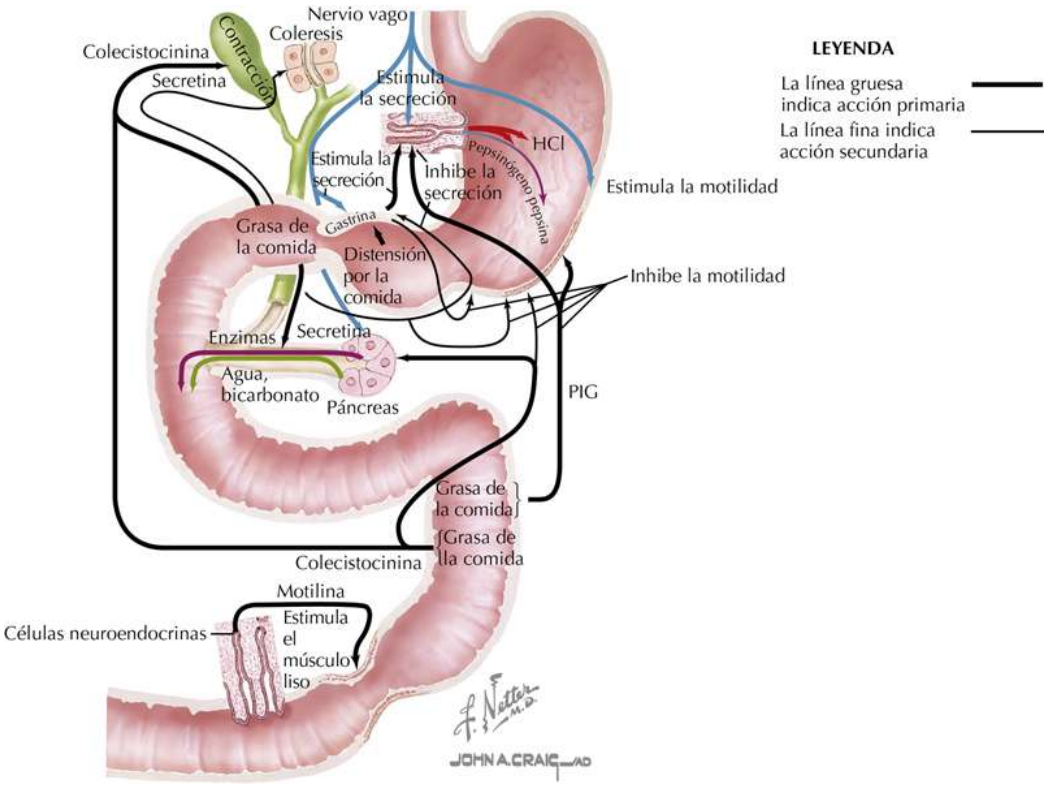


FIGURA 23.11 Efecto de las principales hormonas gastrointestinales sobre la motilidad gastrointestinal
En este esquema se presentan los principales efectos de las hormonas gastrointestinales sobre la motilidad gastrointestinal. Mientras que muchas hormonas tienen efectos en la motilidad gástrica, unas pocas estimulan la motilidad en el intestino delgado y grueso, incluida la motilina (solo en el intestino delgado) y la gastrina (intestino delgado y grueso, no se muestran). *PIG,* péptido inhibidor gástrico; *HCl,* ácido clorhídrico.

Además, la CCK y la gastrina tienen efectos estimulantes sobre la motilidad en el intestino delgado inferior y el colon. Estas 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. 23.11).

Vómito y diarrea

booksmedicos.org

El vómito (emesis) 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 (arcadas). Durante las arcadas, el contenido intestinal y 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 sistema GI, así como también centralmente, a través de la zona gatillo quimiorreceptora (cuadro 23.1).

Cuadro 23.1 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 suelo del cuarto ventrículo cerebral (cerca del área postrema).
- Traumatismo encefálico (contusión; efecto central).
- Estimulación anormal de los órganos vestibulares (efecto central por vía del sistema nervioso autónomo hacia la zona gatillo quimiorreceptora y luego al centro del vómito.

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 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 contenido intestinal y gástrico, se excretan tanto ácido como bilis y electrólitos. Los vómitos crónicos pueden ocasionar lesión esofágica y alteraciones metabólicas. La serotonina liberada desde las células enterocromafines induce la

booksmedicos.org

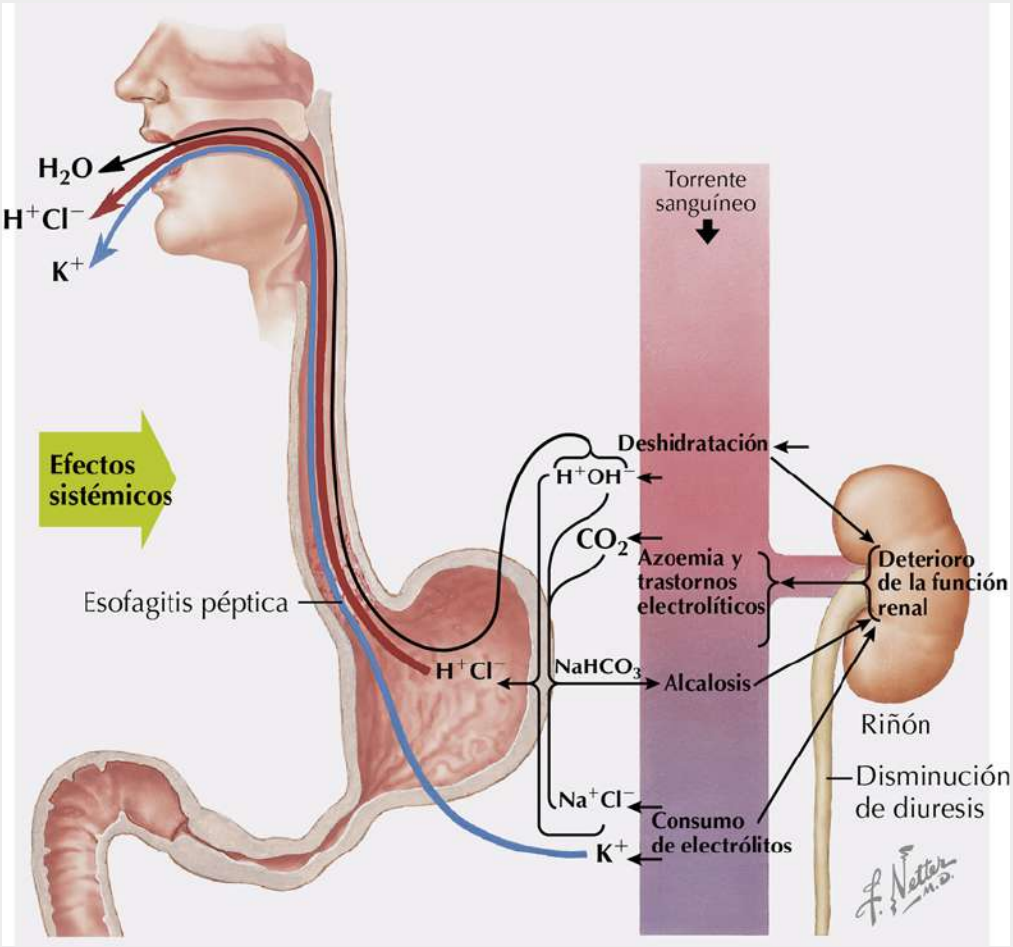
motilidad asociada a las náuseas y los vómitos, por lo que el ondansetrón, un antagonista de la 5-hidroxitriptamina, es un antiemético eficaz.



Piense en la homeostasis. Con el vómito o la diarrea se pierde una cantidad significativa de líquidos y electrólitos. 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 $\mathbf{HCO_3^-}$, que puede dar lugar a **acidosis metabólica** (v. cap. 21).

booksmedicos.org



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^+).

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 inflamatorias (como síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn [v. Aplicación clínica 23.2]) o estrés nervioso. El movimiento en el colon suele ser muy lento (propulsión segmentaria), lo que permite la absorción de casi toda el agua y las sales del quimo, formándose las heces. Si la motilidad es

booksmedicos.org

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.

Aplicación clínica 23.2 Enfermedad intestinal inflamatoria

Las causas del síndrome de intestino irritable (SII) y de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) no están claras. Ambas producen diarrea y dolor abdominal, pero es importante distinguirlas, ya que sus presentaciones anatomopatológicas son diferentes y requieren un tratamiento distinto. La incidencia de EII en Estados Unidos oscila entre 28 y 199 por cada 100.000 personas.

Los tipos principales de EII son la **enfermedad de Crohn** y la **colitis ulcerosa (CU).** Aunque ambos son trastornos autoinmunitarios en los que existe una inflamación crónica del tubo GI, una diferencia importante es que mientras la enfermedad de Crohn puede aparecer en cualquier localización a lo largo del tubo (desde la boca hasta el ano, aunque suele respetarse el recto) y cursa con inflamación transmural, la CU aparece *solamente* en el colon (de ahí su nombre) y solo afecta a la mucosa y la submucosa. Ambas entidades se caracterizan por brotes agudos que alternan con períodos de remisión.

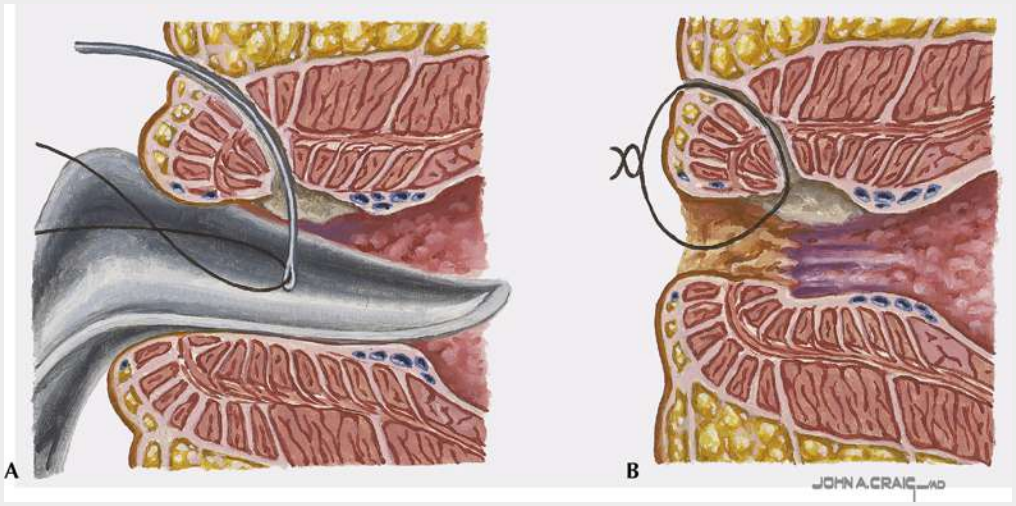
La enfermedad de Crohn puede manifestarse en cualquier área del tubo GI, aunque suele afectar más a las regiones ileal, ileocólica y cólica (parte **C**). Una inflamación notoria infiltra al tejido intestinal, proporcionando un aspecto en empedrado (parte **C**), con abscesos intraabdominales y fístulas cutáneo-intestinales y entre el intestino y otras vísceras (parte **A**). Por el contrario, en la CU se aprecia una formación ulcerosa superficial y granular que empieza en el recto y que se desplaza en sentido proximal hacia el ciego; es muy poco frecuente que afecte al íleo, si es que alguna vez lo hace. Además de la diarrea, los síntomas de la EII consisten en tenesmo (es decir, sensación de urgencia por defecar sin ser

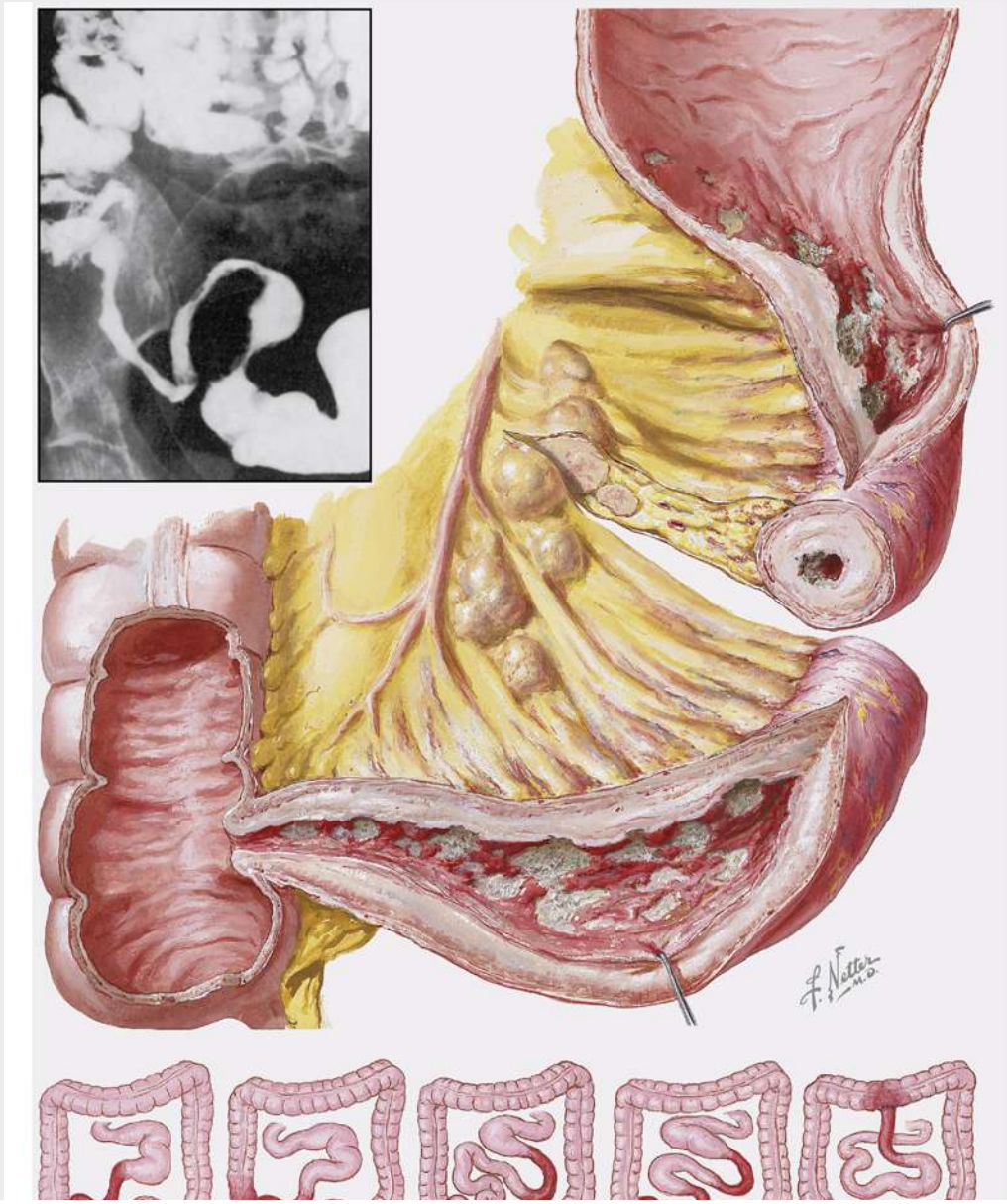
booksmedicos.org

capaces de hacerlo), urgencia, dolor y a veces diarrea con moco, pus o sangre (aunque la presencia de sangre en las deposiciones es más frecuente en la CU que en la enfermedad de Crohn). A nivel sistémico, los pacientes pueden manifestar fiebre, fatiga y pérdida de peso; como es una enfermedad de larga evolución, pueden manifestarse otros síntomas relacionados con la autoinmunidad, como artritis, uveítis y pioderma gangrenoso. Dado que se trata de enfermedades autoinmunitarias, el tratamiento principal se basa en inmunosupresión con corticoides y antibióticos orales, progresando a corticoides intravenosos y sustancias biológicas (como inhibidores del factor de necrosis tumoral α). Mientras que la enfermedad de Crohn no tiene cura, la extirpación del colon y el recto en los pacientes con CU grave supondrá su curación. Posteriormente se practica otra cirugía para crear un «recto» nuevo mediante una bolsa ileal con anastomosis anal, que posteriormente se une al extremo del ano (parte **D**).

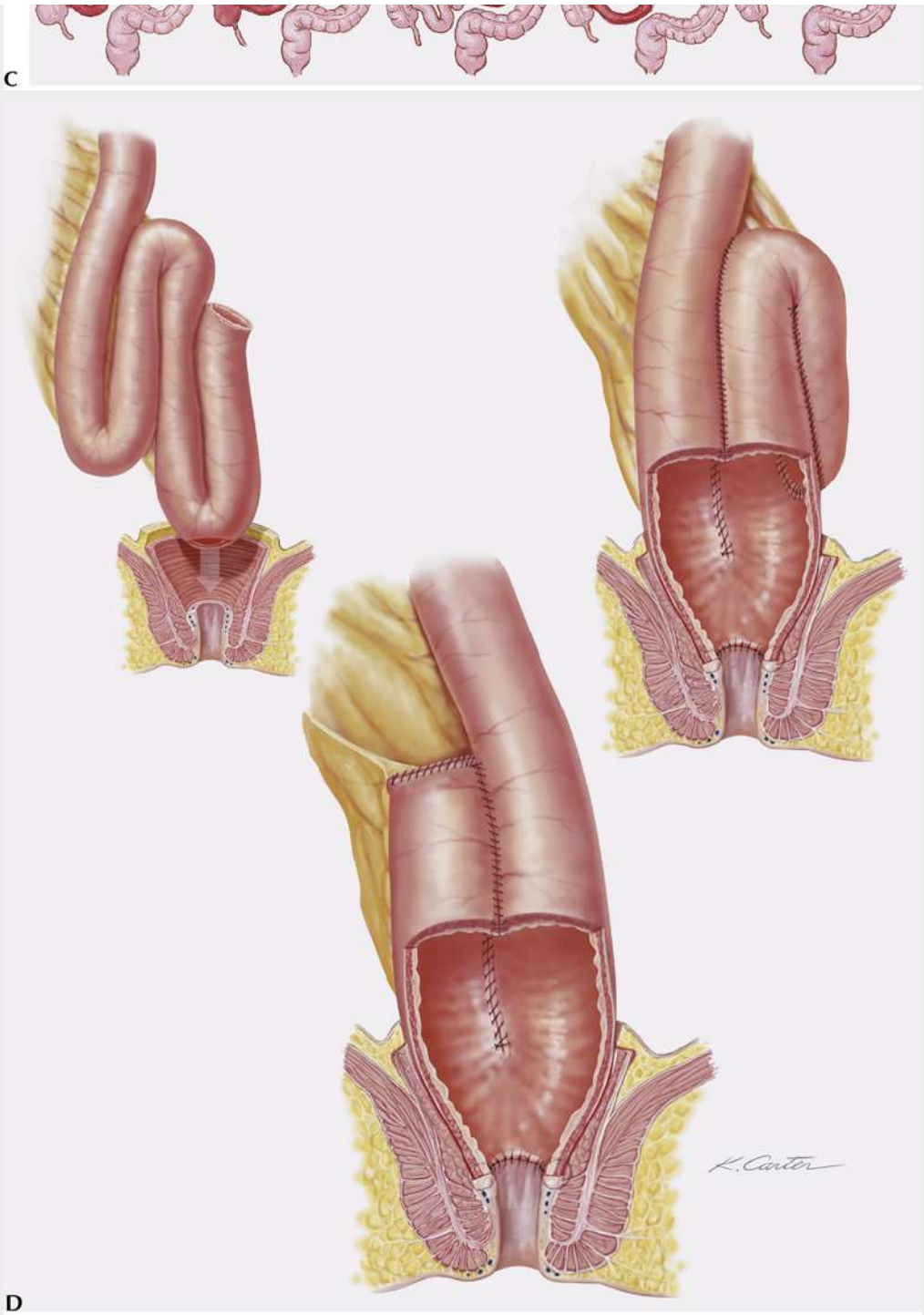
Parece que una serie de factores ambientales desempeñan un papel importante en estas enfermedades. Dado que la flora intestinal modula la inmunidad GI y sistémica, los factores que provocan un desequilibrio (como dieta, estrés y uso de antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos) constituyen factores de riesgo para el desarrollo de EII. También existe un cierto componente genético, ya que los descendientes de los judíos (sobre todo de judíos askenazíes), muestran una incidencia mayor de EII. Un punto interesante es que, aunque el tabaco es un factor de riesgo importante para la enfermedad de Crohn, disminuye el riesgo de CU.

booksmedicos.org





booksmedicos.org



Enfermedad intestinal inflamatoria
La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tubo GI, desde la boca hasta el ano, provocando infiltración e inflamación transmural y produciendo abscesos y fístulas (partes **A, B** y **C**). En la parte **D** se muestra la formación de un recto nuevo mediante una

booksmedicos.org

bolsa ileal con anastomosis anal; este procedimiento cura la colitis ulcerosa.

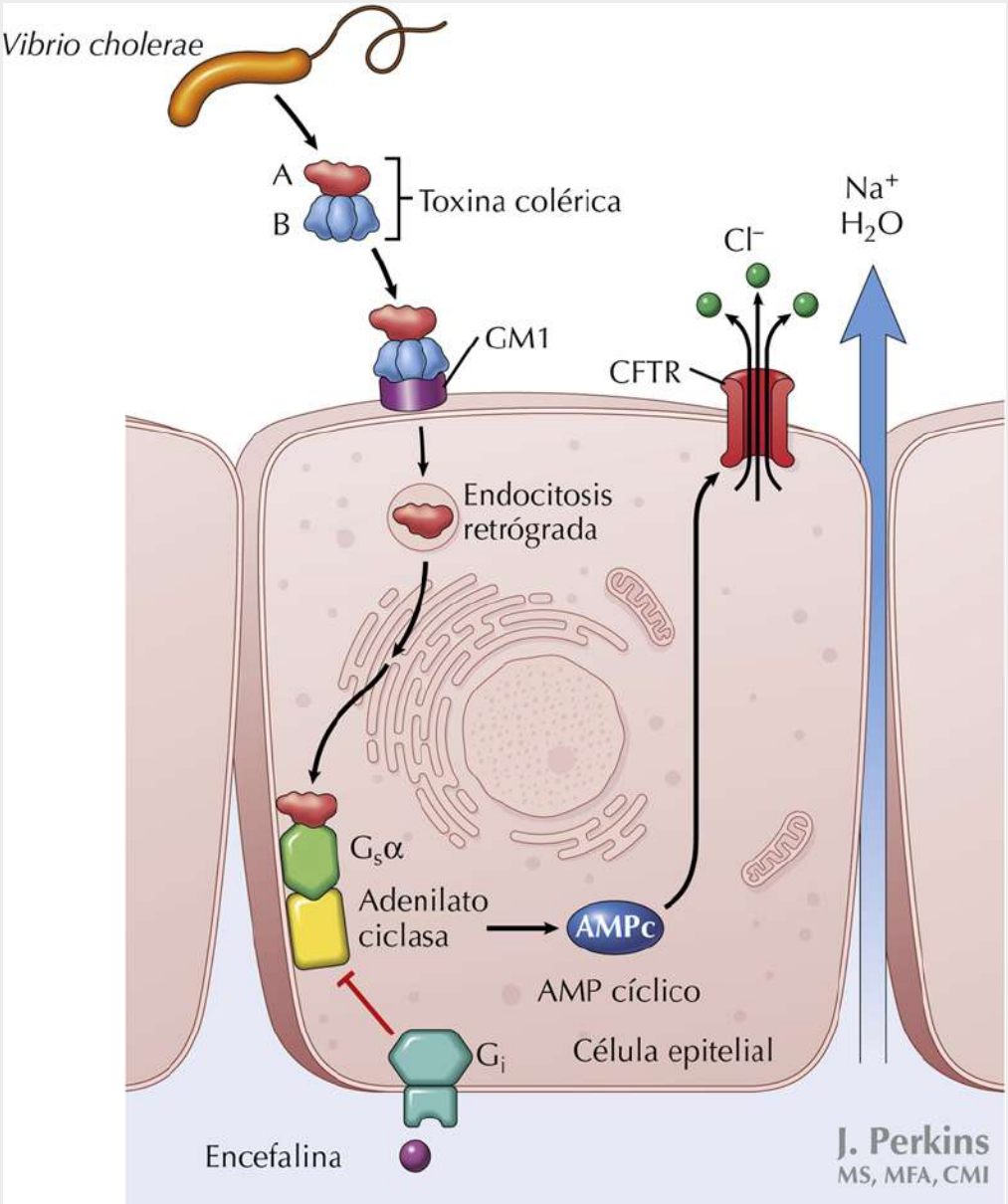
En general, el tipo más frecuente de diarrea es la **diarrea osmótica.** Está causada por hipermotilidad, que propulsa el quimo/heces a través del tracto GI demasiado rápido como para que haya una adecuada absorción de líquido y electrólitos. Por el contrario, la **diarrea secretora** es consecuencia 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. Aplicación clínica 23.3).

Aplicación clínica 23.3 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 al gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (v. Aplicación clínica 2.1, 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 electrólitos 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 no es posible, puede administrarse tratamiento de rehidratación oral (TRO, que contiene agua, electrólitos y glucosa) procedente de una fuente no contaminada. La glucosa del TRO promueve la absorción de sodio y electrólitos y dirige eficazmente mayor cantidad del Na^+ y Cl^- secretados de vuelta al espacio

booksmedicos.org

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 colérica sobre las células intestinales
CFTR, regulador transmembrana de la fibrosis quística.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 23.4 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, y es el responsable de una serie de conexiones apropiadas. Por ello, si en una zona concreta del sistema 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 tubo digestivo aganglionares (es decir, 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 inferior.** La región agangliónica 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 prolongados, 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 antagonistas de los canales del calcio (nifedipino o verapamilo), pero su eficacia es limitada, de modo que el tratamiento principal es la dilatación con globo o la sección quirúrgica del esfínter **(esofagomiotomía).** Esta intervención 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

booksmedicos.org

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 vómitos. No existen fármacos eficaces. La extirpación quirúrgica del área aganglionar restaura la capacidad de defecar.



Enfermedad de Hirschsprung (megacolon)

Reflejos

booksmedicos.org

Todos los reflejos tienen la finalidad última de facilitar la digestión y la 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 23.2 se describe una serie de reflejos relacionados con el sistema GI.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 24

Secreciones gastrointestinales

Cuando se colocan alimentos en la boca, antes de que los nutrientes entren en el sistema gastrointestinal (GI), el sistema nervioso parasimpático (SNP) iniciará una serie de secreciones, entre las que están saliva, jugos gástricos y bilis procedente del hígado. Si los nutrientes entran en el sistema, las secreciones aumentarán a medida que se vayan estimulando los controles locales. Si no entran en el estómago (es decir, si se escupen), la actividad del SNP regresará a la normalidad y se detendrán las secreciones GI.

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 pares craneales VII y IX (figs. 24.1 y 24.2; tabla 24.1). 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.

booksmedicos.org

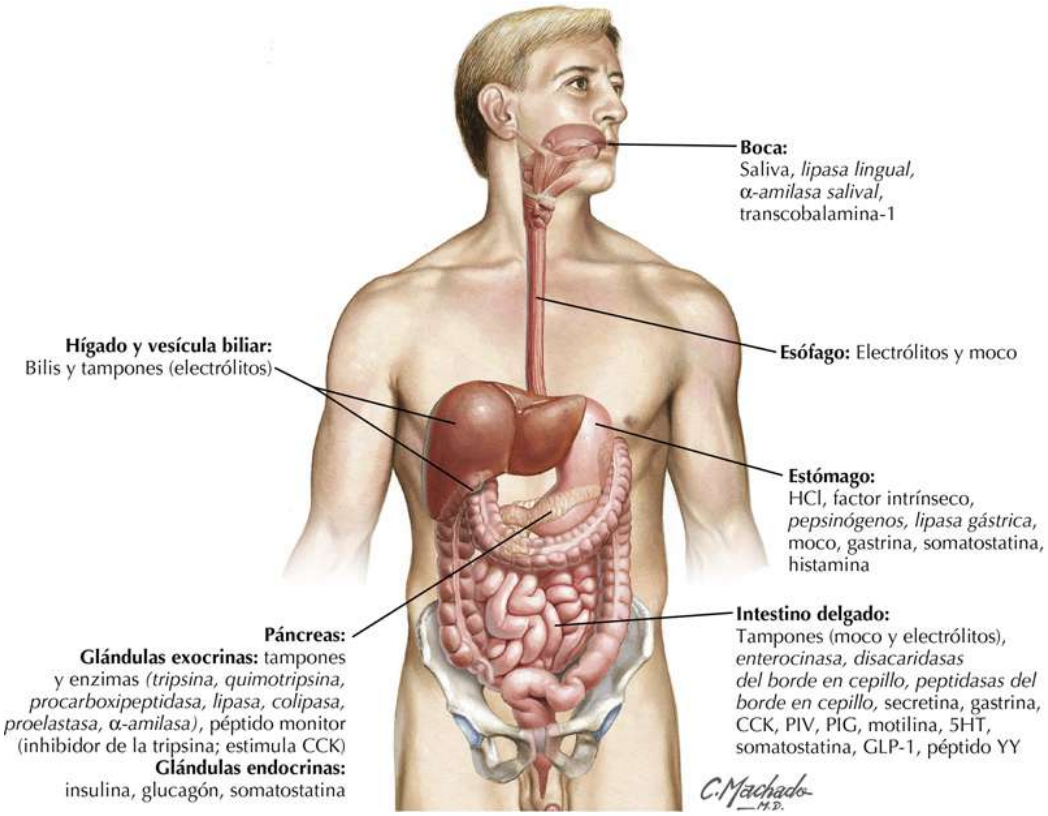


FIGURA 24.1 Principales secreciones del sistema gastrointestinal

Diariamente se vierten al sistema gastrointestinal litros de secreciones procedentes de las glándulas, los órganos y los tejidos con objeto de digerir y absorber los nutrientes ingeridos. En la figura se muestran las principales fuentes de enzimas digestivas, ácido, tampones y bilis. *5HT,* serotonina; *CCK,* colecistocinina; *GLP-1,* péptido similar al glucagón tipo 1; *HCl,* ácido clorhídrico; *PIG,* péptido inhibidor gástrico; *PIV,* péptido intestinal vasoactivo.

booksmedicos.org

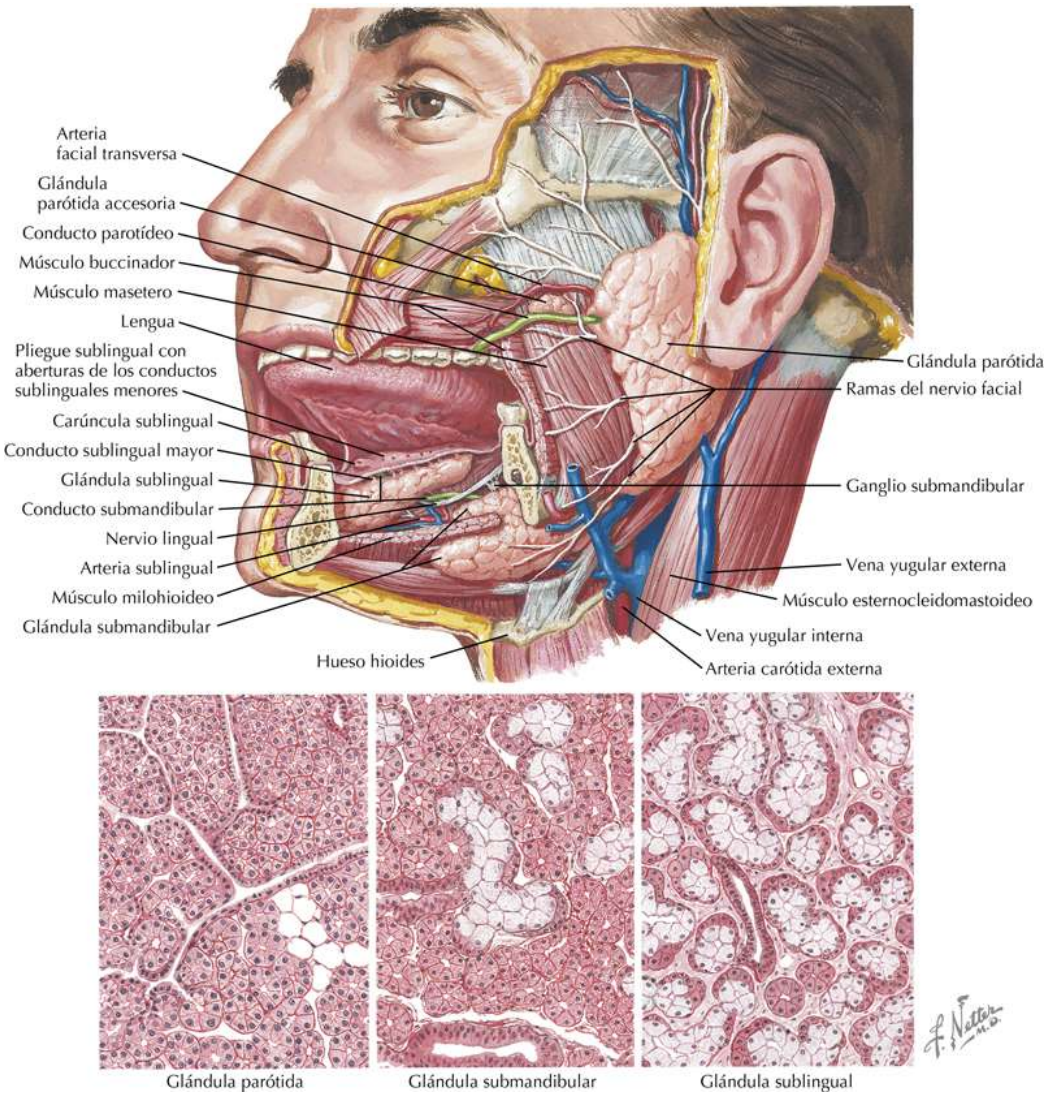


FIGURA 24.2 Estructura de la glándula salival
Los seres humanos tenemos tres pares de glándulas salivales: parótida, submandibular y sublingual. Las glándulas están especializadas en segregar saliva principalmente serosa (parótida), mucosa (sublingual) o mixta (submandibular) (v. histología representativa). Diariamente se segrega un volumen aproximado de 1,5 l de saliva, la mayor parte durante la ingesta.

booksmedicos.org

Tabla 24.1
Secreciones de las glándulas salivales

Glándula	Secreción	Par craneal
Parótida	Líquido acuoso, sin mucinas (seroso), ~25% del total	Glosofaríngeo (IX)
Submandibular	Líquido mixto seroso/mucoso, ~70% del total	Facial (VII)
Sublingual	Líquido mucoso, 5% del total	Facial (VII)

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 mayor parte de esta producción. La saliva sirve para:

- Lubricar la comida (agua y mucinas).
- Iniciar la digestión.
- Proteger la boca y el tubo GI, al enfriar las comidas calientes.
- Proteger el tubo GI mediante las acciones antimicrobianas de los leucocitos, la inmunoglobulina A y las opsoninas.
- Ayudar a la hemostasia mediante la presencia de factor activador de las plaquetas.
- Favorecer la higiene oral tamponando y limpiando la cavidad oral. La deglución y el acto de escupir nos permiten 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 secreciones serosas de las glándulas parótida y submandibular segregan ***α*-amilasa salival** (o **ptialina**), que inicia la digestión del almidón rompiendo las uniones α1-4 de los polímeros de glucosa (oligosacáridos). La α-amilasa salival guarda una homología >97% con 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 de la dieta en el estómago, dando lugar a ácidos grasos libres y diglicéridos. La lipasa lingual es una lipasa ácida que guarda una homología cercana al 90% con la lipasa gástrica; estas lipasas

booksmedicos.org

ácidas difieren de la lipasa pancreática (que hidroliza los triglicéridos dando lugar a dos ácidos grasos 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. 24.3). 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 procedente del plasma difunde a través 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 electrólitos en la saliva será mayor (v. fig. 24.3). En condiciones de reducción de volumen vascular (como deshidratación y 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. 20). 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.

booksmedicos.org

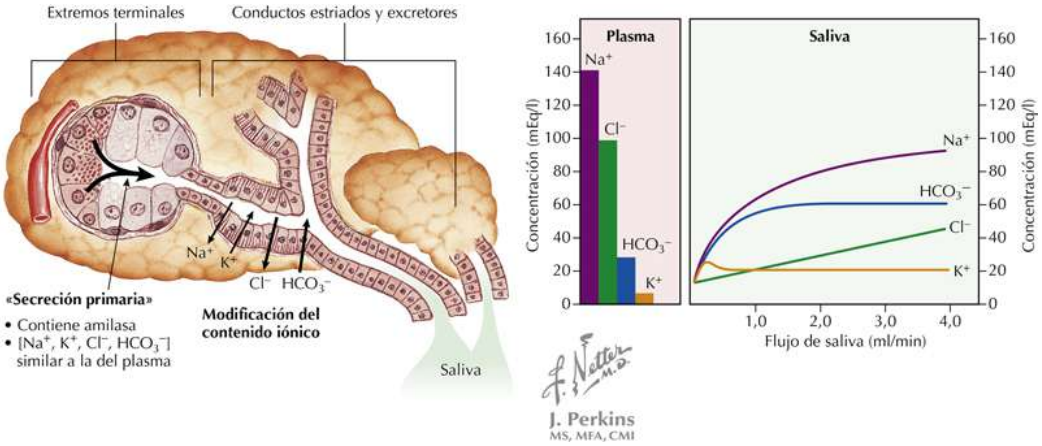


FIGURA 24.3 Células acinares salivales
Durante la secreción salival, el flujo sanguíneo dirigido a los ácinos se incrementa por estimulación parasimpática y un ultrafiltrado del plasma (principalmente secreción serosa) entra en los ácinos. El filtrado procedente de las células pasa a la luz de los ácinos, 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 conductos 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. A medida que aumenta el flujo se modifica menos la saliva y se parece más a la secreción primaria (original).

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, la **transcobalamina-1** (TC-1, conocida también como aglutinante-R) presente en la saliva se une a la vitamina B_{12} (cobalamina) esencial en el estómago, protegiéndola de la degradación por las pepsinas. En el estómago, el **factor intrínseco** (FI, segregado por las células parietales gástricas) también se une a la vitamina B_{12} y el complejo TC-1-B_{12}-FI entra en el duodeno, donde las proteasas pancreáticas escinden la TC-1, mientras que el complejo B_{12}-FI forma un dímero. Este dímero queda protegido de las proteasas pancreáticas hasta que se absorbe en el íleon terminal. Si se pierde cualquier parte de esta vía (especialmente el FI), no podrá absorberse la vitamina B_{12}.

booksmedicos.org

Control neural de la salivación

El flujo salival depende de los nervios parasimpáticos glosofaríngeo y facial. Estos inervan los vasos sanguíneos de las glándulas salivales y, cuando son estimulados, incrementan el flujo sanguíneo, aumentando la secreción del ultrafiltrado 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, por ejemplo, un estímulo visual u olfativo, que va a estimular la salivación (tabla 24.2).

booksmedicos.org

Tabla 24.2
Regulación del flujo salival

Aumentan el flujo salival	Reducen el flujo salival
Parasimpático (PC 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 alimentos amargos	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; *NA,* noradrenalina; *PC,* pares craneales; *PIV,* péptido intestinal vasoactivo; *SNA,* sistema nervioso autónomo; *SNC,* sistema nervioso central.

Aplicación clínica 24.1 Anemia perniciosa

La **anemia perniciosa (AP)** es una variante de anemia megaloblástica que se debe a la ausencia de vitamina B_{12} esencial. La vitamina B_{12} es un cofactor crucial para la maduración de los eritrocitos. Su déficit provoca la acumulación de 5-metiltetrahidrofolato, que a la larga limita la síntesis de ADN en las células eritroblásticas, con lo cual se producen eritrocitos frágiles e inmaduros denominados megaloblastos. Esta enfermedad se manifiesta con una amplia gama de síntomas, como anemia, cansancio, depresión, diarrea y dolor neuropático. A diferencia de la diarrea secundaria a la pérdida de eritrocitos maduros, la AP no tratada puede conducir a un deterioro

booksmedicos.org

neurológico (probablemente por la acumulación de metilmalonil coenzima A) y muerte. Cuando se diagnostica precozmente, la AP se trata con inyecciones de vitamina B_{12} para rellenar las reservas hepáticas, y el pronóstico es bueno. Si el diagnóstico se retrasa, la enfermedad puede evolucionar a pesar de las inyecciones de vitamina B_{12} y puede sobrevenir la muerte.

La causa más importante de AP es la destrucción autoinmunitaria de las células parietales, que da lugar a la falta de FI, y por tanto, al déficit de vitamina B_{12}. También puede aparecer después de una cirugía de derivación gástrica.

Esófago

Las glándulas de la mucosa esofágica producen secreciones serosas y mucosas que lubrican el bolo alimenticio 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.

Secreciones de las glándulas gástricas y regulación de la secreción de ácido clorhídrico

Glándulas gástricas

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.** Las glándulas gástricas están constituidas por diversas células (fig. 24.4):

- Las células madre/regenerativas se diferencian para sustituir al resto de células de las glándulas.
- Las células mucosas del cuello protegen la mucosa gástrica mediante la secreción de moco.

booksmedicos.org

- Las células parietales segregan ácido clorhídrico (HCl) y factor intrínseco.
- Las células principales segregan pepsinógeno y lipasa gástrica.
- Las células endocrinas segregan somatostatina y los mastocitos segregan histamina.
- Las células madre también pueden migrar en dirección ascendente a través de las fositas gástricas hasta la luz del estómago, diferenciándose para formar las **células epiteliales superficiales.** Estas células segregan moco y bicarbonato (HCO_3^-), que protege el epitelio gástrico del ácido corrosivo de la luz. Las células epiteliales superficiales son reemplazadas cada pocos días.

booksmedicos.org

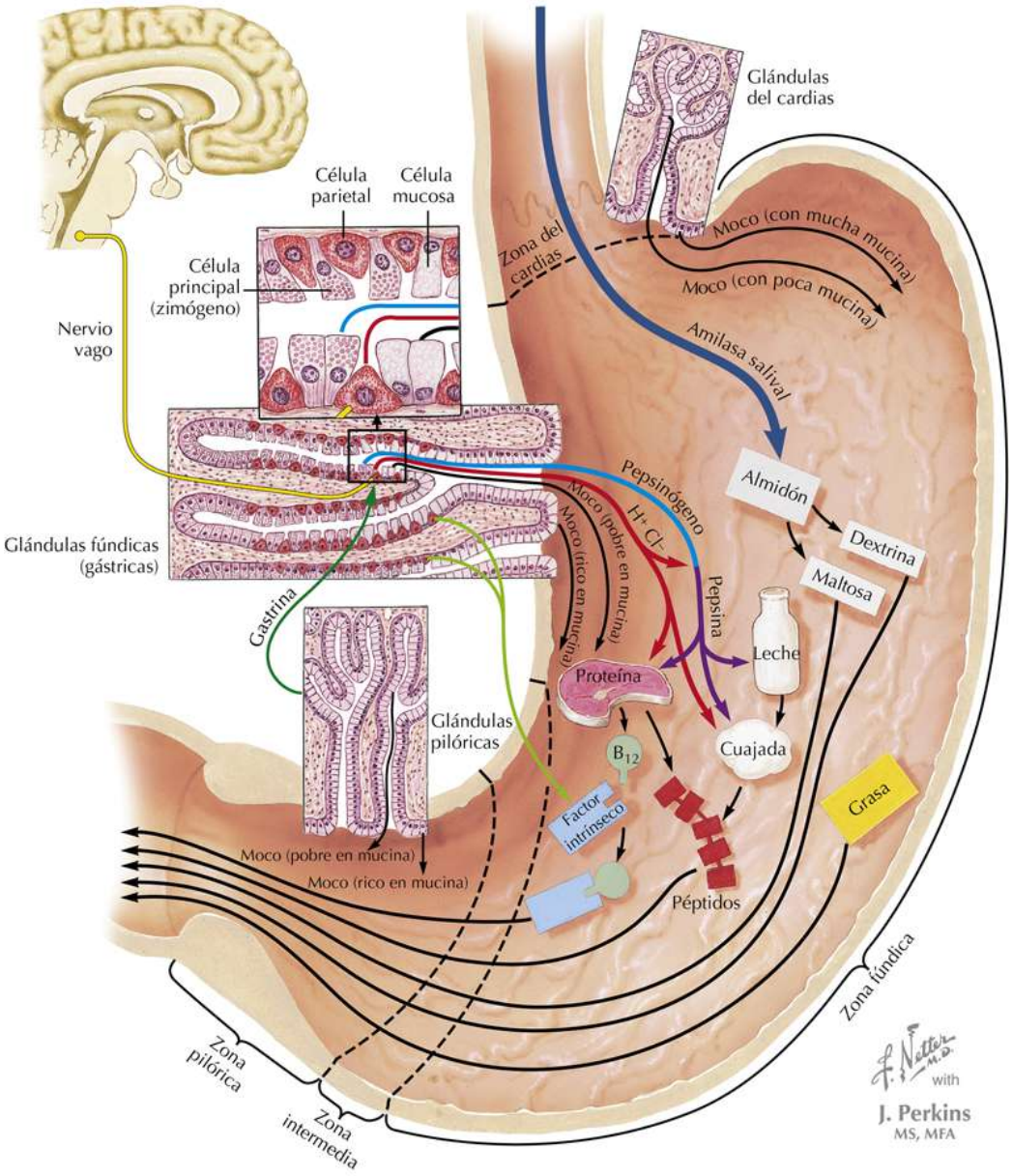


FIGURA 24.4 Digestión en el estómago
El estómago segrega ácido clorhídrico (HCl) concentrado, que degrada la comida ingerida en fragmentos más pequeños y activa las enzimas pepsina y lipasa para digerir las proteínas y grasas, respectivamente. Las células parietales, que segregan HCl, también segregan la proteína factor intrínseco, que se une a la vitamina B_{12} para evitar que las proteasas pancreáticas la digieran en el intestino delgado. En general, alrededor del 25% de la digestión de nutrientes se produce antes de que el quimo alcance el duodeno.

booksmedicos.org

Dado el medio físico agresivo al que están sometidas, las células que tapizan el estómago y el intestino son reemplazadas continuamente. Este proceso requiere un considerable gasto energético, así como un constante aporte de proteínas y de lípidos para generar nuevas células.

Secreciones de las células de las glándulas gástricas

Las secreciones gástricas son iniciadas por los nervios parasimpáticos (vagales) cuando el alimento entra en la boca. La presencia de alimento/quimo en el estómago estimula una secreción adicional. Estas secreciones tienen la función principal de digerir la comida. Sin embargo, también contribuyen a la regulación de la secreción ácida y a la motilidad intestinal y protegen la vitamina B_{12} de la digestión. Las secreciones gástricas están constituidas por:

- HCl: digiere la comida, destruye las bacterias y convierte el pepsinógeno inactivo en pepsina.
- Factor intrínseco: es un elemento de secreción gástrica esencial requerido para la absorción de B_{12} 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 tubo GI (movimientos en masa).
- Lipasa (lipasa gástrica): continúa el proceso de la digestión de lípidos.
- Moco: se secreta moco espeso con HCO_3^-. Este HCO_3^- permanece retenido en la capa de moco en la superficie celular epitelial, tamponando eficazmente las células frente al medio ácido de la luz (fig. 24.5).
- Otros factores: la somatostatina inhibe la secreción de HCl y la histamina estimula la secreción de HCl.

booksmedicos.org

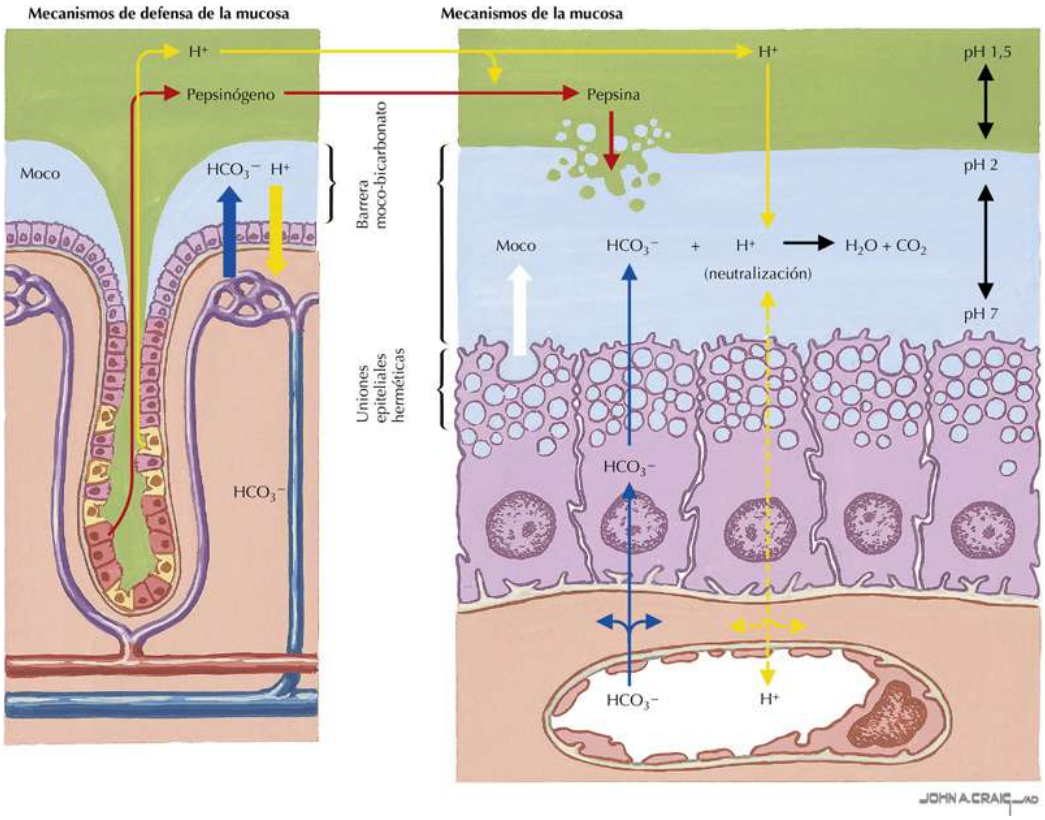


FIGURA 24.5 Protección de la mucosa gástrica
El moco espeso de la superficie de las células epiteliales atrapa el bicarbonato secretado sobre la superficie de la mucosa gástrica. Esta capa de moco rico en bicarbonato protege las células de la acción del ácido cáustico (pH ~2,0), manteniendo el pH en la superficie celular en un valor de ~7,0.

En general, los factores que estimulan la actividad gástrica (p. ej., vago y gastrina) estimulan la secreción de las células principales, parietales y mucosas.

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 de HCl es la propia morfología de la célula parietal. Las células parietales estimuladas están muy organizadas, con vesículas que se fusionan con la

booksmedicos.org

membrana plasmática para formar los canalículos profundos que incrementan el área de superficie para la secreción de H^+ (fig. 24.6). Por el contrario, las células no estimuladas tienen menor superficie expuesta a la luz de las glándulas gástricas, manteniendo al mínimo posible la secreción de H^+.

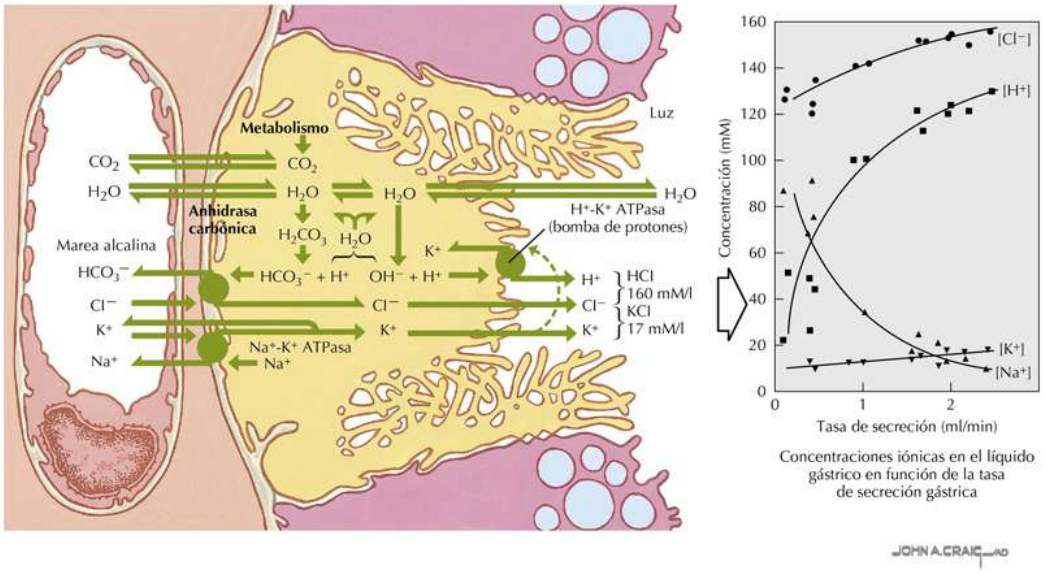


FIGURA 24.6 Producción de ácido clorhídrico (HCl) por las células parietales

La H^+/K^+ ATPasa apical (bomba de protones) causa la secreción activa de H^+ en la luz de las glándulas gástricas. Mientras tanto, el intercambiador de HCO_3^-/Cl^- de la membrana basolateral acerca Cl^- a la célula parietal; el cloro difunde a través de los canales apicales hacia la luz siguiendo su gradiente electroquímico. De este modo, se forma ácido clorhídrico (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 para reducir la liberación de ácido gástrico en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico o úlceras.

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

booksmedicos.org

nuevo a la sangre. El transporte de H^+ contra gradiente se debe a la **H^+/K^+ ATPasa** apical o **bomba de protones.** Esta bomba antiporte activa 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 ($CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$) (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 HCO_3^-/Cl^- en la membrana basolateral y la difusión del cloruro a la luz de la glándula gástrica a través de los canales de cloruro apicales (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 HCO_3^-/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 cloruro potásico. La regulación de la producción de ácido se realiza mediante la estimulación e inhibición de la **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, las úlceras y similares). Para ello se utilizan inhibidores de la bomba de protones (IBP) como el omeprazol o sustancias que bloquean el receptor H2 de la histamina (p. ej., ranitidina y cimetidina).

Los componentes del jugo gástrico varían en función de la tasa de secreción (v. fig. 24.6). 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.

booksmedicos.org

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 en la célula parietal, estimulando la secreción ácida. Las fibras vagales también tienen terminaciones en las células de tipo enterocromafín y en las células G, que estimulan 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, y de manera indirecta aumenta la secreción de péptido liberador de la gastrina 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. los factores siguientes que estimulan e inhiben la secreción de ácido).

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. 24.7).

booksmedicos.org

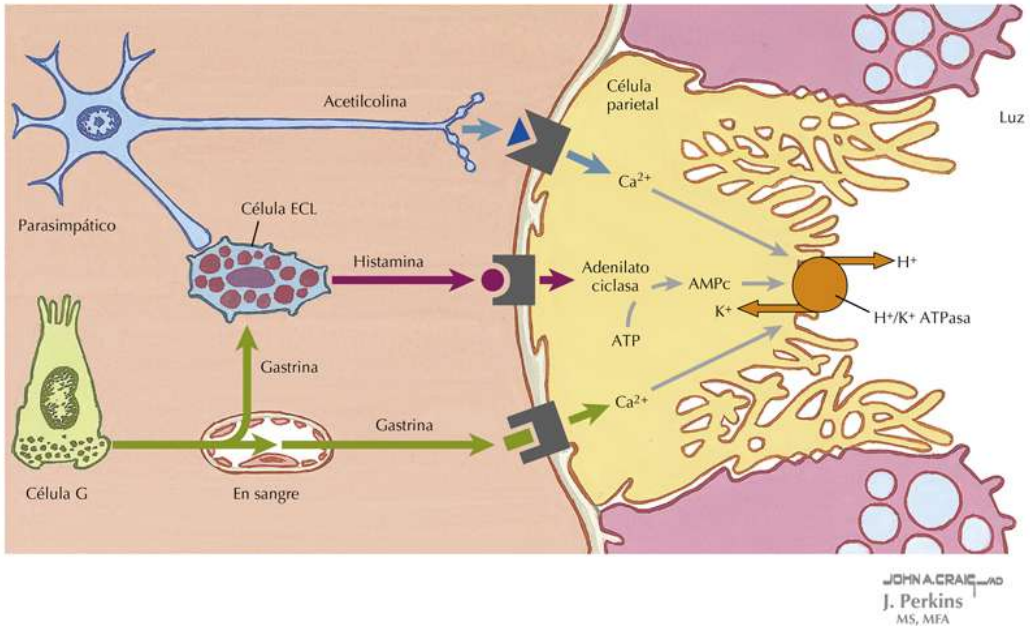


FIGURA 24.7 Mecanismos de transducción de las señales en la regulación de la secreción de HCl
La estimulación de la bomba de protones se realiza tanto por medio de calcio como de AMPc actuando de segundos mensajeros. *ECL*, células de tipo enterocromafín.

- La *histamina,* procedente de las células ECL, difunde a través de la mucosa para actuar sobre las células parietales adyacentes y es un estímulo importante para la secreción ácida.
- La *gastrina,* transportada por la sangre, actúa directamente sobre los receptores de tipo B de la colecistocinina (CCK) en las células ECL para liberar histamina y también actúa directamente sobre las células parietales.
- La *insulina,* que es transportada por la sangre, actúa sobre las células G y estimula la secreción de gastrina.
- La *cafeína* (un inhibidor de la fosfodiesterasa) incrementa el AMPc en las células parietales, aumentando 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,* que es liberada desde las células endocrinas de las glándulas gástricas, actúa mediante un mecanismo paracrino

booksmedicos.org

sobre las células parietales, así como sobre las células G para inhibir a la gastrina.

- El *péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa o péptido inhibitorio gástrico (GIP),* que es liberado desde el duodeno y el yeyuno, actúa en las células G para suprimir la gastrina.
- 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 sistema GI (sobre todo íleon y colon) en respuesta a las grasas, ayuda a neutralizar la acidez, así como la secreción pancreática cuando el quimo está abandonando el sistema GI superior. Los efectos sobre la acidez gástrica pueden producirse por supresión de la liberación de acetilcolina de las fibras colinérgicas y/o mediante la estimulación de la somatostatina que actuará de forma paracrina.

Aunque estos factores regulan la secreción de ácido, es importante comprender que no se trata de fenómenos todo o nada, puesto que en su mayoría actúan de forma conjunta 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 péptido inhibitorio gástrico 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. 24.7).

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 que facilitan la digestión y absorción de los nutrientes del quimo (fig. 24.8). Las

booksmedicos.org

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 intestino delgado y segregan moco. Las células en el duodeno 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.

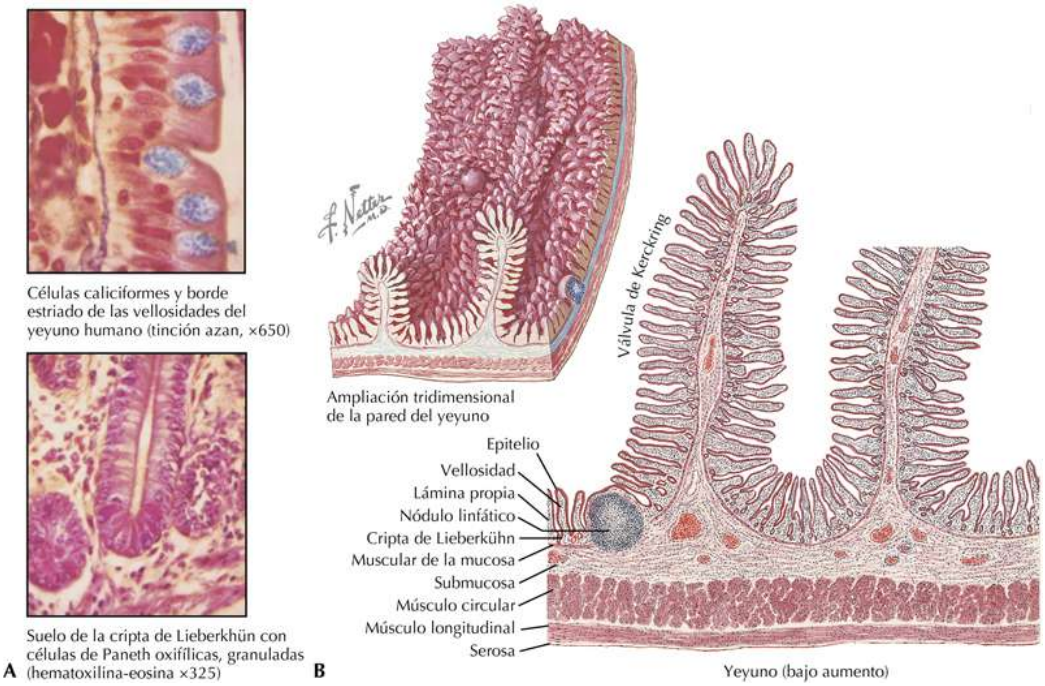


FIGURA 24.8 Criptas de Lieberkühn y tipos celulares
A, Microfotografía de las células caliciformes y de Paneth en la mucosa del intestino delgado. **B,** Borde en cepillo que tapiza el intestino delgado, ilustrando las criptas de Lieberkühn en el interior de las vellosidades.

booksmedicos.org

El intestino delgado produce y secreta distintas hormonas endocrinas que regulan la digestión y la motilidad (tabla 24.3; las acciones principales de las hormonas se muestran en negrita). Los efectos sobre la digestión se detallan en el capítulo 27.

booksmedicos.org

Tabla 24.3

Principales hormonas gastrointestinales

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 (** HCO_3^- **)** ↑**Secreción de tampón biliar y del intestino delgado** ↓H^+ gástrico (por ↓gastrina) ↓Vaciamiento gástrico

booksmedicos.org

Hormonas GI	Lugar de secreción	Estímulo primario	Acciones generales
Colecistocinina (CCK)	Células I del duodeno y el 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 ↑Motilidad del tracto GI inferior ↑Saciedad
Péptido inhibitorio gástrico, también conocido como péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa	Duodeno y yeyuno	Ácidos grasos, glucosa, aminoácidos	↓**Secreción de H^+ gástrico** ↑**Secreción de insulina pancreática** ↓Vaciamiento gástrico
Motilina	Células Mo del duodeno	Ayuno	↑**Fase III de contracciones del CMM**
Péptido similar al glucagón tipo 1	Células L del yeyuno y el íleon	Quimo	↑**Saciedad** ↑**Liberación de insulina** ↓Liberación de glucagón

Modificada con autorización de Hansen J: *Netter's Atlas of Human Physiology,* Filadelfia, 2002, Elsevier.

CMM, complejo motor migratorio; *GI,* gastrointestinal; *PLG,* péptido liberador de la gastrina.

booksmedicos.org

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 hacia el duodeno). Las secreciones exocrinas ayudan a tamponar el quimo ácido y contienen enzimas; la neutralización del quimo es esencial para la acción de las enzimas pancreáticas. Aproximadamente el 70-75% de la digestión tiene lugar en la parte proximal del intestino por acción de las enzimas pancreáticas y del borde en cepillo. 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. 24.9*A*).

booksmedicos.org

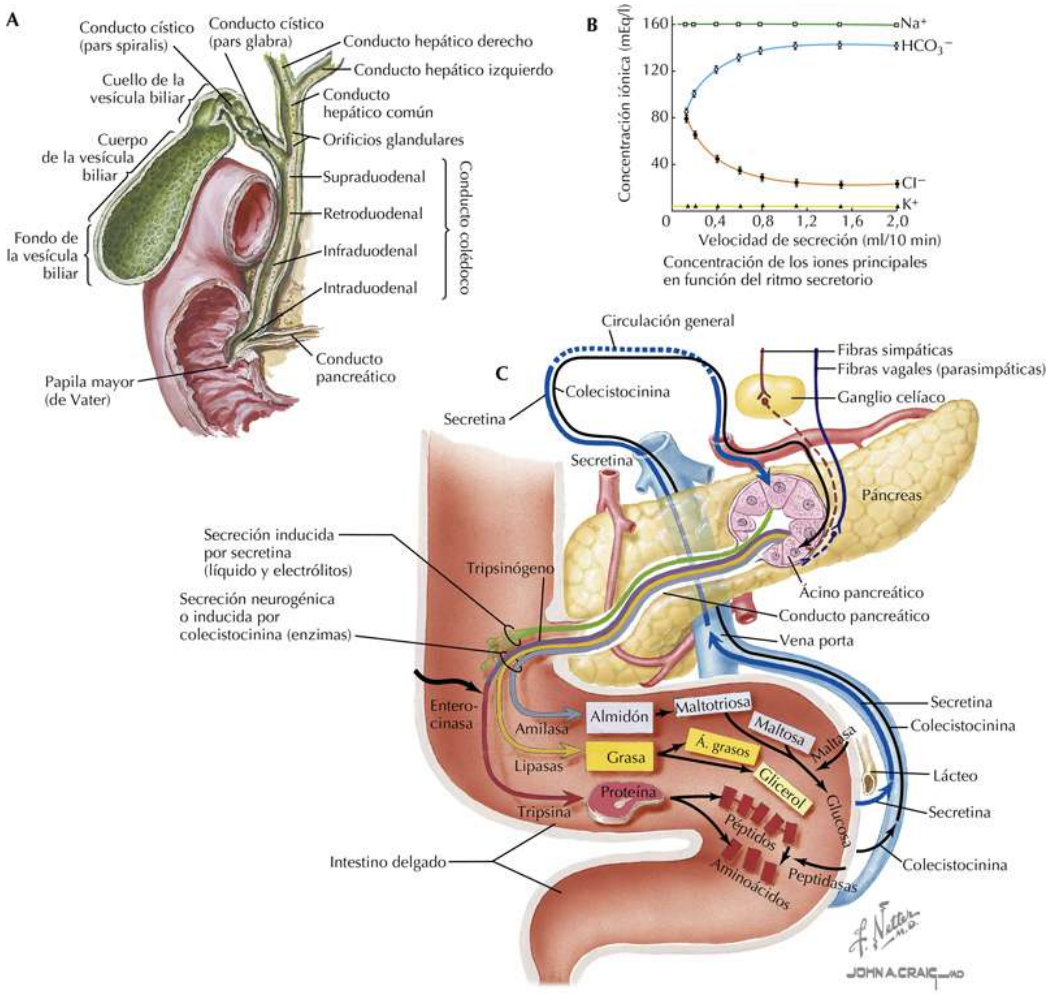


FIGURA 24.9 Estructura y secreción del páncreas
A, Las secreciones pancreáticas, del hígado y de la vesícula biliar fluyen a través del colédoco hacia el duodeno a través del esfínter de Oddi en la papila de Vater. **B,** A medida que aumenta el ritmo de secreción pancreática, cambia la concentración de electrólitos, 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.

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 electrólitos** (para neutralizar) (v. fig. 24.9*C*). Al igual que en las glándulas salivales, a medida que la secreción se desplaza por los conductos, se modifica su composición electrolítica.

booksmedicos.org

A medida que aumenta la velocidad de secreción, cambia la composición del líquido, que va haciéndose rico en HCO_3^- (v. fig. 24.9*B*).

La **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, se almacenan 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 pancreática** y **colipasa:** 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 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, que rodea a los lípidos. La colipasa se libera como precolipasa y es activada en el duodeno por la tripsina. La colipasa desplaza la bilis y permite que la lipasa pancreática acceda a los lípidos (v. cap. 26).

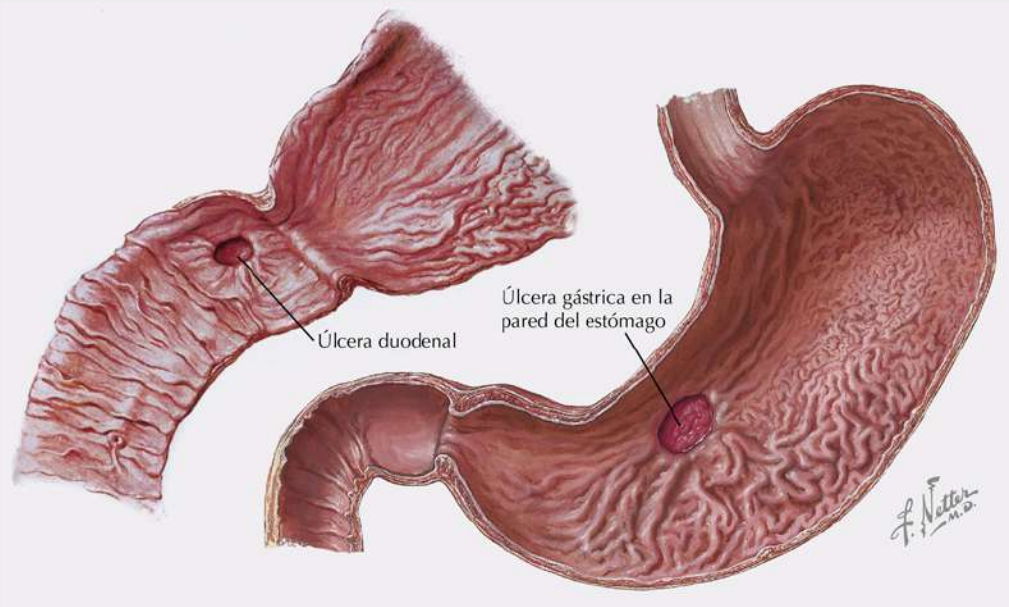
Aplicación clínica 24.2 Úlceras

booksmedicos.org

Hasta hace aproximadamente 25 años se pensaba que las úlceras gástricas y duodenales eran debidas principalmente a la ingesta de **antiinflamatorios no esteroideos (AINE;** p. ej., el ácido acetilsalicílico) y al estrés, hasta que unos investigadores australianos descubrieron la bacteria ***Helicobacter pylori*** que reside 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 entorno 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 y 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. Además, el amoníaco estimula una serie de citocinas proinflamatorias en el tejido mucoso. Este mecanismo, junto con los efectos corrosivos del ácido y la pepsina, inicia la formación de úlceras. Aunque muchas personas son portadoras de la bacteria (por 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, como el ácido acetilsalicílico, 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.

booksmedicos.org



Ulceraciones del estómago y el duodeno

Función de la vesícula biliar

La función de la vesícula biliar es almacenar y liberar la bilis. Poco después de comer, cuando el alimento entra en el estómago, los nervios vagos estimulan el esfínter de Oddi, relajándolo. Esta relajación libera el contenido del conducto biliar (bilis y electrólitos) al duodeno. Más tarde, cuando el quimo entra en el duodeno, se libera la CCK, que relaja por completo el esfínter y causa la contracción de la vesícula biliar. La bilis almacenada es liberada al duodeno e inicia la emulsión de los lípidos (v. cap. 26).

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 Cl^-, en parte por intercambiadores Cl^-/HCO_3^- de la luz. Por tanto, hay secreción de H^+ y HCO_3^- a la luz del colon. También

booksmedicos.org

puede producirse secreción de potasio a través de canales como efecto secundario de la aldosterona (en situaciones de contracción de volumen), dado que la aldosterona incrementa los transportadores ENaC en la membrana luminal, recuperando más sodio. Debido al contenido relativamente elevado de HCO_3^- en las heces, la diarrea crónica puede ser causa de acidosis metabólica (v. cap. 21).

A lo largo de todo el tubo GI van a formarse gases, que difunden 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 O_2, 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, pues la producción de gas es mayor si la dieta es rica en hidratos de carbono y proteínas de la carne.

Aplicación clínica 24.3 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 para formar micelas. Esto afecta de manera especial a la digestión y absorción de lípidos, dado que el bajo pH duodenal desnaturaliza la lipasa pancreática, reduciendo de manera significativa la digestión lipídica. A medida que aumenta el pH en el yeyuno, puede producirse la digestión, pero el efecto global será una digestión deficiente junto con malabsorción, con la consiguiente 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.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 25

Función hepatobiliar

Revisión de las funciones del hígado

El hígado desempeña numerosas funciones importantes que implican a su actividad metabólica y secretora y a su exclusiva estructura vascular. Los **hepatocitos** son las células que constituyen el parénquima hepático y las funciones básicas de este órgano son:

- **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 contenidos de la sangre sistémica, y los procesa de acuerdo con las necesidades. El hígado produce albúmina, fibrinógeno, inmunoglobulinas, proteínas de transporte, colesterol, lipoproteínas, bilis y otras moléculas importantes.
- **Producción y excreción de colesterol:** el organismo requiere colesterol, y aunque esta sustancia puede ser sintetizada por muchas células en el organismo, el hígado puede producirlo a un ritmo elevado cuando se necesita (mediante la hidroximetilglutaril-coenzima A [HMG-CoA] reductasa, que es la primera enzima de este proceso). El colesterol también se usa para sintetizar bilis y así, cuando se excreta la bilis por las heces, el colesterol es eliminado del cuerpo.
- **β-oxidación de los ácidos grasos:** aunque muchos tejidos utilizan la β-oxidación como fuente de energía alternativa cuando no hay glucosa disponible, el hígado tiene una elevada capacidad de β-oxidación durante el período interdigestivo.
- **Producción y secreción de ácidos biliares:** la bilis es necesaria para la absorción eficiente de lípidos, ya que estos no pueden pasar eficientemente a través del agua que baña a los enterocitos. La bilis es una sustancia polar, lo que permite la incorporación de

booksmedicos.org

los lípidos en el interior de **micelas** que los conducen a través de la capa de agua adyacente a los enterocitos (v. cap. 26). Sin la presencia de bilis, la mayoría de los lípidos hidrofóbicos serían incapaces de acercarse al borde en cepillo.

- **Funciones endocrinas:** los hepatocitos producen y secretan hormonas al torrente sanguíneo, incluido el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento de los hepatocitos, el angiotensinógeno y las citocinas. Convierte la tiroxina en triyodotironina activa (v. cap. 28) y participa en la activación de la vitamina D (v. cap. 31).
- **Detoxificación:** el hígado contiene células reticuloendoteliales, conocidas como **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 hasta 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** (el hígado 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.

Debido a esta gran variedad de funciones, el hígado es un órgano crucial para mantener las concentraciones de glucosa sanguínea, para la excreción de productos de desecho, para el procesamiento de proteínas, para contribuir a la función inmunitaria e incluso, de manera indirecta, para la regulación de la presión arterial y la homeostasis de los líquidos corporales (mediante la síntesis de proteínas plasmáticas; fig. 25.1). Cuando se lesiona una parte del hígado, este órgano tiene la capacidad de regenerar hepatocitos funcionales, una acción compensatoria que le permite mantener una

booksmedicos.org

adecuada función metabólica. Además, la capacidad del hígado de conseguir un elevado nivel de actividad metabólica depende del flujo sanguíneo.

booksmedicos.org

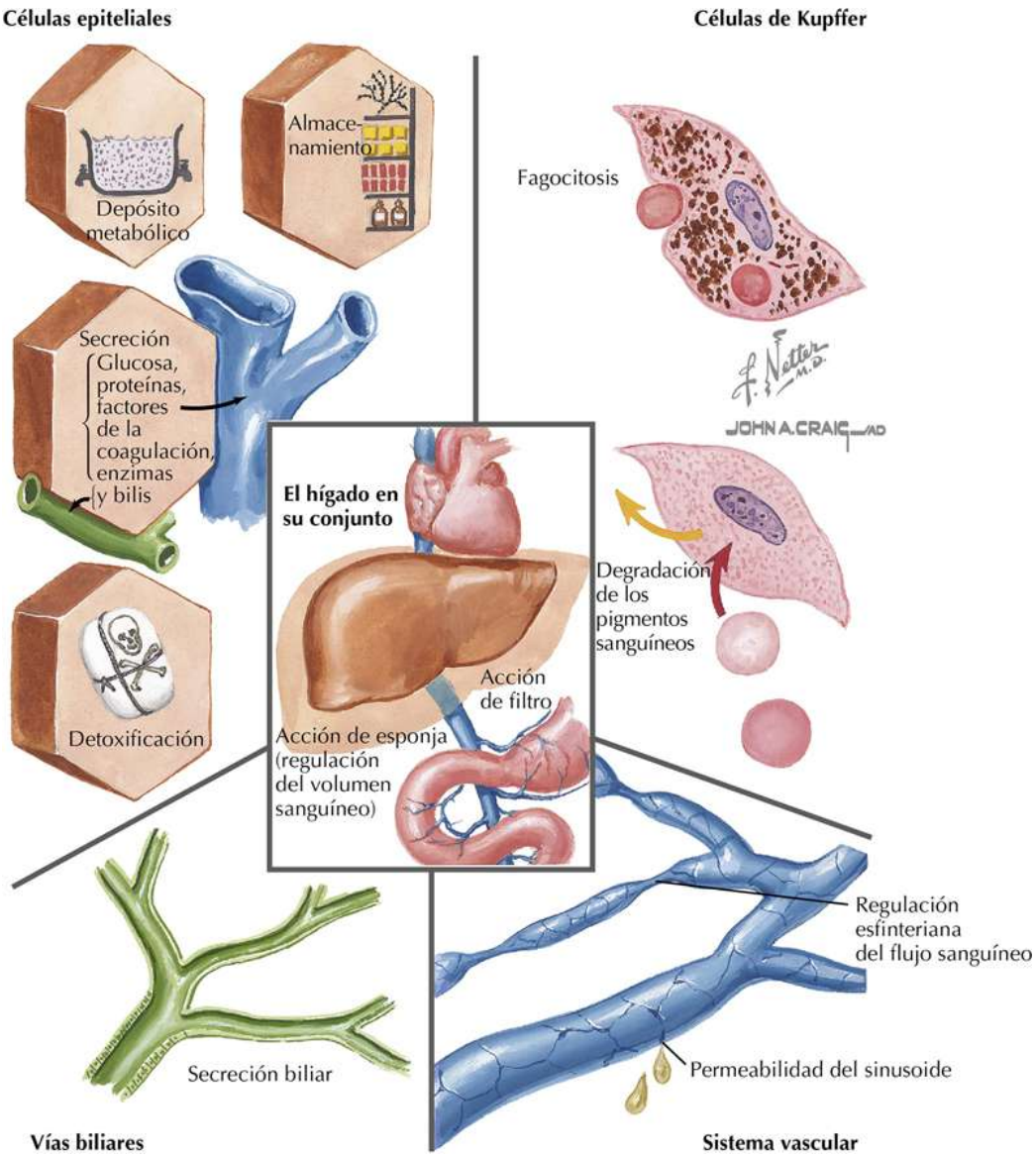


FIGURA 25.1 Revisión de la función hepática
El hígado lleva a cabo numerosas funciones, entre ellas el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos; la fagocitosis y la eliminación de desechos y bacterias; la detoxificación de la sangre; la síntesis de bilis; el control del volumen sanguíneo, y el almacenamiento de vitaminas.

booksmedicos.org



La capacidad regenerativa del hígado es tan grande que se puede usar un hígado donante para realizar dos trasplantes hepáticos, ya que el hígado seccionado vuelve a recuperar casi el 100% de su tamaño original. Como la demanda de donantes es mayor que la oferta, desde 1989 se ha venido generalizando la realización de trasplantes de donantes vivos (usando un lóbulo). El resto del hígado del donante recupera su tamaño y su función originales en unas 4-6 semanas, al igual que el lóbulo donado.

Estructura y flujo sanguíneo del hígado

El hígado es como una esponja, con los hepatocitos rodeados por capilares sinusoides y vasos linfáticos (fig. 25.2). Esta estructura 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 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.

booksmedicos.org

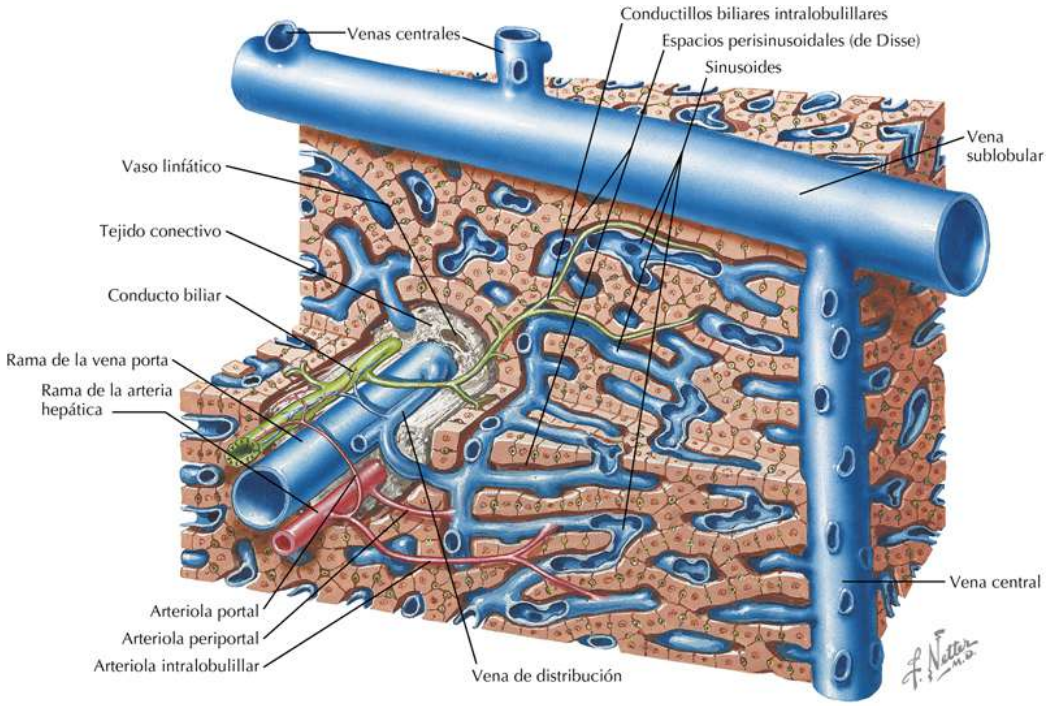


FIGURA 25.2 Estructura del hígado
El hígado está muy vascularizado para conseguir su función primaria de filtro de la sangre portal y de la sangre sistémica. Los capilares sinusoides rodean a las células hepáticas (hepatocitos), permitiendo el acceso eficiente de la sangre a las células y la transferencia de productos de vuelta a esta. Los sinusoides también contienen células de Kupffer, que son macrófagos fijos que fagocitan hematíes lesionados o envejecidos.

En condiciones normales, el hígado contiene ~400 ml de sangre, lo que representa cerca del 8% de la volemia, lo que muestra el papel de «depósito de sangre» que representa el hígado. El sistema funciona correctamente debido al hecho de que la presión venosa hepática es muy baja (cerca de 1 mmHg) y al hecho de que no existe obstrucción al flujo sanguíneo a lo largo de los sinusoides hepáticos. Esto permite la existencia de un flujo libre de entrada y salida de sangre del hígado en dirección a la vena cava. Si existe una obstrucción del flujo en el interior del hígado debido a un daño (p. ej., cirrosis o hepatitis) o un incremento de la presión venosa (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva), la sangre se detendrá e incrementará la presión, ocasionándose **hipertensión portal** (v. Aplicación clínica 25.2). El volumen de sangre asociado al

booksmedicos.org

hígado puede aumentar hasta 1 l, causando **hepatomegalia** (hígado aumentado de tamaño).

La irrigación del hígado procede de la arteria hepática y de la vena porta. La sangre sistémica arterial procedente de la arteria hepática entra en el hígado a un ritmo de ~450 ml/min. La vena porta conduce la sangre venosa procedente de los intestinos (~1 l/min), y la sangre arterial y venosa se mezcla en los sinusoides. Este flujo sanguíneo total a través del hígado 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, lo que se conoce como «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 aumenta la presión, el líquido se ve forzado a salir del espacio de Disse y de los linfáticos hacia el espacio peritoneal. En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, el incremento de la presión venosa puede ocasionar ascitis, así como **edema** periférico. El edema se debe al aumento de la presión hidrostática capilar, de modo que el incremento de las fuerzas de Starling favorece la filtración del líquido fuera de los capilares en dirección al espacio intersticial (en las extremidades inferiores).

Metabolismo básico de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas

booksmedicos.org

Hidratos de carbono

El hígado actúa como reservorio de 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 y se libera 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 los siguientes procesos:

- **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 hepático almacenado puede proporcionar glucosa durante 12-17 h durante el ayuno. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son bajas, el glucagón y otras hormonas hiperglucemiantes (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 (que no es 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 medida el riñón) tiene la capacidad de generar glucosa a partir de sustratos como el glicerol, el piruvato y los aminoácidos alanina y glutamina. La gluconeogénesis 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 (p. ej., ácido pirúvico, ácido láctico y acetil CoA) que pueden utilizarse en vías metabólicas como el ciclo del ácido cítrico.

Aplicación clínica 25.1 Bilirrubina e ictericia

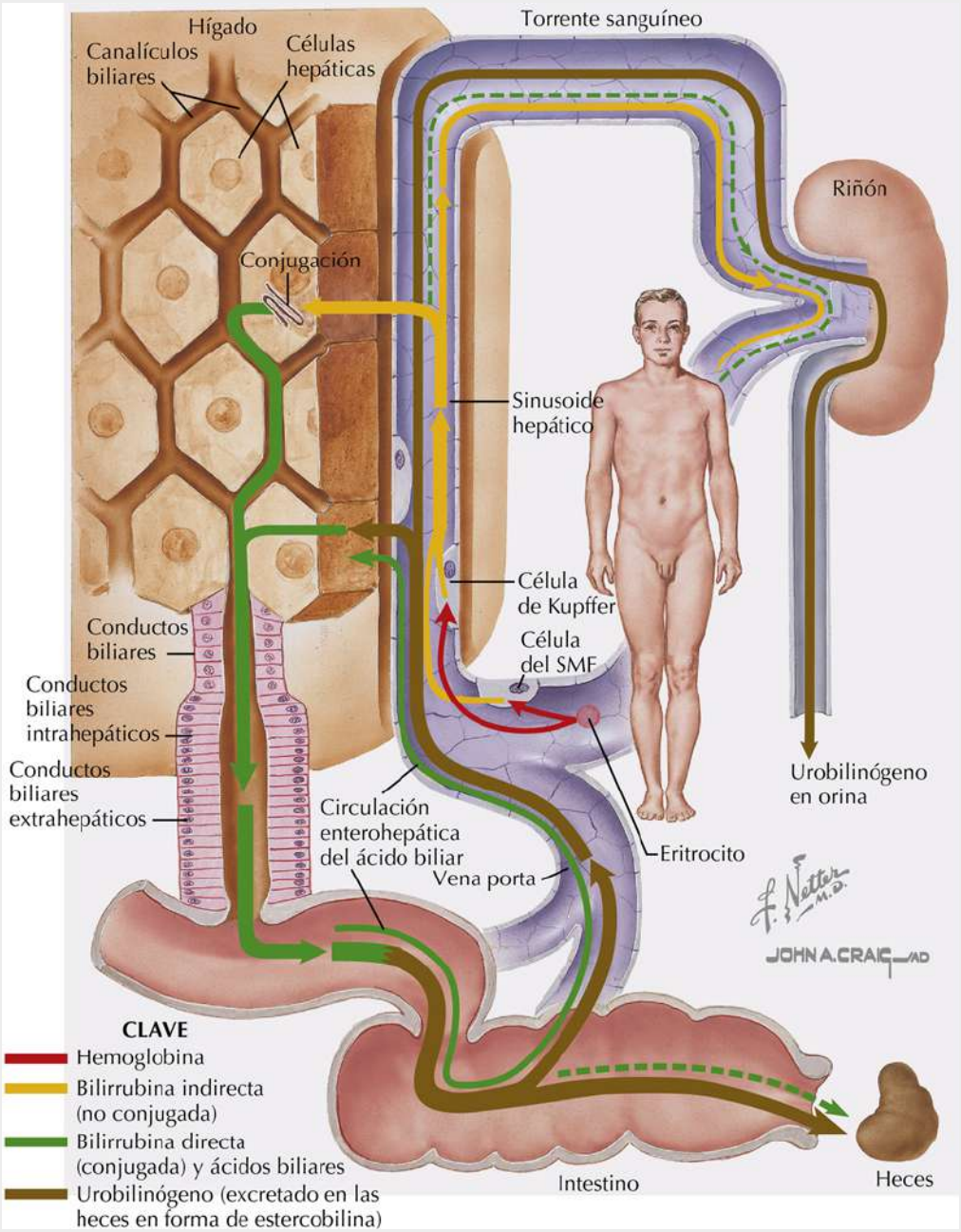
Los eritrocitos tienen una vida media de alrededor de 120 días y constantemente se están generando células nuevas para

booksmedicos.org

reemplazar a las viejas lesionadas. Las células del sistema fagocítico mononuclear (SFM) distribuidas por todo el organismo (especialmente las células de Kupffer del hígado) eliminan y destruyen los eritrocitos viejos, de modo que el hierro puede ser reciclado y los residuos celulares, eliminados. La **bilirrubina** es un subproducto de la degradación de los eritrocitos 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 (en forma de estercobilina) contribuye a la pigmentación de estas. 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 extrahepáticas, como una lisis anormal de los eritrocitos (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.

booksmedicos.org



Producción y excreción de bilirrubina

La ingesta de hidratos de carbono eleva la concentración de glucosa en la sangre, pero los efectos pueden variar en función del tipo de hidrato de carbono y de su cantidad en los alimentos. El

booksmedicos.org

índice glucémico de un alimento concreto hace referencia al grado en el cual este hace que la concentración sanguínea de glucosa se eleve comparado con la glucosa pura, que posee un índice glucémico de 100. La **carga glucémica** es un parámetro que tiene en cuenta el índice glucémico de un alimento y lo pone en el contexto de la cantidad de alimento consumido. Así pues, la carga glucémica es el índice glucémico de un alimento multiplicado por los gramos del hidrato de carbono servido. Las dietas que producen cargas glucémicas altas parecen asociarse al desarrollo de diabetes de tipo II. Aunque la fructosa posee un índice glucémico relativamente bajo, al añadir sirope de maíz con alto contenido de fructosa, un ingrediente frecuente en numerosos alimentos preparados, puede aumentar notablemente la carga de glucosa de los alimentos y las bebidas, como sucede al añadir otros azúcares.

Lípidos

La mayoría de los lípidos se empaquetan en **quilomicrones** en el interior de los enterocitos (v. cap. 26). Los quilomicrones entran en los capilares linfáticos del intestino delgado, y pasan 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 de β-oxidación 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. Las VLDL y las LDL transportan TG y colesterol a los tejidos. Las LDL están implicadas en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, dado que se incorpora el colesterol en placas de ateroma. Las HDL transportan lípidos desde los tejidos hasta el

booksmedicos.org

hígado y se consideran beneficiosas en términos de salud cardiovascular.

- **Síntesis de colesterol y fosfolípidos:** el colesterol y los fosfolípidos son necesarios para la formación de membranas, y 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 (HMG-CoA) reductasa, cataliza el paso limitante en la síntesis del colesterol. La actuación farmacológica para regular el colesterol es la utilización de **vastatinas** (fármacos reductores del colesterol) que actúan inhibiendo esta enzima.
- **Conversión del glucógeno no utilizado en TG:** cuando 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 para su uso sistémico y participa en el procesamiento de los restos nitrogenados para su excreción. Las funciones principales del hígado en este sentido son:

- **Desaminación de aminoácidos:** la desaminación es el primer paso para la eliminación del exceso de aminoácidos; 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, una toxina, 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 del plasma.
  - Inmunoglobulinas, que participan en funciones inmunitarias.
  - Fibrinógeno, que es necesario para la coagulación sanguínea.

booksmedicos.org

- **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) y de este modo pueden moverse los lípidos a través de la capa acuosa estática. 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. 26). Los **solutos biliares** están compuestos por sales biliares (50%), fosfolípidos (40%), pequeñas cantidades de colesterol (~4%), bilirrubina (~2%), agua y electrólitos. La bilis secretada está compuesta por solutos biliares, agua y electrólitos.

En el hígado, los **ácidos biliares primarios** (p. ej., 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. 25.2).
- Las sales biliares son osmóticas y su secreción arrastrará agua y después solutos (p. ej., cloruro sódico y HCO_3^-) a partir de las células, un fenómeno que se conoce como **arrastre de solvente** y

booksmedicos.org

que contribuye a la capacidad de tampón de la bilis cuando entra en el duodeno.

- Después de formarse las micelas y tras liberarse los lípidos a los 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. Este 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 7α-hidroxilasa,** enzima limitante de la síntesis biliar.
- En el intestino, parte de los ácidos biliares primarios sufren una deshidroxilación por bacterias intestinales, formando **ácidos biliares secundarios** (ácidos desoxicólico y litocólico), que son menos eficaces atravesando la capa acuosa estática 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, esta va a detenerse en el esfínter de Oddi, refluyendo hacia la vesícula biliar relajada, donde se almacenará hasta la próxima comida.

Funciones endocrinas básicas

El hígado produce o modifica varias sustancias endocrinas y paracrinas, entre ellas las siguientes:

- **Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1):** liberado por el hígado a la circulación en respuesta a la hormona

booksmedicos.org

de crecimiento. El IGF-I actúa como mediador de muchos de los efectos somáticos de la hormona de crecimiento.

- **Angiotensinógeno:** es el precursor de la angiotensina I y II (la angiotensina II tiene un cometido importante en la regulación de la homeostasia hidroelectrolítica).
- **Trombopoyetina:** estimula 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:** 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. Este 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.

Aplicación clínica 25.2 Hipertensión portal y varices esofágicas en la enfermedad hepática obstructiva

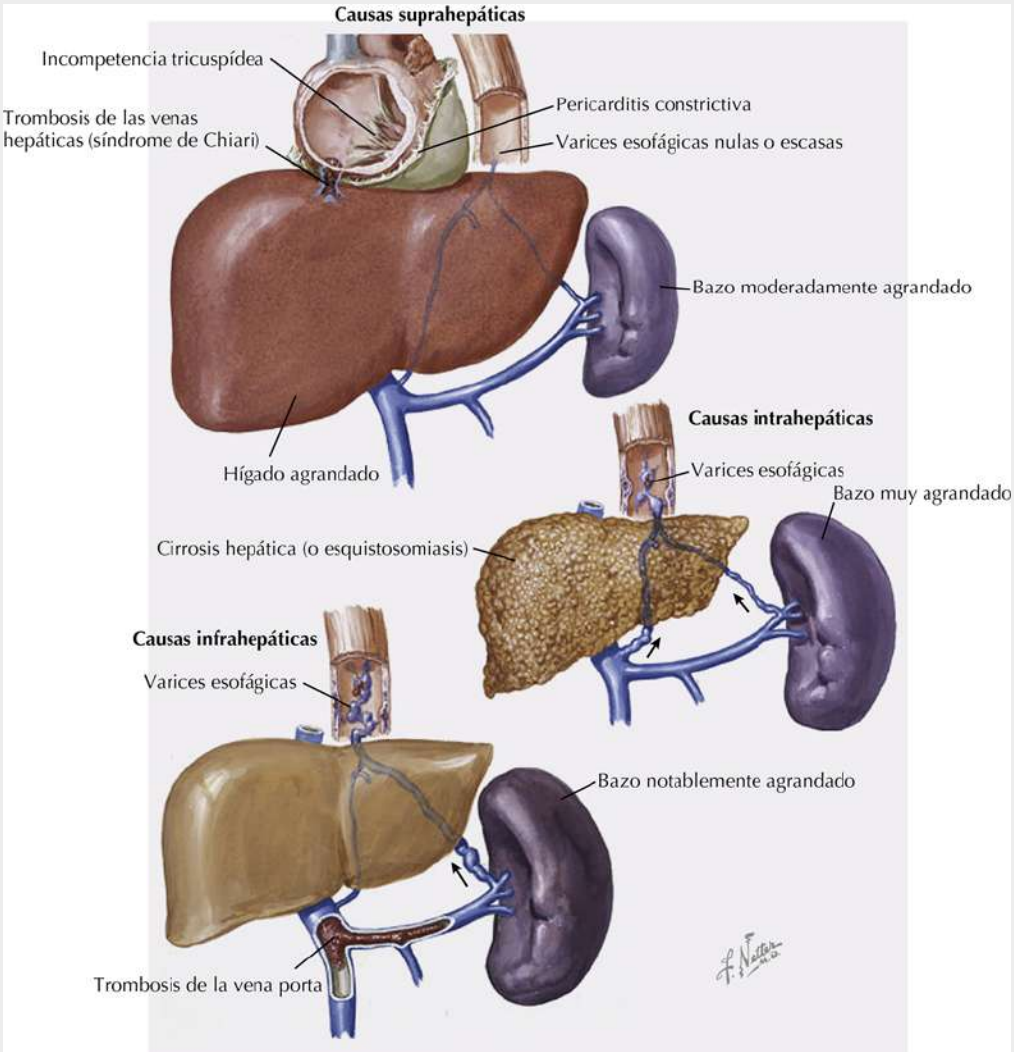
El aumento de la presión sanguínea en el sistema portal puede deberse a una patología suprahepática (p. ej., incremento de la presión venosa sistémica, como en la insuficiencia cardíaca congestiva) o a una patología hepática (hepatopatía obstructiva). La enfermedad hepática obstructiva suele ser el resultado 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 aumento de la presión en los

booksmedicos.org

vasos procedentes del estómago y del esófago, causando su 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 a la 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 su ligadura con bandas de goma, aplicándolas a su alrededor 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.

booksmedicos.org



Varices esofágicas

booksmedicos.org

CAPÍTULO 26

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, lo que facilita al organismo una captación adecuada de nutrientes. La luz del intestino delgado presenta pliegues circulares, vellosidades y microvellosidades (fig. 26.1). Esta estructura 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 intestino delgado.

booksmedicos.org

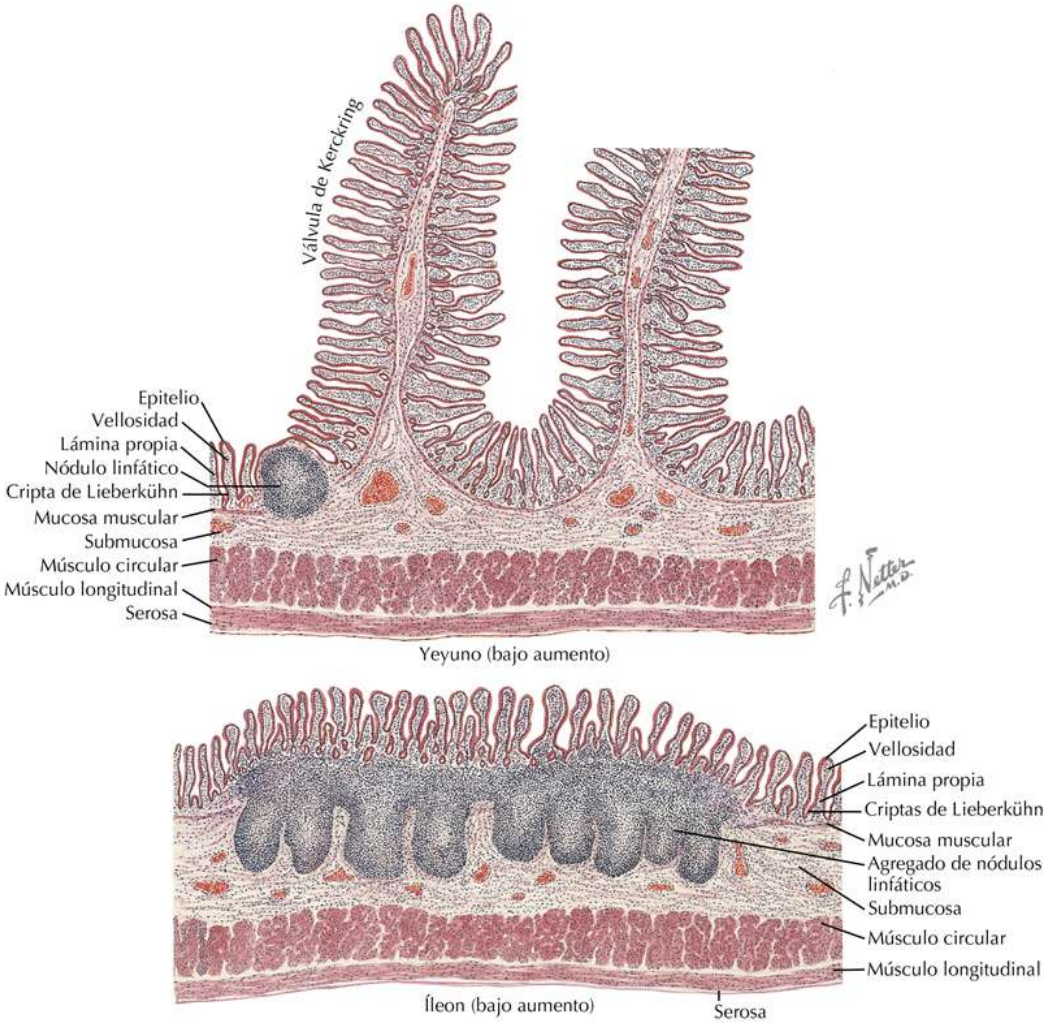


FIGURA 26.1 Área de superficie del intestino delgado
El intestino delgado tiene pliegues circulares, vellosidades y microvellosidades (proyecciones semejantes a pelos sobre las vellosidades) que incrementan la superficie de absorción de ese tubo recto alrededor de 600 veces. Esto permite una absorción 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 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

booksmedicos.org

(v. cap. 24). Finalmente, dado que hay un flujo laminar a lo largo de la luz intestinal, 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 estática,** 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 en menor medida, fructosa. El **almidón** es un polisacárido de cadena larga y ramificado sintetizado por las plantas. Representa una gran proporción de los hidratos de carbono consumidos en la mayoría de las dietas. Las moléculas 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.** La mayoría de nosotros 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 oligosacáridos y disacáridos, solo podemos absorber monosacáridos. La digestión de los hidratos de carbono empieza en la boca y continúa a lo largo del intestino delgado (fig. 26.2):

- **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). La amilasa se inactiva según el quimo comienza a hacerse más ácido en el estómago.
- **Intestino delgado:** la **α-amilasa pancreática** continúa la digestión formando más maltosa e isomaltosa.

booksmedicos.org

- **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 26.1).

booksmedicos.org

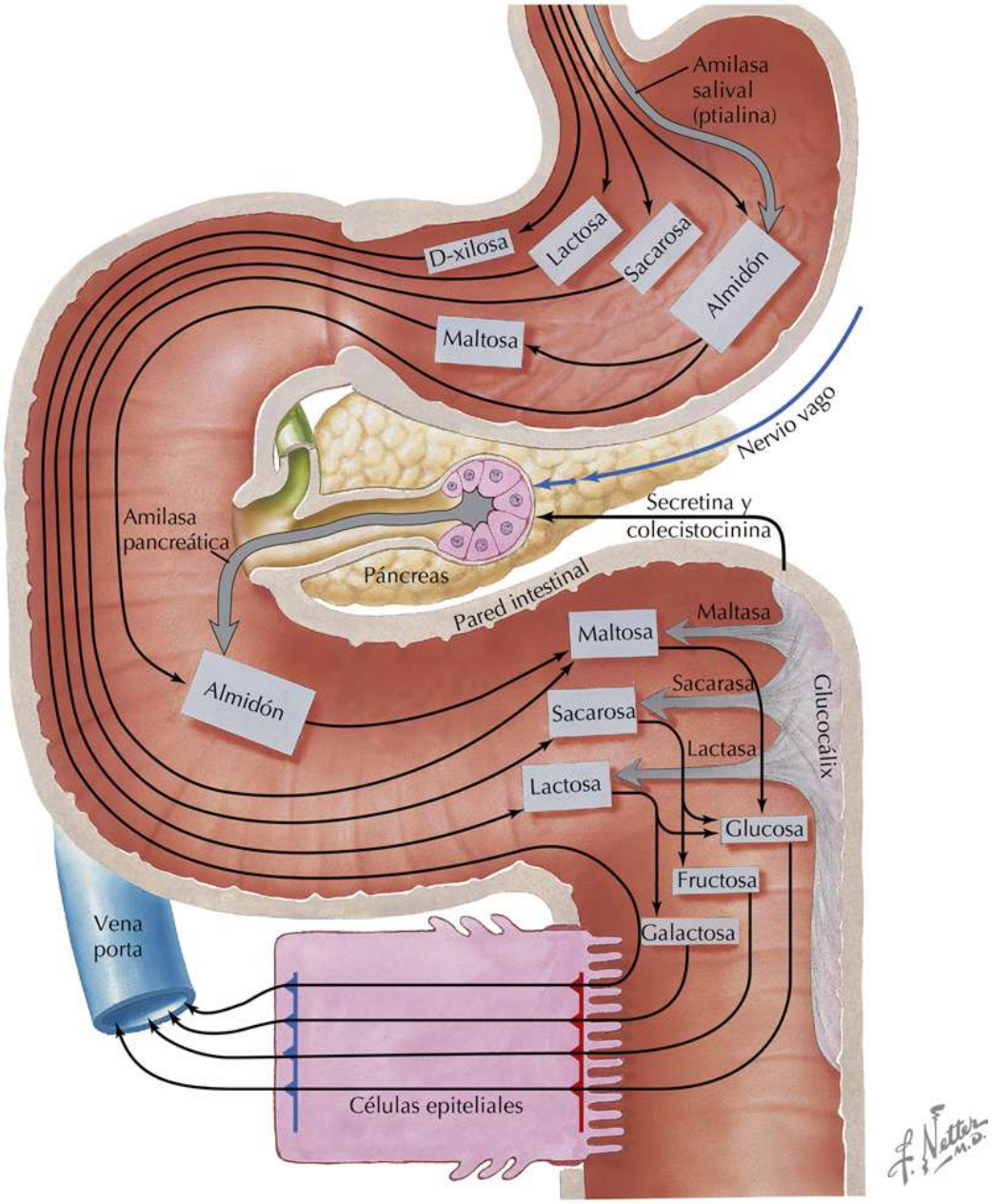


FIGURA 26.2 Digestión y absorción de los hidratos de carbono

La digestión del almidón empieza en la boca con la α-amilasa salival, que da lugar a oligosacáridos de 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 de sacarosa (por la sacarasa,

booksmedicos.org

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). Todo el transporte de glucosa en el intestino delgado y el hígado es independiente de la insulina.

Tabla 26.1
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



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 de nuestra 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 este 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 seres 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 seres 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 son sustancias osmóticas que arrastran agua al intestino grueso, reblandeciendo las heces y

booksmedicos.org

proporcionándoles volumen. Las dietas ricas en fibra tienen otras ventajas saludables, incluido un efecto reductor del colesterol y el incremento de la tolerancia a la glucosa (efecto antidiabetógeno). A diferencia de otros mamíferos, los rumiantes, como las vacas, pueden digerir la celulosa a sus moléculas de glucosa constituyentes gracias a la presencia de organismos procariotas simbióticos en sus tractos GI.

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 (difusión facilitada). Los monosacáridos abandonan las membranas basolaterales de los enterocitos 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. Es importante saber que el transporte de glucosa en el tubo GI (incluido el hígado) es independiente de la insulina. Esto también es cierto para el transporte de glucosa en el cerebro, las células β-pancreáticas y las células tubulares renales. Los hidratos de carbono se digieren eficazmente y se absorben con rapidez.



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

booksmedicos.org

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 gástricas son endopeptidasas (como la tripsina y la quimotripsina pancreáticas) 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 24, las proteasas pancreáticas se liberan inicialmente como zimógenos en el duodeno en respuesta a la acción de la colecistocinina. La enzima del borde en cepillo **enterocinasa** (secretada a la luz a partir de células en las criptas de Lieberkühn) convierte el tripsinógeno en la proteasa activa **tripsina,** y esta tripsina activa a las otras endopeptidasas (quimotripsina y elastasa) y las exopeptidasas (carboxipeptidasa A y carboxipeptidasa B). Una vez activada, la tripsina también puede activar al tripsinógeno. Las proteasas pancreáticas continúan su hidrólisis de las uniones peptídicas, generando oligopéptidos más pequeños (fig. 26.3).
- **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 y entrar en los capilares.

booksmedicos.org

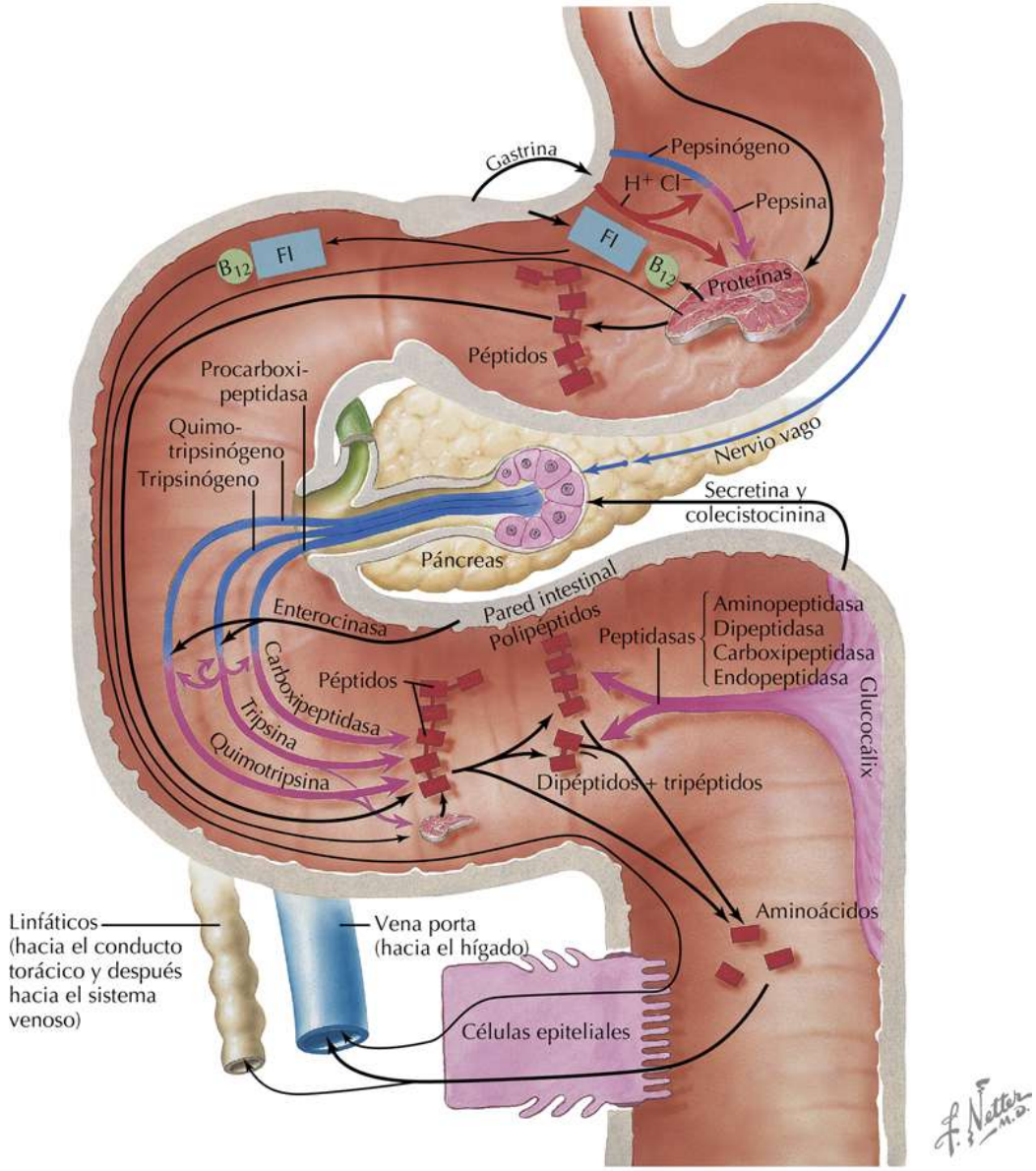


FIGURA 26.3 Digestión y absorción de las proteínas
La digestión de las proteínas empieza en el estómago con el HCl y las pepsinas, que rompen las proteínas hasta formar polipéptidos más pequeños. En la luz del intestino delgado, las proteasas pancreáticas (tripsina, quimotripsina y carboxipeptidasa) 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 por las peptidasas

booksmedicos.org

citoplasmáticas para formar aminoácidos. *FI,* factor intrínseco.

En el intestino delgado, la mayoría de las proteínas son absorbidas al interior de los enterocitos en forma de dipéptidos y tripéptidos a través de simportes de H^+ que son específicos para los péptidos. Los aminoácidos tienen diferentes transportadores dependientes del Na^+ para los aminoácidos básicos, ácidos y neutros y los iminoácidos. 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 ya se ha comentado, el almacenamiento y la secreción de las enzimas proteolíticas como zimógenos previene la autodigestión del tejido pancreático. El páncreas también produce un **inhibidor de la tripsina,** que impide que la pequeña cantidad de tripsina que podría activarse en el páncreas y sus conductos dañe los tejidos. Del mismo modo, en el intestino delgado, donde puede haber una gran cantidad de tripsina activa, el daño de la mucosa intestinal se previene gracias a la secreción de un inhibidor de la tripsina (ITSP, inhibidores de la tripsina de secreción pancreática) desde el epitelio intestinal. 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. Los lípidos son fácilmente hidrolizados a moléculas que pueden ser absorbidas. Sin

booksmedicos.org

embargo, su carácter hidrofóbico les impide un acceso fácil a las células absortivas 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 tubo GI superior en los adultos, las lipasas lingual y gástrica tienen un papel importante en la hidrólisis de los lípidos en el recién nacido. La digestión lipídica ocurre en las siguientes localizaciones:

- **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 la lipasa gástrica 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 colecistocinina de las células pancreáticas acinares. La **lipasa pancreática** hidroliza los TG a monoglicéridos 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; y la **fosfolipasa A_2** hidroliza los fosfolípidos 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 estática.

Formación de micelas

La mayoría de los lípidos se encuentran en la última porción del quimo que entra en el intestino delgado después de una comida. En el duodeno, las gotículas de lípidos se encuentran rodeados por bilis y se emulsionan, pero necesitan ser digeridos por lipasas

booksmedicos.org

pancreáticas antes de su absorción. La colipasa es fundamental para la acción de la lipasa, ya que desplaza la bilis de los lípidos, permitiendo que la lipasa los hidrolice. Las micelas son agregados de sales biliares y productos de la digestión de los lípidos. Las terminaciones polares (hidrofílicas) de la bilis se orientan hacia fuera y el núcleo hidrofóbico permite la incorporación de pequeños lípidos. La función de las micelas es solubilizar a los lípidos y permitir que se muevan a través de la capa acuosa estática hasta la superficie apical de los enterocitos, donde se absorben los lípidos.

Estos son los pasos de la formación de micelas (fig. 26.4):

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, permitiendo que la lipasa pancreática hidrolice a los TG a monoglicéridos y AGL. La hidrolasa de los ésteres de colesterol y la fosfolipasa A_2 hidrolizan los ésteres de colesterol y los fosfolípidos, respectivamente (la bilis no afecta a estas enzimas).
3. 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.
4. Las micelas difunden a través de la lámina acuosa estática 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.
5. 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 transportadores dependientes de Na^+. La bilis difunde fuera de la célula hacia la circulación portal de vuelta al hígado.

booksmedicos.org

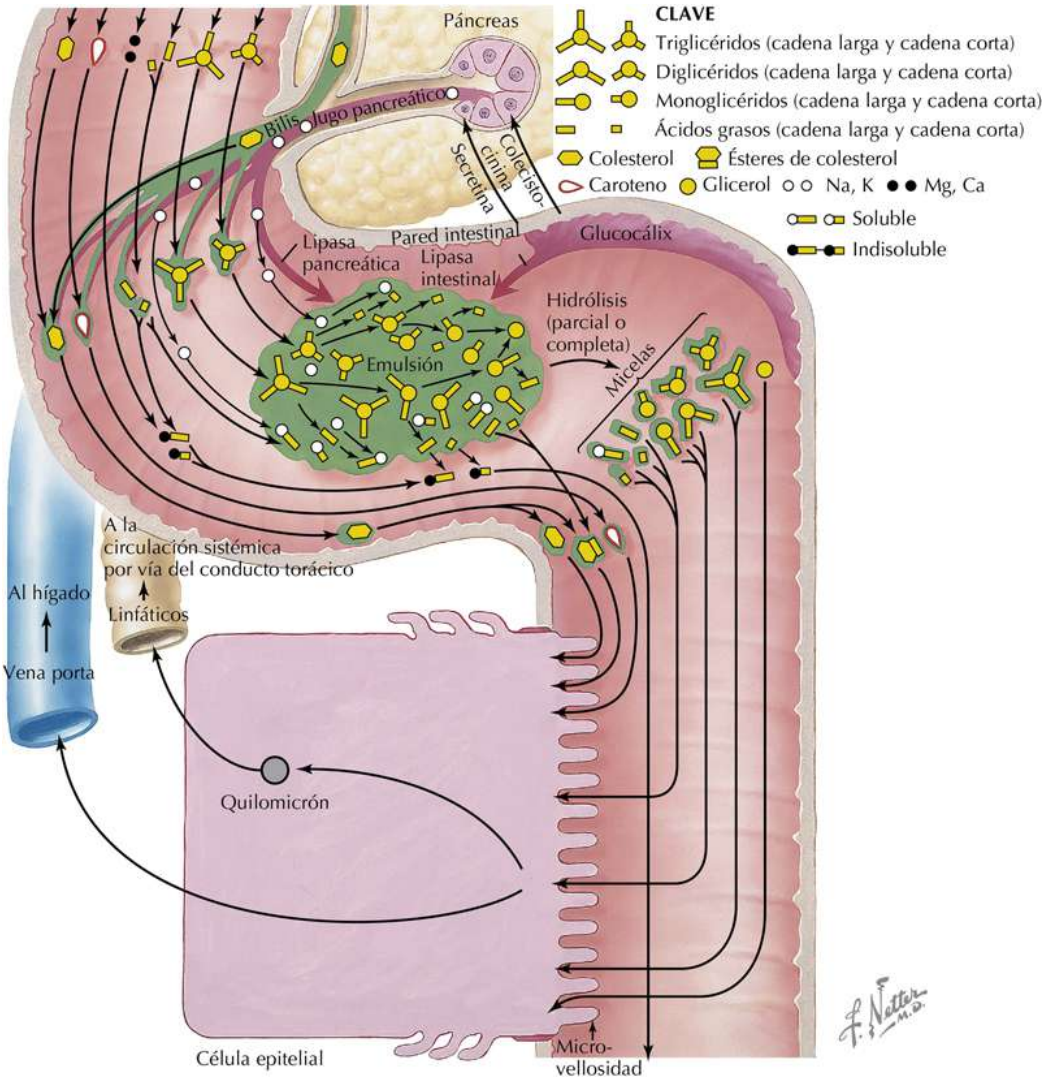


FIGURA 26.4 Digestión y absorción de los lípidos
Aunque una parte de la digestión de los lípidos tiene lugar antes del duodeno por efecto de las lipasas lingual y gástrica, la mayor parte de la digestión ocurre en la luz del intestino delgado por efecto de la lipasa pancreática. El proceso general de 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 estática hasta los enterocitos. Los lípidos difunden en su interior y son reesterificados con ácidos grasos libres en el retículo endoplásmico liso, y son empaquetados en quilomicrones para su transporte linfático y pasan 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

booksmedicos.org

suficientemente pequeños como para pasar de manera directa a la circulación portal.

Procesamiento lipídico intracelular

Una vez que los lípidos difunden al interior de los enterocitos, los triglicéridos, los ésteres de colesterol y los fosfolípidos vuelven a formarse en el retículo endoplásmico liso (v. fig. 26.4). Los lípidos se acoplan en gotículas lipídicas diminutas denominadas **quilomicrones** gracias a la acción de apolipoproteínas (proteínas captadoras de lípidos) que son sintetizadas en los enterocitos (sobre todo la apolipoproteína B). Los quilomicrones son exportados desde los enterocitos mediante exocitosis y entran en los capilares linfáticos, puesto que son demasiado grandes para entrar en los capilares sanguíneos. Penetran en la sangre sistémica a través de los conductos torácicos hacia la vena subclavia izquierda y regresan al hígado para su procesamiento a través de la circulación sistémica. Una pequeña cantidad de ácidos grasos de cadena corta no se incorpora en los quilomicrones y son capaces de difundirse a la sangre portal en el hígado, aunque es una vía minoritaria.



La **apolipoproteína B-48** es fundamental para la formación de **quilomicrones** y para la exportación desde los enterocitos. 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, los lípidos se excretan por las heces. Esta enfermedad, denominada **abetalipoproteinemia,** causa la incapacidad de absorber lípidos de la dieta junto con vitaminas liposolubles.

Absorción de agua y electrólitos

booksmedicos.org

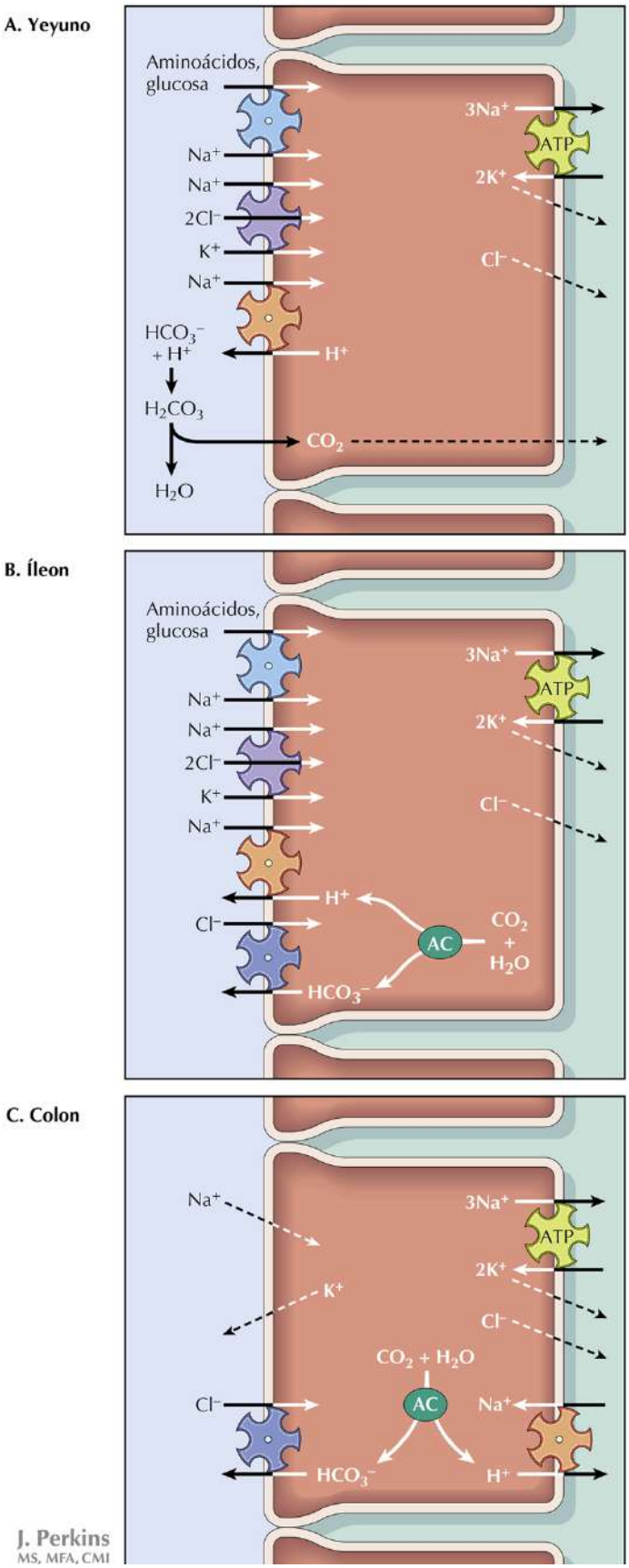
Además de los ~2 l de líquido ingeridos cada día, aproximadamente se añaden 7 o más litros adicionales al sistema GI en varios segmentos para facilitar la digestión y la absorción de nutrientes. Junto con la absorción de nutrientes y electrólitos se absorben 9 l de líquido. En el intestino delgado hay varios mecanismos de absorción en los diferentes segmentos (fig. 26.5):

- **Yeyuno:** la gran superficie del intestino delgado hace extremadamente eficaz la digestión y la absorción. La mayoría de los nutrientes, líquido y electrólitos se absorben entre las porciones media y distal del yeyuno, aunque en el íleon se produce una absorción significativa de electrólitos 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 Na^+ en la luz de las células (a través de un transporte activo secundario con nutrientes, NKCC-2 e intercambiadores de Na^+/H^+). 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 (no mostrado en la figura). El H^+ formado en el proceso entra en la luz intercambiándose por Na^+. Este proceso permite una absorción adicional de sodio. El **agua** sigue al gradiente osmótico creado por el movimiento de electrólitos (v. fig. 26.5*A*).
- **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 el bicarbonato formado en las células se *secreta* a la luz mediante **transportadores antiporte HCO_3^-/Cl^-**, facilitando la absorción de **cloruro;** el **cloruro** abandona la membrana basolateral por medio de transporte facilitado (v. fig. 26.5*B*).
- **Colon:** la aldosterona estimula la absorción luminal de sodio a través de canales de sodio epiteliales (ENaC) y la *secreción* de potasio a través de los **canales BK.** Como el agua sigue al sodio, el quimo se deshidrata, formando las heces. El colon suele

booksmedicos.org

absorber ~400-500 ml de agua/día, siguiendo a la absorción de sodio. La absorción de agua en el colon puede aumentar a ~1 l/día, cuando aumenta la aldosterona. Además, como se observa en el íleon, el bicarbonato formado en las células se secreta a la luz gracias a antiportes de HCO_3^-/Cl^-, permitiendo una absorción adicional de cloruro. El **cloruro** abandona los enterocitos en el lado basolateral mediante transporte facilitado (v. fig. 26.5*C*).

booksmedicos.org



booksmedicos.org

FIGURA 26.5 Transporte de líquidos y de electrólitos 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. Este mecanismo 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 (a través de los canales de sodio epiteliales [ENaC]) y la secreción de potasio (a través de los canales de potasio grandes [BK]). El agua sigue el gradiente osmótico, deshidratando el quimo y generándose las heces. *AC,* anhidrasa carbónica.

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

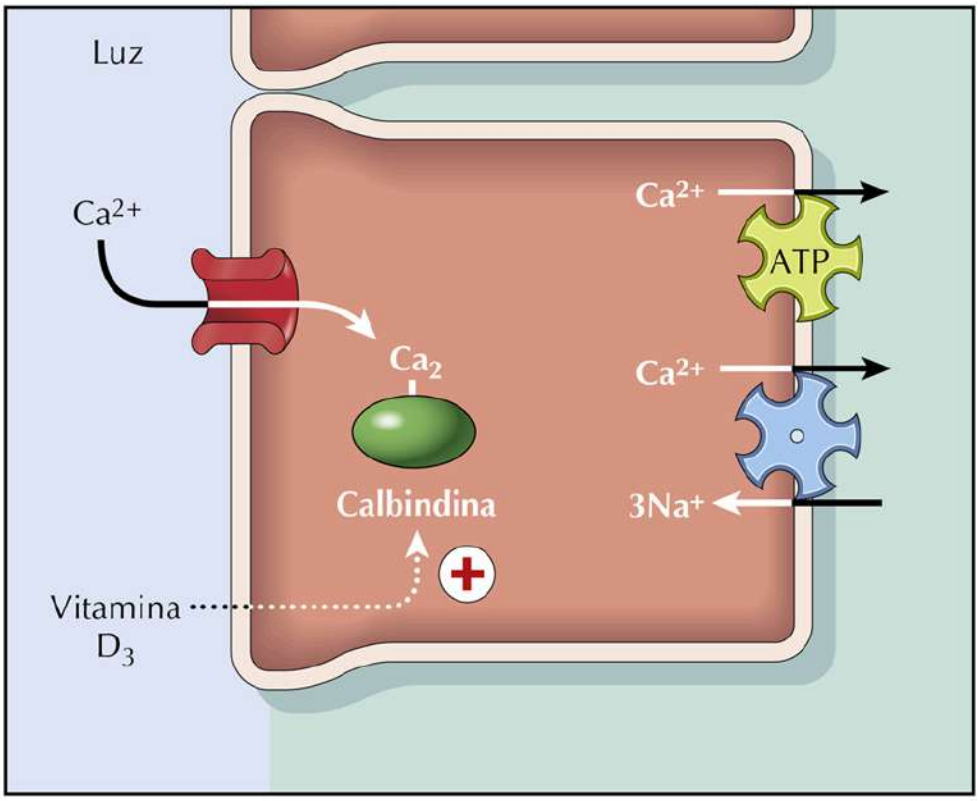
La absorción del calcio está regulada por la forma activa de la **vitamina D** (1,25-dihidroxicolecalciferol), que incrementa los canales del calcio (TRPV-6) en la membrana luminal, así como la proteína de transporte citosólica **calbindina.** La calbindina se une al Ca^{2+} y mantiene las concentraciones de Ca^{2+} intracelular libre muy bajos (10^{-7} 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 Na^+/Ca^{2+} (fig. 26.6*A*). La actividad de la

booksmedicos.org

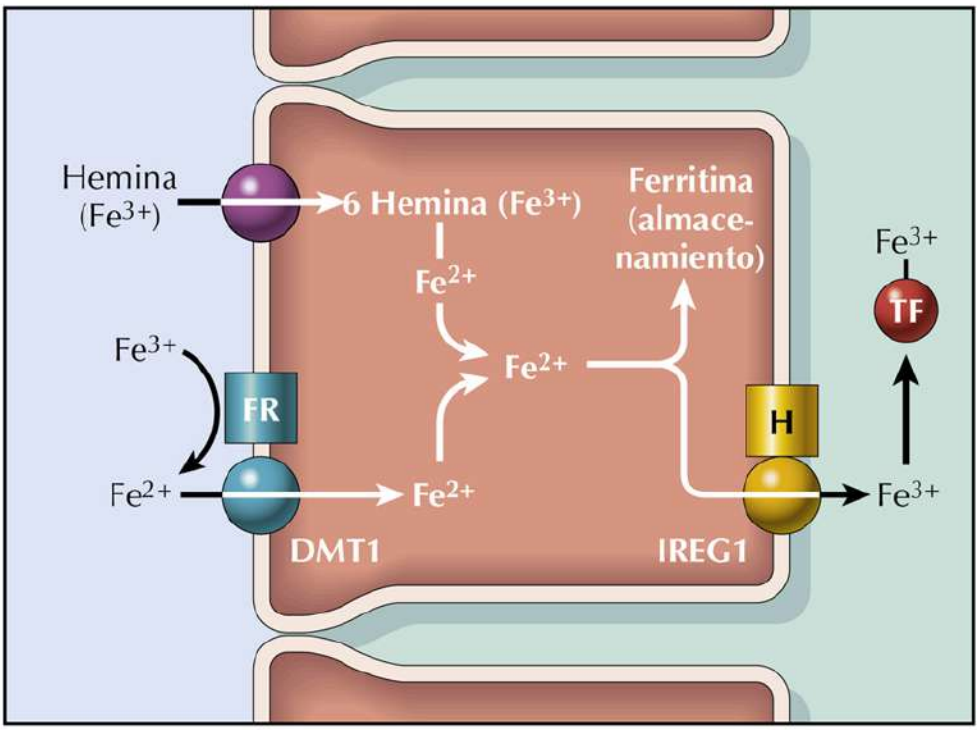
ATPasa para el Ca^{2+} también se ve incrementada por efecto de la vitamina D.

booksmedicos.org

A. Ca^{2+}



B. Hierro



J. Perkins
MS, MFA

booksmedicos.org

FIGURA 26.6 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 Ca^{2+} ATPasa e intercambiadores Na^{+}/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 eritrocitos. El hierro inorgánico en forma férrica (Fe^{3+}) puede ser reducido a Fe^{2+} por la hierrorreductasa (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. *IREG1,* transportador-1 regulado por hierro.

Hierro

Para absorberse, el hierro está en forma ferrosa Fe^{2+} o en forma de hemo orgánico. Una vez absorbido el grupo hemo, las hemo oxigenasas liberan el hierro, que suele unirse entonces a la ferritina en la célula o es transportado fuera de esta hacia la sangre, donde se une a la transferrina. En el caso de la absorción de Fe^{2+}, las membranas luminales en el yeyuno poseen proteínas de transporte metálicas divalentes que transportan el Fe^{2+} al interior celular, donde se une a la ferritina o se transporta fuera de la célula hacia la sangre, donde se une a la transferrina (v. fig. 26.6*B*).

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 el 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

booksmedicos.org

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, ya que 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 26.2 detalla los lugares y mecanismos de la absorción de las vitaminas en el intestino delgado.

booksmedicos.org

Tabla 26.2
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

De Hansen J: *Netter's Atlas of Human Physiology,* Filadelfia, 2002, Elsevier.

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:

- La **transcobalamina-1** (TC-1, o aglutinador R) presente en la saliva, se une a la vitamina B_{12} en el estómago, protegiéndola de la digestión de las pepsinas.
- El **factor intrínseco** (FI) segregado por las células parietales se une a los complejos B_{12}-TC-1 en el estómago. Cuando el complejo

booksmedicos.org

entra en el duodeno, la tripsina escinde la TC-1.

- El **complejo B_{12}-factor intrínseco se dimeriza** protegiendo a la B_{12} de las proteasas pancreáticas. El dímero continúa descendiendo por el intestino delgado hasta el íleon terminal, donde el complejo se une a una proteína de transporte y penetra en el enterocito. 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 eritrocitos), o bien al hígado para su almacenamiento (fig. 26.7).

booksmedicos.org

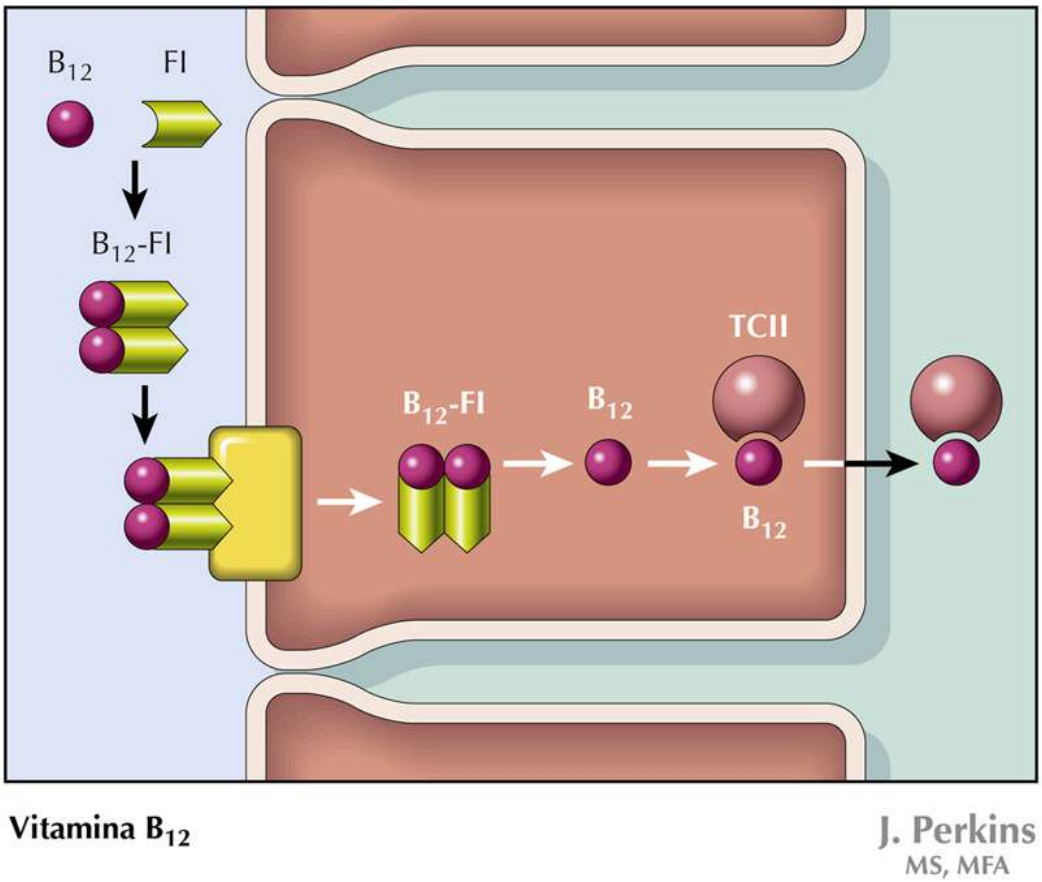


FIGURA 26.7 Absorción de la vitamina B_{12}
La vitamina B_{12} (cobalamina) se protege de la digestión en el intestino delgado por su unión con el factor intrínseco (FI) liberado por las células parietales gástricas. Los dímeros B_{12}-FI son reconocidos por los receptores existentes en los enterocitos 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 eritrocitos.



La extirpación quirúrgica del **íleon 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 no es suficiente para la

booksmedicos.org

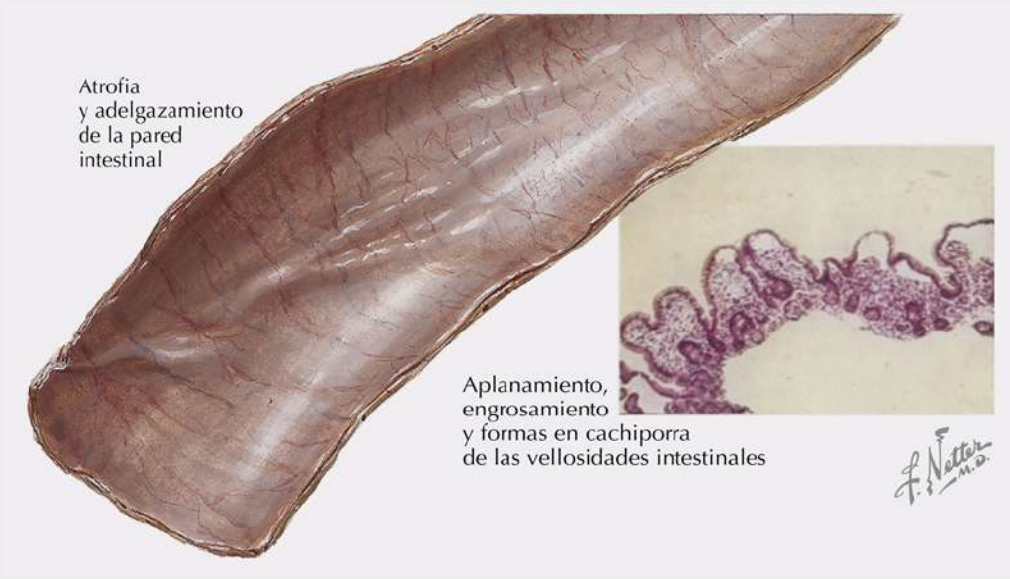
absorción de la grasa contenida en una ingesta normal, por lo que se producirá cierto grado de esteatorrea. Para tratar la deficiencia de vitamina B_{12} se administran inyecciones cada pocos meses (no es preciso que sean frecuentes puesto que el exceso de vitamina B_{12} se almacena en el hígado).

Aplicación clínica 26.1 Enfermedad celíaca (enteropatía por gluten)

La **enfermedad celíaca** (también llamada **esprúe**) es una enfermedad autoinmunitaria en la que la exposición a las **proteínas del gluten** presentes en el trigo da lugar a una producción de anticuerpos (inmunoglobulinas A y G). Los anticuerpos desarrollan una reacción cruzada contra el epitelio intestinal, provocando inflamación, con el consiguiente aplanamiento del revestimiento vellositario e hiperplasia de las criptas. La superficie de absorción se ve disminuida y la actividad enzimática del borde en cepillo se deteriora. La pérdida de las enzimas del borde en cepillo junto con la atrofia vellositaria reduce la digestión final de los hidratos de carbono y las proteínas, lo que motiva una malabsorción general de micronutrientes 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 tiene algún grado de enteropatía por gluten, en la mayoría de los casos se corresponde al esprúe «silente», con síntomas GI escasos o nulos. Además de las complicaciones GI, la reacción inmunitaria al trigo también puede ocasionar problemas respiratorios (rinitis, asma) y cutáneas (eccema, dermatitis herpetiforme y/o urticaria). El tratamiento primario consiste en la abstinencia total de gluten en la dieta.

booksmedicos.org



Enfermedad celíaca (enteropatía por gluten)

Preguntas de revisión

Capítulo 22: Generalidades del tracto gastrointestinal

1. Todas las funciones siguientes tienen lugar en el sistema 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 sistema gastrointestinal están reguladas por todos los factores siguientes **EXCEPTO** por:

A. Hormonas duodenales.

booksmedicos.org

B. Quimiorreceptores.

C. Nervios autónomos.

D. Nervios entéricos.

E. Hormona de crecimiento.

3. En ausencia de inervación *extrínseca* del sistema 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 sistema 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 sistema gastrointestinal regulan las siguientes acciones **EXCEPTO:**

A. La motilidad del final del intestino grueso (íleon, colon proximal).

B. La salivación

C. La fase cefálica de la secreción ácida gástrica.

D. La relajación receptiva del estómago.

E. La producción de bilis hepática.

5. Las bacterias en el sistema GI**:**

A. Solamente están en el colon.

B. Pueden modular la función inmunitaria en el sistema GI.

C. Metabolizan compuestos a ácidos grasos de cadena larga.

D. Todas son probióticas, a menos que se usen antibióticos.

E. No ejercen acciones tróficas sobre el intestino.

booksmedicos.org

Capítulo 23: Motilidad a través del sistema gastrointestinal

6. Los potenciales de acción en el músculo liso GI:

A. Se producen solo en el tracto GI superior.

B. Son estimulados cuando las ondas lentas se despolarizan por encima de –40 mV.

C. Se producen solo en el tracto GI inferior.

D. Se deben a la entrada de iones sodio en las células musculares lisas.

E. Solo son estimulados por nervios extrínsecos.

7. Las ondas lentas que constituyen el ritmo eléctrico basal:

A. Son hiperpolarizadas por el estiramiento, la acetilcolina y la gastrina.

B. Se producen a una frecuencia constante en todo el sistema GI.

C. Son ondulaciones en el potencial de membrana de reposo.

D. Son despolarizadas por la estimulación de los nervios simpáticos.

E. Están ausentes en el colon.

8. 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.

booksmedicos.org

9. Seleccione 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.

10. Una mujer de 25 años acude con episodios recurrentes de dolor abdominal, distensión abdominal y vómitos ocasionales que aparecen 2 horas después de las comidas. Normalmente le impide acudir a su trabajo y sus síntomas se resuelven al cabo de 1-2 días, durante los cuales no tiene movimientos intestinales. Una TC del abdomen muestra segmentos parcheados del colon engrosados, así como estenosis en la porción intermedia del yeyuno. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

A. Obstrucción del intestino delgado.

B. Enfermedad de Crohn.

C. Colitis ulcerosa.

D. Enfermedad celíaca.

E. Síndrome de intestino irritable.

Capítulo 24: Secreciones gastrointestinales

11. Las secreciones que entran en la luz del estómago pueden incluir todas las siguientes sustancias **EXCEPTO:**

A. Ácido clorhídrico.

booksmedicos.org

B. Lipasa.

C. Moco.

D. Péptido inhibidor gástrico.

E. Factor intrínseco.

12. 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.

13. Seleccione 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.

14. De los siguientes procesos, 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.

booksmedicos.org

E. Intercambio por H^+.

15. Seleccione 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.

16. La estimulación vagal poco después de ingerir alimento estimulará todas las secreciones siguientes, **EXCEPTO:**

A. Pepsinas.

B. Gastrina.

C. Factor intrínseco.

D. Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

E. Ácido clorhídrico.

Capítulo 25: Función hepatobiliar

17. 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.

booksmedicos.org

18. La obstrucción del flujo sanguíneo a través del hígado (por cirrosis o hepatitis):

A. No tiene efecto en 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.

19. 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 densidad y de baja densidad.

B. Destrucción de fosfolípidos.

C. Destrucción de colesterol.

D. Formación de hormonas esteroideas.

E. Ninguna de las anteriores.

20. 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.

21. ¿Qué efectos tendrá la atrofia de las vellosidades intestinales (por enfermedad celíaca) sobre la función hepática?:

A. Aumentará la conversión de la fructosa a glucosa en la vía glucolítica.

B. Disminuiría la β-oxidación de los ácidos grasos.

C. Disminuirá la producción de proteínas plasmáticas.

booksmedicos.org

D. Aumentará la producción de urea.

E. No se producirá la desaminación de los aminoácidos.

Capítulo 26: Digestión y absorción

22. ¿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.

23. 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 en la digestión de los hidratos de carbono.

C. Las disacaridasas se segregan a la luz duodenal a partir de las criptas de Lieberku¨hn.

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.

24. 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 nervios vagales.

booksmedicos.org

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.

25. En un paciente con enfermedad celíaca:

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.

26. La absorción de vitamina B_{12} (cobalamina) depende de todos los siguientes factores, **EXCEPTO** de:

A. La integridad del íleon terminal.

B. La concentración de B_{12} 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 B_{12}/factor intrínseco en el íleon.

27. Una mujer de 42 años se somete a una resección y extirpación del tercio distal del íleon por una obstrucción intestinal. ¿Cuál sería la consecuencia de este procedimiento?:

A. Disminuirá la producción hepática de bilis.

B. No se formarían micelas.

C. No se absorbería la vitamina B_{12}.

booksmedicos.org

D. Disminuirían los movimientos intestinales.

E. Aumentaría la absorción de agua.

booksmedicos.org

SECCIÓN 7

Fisiología del sistema endocrino

Introducción

Capítulo 27: Principios generales de endocrinología. Hormonas hipofisarias e hipotalámicas

Capítulo 28: Hormonas tiroideas

Capítulo 29: Hormonas suprarrenales

Capítulo 30: El páncreas endocrino

Capítulo 31: Hormonas reguladoras del calcio

Capítulo 32: Hormonas del sistema reproductor

booksmedicos.org

Introducción

El sistema endocrino, junto con el sistema nervioso, es responsable de controlar el medio interno y desempeña un cometido fundamental en el crecimiento, el desarrollo y la 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 la valoración de 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; algunos ejemplos de trastornos frecuentes del sistema endocrino son la diabetes, las enfermedades tiroideas y ciertas formas de infertilidad.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 27

Principios generales de endocrinología. Hormonas hipofisarias e hipotalámicas

Síntesis de hormonas

Las hormonas son sustancias segregadas a la sangre por una glándula o un 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 27.1. Desde el punto de vista químico, las hormonas son **péptidos** (p. ej., insulina y hormona del crecimiento), **esteroides** (p. ej., estrógenos, testosterona y cortisol) o **aminas** o sus derivados (p. ej., adrenalina y tiroxina). Las neurohormonas son una subclase de hormonas segregadas por las neuronas (p. ej., vasopresina y oxitocina).

booksmedicos.org

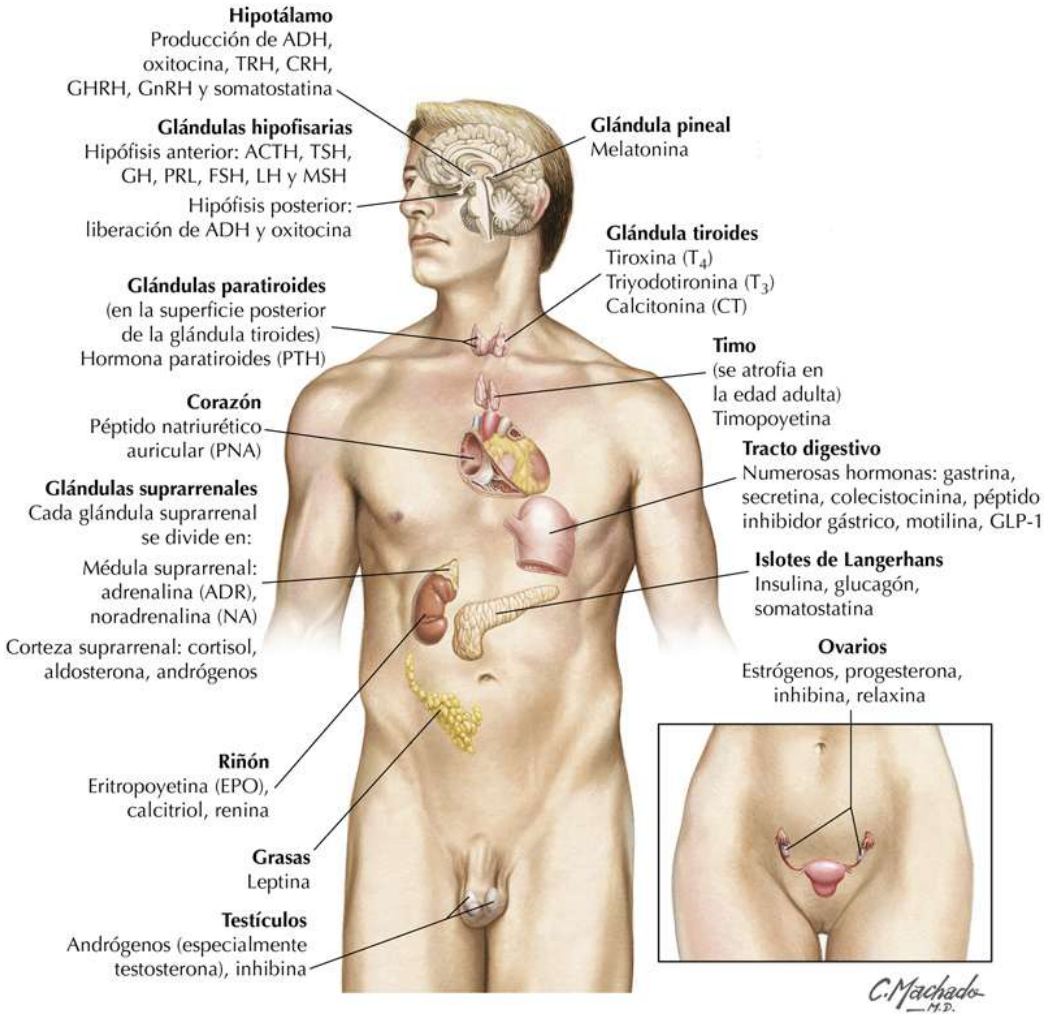


FIGURA 27.1 Organización del sistema endocrino
Las hormonas son secretadas a la sangre por los órganos endocrinos distribuidos por todo el cuerpo, y afectan a la función fisiológica en diversos lugares diana. *ACTH,* hormona adrenocorticotropa; *ADH,* hormona antidiurética; *CCK,* colecistocinina; *CRH,* hormona liberadora de corticotropina; *FSH,* hormona estimuladora del folículo; *GH,* hormona del crecimiento; *GHRH,* hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GIP,* péptido inhibidor gástrico; *GLP-1,* péptido-1 de tipo glucagón; *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.

Síntesis de péptidos

booksmedicos.org

Los genes que codifican las hormonas peptídicas se transcriben para producir ARN mensajeros (ARNm) específicos que son traducidos 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 endoplásmico, donde se elimina ese péptido señal, dejando una prohormona. Esta se transporta hacia el aparato de Golgi, donde es incluida en vesículas secretoras. En el interior de estas vesículas, la prohormona se fragmenta aún más 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 la acetil-CoA (acetil coenzima A). Las vías de la esteroidogénesis implicadas en la síntesis de las hormonas esteroideas a partir del colesterol se tratan en los capítulos 29 y 32. Las principales hormonas esteroideas que derivan de estas vías son:

- Cortisol.
- Aldosterona.
- Testosterona y otros andrógenos.
- Estradiol y otros estrógenos.
- Progesterona.

El cortisol y la aldosterona se sintetizan en la corteza suprarrenal (v. cap. 29), que también produce los andrógenos suprarrenales. La testosterona se produce en los testículos, y el estradiol y la progesterona se sintetizan en los ovarios (v. cap. 32). La forma activa de la vitamina D es otra hormona esteroidea; se forma a partir de su precursor inactivo, el colecalciferol (que se absorbe de la dieta o se sintetiza en la piel) y se procesa en el hígado y los riñones para formar vitamina D activa (v. cap. 31).

Mecanismos de acción hormonal

booksmedicos.org

Las hormonas son secretadas hacia el torrente sanguíneo por las glándulas y los tejidos endocrinos. Cuando alcanzan sus órganos diana, se unen a receptores de membrana o nucleares, iniciando una cadena de acontecimientos que acabarán desencadenando los efectos fisiológicos de la hormona.

Las hormonas esteroideas (p. ej., testosterona, estradiol y progesterona), las hormonas tiroideas y la vitamina D activa son lipofílicas y, por tanto, penetran rápidamente en la célula diana, donde se unen a receptores nucleares e inician la transcripción genética. El ARNm producido se traduce en proteínas que regulan los procesos bioquímicos y fisiológicos (fig. 27.2).

booksmedicos.org

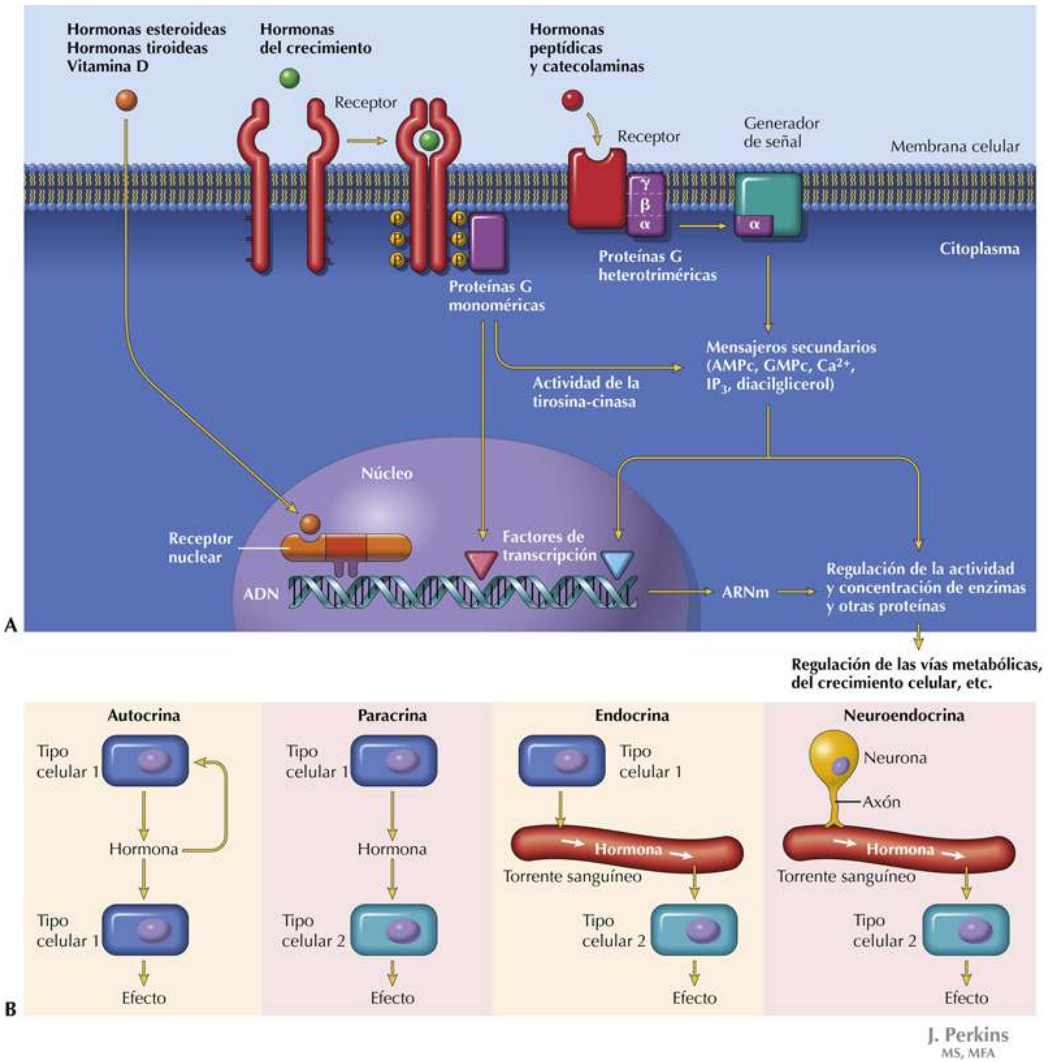


FIGURA 27.2 Vista de conjunto de la acción hormonal
Las hormonas actúan en las células diana uniéndose a receptores específicos en la membrana celular, citosólicos o nucleares, iniciando una cascada de fenómenos que originan un cambio fisiológico **(A).** La unión con el receptor puede provocar la generación 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).**

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

booksmedicos.org

inhibición de la producción) de segundos mensajeros como AMPc, GMPc e IP_3 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 a la función celular. Por otro lado, la hormona del crecimiento (GH) 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. 27.2). 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.

Funciones endocrinas generales del hipotálamo y de la hipófisis

El **hipotálamo** y la **hipófisis** regulan la función de gran parte del sistema endocrino (figs. 27.3 y 27.4). El hipotálamo se encuentra situado en la parte ventral del diencéfalo y está conectado con la glándula hipofisaria **(hipófisis)** mediante el tallo hipofisario. 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).**

booksmedicos.org

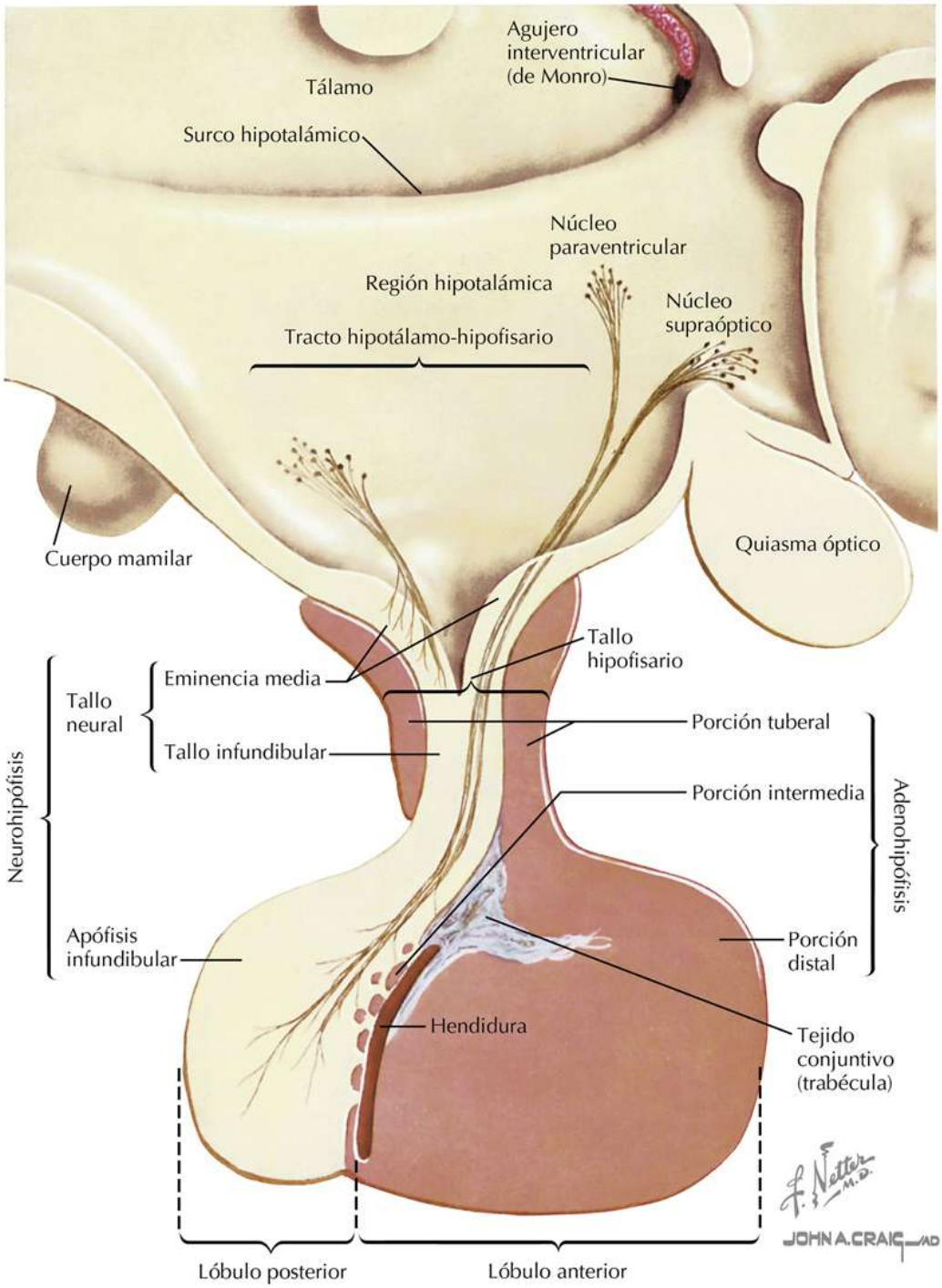


FIGURA 27.3 Estructura del hipotálamo y la hipófisis
La hipófisis anterior (adenohipófisis) y la hipófisis posterior (neurohipófisis) derivan de tejidos embrionarios diferentes y funcionan como glándulas separadas. Los axones de los núcleos hipotalámicos se extienden hacia la hipófisis posterior, donde las hormonas (oxitocina y vasopresina) están almacenadas hasta que se liberan hacia el torrente

booksmedicos.org

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.

booksmedicos.org

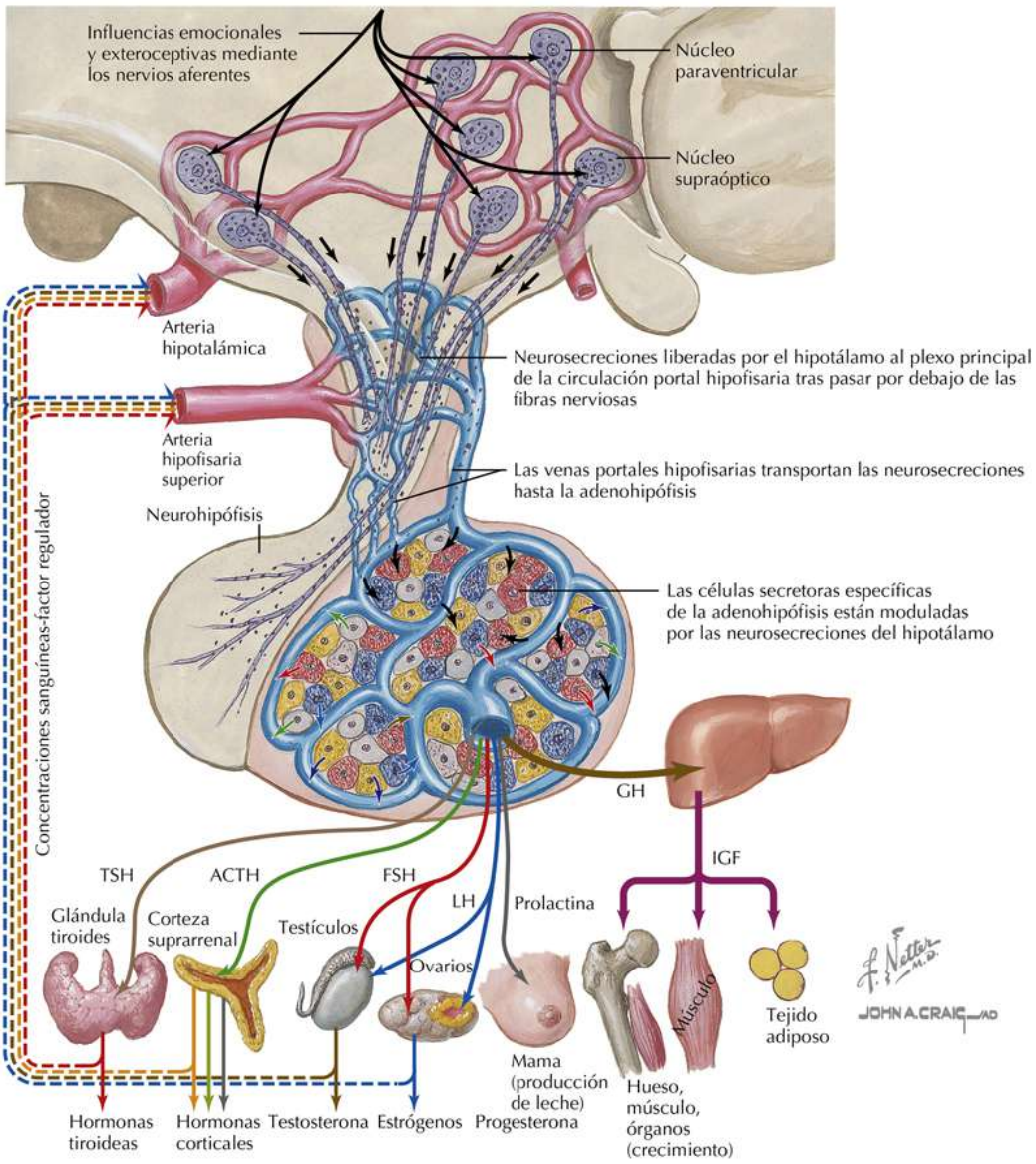


FIGURA 27.4 Vista general de la función de la hipófisis anterior

La glándula hipofisaria anterior está controlada por hormonas liberadoras e inhibidoras 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 secretores 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

booksmedicos.org

hormona de la glándula diana. *ACTH,* hormona adrenocorticotropa; *FSH,* hormona estimuladora del folículo; *GH,* hormona del crecimiento; *IGF,* factor de crecimiento similar a la insulina; *LH,* hormona luteinizante; *TSH,* hormona estimuladora del tiroides.

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 **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 hipotalámicas liberadoras e inhibidoras** que se transportan a través de las **venas portales hipofisarias** hasta la hipófisis anterior y que regulan la secreción de las hormonas tróficas (v. fig. 27.4). 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 corticosuprarrenales.
- **Gonadotropinas** (hormona luteinizante **[LH]** y hormona foliculoestimulante **[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):** promueve la síntesis de **factores de crecimiento seudoinsulínicos (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

booksmedicos.org

actúan de forma local (de forma autocrina). La GH tiene efectos anabólicos y estimulantes del crecimiento.

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, ya 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 estrechos, 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 (fig. 27.5). Por ejemplo, la síntesis de la principal hormona sexual masculina (la **testosterona**) está

booksmedicos.org

estimulada por la hormona hipofisaria **LH,** que se libera como respuesta a la hormona hipotalámica **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** (v. fig. 27.5). 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 (v. cap. 32). 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 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.

booksmedicos.org

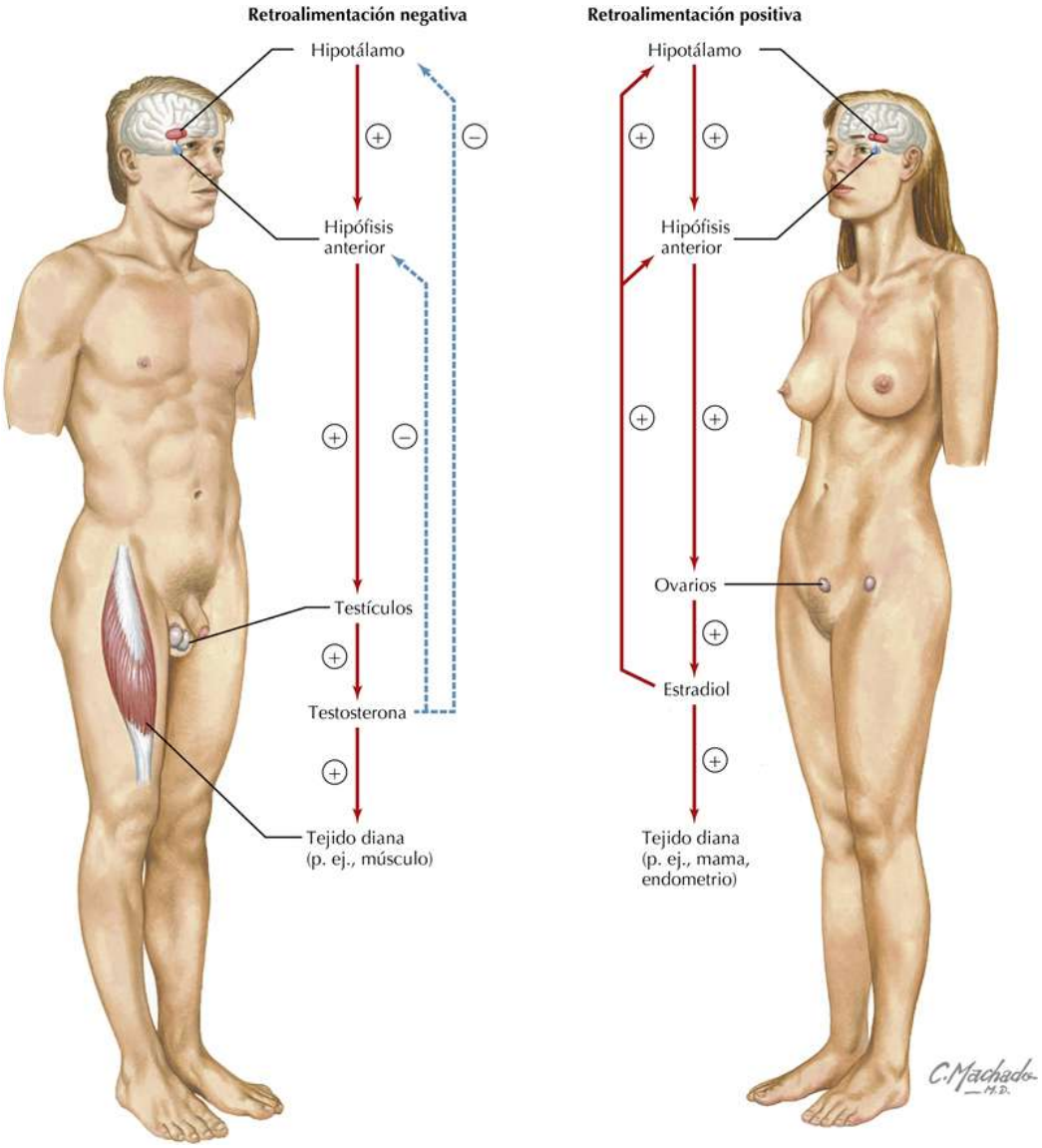


FIGURA 27.5 Regulación por retroalimentación negativa y positiva

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

booksmedicos.org

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.

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. 27.5). 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 FSH, induciendo la ovulación. La ovulación y la transformación de las células foliculares ováricas en el **cuerpo lúteo** señalan 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 su concentración, 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 su afinidad de unión, como en la retroalimentación negativa. Por

booksmedicos.org

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 GH 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 escisión 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

Como indica su nombre, la ADH se segrega durante condiciones en las que se precisa retención de agua («antidiuresis») para la homeostasis. La síntesis, la liberación y las acciones fisiológicas de la ADH se ilustran en la figura 27.6 y se describen en los capítulos 13 y 19. Además de su efecto antidiurético, la ADH también es vasopresora, originando la contracción del músculo liso vascular (por ello el nombre de «vasopresina»). La ADH se libera principalmente como respuesta a uno de dos estímulos:

booksmedicos.org

- **Hiperosmolaridad del plasma:** detectada por los receptores osmóticos contenidos en el hipotálamo.
- **Hipovolemia e hipotensión:** detectada por los barorreceptores arteriales y auriculares.

booksmedicos.org

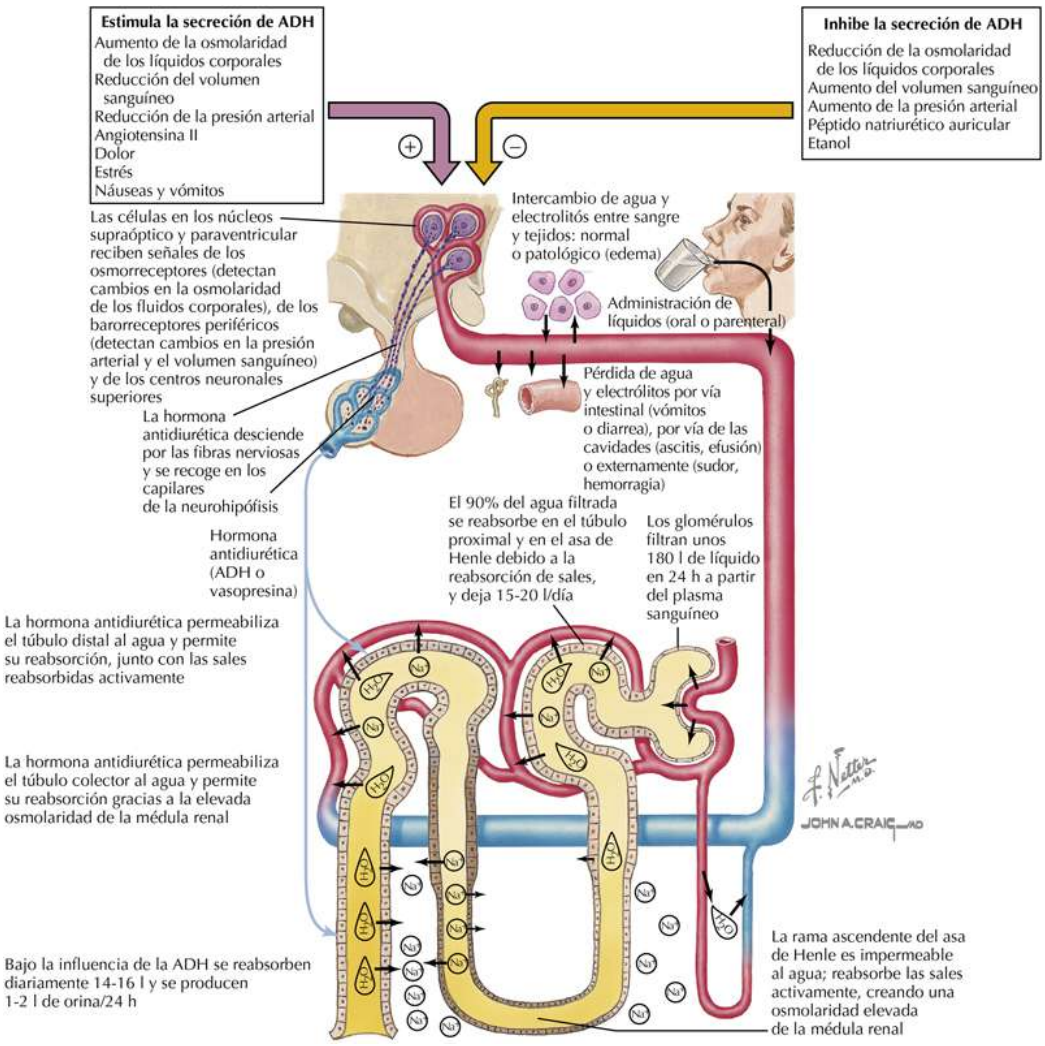


FIGURA 27.6 Función de la hipófisis posterior (hormona antidiurética)
La hormona antidiurética (ADH; conocida también como vasopresina) se sintetiza principalmente en los núcleos supraópticos (y también en los núcleos paraventriculares) del hipotálamo y se almacena y se libera en la hipófisis posterior. Su principal función es el equilibrio del agua; se libera en respuesta a un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular y una disminución de la presión arterial 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.

La hiperosmolaridad (que es causada por la privación de líquidos o la deshidratación) normalmente es mucho más importante que la

booksmedicos.org

hipovolemia o la hipotensión en términos de estimulación de la secreción de ADH. Aunque la variación normal de la presión arterial no es un estímulo significativo 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 presión arterial y en la restitución de líquidos en 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 20. Como resumen (v. fig. 27.6), las acciones de la ADH incluyen efectos sobre el control renal del agua, específicamente el aumento de la permeabilidad del túbulo 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. 27.7). De este modo, la oxitocina se libera como respuesta a:

- La lactancia.
- La estimulación cervical y vaginal.

booksmedicos.org

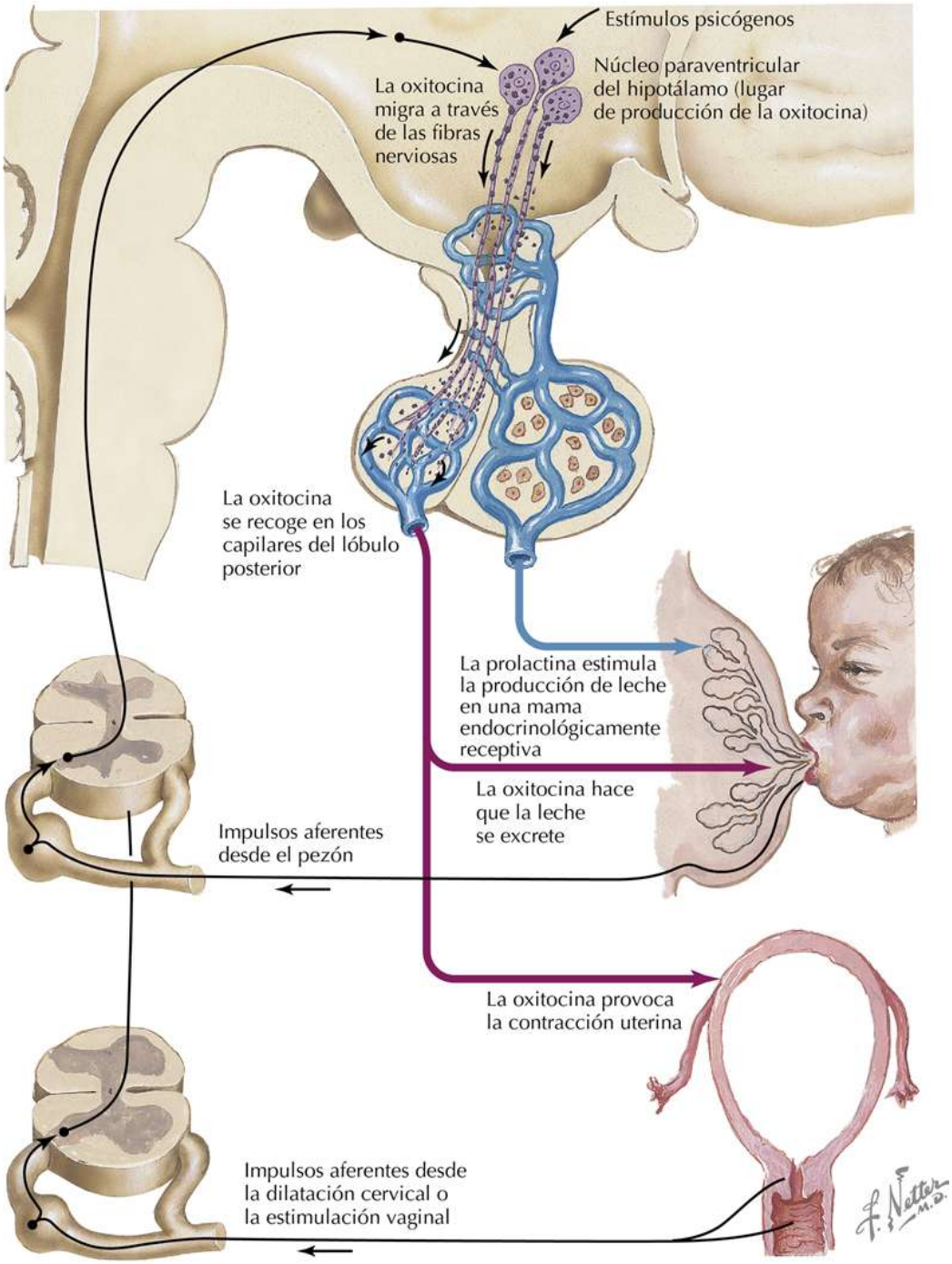


FIGURA 27.7 Función de la hipófisis posterior (oxitocina)

La oxitocina se sintetiza 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.

booksmedicos.org

Durante la lactancia, la oxitocina liberada por la neurohipófisis causa la «**subida**» **o expulsión de la leche** desde las glándulas mamarias. La producción real de leche está estimulada específicamente por una hormona diferente, la prolactina. La distensión del cuello uterino 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 esperma durante la eyaculación del hombre, así como en el transporte del esperma en el interior del aparato reproductor femenino. Además, la 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 principales hormonas de la hipófisis anterior son péptidos, proteínas o glucoproteínas y 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).

Aplicación clínica 27.1 Inducción del parto mediante 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 pues, 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 su degradación en el sistema

booksmedicos.org

gastrointestinal y, por tanto, se administra mediante infusión intravenosa.

- **Tirotropas:** sintetizan la hormona estimulante del tiroides (TSH).
- **Corticotropas:** sintetizan la hormona corticotropina (ACTH).
- **Lactotropas:** producen prolactina.
- **Somatotropas:** producen la hormona del crecimiento (GH).

La síntesis y secreción de estas hormonas está regulada por hormonas hipotalámicas 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 por una hormona hipotalámica liberadora o por una hormona inhibidora; en otros, existe un doble control por una hormona hipotalámica liberadora y una hormona hipotalámica 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 GH y la prolactina.

Hormona del crecimiento

La **GH** (conocida también como **somatotropina**) es un polipéptido monocatenario de 191 aminoácidos con similitudes estructurales a la **prolactina** y a la **somatomamotropina coriónica humana** (una hormona placentaria con efectos similares a la GH). Como indica su nombre, la GH 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 notorios y frecuentes durante la fase de crecimiento puberal; los índices de secreción basal son máximos en los niños. La fase de crecimiento acelerado en los niños se inicia aproximadamente hacia los 12 años 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 acelerado en las niñas se inicia un año antes y

booksmedicos.org

concluye aproximadamente 2 años antes, de nuevo con una variabilidad considerable entre ellas.

Regulación de la secreción de la hormona del crecimiento

La secreción de la GH por las células somatotropas de la hipófisis anterior se encuentra regulada por dos hormonas hipotalámicas (fig. 27.8):

- **Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH):** estimula la liberación de la hormona del crecimiento.
- **Somatostatina:** inhibe la liberación de la hormona del crecimiento.

booksmedicos.org

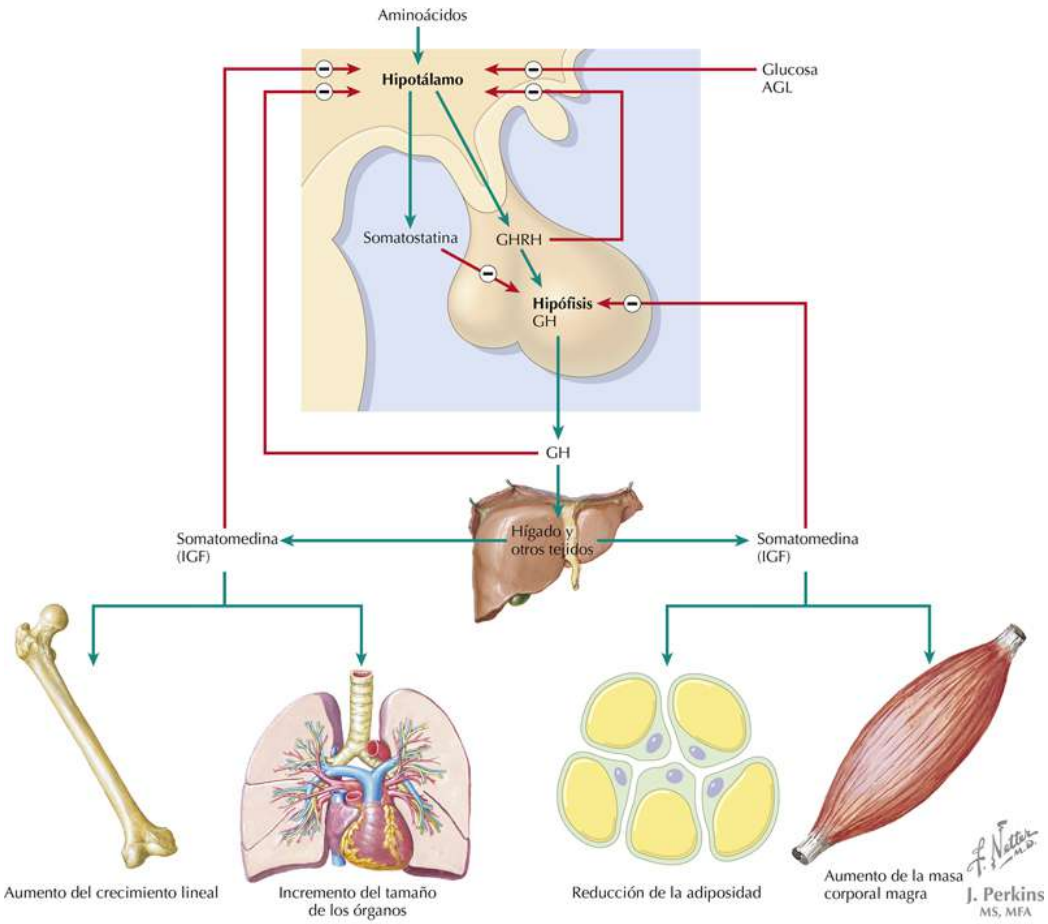


FIGURA 27.8 Hormona del crecimiento
La liberación de la hormona del crecimiento (GH) por la hipófisis anterior es controlada por la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y la somatostatina (SS). Obsérvese que la dirección de los efectos (negativos o positivos) mostrados del IGF, la GH y la GHRH y otros factores sobre el hipotálamo indican el efecto positivo o negativo final de estos factores sobre la liberación hipofisaria de GH (a través de la modulación de la liberación de GHRH y/o SS). La hormona del 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. *AGL,* ácidos grasos libres; *IGF,* factor de crecimiento semejante a la insulina.

La mayoría de los efectos de la hormona del crecimiento no son directos, sino mediados por la síntesis y liberación de las **somatomedinas** por parte del hígado y por la estimulación de la

booksmedicos.org

producción de somatomedinas en tejidos diana específicos. Las somatomedinas se conocen también como **factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF);** la más importante de estas sustancias es el **IGF-1,** que es producido por el hígado y otros tejidos como respuesta a la GH. El 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.



El IGF-1 es producido por el hígado y secretado al torrente circulatorio en respuesta a la GH; se produce también de forma directa en los tejidos diana. Aunque las concentraciones plasmáticas de IGF-1 responden a la estimulación hepática por la GH, se considera que la producción local de IGF-1 en los tejidos diana, en oposición al IGF-1 circulante, es probablemente más importante en la mediación de los efectos de la GH sobre esos tejidos.

Tanto la hormona del crecimiento como el IGF-1 ejercen efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior; la GHRH inhibe su propia liberación (retroalimentación negativa ultracorta). Los metabolitos afectan también (de forma directa o indirecta) a la liberación de GH: la glucosa y los ácidos grasos libres inhiben la liberación de GHRH, mientras que los aminoácidos estimulan la liberación hipofisaria de la GH.

Efectos de la GH y del IGF-1

Los papeles principales de la GH y del 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. 27.8). Estos efectos generales reflejan acciones más específicas mediadas por el IGF-1:

booksmedicos.org

- **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 y la síntesis de proteínas.

Las acciones del 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.



Los estudios recientes realizados en las dos últimas décadas 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 GH, 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 estas y otras hormonas con la obesidad.

La GH se cita con frecuencia como una **hormona diabetogénica** debido a sus efectos metabólicos y su oposición a las acciones de la insulina. La GH 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.

booksmedicos.org

- **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. 27.9):

- **Dopamina** (descrita también como **factor inhibidor de la prolactina** en este contexto), que inhibe la liberación de la prolactina.
- **Hormona liberadora de tirotropina (TRH),** que estimula la liberación de prolactina además de la TSH.

booksmedicos.org

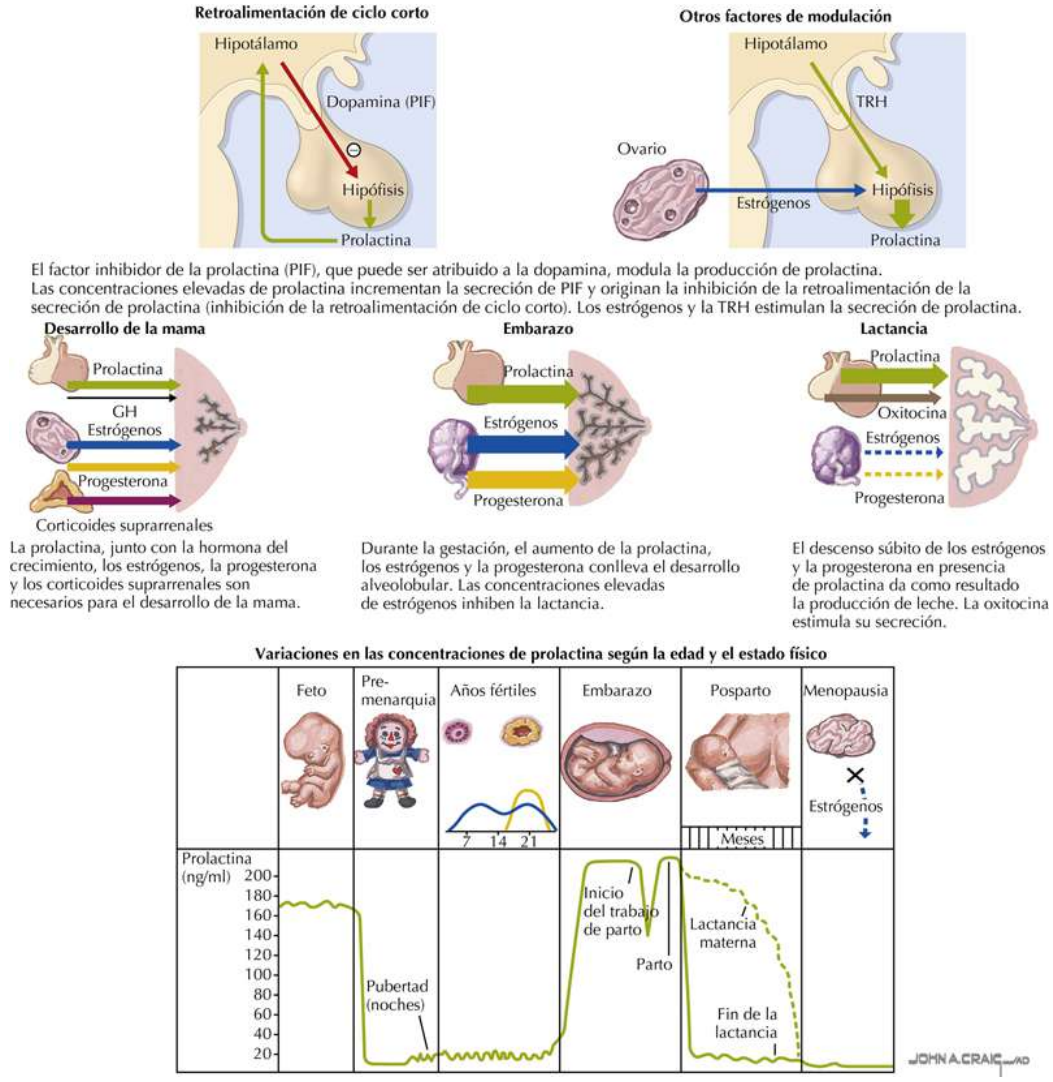


FIGURA 27.9 Prolactina
La síntesis y liberación de la prolactina por parte de la hipófisis anterior se encuentra principalmente bajo un control tónico negativo por la dopamina (factor inhibidor de la prolactina, PIF). Sus funciones principales se centran en el desarrollo mamario, la gestación y la lactancia. Sus concentraciones se elevan durante el desarrollo fetal, la gestación y en el período posparto (si la mujer da lactancia). *GH,* hormona del crecimiento; *TRH,* hormona liberadora de tirotropina.

La prolactina ejerce efectos de retroalimentación negativa sobre su propia liberación mediante el estímulo de la secreción de dopamina por parte del hipotálamo.

booksmedicos.org

Efectos de la prolactina

En la mayoría de casos, la síntesis y liberación de prolactina se encuentra principalmente bajo la influencia inhibidora 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. Durante el embarazo, la prolactina también es producida por el endometrio y otros tejidos. Las concentraciones elevadas de prolactina durante la gestación son promovidas por los estrógenos, pero estas hormonas también inhiben los efectos lactogénicos de la prolactina.

Aplicación clínica 27.2 Exceso y deficiencia de hormona del crecimiento

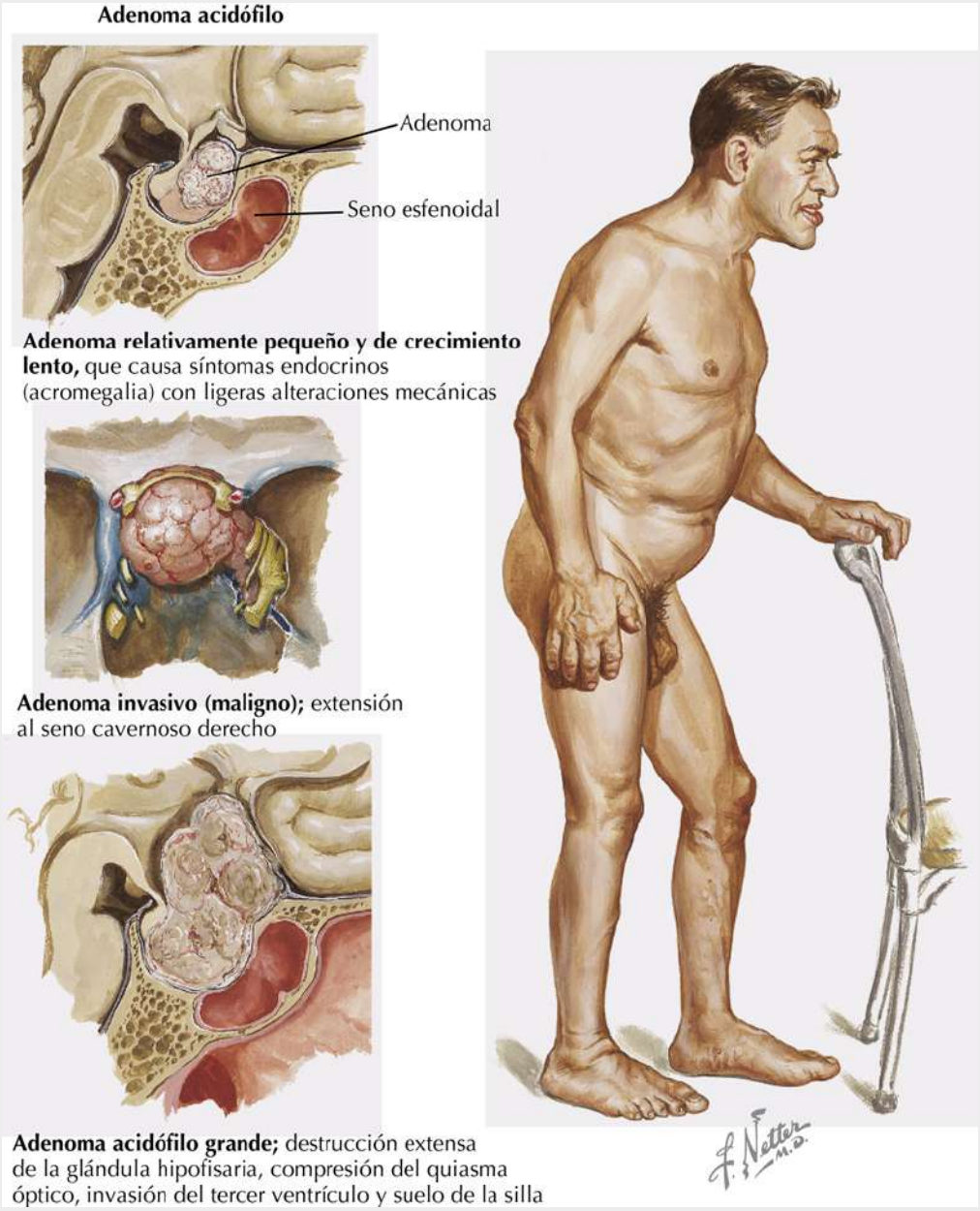
La deficiencia de GH en niños prepúberes es causa de una estatura corta y puede retardar el inicio de la pubertad. La deficiencia puede tener su origen en diversas causas, incluida la insuficiencia primaria para segregar GH, producción reducida de GHRH, lesión hipofisaria o hipotalámica, y deficiencia en la producción de IGF. Los niños afectados se tratan con terapia hormonal mediante hormona del crecimiento recombinante. La deficiencia de hormona del 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 GH humana es beneficioso en algunos casos.

La causa más frecuente de exceso de GH es el adenoma secretor de hormona del 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 del 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

booksmedicos.org

complicaciones cardiovasculares y renales, diabetes y otros efectos. El exceso prepuberal de GH provoca **gigantismo hipofisario.**

booksmedicos.org



Adenomas secretores de hormona del crecimiento

Los efectos de los adenomas secretores de hormona del crecimiento varían dependiendo del tamaño y la 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 del crecimiento causa acromegalia en los adultos (imagen de la derecha), con protrusión de la mandíbula, macroglosia y otros efectos.

booksmedicos.org

Después del parto, **la succión del pezón** realizada por el lactante promueve la síntesis y liberación de prolactina. Las concentraciones de estrógenos y progesterona 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 de la madre. 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 en vías de desarrollo, los índices de nacimientos aumentan algunas veces cuando se inicia el proceso de industrialización, debido al aumento de alimentación con fórmulas.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 28

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. Debido al importante efecto de las TH en el mantenimiento del índice metabólico basal, el exceso o el déficit de TH en los adultos afectan a una amplia variedad de procesos fisiológicos y pueden producir varias patologías. El tratamiento para el «cuello engrosado» o bocio (secundario a hipotiroidismo) se describió en la fitoterapia china (una de las modalidades de tratamiento de la medicina china) hace casi 5.000 años.

Estructura de la glándula tiroides

El tiroides es una glándula con forma de escudo que se encuentra en la parte anterior de la tráquea, por debajo de los cartílagos tirocricoideos (fig. 28.1). Esta glándula consta de los lóbulos derecho e izquierdo y de un istmo y 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** (fig. 28.2). Las células foliculares segregan tiroglobulina (Tg), el precursor glucoproteico de las TH, hacia la luz folicular, y el **coloide** está compuesto de Tg modificadas. Las células foliculares se encuentran rodeadas por una capa de células epiteliales. Entre los folículos se encuentran dispersas las células parafoliculares, que son células productoras de **calcitonina** o células «C» (v. «Principales sitios de la regulación del calcio», cap. 31). En la membrana basal de la célula folicular existen

booksmedicos.org

receptores para la hormona estimulante del tiroides (TSH) unidos a proteínas G.

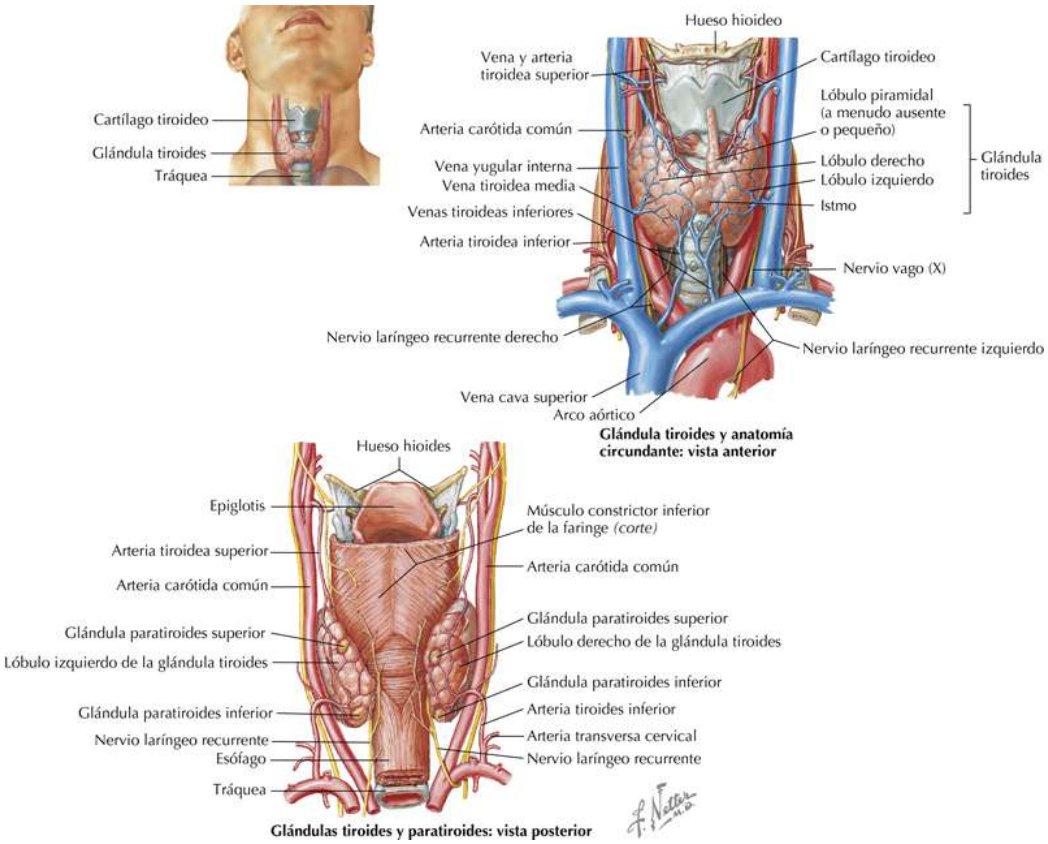


FIGURA 28.1 Estructura de la glándula tiroides
La glándula tiroides es una estructura muy vascularizada que está situada delante de la tráquea y debajo del cartílago cricoides. En alrededor del 15% de la población existe un pequeño lóbulo piramidal (como muestra la figura).

booksmedicos.org

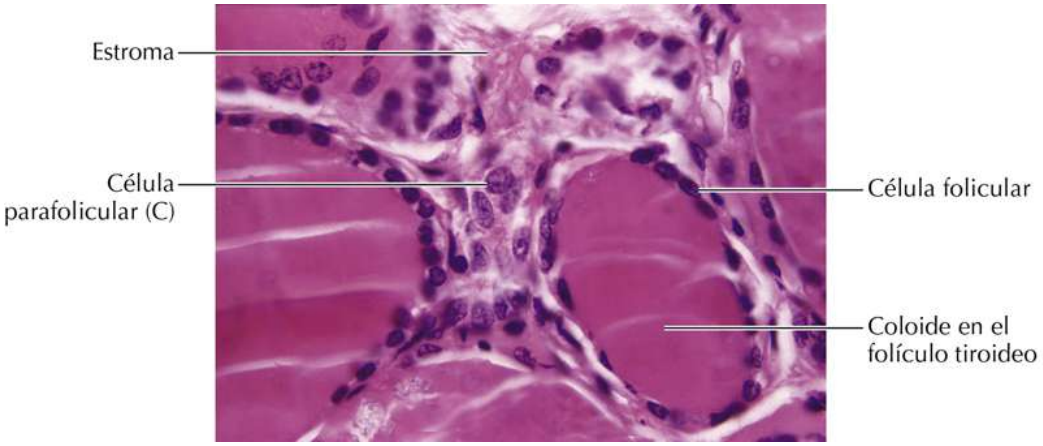


FIGURA 28.2 Características histológicas de la glándula tiroides
Entre las células foliculares de la glándula tiroides están intercaladas células parafoliculares, o células C, que sintetizan y segregan calcitonina, una hormona reguladora del calcio. (De Ovalle WK, Nahirney PC; *Netter's Essential Histology,* 2.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier.)

Síntesis, liberación y captación de hormonas tiroideas

La glándula tiroides sintetiza las dos principales formas de TH: la **triyodotironina (T_3) y la tiroxina (T_4)** (fig. 28.3). Aunque la T_3 es unas cuatro veces más activa desde el punto de vista biológico que la T_4, la cantidad de T_4 producida y secretada es unas 20 veces *superior* que la más potente T_3. La síntesis y la liberación de las TH están reguladas por la TSH, segregada por la hipófisis anterior (v. cap. 27). La TSH se une al receptor acoplado a la proteína G sobre la glándula tiroides, estimulando la producción de AMPc, que actúa *en cada paso de la biosíntesis* (v. el texto siguiente y la fig. 28.4).

booksmedicos.org

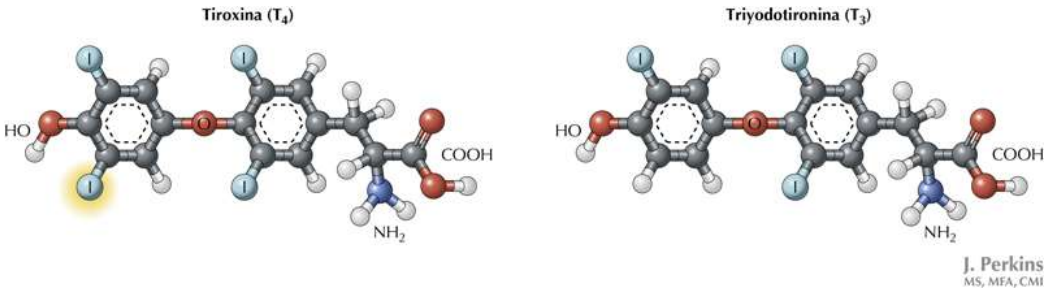


FIGURA 28.3 Estructura de la T_3 y la T_4

Las dos hormonas tiroideas (TH) principales, la tiroxina (T_4) y la triyodotironina (T_3), difieren una de otra por la adición de un yodo en la T_4. La mayoría de TH circulante es T_4 y casi toda la TH circulante se encuentra unida a la proteína transportadora de tiroxina.

booksmedicos.org

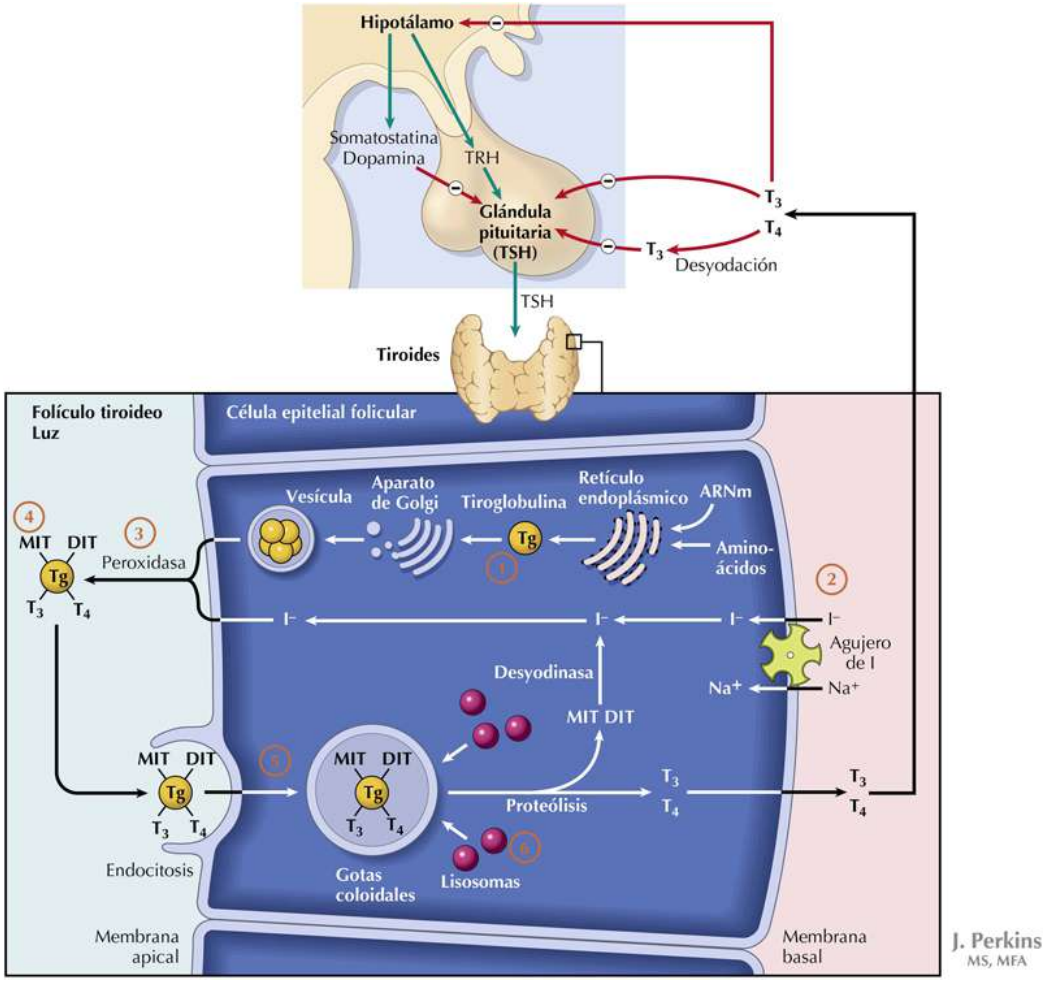


FIGURA 28.4 Síntesis y regulación de las hormonas tiroideas

La glándula tiroides 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 el almacenamiento de las hormonas tiroideas se representa en la figura: *(1)* En el retículo endoplásmico, 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 (trampa 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

booksmedicos.org

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 tirotropina.

Etapas de la síntesis de hormonas tiroideas

En el interior de las células foliculares se combinan los elementos necesarios para la síntesis de TH en las siguientes etapas (fig. 28.4):

1. En el retículo endoplásmico se producen 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^- (la trampa de I). 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 residuos de tirosina de la Tg.
4. La unión de un yodo formará la **monoyodotirosina (MIT)** y la unión de dos moléculas de yodo formará la **diyodotirosina (DIT).** Esta reacción se denomina **organificación.** La **peroxidasa tiroidea** cataliza también la unión de la DIT a otra DIT, formando **T_4**. Algunas DIT también se unen a una MIT, formando **T_3**. Estos productos permanecen unidos a la Tg.

booksmedicos.org

5. La tiroglobulina madura, que contiene MIT, DIT, T_4 y T_3 (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 TH puede almacenarse durante *varias semanas,* mientras esté unida a la Tg, a diferencia de lo que ocurre en otras hormonas.
6. La proteólisis del coloide es estimulada por la TSH y libera las moléculas constituyentes. La MIT y la DIT vuelven a entrar en el proceso de síntesis y la T_3 y la T_4 abandonan la célula a través de la membrana basolateral hacia la sangre.



La **T_3 inversa** (rT_3) se sintetiza también en la glándula tiroides, aunque en pequeñas cantidades. Difiere de la T_3 por la posición de la molécula de yodo. La rT_3 muestra escasa actividad biológica; existe poca rT_3 en condiciones normales, aunque se observan elevadas cantidades en las enfermedades crónicas, en el feto y durante la desnutrición. La rT_3 se sintetiza en cantidades mayores cuando la T_4 se procesa en tejidos orgánicos terminales.



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 TH, desde la **organificación** del yodo hasta la conversión de la T_4 en T_3 en los tejidos periféricos.

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.

booksmedicos.org

Si la TSH se mantiene elevada durante períodos prolongados, también puede ejercer 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), liberada desde el hipotálamo y por concentraciones bajas de T_3 y T_4 (los efectos de la T_4 sobre la secreción de TSH exigen su conversión a T_3). Los estrógenos también tienen un efecto estimulador.
- La secreción de TSH se encuentra inhibida por cantidades elevadas de T_3 o T_4 circulantes, la somatostatina y la dopamina. La hormona del crecimiento y las elevadas concentraciones de cortisol también pueden inhibir la secreción de TSH.

La TSH libera finalmente T_3 y T_4 en la sangre, donde, la mayoría de T_3 y T_4 se unen a proteínas, que incluyen la albúmina y la **globulina transportadora de tiroxina.** La globulina transportadora de tiroxina actúa como reservorio plasmático para la T_4 debido a que la T_4 será activa solamente cuando se libere de las proteínas plasmáticas y penetre en las células diana y sufra desyodación a T_3. 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 esta 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. 28.4). 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 difunden hacia las células diana y en el interior de estas células la T_4 se convierte en T_3 por la acción de la **5'-desyodinasa,** produciendo más o menos las mismas concentraciones de T_3 y rT_3. La T_3 activa se une al receptor nuclear de la hormona

booksmedicos.org

tiroidea, lo que forma un complejo con el **elemento de respuesta tiroidea** (TRE) en el núcleo y estimula la transcripción genética (fig. 28.5). Los TRE se encuentran en diversos genes, entre ellos el gen del receptor de la hormona del 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.

booksmedicos.org

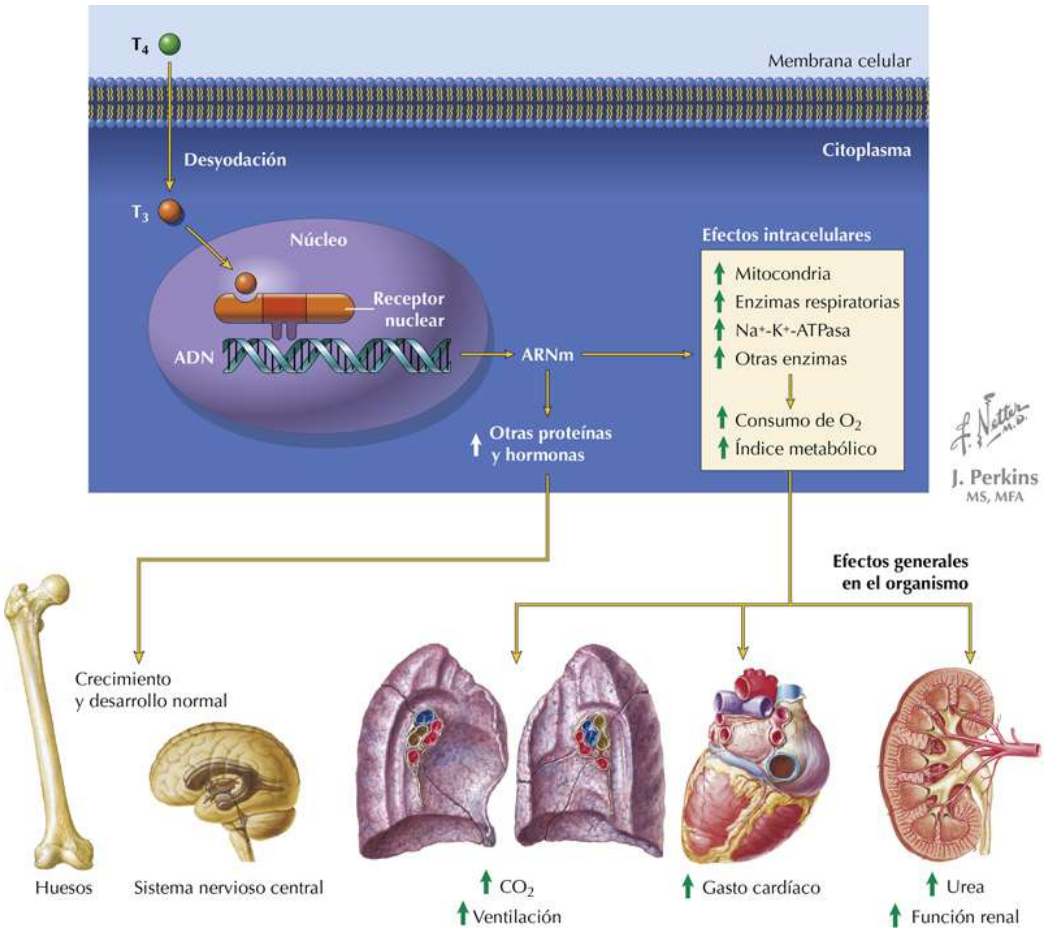


FIGURA 28.5 Acción de las hormonas tiroideas
La tiroxina (T_4) se convierte en triyodotironina (T_3) activa en los tejidos diana mediante la acción de la 5′-desyodinasa. La T_3 se une a los receptores nucleares, iniciando la transcripción de diversas proteínas y enzimas. Los efectos generales de la hormona tiroidea son el aumento del índice metabólico y el consumo de O_2. Se ilustran los efectos generales en los órganos diana.

Acciones de las hormonas tiroideas

La TH afecta prácticamente a todos los sistemas y puede actuar en las células y los tejidos para aumentar, por lo general, el metabolismo y los procesos de crecimiento (v. fig. 28.5). En el interior de las células, la TH promueve la producción de proteínas, así como otras hormonas; aumenta la Na^+/K^+ ATPasa y otras enzimas; e incrementa la cifra de mitocondrias, lo que eleva el

booksmedicos.org

consumo de O_2. Estas acciones de la TH se observan en las siguientes estructuras y sistemas:

- 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, aumentando la ingesta de alimentos; aumentando la lipólisis sobre las células adiposas, por lo que liberan ácidos grasos libres hacia la circulación; reduciendo el tejido adiposo; disminuyendo la masa muscular; y aumentando la temperatura corporal.

De esta forma, la TH presenta sus efectos principales sobre el metabolismo y el crecimiento y las alteraciones de su secreción normal pueden tener consecuencias muy graves.

Aplicación clínica 28.1 Alteraciones de la función tiroidea: hipotiroidismo

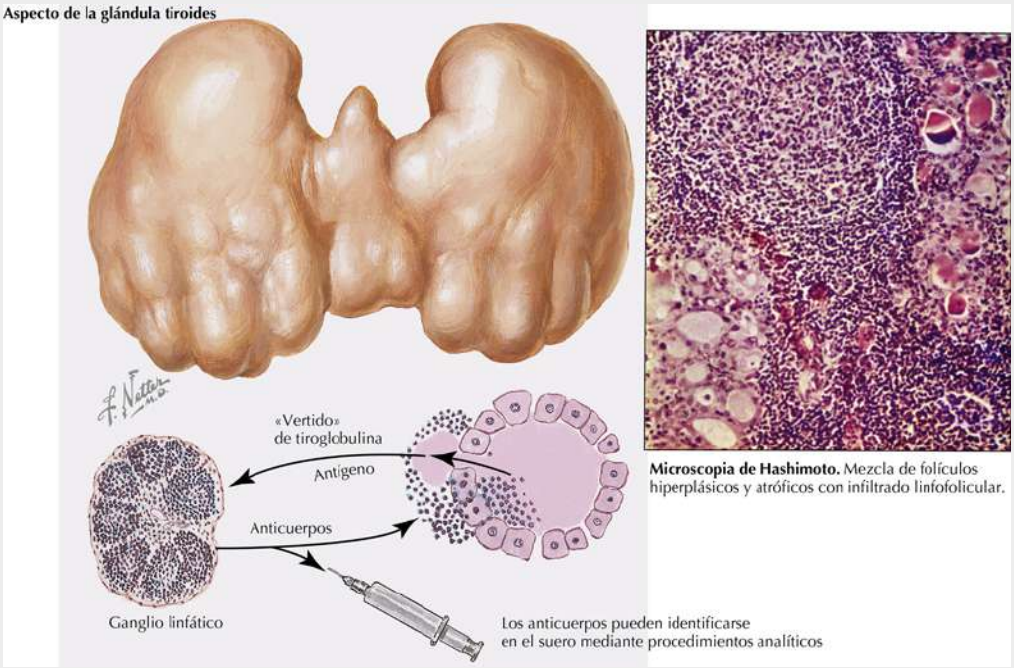
El **hipotiroidismo** o reducción de las TH puede ser consecuencia de la ausencia de yodo, así como de una enfermedad autoinmunitaria. Aunque existe un suplemento dietético de yodo en el hemisferio occidental, la deficiencia de yodo es un problema de salud en numerosos países. La **deficiencia de yodo** reduce gravemente la organificación de la Tg y, en consecuencia, la síntesis de TH. La mayoría de los casos de enfermedad tiroidea en el hemisferio occidental se deben 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,

booksmedicos.org

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 sin fóvea, 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.



Tiroiditis de Hashimoto.
La tiroiditis de Hashimoto es una variante frecuente de hipotiroidismo que se debe a anticuerpos autoinmunitarios contra la tiroglobulina o la peroxidasa tiroidea. Este proceso da lugar a una producción baja de hormonas tiroideas (con una TSH circulante alta) y a una destrucción eventual de la glándula tiroides.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 28.2 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. La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, una enfermedad autoinmunitaria en la que los anticuerpos producidos por las células inmunitarias 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 circulante, 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.
- El hipertiroidismo también puede deberse a un tumor hipofisario o tiroideo. A diferencia de la enfermedad de Graves, el **hipertiroidismo** secundario a un **tumor hipofisario secretor de TSH** se caracteriza por *concentraciones elevadas de TH y TSH*.
- Aunque es infrecuente, pueden tener lugar **tormentas (crisis) 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 hipercinesia. Si no se trata, puede progresar rápidamente (en días) hacia insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia circulatoria y muerte.

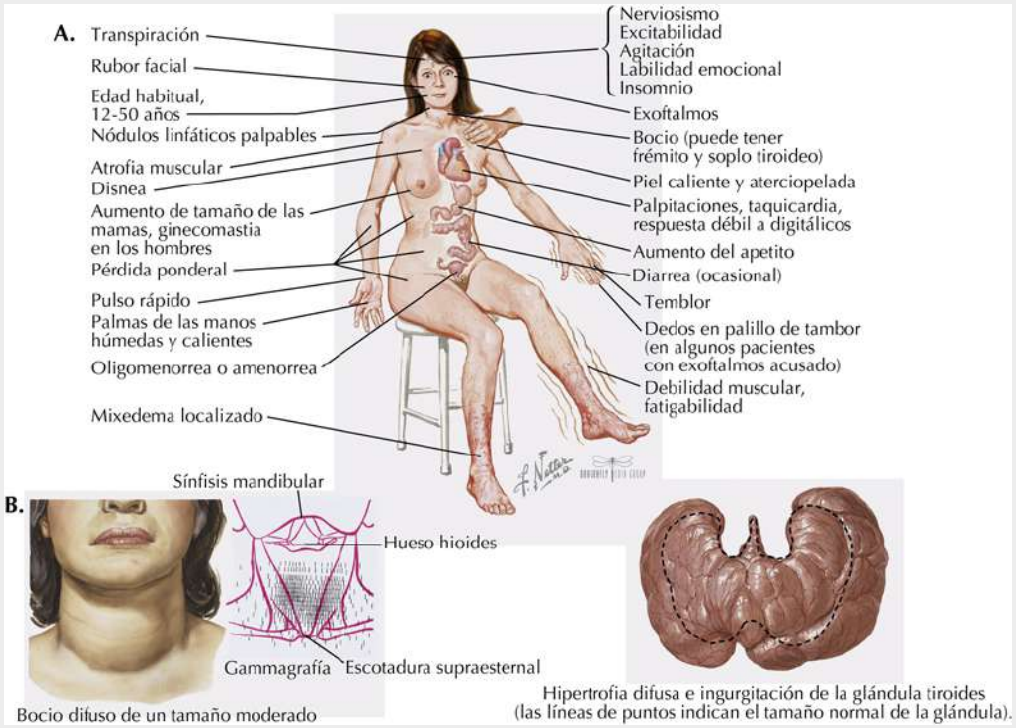
booksmedicos.org

- Pueden usarse fármacos como propiltiouracilo o metimazol para suprimir la síntesis y la secreción de TSH. Puede practicarse una ablación con yodo radioactivo del tiroides o tiroidectomía en los casos de cáncer, seguidos de 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 hipertiroideo y, posteriormente, hipotiroideo. Aproximadamente el 70% de las personas con enfermedad de Graves presenta también la tiroiditis de Hashimoto. La incidencia de ambas enfermedades es mayor en las mujeres.

El **bocio** (aumento de tamaño de la glándula tiroides) puede presentarse tanto en casos 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.

booksmedicos.org



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. **B,** Bocio. El aumento de tamaño de la glándula tiroides (bocio) puede estar causado tanto por hipertiroidismo como por hipotiroidismo; también puede proceder de la estimulación de la TSH o estar mediado por inmunoglobulinas del crecimiento hiperplásico de los tirocitos.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 29

Hormonas suprarrenales

El par de **glándulas adrenales** se conoce también como **glándulas suprarrenales,** debido a su localización por encima de los riñones en el espacio retroperitoneal (fig. 29.1). Las dos glándulas suprarrenales se componen de una capa medular interna y una capa cortical externa, que producen catecolaminas y hormonas esteroideas, 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 catecolaminas medulares como esteroides corticales; esta descripción es una visión reducida de las suprarrenales, puesto que en realidad participan en un amplio abanico de procesos fisiológicos.

booksmedicos.org

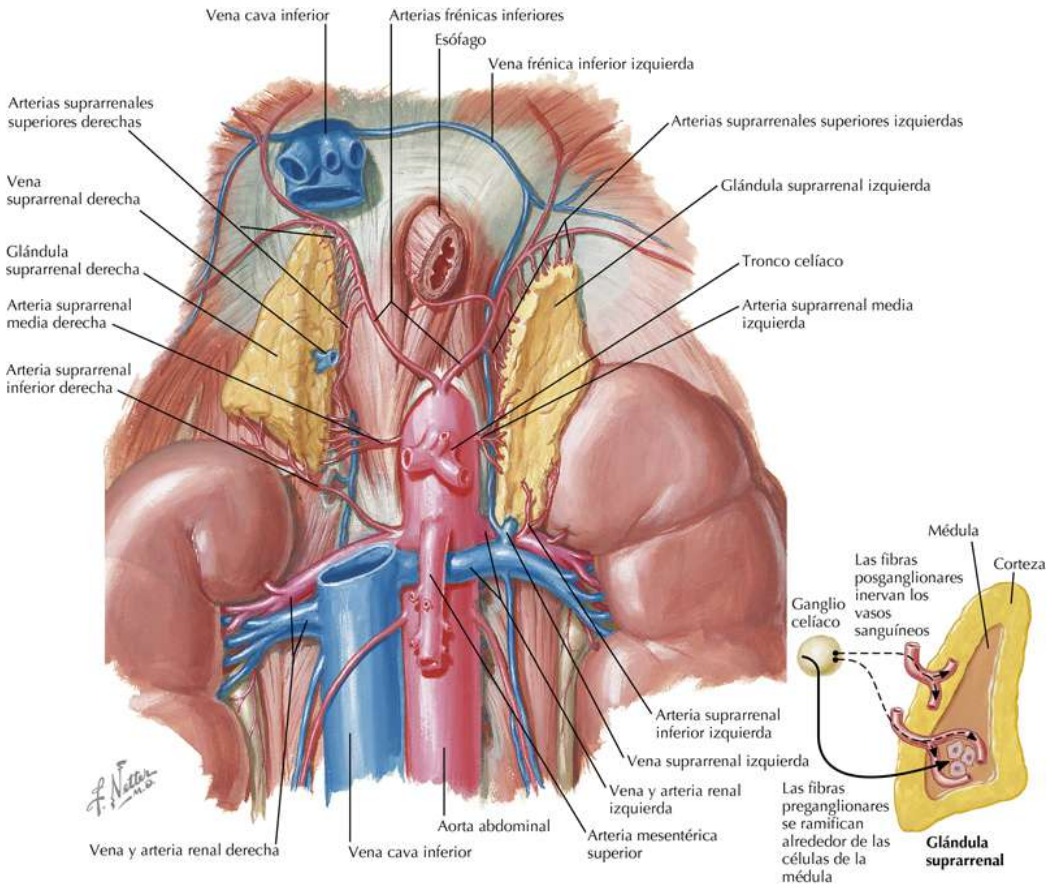


FIGURA 29.1 Estructura de la glándula suprarrenal
Las dos glándulas suprarrenales se encuentran localizadas por encima de los riñones y por debajo del diafragma en el espacio retroperitoneal. La corteza externa de la glándula suprarrenal produce hormonas esteroideas, mientras que la médula interna sintetiza y libera catecolaminas.

Estructura de la glándula suprarrenal

La **corteza suprarrenal** humana se compone de tres capas histológicamente diferentes (fig. 29.2):

- La más externa es la **zona glomerulosa,** que sintetiza hormonas mineralocorticoides, principalmente **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

booksmedicos.org

dehidroepiandrosterona y **androstenediona.**

booksmedicos.org

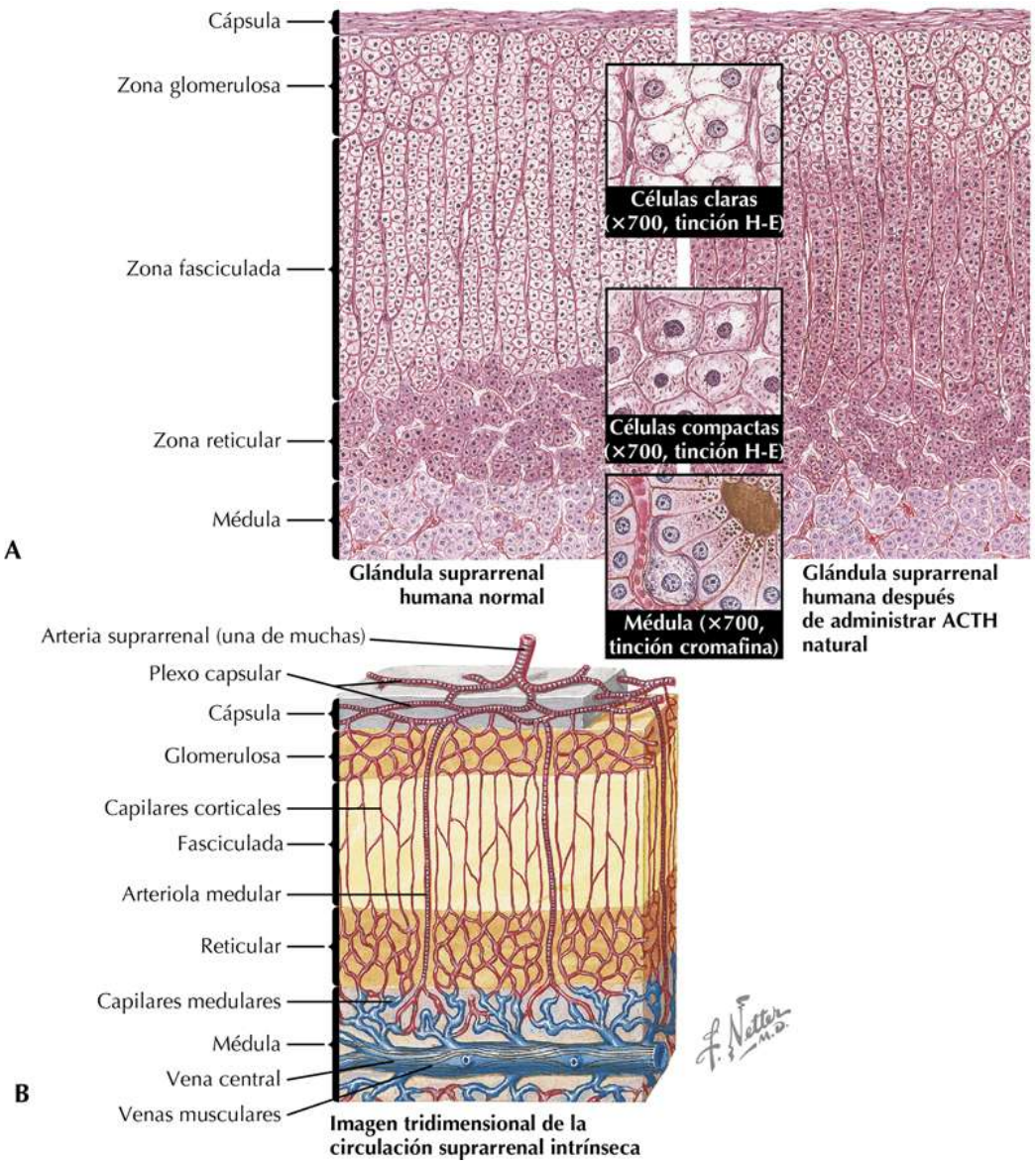


FIGURA 29.2 Histología de la glándula suprarrenal
Las glándulas suprarrenales intensamente vascularizadas se componen de una corteza externa y una médula interna. La corteza sintetiza las hormonas esteroideas aldosterona, cortisol y andrógenos en las zonas glomerulosa, fasciculada y reticular, respectivamente. La administración de hormona adrenocorticotropa (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

booksmedicos.org

sanguíneo a la glándula suprarrenal lo proporcionan las arterias suprarrenales **(B).** *H-E,* hematoxilina-eosina.

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, y secretan 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 29.3. 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 29.3 se ilustra como una vía única y compleja, en cada una de las capas de la corteza suprarrenal solo existen porciones de esta. 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.

booksmedicos.org

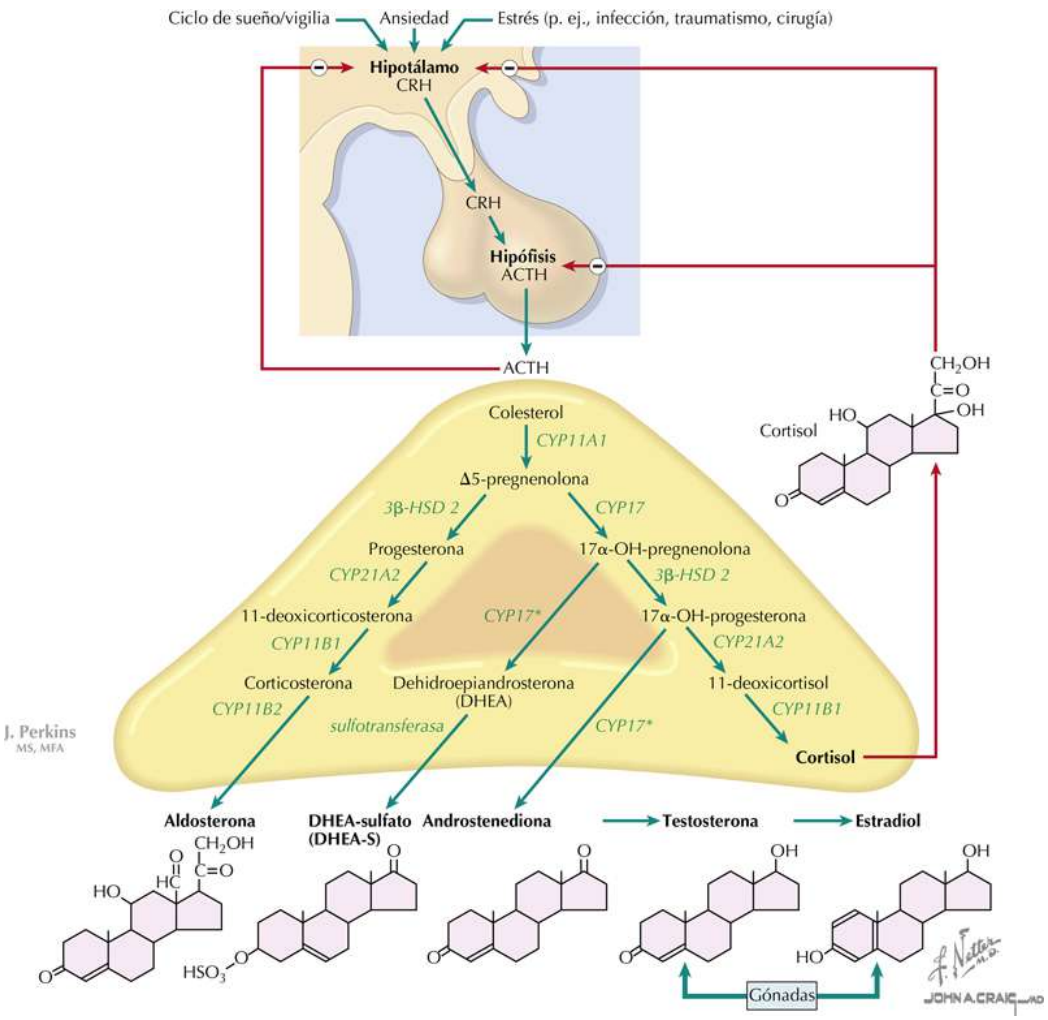


FIGURA 29.3 Hormonas de la zona cortical suprarrenal Los mineralocorticoides (aldosterona), los glucocorticoides (cortisol) y los andrógenos (dehidroepiandrosterona y androstenediona) suprarrenales se sintetizan a partir del colesterol a través de las vías biosintéticas que se muestran. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) estimula la conversión del colesterol en Δ5-pregnenolona por la enzima CYP11A1; la conversión de la Δ5-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 de corticotropina (CRH) se debe al cortisol.

El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (eje HHS) (v. fig. 29.3) está influido por diversos estados fisiológicos, entre ellos el estrés y

booksmedicos.org

la ansiedad (que activan el eje) y los ciclos de sueño/vigilia. La **hormona liberadora de corticotropina (CRH),** un péptido compuesto por 41 aminoácidos, que se produce en el núcleo paraventricular del 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 los siguientes efectos:

- Aumento de la síntesis de cortisol en la zona fasciculada.
- Mayor producción de andrógenos en la zona reticular (aunque la producción androgénica probablemente también está afectada por otros factores).
- Efectos *permisivos* sobre la producción de aldosterona en 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 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 tronco encefálico. 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 los seres 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. 27.3) 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.

booksmedicos.org

Es interesante que, cuando la ACTH se produce en exceso (p. ej., por un tumor secretor 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.

El efecto suprarrenal predominante de la activación del eje HHS 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 a primeras horas de la mañana, 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, traumatismos e infección) es un estímulo importante para la activación del eje HHS y, por tanto, de la liberación de cortisol.

La regulación por retroalimentación negativa en el eje HHS 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. 29.3).

Acciones del cortisol

El **cortisol,** secretado como respuesta a la activación del HHS, muestra un amplio abanico de efectos fisiológicos (fig. 29.4). 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 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

booksmedicos.org

glucocorticoides pueden clasificarse en **metabólicos, antiinflamatorios** e **inmunosupresores** (v. fig. 29.4).

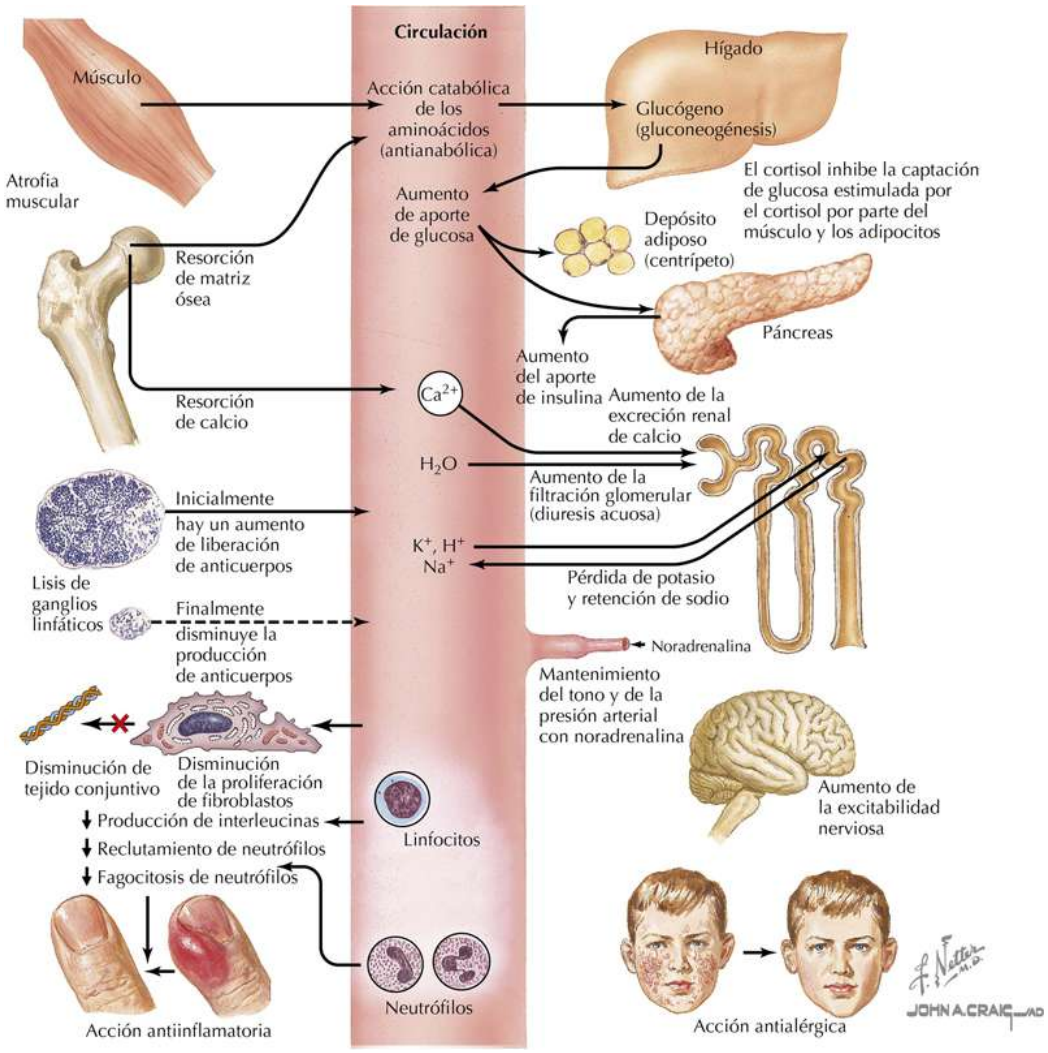


FIGURA 29.4 Acciones del cortisol
A las concentraciones fisiológicas normales, el cortisol ejerce un amplio abanico de efectos metabólicos (véase texto) y desempeña un papel permisivo para las acciones de otras hormonas. En la figura se muestran algunos de los efectos del cortisol a concentraciones farmacológicas o cuando se segregan en exceso (p. ej., durante el estrés). A concentraciones altas, también posee efectos de tipo mineralocorticoide sobre el riñón.

booksmedicos.org



La secreción de cortisol sigue un patrón diurno, de modo que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a primera hora de la mañana, antes de comenzar la actividad física (asumiendo un ciclo de vigilia-sueño normal). Se ha especulado mucho sobre el hecho de que esta elevación de cortisol pudiera ayudar a nuestros cuerpos a prepararnos para el estrés de nuestras actividades cotidianas. Parece que este ritmo está controlado por «marcapasos» centrales y periféricos: el núcleo supraquiasmático del hipotálamo actúa como marcapasos central para el eje HHS y el sistema nervioso autónomo (que muestra un patrón diurno similar), mientras que periféricamente, parece que la glándula suprarrenal mantiene un patrón diurno de sensibilidad a la ACTH. Tanto los factores centrales como los periféricos contribuyen a los picos de concentración plasmática de cortisol a primera hora de la mañana.

Efectos metabólicos de los glucocorticoides

Los principales efectos metabólicos del cortisol a concentraciones *normales* son:

- Estimulación de la **gluconeogénesis.** Como se ha comentado, esta 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.**

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

booksmedicos.org

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 son:

- **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.
- Acumulación de grasa de forma centrípeta (troncular) 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 a 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 con un exceso prolongado de cortisol.

booksmedicos.org

- Aumento de la respuesta del músculo liso vascular a la noradrenalina. El cortisol es importante para mantener las respuestas vasculares normales 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, dehidroepiandrosterona 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 son el desarrollo del vello púbico, la hipertrofia de las glándulas sebáceas (acné), la estimulación de la libido y, posiblemente, la inhibición de la osteoporosis. Estas hormonas ejercen 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 a la aparición de cambios puberales precoces tanto en chicos como en chicas (v. cap. 32). La **adrenarquia** es la maduración de la corteza suprarrenal, que se presenta entre los 6 y los 10 años 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 la edad de 20 años y disminuyen durante la etapa adulta.

Regulación y acciones de la aldosterona

booksmedicos.org

El mineralocorticoide aldosterona regula el **volumen de líquido extracelular** y la **homeostasis del K^+** (fig. 29.5). Sus acciones se consiguen principalmente por los efectos que ejerce 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.

booksmedicos.org

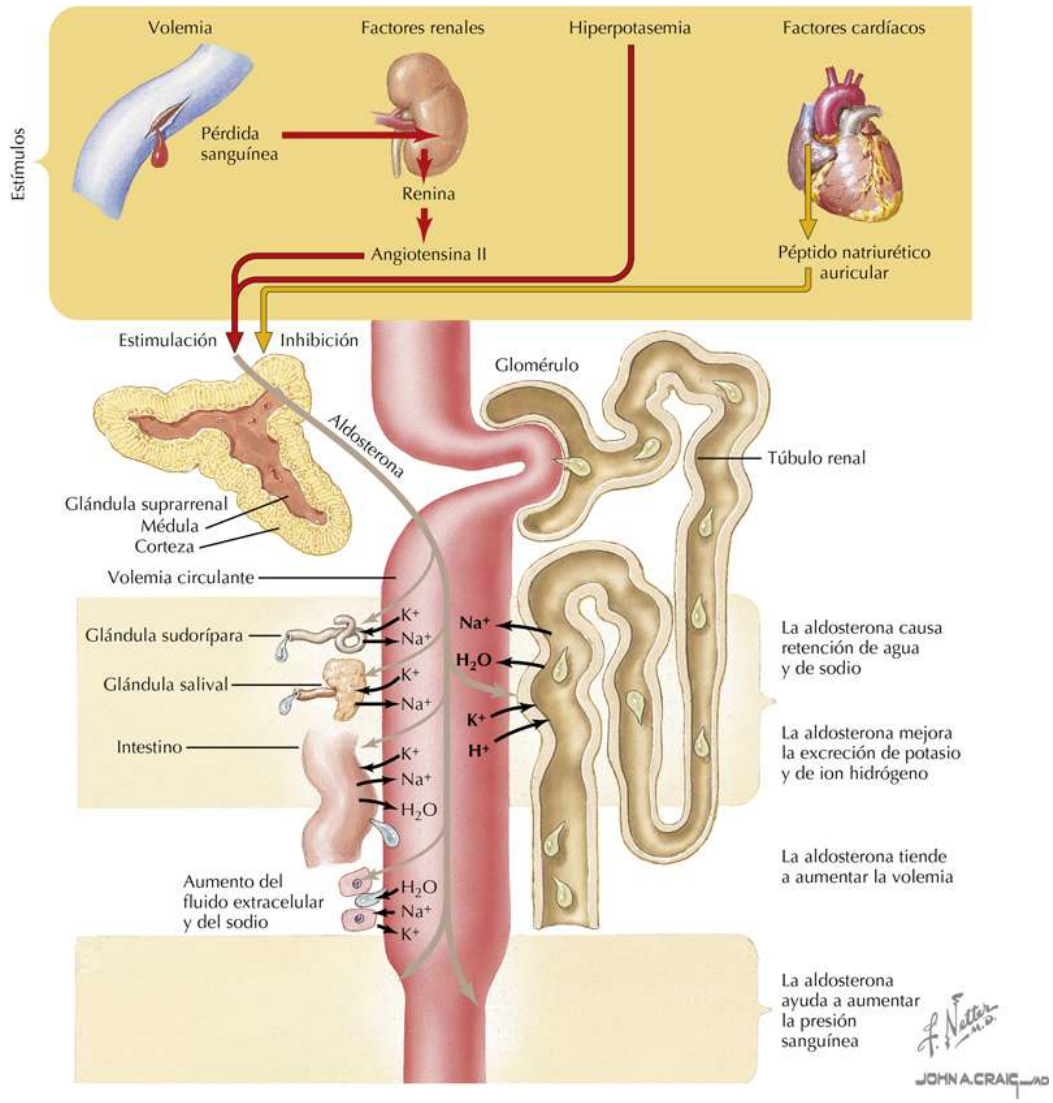


FIGURA 29.5 Acciones de la aldosterona
La hormona esteroidea aldosterona presenta importantes funciones, como regular el volumen de líquido extracelular y las concentraciones de K^+. La síntesis y la liberación de aldosterona se encuentran estimuladas por la angiotensina II y la hiperpotasemia y se inhiben 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.

Además de los túbulos renales, la aldosterona afecta también a la regulación de Na^+ y K^+ por parte del intestino (sobre todo el colon), las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas.

booksmedicos.org

Los estímulos principales y los factores inhibidores para la secreción de aldosterona por las células de la zona glomerulosa suprarrenal son (v. fig. 29.5):

- **Hiperpotasemia** (elevación de K^+ en plasma), 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 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 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

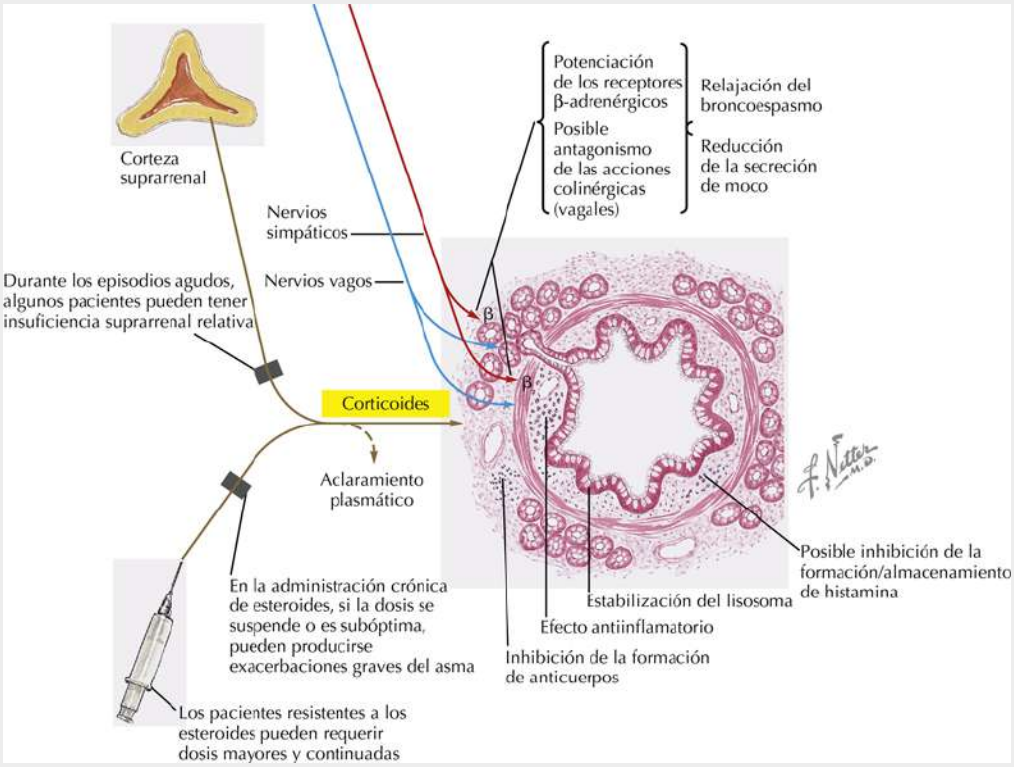
Además de en este capítulo, los efectos fisiológicos de las catecolaminas suprarrenales se explican a lo largo de diversos capítulos de este libro, en relación con la fisiología de varios sistemas diana y en el contexto específico del sistema nervioso autónomo como conjunto en el capítulo 7.

booksmedicos.org

Aplicación clínica 29.1 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 HHS). Cuando se utiliza de forma sistémica un antiinflamatorio esteroideo, el paciente debe suspender gradualmente el fármaco y no de forma súbita antes de que se pueda reanudar la producción endógena de cortisol.

booksmedicos.org



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.

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 sintetiza y libera 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

booksmedicos.org

diferencias que presentan en cuanto a la afinidad de unión de la adrenalina y la noradrenalina a los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos (fig. 29.6).

booksmedicos.org

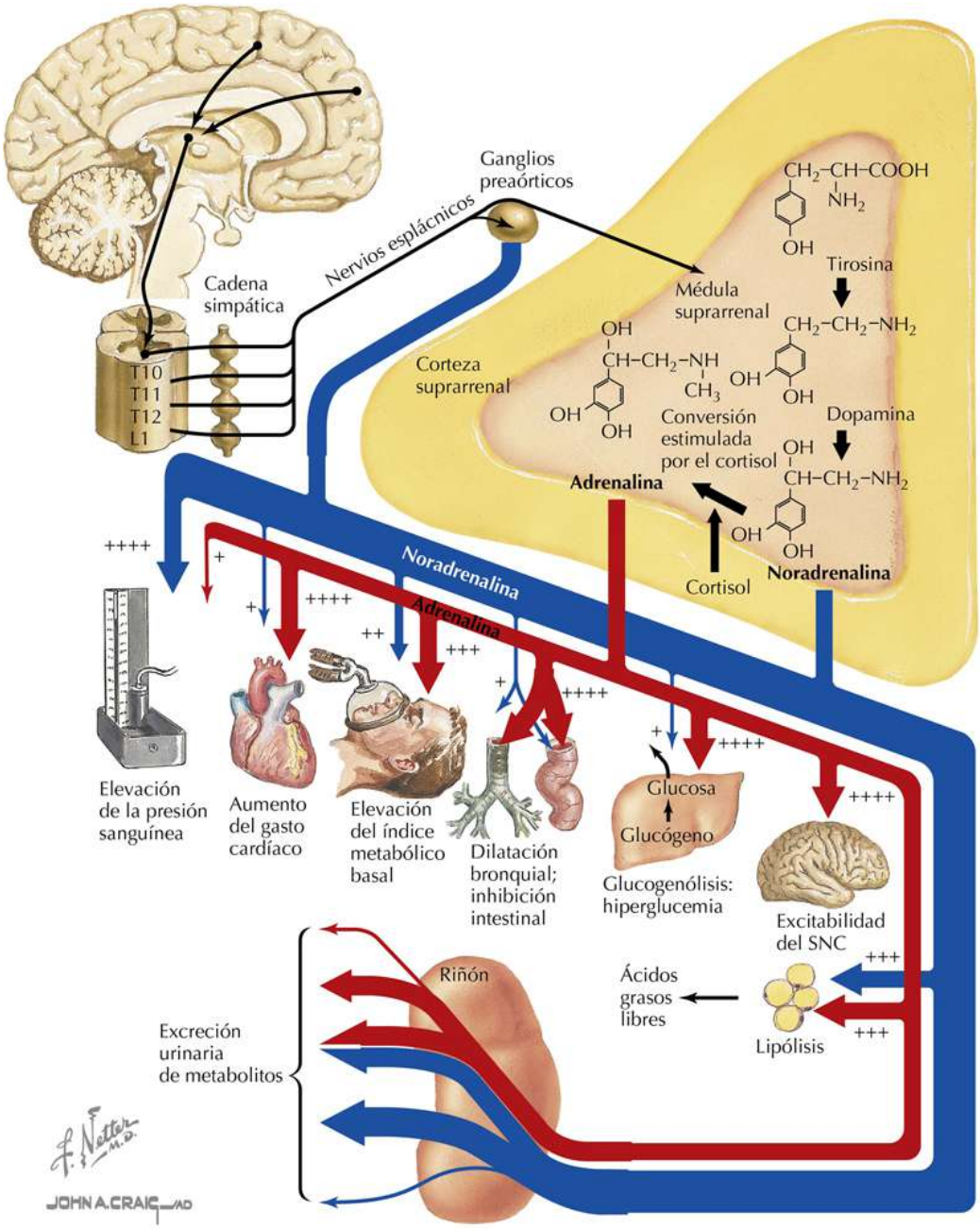


FIGURA 29.6 Función de la médula suprarrenal
La médula suprarrenal libera adrenalina (80%) y noradrenalina (20%) al torrente sanguíneo por activación del sistema nervioso simpático. Los efectos de la adrenalina y la noradrenalina, incluida su importancia relativa, se ilustran en los lugares de actuación. *SNC,* sistema nervioso central.

Aplicación clínica 29.2 Síndrome de Cushing

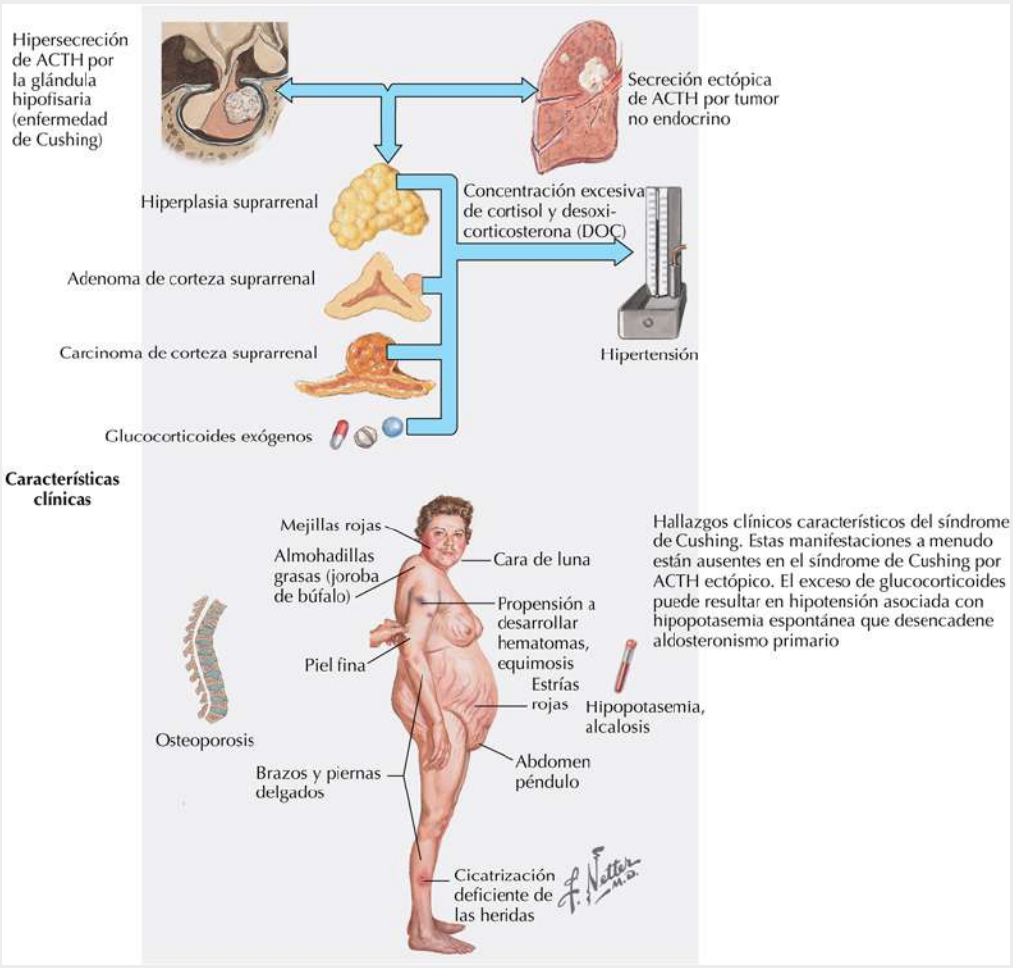
booksmedicos.org

El síndrome de Cushing en un trastorno endocrino provocado por concentraciones elevadas de cortisol en sangre. Su etiología puede deberse a un tumor secretor 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, son:

- 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. anteriormente).
- 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 glucocorticoideo), 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.

booksmedicos.org



Causas del síndrome de Cushing
El síndrome de Cushing puede aparecer por diversas causas, provocando en todas ellas una elevación de la concentración plasmática de glucocorticoides. *ACTH,* hormona adrenocorticotropa.

Aplicación clínica 29.3 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 trastornos genéticos infrecuentes. Como en el caso del síndrome de Cushing, los efectos de la deficiencia de los esteroides

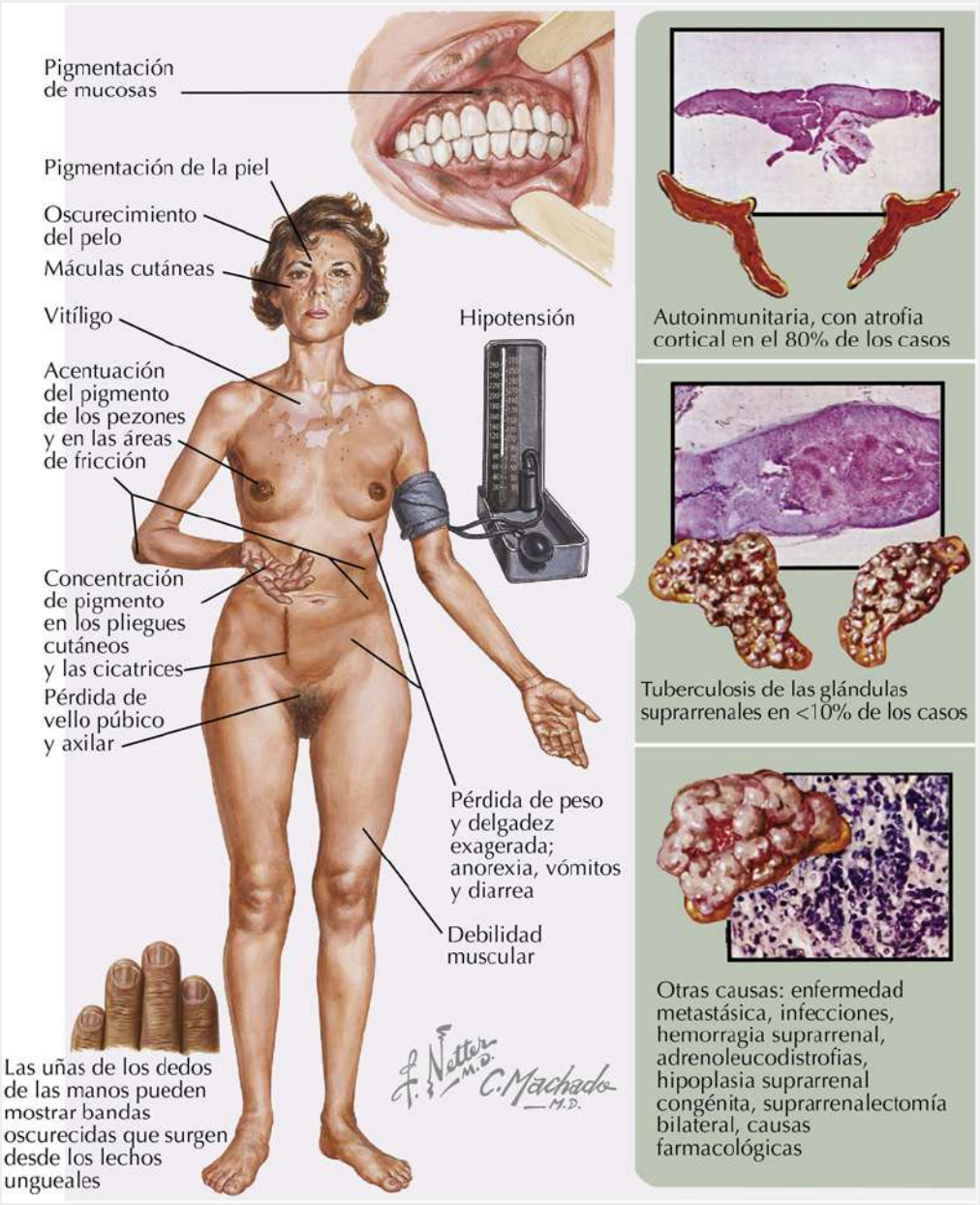
booksmedicos.org

suprarrenales podrían predecirse basándose en las acciones normales de las hormonas. Los síntomas y signos de la insuficiencia suprarrenal son:

- 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.
- Avidez 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 vómitos y 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.

booksmedicos.org



Insuficiencia corticosuprarrenal primaria crónica (enfermedad de Addison)

En la insuficiencia corticosuprarrenal primaria, la producción de esteroides de la corteza suprarrenal se reduce, debido a atrofia suprarrenal, destrucción tuberculosa de la suprarrenal o por otras causas y la concentración de ACTH se encuentra elevada (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.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 30

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 hidratos de carbono 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 controlar la entrada de glucosa en el cuerpo y en las células.

El papel fundamental de las hormonas pancreáticas es mantener una concentración basal adecuada de glucosa en la sangre, que en el ser humano es de 70-90 mg%. Para lograrlo, las hormonas secuestran glucosa al interior celular cuando aumenta su concentración durante las comidas (efecto hipoglucemiante de la insulina) y moviliza la glucosa fuera de las células durante el ayuno (efecto hiperglucemiante del glucagón). Este equilibrio global se consigue mediante la integración de la actividad metabólica de la glucosa, sobre todo en el hígado, el músculo y los tejidos adiposos, y todo ello orquestado por las hormonas pancreáticas.

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. 30.1). La porción endocrina primaria está compuesta por los **islotes de Langerhans,** los cuales están formados por tres tipos de células:

booksmedicos.org

- 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.

booksmedicos.org

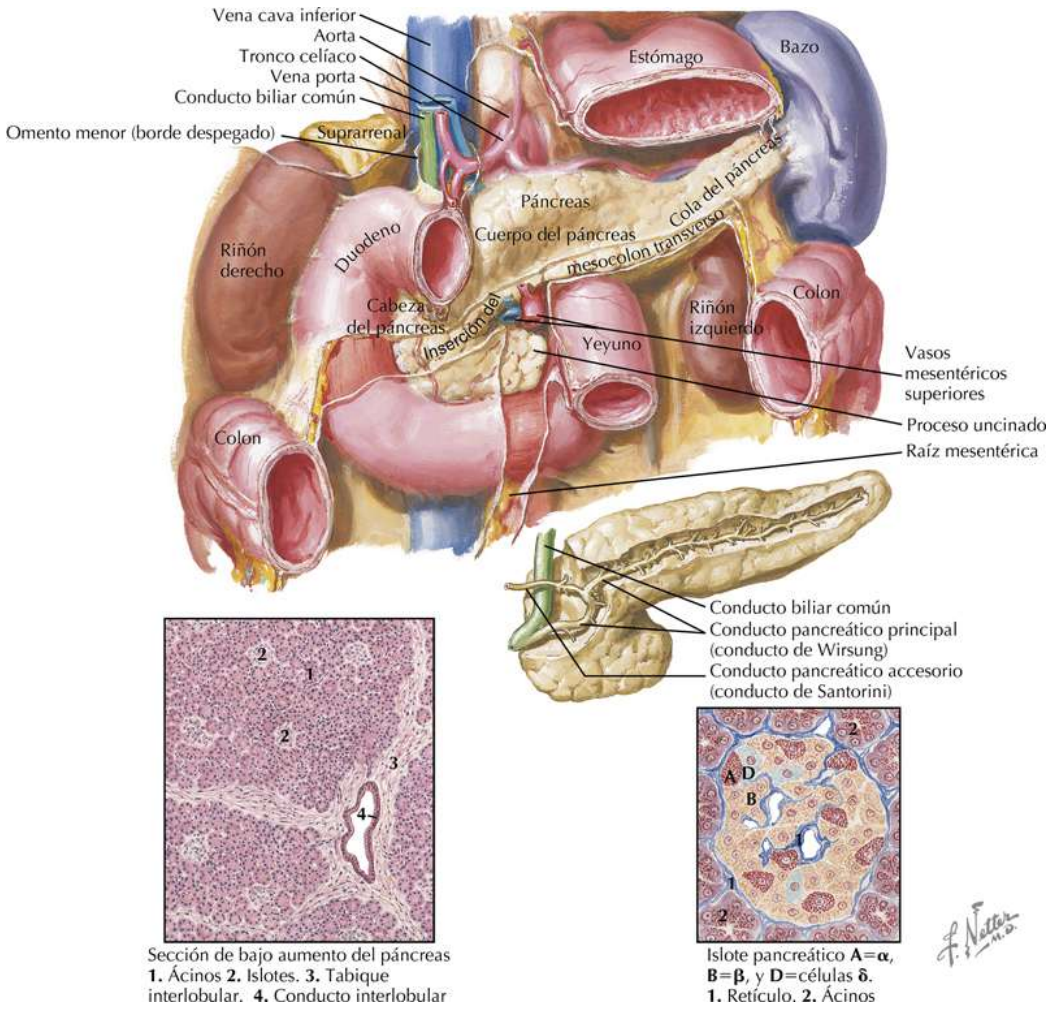


FIGURA 30.1 Estructura del páncreas endocrino
El páncreas es un componente clave del aparato digestivo debido a su función exocrina; también proporciona el control primario de la glucosa en sangre debido a su producción de hormonas endocrinas. La mayor parte del páncreas (~99%) está compuesta por células acinares, que producen y secretan tampones y enzimas a través de los conductos hacia el tubo gastrointestinal (función exocrina) *(microfotografía de abajo a 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).

En los islotes, las células están organizadas de modo que las células α están alrededor de las células β. Hay muchas más células β productoras de insulina que células α y δ.

booksmedicos.org



El **polipéptido pancreático** es otra hormona endocrina segregada por las células F de los islotes pancreáticos. Aunque la función no está clara, este péptido se libera en respuesta a comidas ricas en proteínas, a hipoglucemia y al ejercicio e inhibe las secreciones pancreáticas exocrinas (tampones y enzimas) y endocrinas (insulina). Cuando una persona come, los efectos del polipéptido pancreático modulan los efectos de la colecistocinina (v. cap. 24).

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 (procedente de las células β) se transporta a las células α, que producen glucagón de forma 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.



La glucosa entra en las células a través de una gran variedad de transportadores de glucosa, **transportadores de glucosa facilitados (GLUT)** y **transportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT).** Aunque se han identificado más de 10 transportadores de glucosa, 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 GLUT1).

booksmedicos.org

- **GLUT2:** está localizado en las membranas del cerebro, el hígado y el páncreas y facilitan la entrada y la salida de glucosa de dichos tejidos. También se localiza en las membranas *basolaterales* del intestino delgado y del túbulo renal proximal, permitiendo que la glucosa abandone las células. Este transportador es independiente de la insulina.
- **GLUT3:** está principalmente en las neuronas y la placenta.
- **GLUT4:** se expresa en el músculo cardíaco, el esquelético y el tejido adiposo y es un **transportador de glucosa estimulado por la insulina.**
- **GLUT5:** es el transportador de fructosa y es independiente de la insulina.
- **SGLT1:** transporta glucosa con sodio (a través de un transporte activo secundario) y se encuentra en las membranas apicales de los túbulos renales proximales, el plexo coroideo y el intestino delgado, junto con el SGLT2. Es un transportador independiente de la insulina.
- **SGLT2:** transporta glucosa con sodio y se encuentra en las membranas de los túbulos renales proximales, el plexo coroideo y el intestino delgado, junto con el SGLT1. Es un transportador independiente de la insulina.

Síntesis, secreción y acciones de la 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 segmentos: las cadenas A y B de la molécula activa de insulina y el péptido «C» conector (fig. 30.2). 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

booksmedicos.org

proinsulina, formando la insulina activa. Tanto la insulina como el péptido C están almacenados en gránulos para su secreción hacia la sangre.

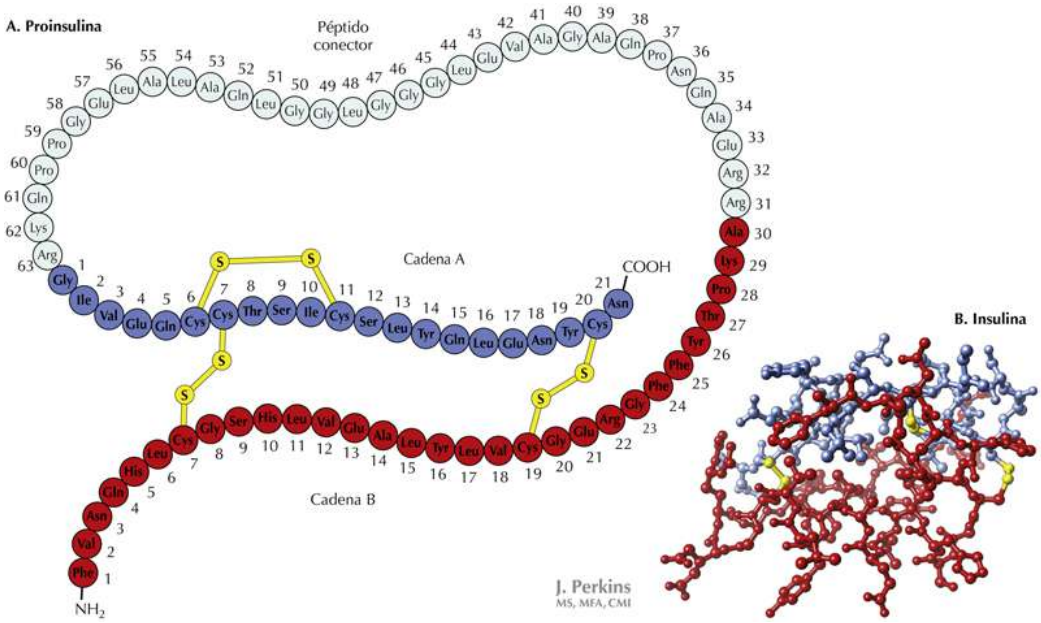


FIGURA 30.2 Estructura de la insulina
A, La molécula de proinsulina contiene en su interior secuencias peptídicas para la cadena A *(azul)* y B *(roja)* de la insulina madura, así como el péptido de conexión. Entre las cadenas A y B se forman dos puentes disulfuro en el interior del retículo endoplásmico. El péptido C de conexión está anclado en el aparato de Golgi para producir la insulina y el péptido C, y después se empaquetan en gránulos secretores. La estructura tridimensional de la insulina activa se ilustra en **B.**

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

booksmedicos.org

insulina en pacientes diabéticos que están recibiendo inyecciones de insulina.

La secreción de la insulina se estimula por las concentraciones de glucosa en sangre y por péptidos intestinales. Cuando la glucosa sanguínea aumenta se producen las acciones siguientes (v. fig. 30.3*A*):

- La glucosa entra en las células β pancreáticas a través de los transportadores **GLUT2.**
- El metabolismo intracelular de glucosa aumenta la concentración de adenosina trifosfato (ATP), que inhibe el flujo de K^+. Este 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.

booksmedicos.org

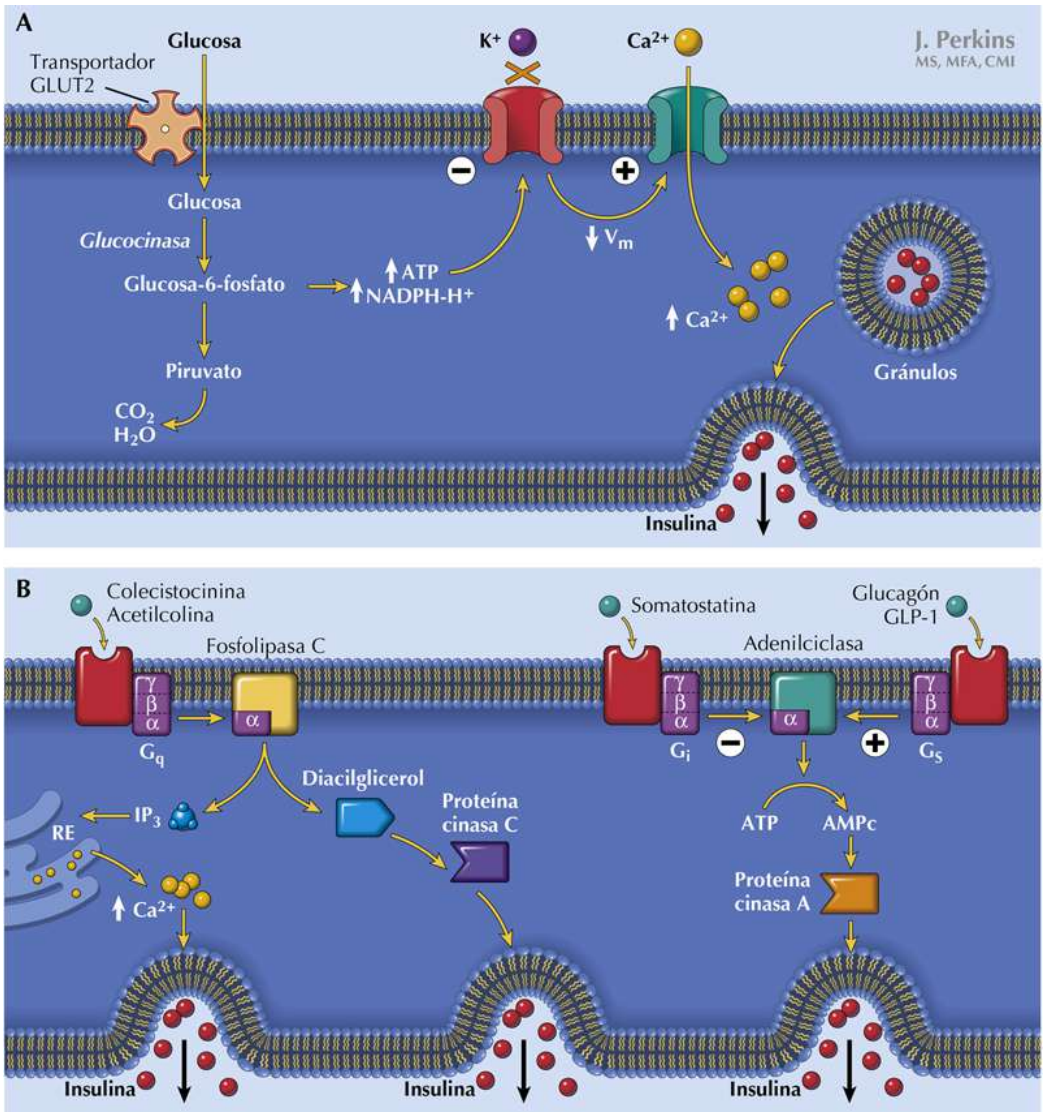


FIGURA 30.3 Síntesis y liberación de insulina
La glucosa es el factor regulador más importante de la síntesis y secreción de la insulina, aunque los péptidos gastrointestinales, el glucagón y la somatostatina local también contribuyen a la modulación de la liberación. **A** representa la acción de la 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 (colecistocinina [CCK] y péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1]), y la acetilcolina (ACh), y la *inhibición* de la insulina por la somatostatina local. *GLUT2,* transportador 2 de glucosa; *IP_3*, inositol trifosfato; *NADPH,* dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato; *RE,* retículo endoplásmico.

booksmedicos.org

Además de la glucosa en sangre, las **incretinas** derivadas del intestino (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa [GIP] y el péptido similar al glucagón-1 [GLP-1]), junto con el aumento de los aminoácidos y los ácidos grasos en la sangre, y la acetilcolina liberada localmente, también estimulan la secreción de insulina (fig. 30.3*B*). Un factor común es que todos estos elementos reflejan que la ingesta es un estímulo para el aumento de los niveles de insulina. Finalmente, el glucagón también puede estimular la secreción de insulina mediante el incremento del Ca^{2+} intracelular (vía fosfolipasa C), que 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.

En general, la insulina estimula la entrada de glucosa en las células, la síntesis de glucógeno de reserva y disminuye la lipólisis (fig. 30.4). Estas funciones anabólicas aseguran que los nutrientes estén almacenados y disponibles para el uso por parte de los tejidos entre las comidas (es decir, durante el ayuno).

booksmedicos.org

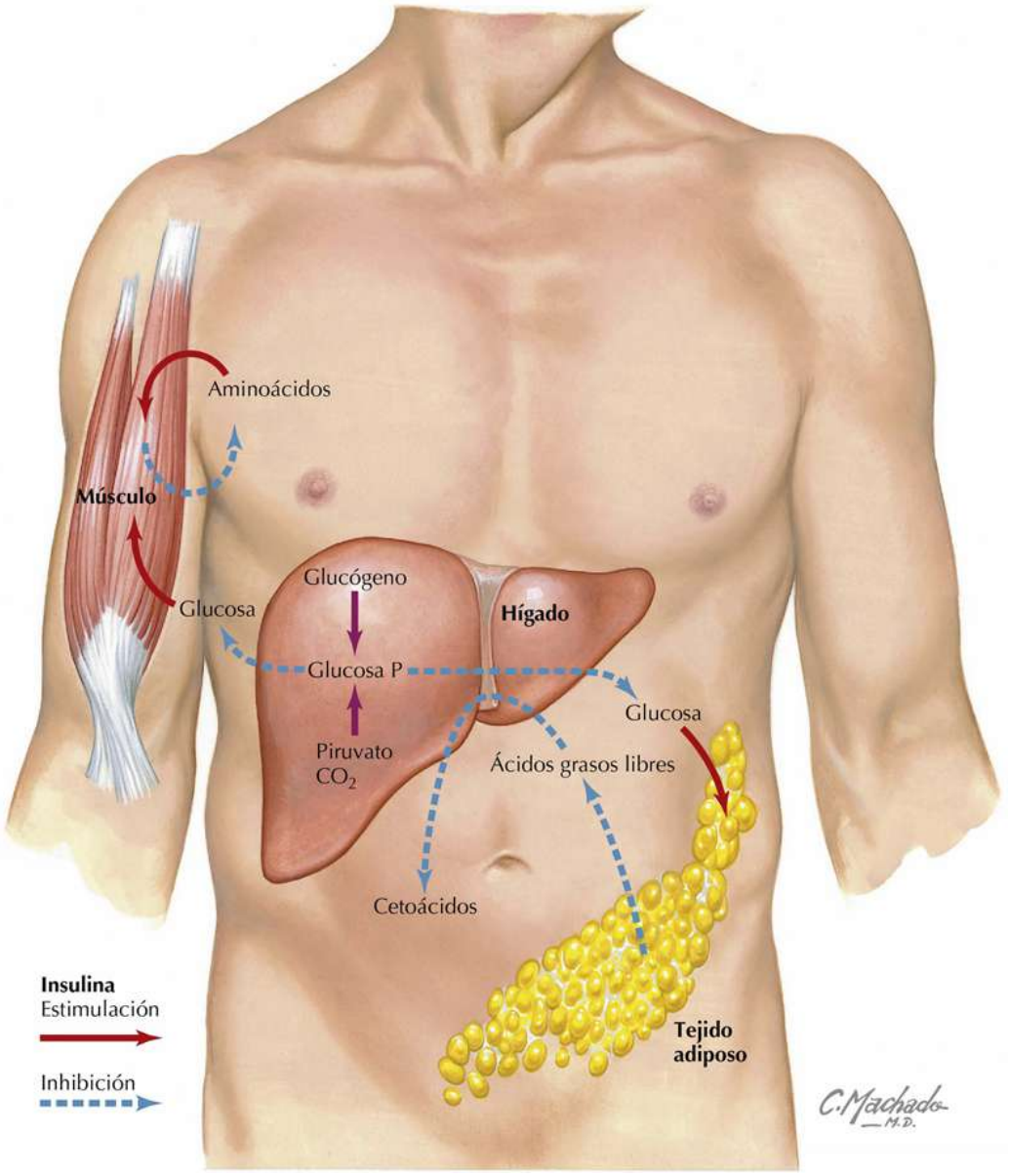


FIGURA 30.4 Acciones de la insulina
La insulina se considera una hormona de «almacenamiento de energía» y por tanto promueve el almacenamiento de glucosa (en forma de glucógeno) y ácidos grasos (en triglicéridos en el tejido adiposo). La insulina estimula la recaptación de glucosa hacia las células mediante 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 e inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, lo que mantiene los almacenes de triglicéridos y reduce la producción de cuerpos cetónicos. Finalmente, la insulina estimula la recaptación de

booksmedicos.org

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.

Aunque el receptor de la insulina se expresa en la mayoría de los tejidos, la concentración del receptor es más alta en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. El receptor de la insulina está formado por 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 para estimular la fosforilación de varias proteínas intracelulares causa su efecto hipoglucemiante mediante:

- El aumento de los transportadores **GLUT4** en las membranas, permitiendo la entrada eficaz de glucosa en las células.
- El aumento de la producción de glucógeno a partir del exceso de glucosa, para facilitar el almacenamiento.
- La inhibición de la glucogenólisis, para mantener el almacenamiento de glucógeno.
- La 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 a través de las acciones siguientes:

- 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.

booksmedicos.org



La insulina es una hormona metabólica fundamental; sin ella la mayoría de células no podrían captar la glucosa. La excepción se da en el cerebro, los tejidos hepáticos, el intestino delgado y los túbulos proximales renales (que poseen una captación adecuada de glucosa gracias a la presencia de transportadores *independientes de insulina*) y el músculo en ejercicio (en el cual el GLUT4 se regula con independencia de la actividad de la insulina). Hasta el descubrimiento de la insulina, la diabetes tipo 1 era una enfermedad mortal.

Síntesis, secreción y acciones del 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 un empaquetamiento de las moléculas activas de glucagón en gránulos densos.

La secreción de glucagón es estimulada principalmente por una baja concentración de glucosa en sangre, y la insulina inhibe la secreción de glucagón mediante un mecanismo paracrino en el interior de los islotes. 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.

A diferencia de la insulina, el glucagón favorece el uso de los depósitos celulares de energía a través de la liberación de glucosa hacia la sangre (fig. 30.5). El receptor del glucagón acoplado a la proteína G es un miembro de la familia de los receptores de secretina-glucagón y comparte homología con los receptores de secretina y GIP. A diferencia de la amplia distribución de los receptores de insulina, los receptores de glucagón se encuentran

booksmedicos.org

principalmente en las membranas celulares del hígado y el riñón (aunque también están presentes en los tejidos adiposo, cardíaco, pancreático y en otros). El hígado tiene depósitos de glucógeno que pueden descomponerse y liberarse y posee una gran capacidad de oxidar ácidos grasos a un ritmo alto bajo la influencia del glucagón. El glucagón también estimula la gluconeogénesis en el hígado y los riñones.

booksmedicos.org

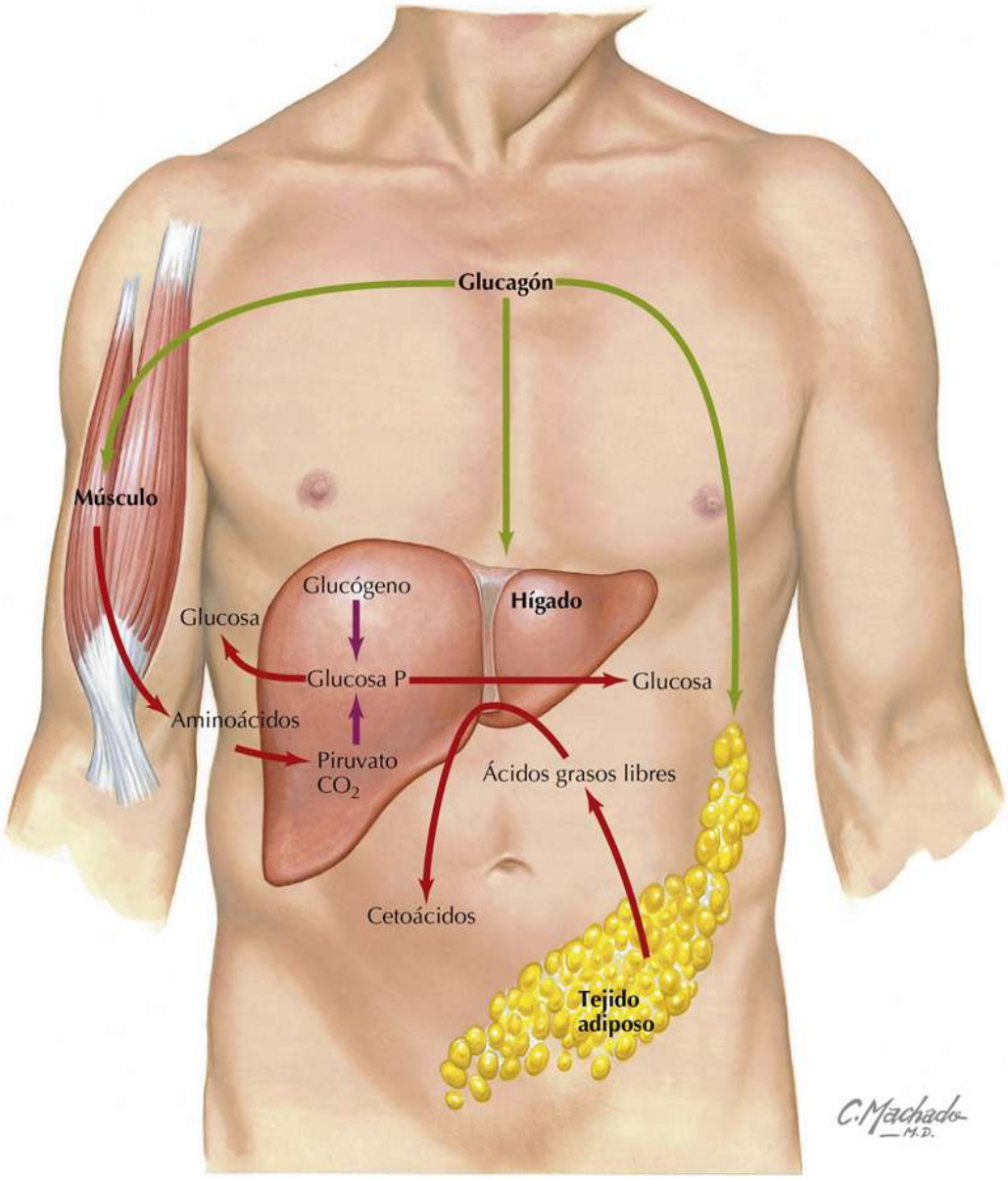


FIGURA 30.5 Acciones del glucagón
El glucagón se considera la hormona de «movilización de la energía» debido a que rompe el glucógeno, las proteínas y los lípidos, liberando glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos hacia la sangre para atender la demanda metabólica. El glucagón es estimulado por bajas concentraciones de glucosa en sangre y promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado, aumentando los niveles de 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

booksmedicos.org

conversión a glucosa mediante la gluconeogénesis en el hígado.

La unión del glucagón con su receptor estimula la producción de AMPc, el cual activa entonces las cinasas que fosforilan varias enzimas. Estas enzimas contribuyen al efecto hiperglucemiante del glucagón por:

- Inhibición de la glucólisis hepática.
- Aumento de la gluconeogénesis.
- Aumento de la glucogenólisis, rompiendo 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 equilibrio entre el glucagón que moviliza la glucosa y la insulina que introduce 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 (v. cap. 21).

Síntesis, secreción y acciones de la somatostatina

Aunque no está bien caracterizada, la **somatostatina** tiene un papel menor en el control de la concentración de glucosa en sangre. Es un péptido de 14 aminoácidos producido en las células δ de los islotes y actúa de forma paracrina para suprimir *tanto* la insulina *como* el glucagón. Esta acción 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

booksmedicos.org

cerebro y el intestino, y como en estos tejidos, actúa localmente sobre las células adyacentes.

La somatostatina se secreta en respuesta a todos los nutrientes ingeridos, como el glucagón, y es inhibida por la insulina.



Tanto la insulina como el glucagón son estimulados por ciertos **aminoácidos.** Este fenómeno puede parecer contrario a la lógica; sin embargo, si una comida es rica en proteínas y pobre 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, mientras que el glucagón utiliza los aminoácidos para la gluconeogénesis, y así los aminoácidos contribuyen a la liberación de glucosa en el estado de ayuno.

Aplicación clínica 30.1 Diabetes mellitus

La **diabetes mellitus** es una enfermedad producida por la alteración en la función de la insulina, que resulta en una hiperglucemia. Existen dos clasificaciones de la diabetes, que están relacionadas con su etiología. La **diabetes tipo 1** (DT1) es la utilizada para denominar la diabetes juvenil o diabetes mellitus insulinodependiente (DMID); la **diabetes tipo 2** (DT2) se conoce como diabetes de inicio en el adulto o diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID).

La **DT1** está causada por la progresiva destrucción de las células β pancreáticas por un efecto autoinmunitario, produciendo inicialmente una mínima liberación de insulina e hiperglucemia.

booksmedicos.org

La destrucción autoinmunitaria (linfocitos T) puede estar causada por una infección vírica, pero las causas exactas no se conocen bien. La hiperglucemia se inicia con rapidez 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. 21). El tratamiento es estabilizar el equilibrio acidobásico 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 **DT2** 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 (DT1) o los receptores están reducidos (DT2), los transportadores GLUT4 no estarán aumentados en las células diana y la glucosa no entrará en las células eficazmente, por lo que se elevará 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 DT2, incluidos los mexicanos, los americanos nativos del suroeste y los afroamericanos. Existe una mayor incidencia de DT2 en las mujeres afroamericanas y americanas nativas que en los hombres de la misma etnia, lo que sugiere un papel de las hormonas sexuales en la resistencia a la insulina. Independientemente de si una persona con DT2 es obesa o delgada antes del aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa basales, existe una pérdida de sensibilidad 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 notoria (hiperglucemia basal), la secreción de insulina puede disminuir, agravando la hiperglucemia. En casos donde la DT2

booksmedicos.org

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 son 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 DT1).

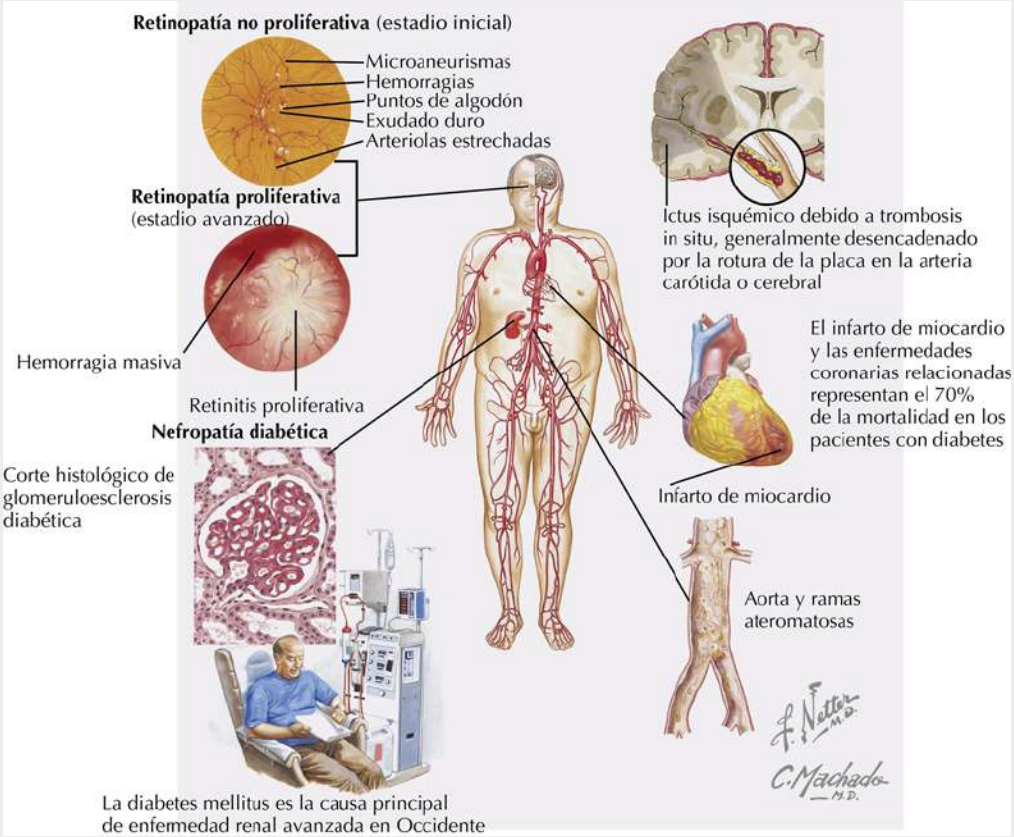
La diabetes no controlada o mal controlada a largo plazo puede conducir o asociarse con:

- Retinopatía y ceguera.
- Nefropatía e insuficiencia renal.
- Hipertensión.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Patología vascular periférica.

El tratamiento de la DT1 se realiza principalmente con inyecciones de insulina (junto con dieta y ejercicio), mientras que el tratamiento de la DT2 incluye:

- Dieta y ejercicio (el ejercicio aumenta los transportadores GLUT4 en las membranas celulares).
- Inyecciones de 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 adiposo a la insulina y disminuyen la producción de glucosa en el hígado.

booksmedicos.org



Complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes

Las complicaciones vasculares aparecen tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2 e incluyen retinopatía (que puede conducir a ceguera), enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y nefropatía diabética. Estas complicaciones son responsables de la alta morbilidad en la diabetes.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 31

Hormonas reguladoras del calcio

Introducción a la homeostasis del calcio

Como se indica en las secciones 5 y 6, las homeostasis del calcio y del fosfato están íntimamente relacionadas, 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 la concentración total de calcio normal cercana a 9 mg/dl; aproximadamente el 40% del calcio se encuentra unido a proteínas. 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, sus variaciones de concentración en plasma (hipercalcemia o hipocalcemia) pueden causar graves consecuencias (v. Aplicaciones clínicas 31.1 a 31.4).

Aplicación clínica 31.1 Efectos de las modificaciones en la concentración de calcio plasmático

La elevación del calcio en plasma **(hipercalcemia)** puede deberse a trastornos que aumenten la absorción intestinal de calcio, que disminuyan la excreción renal de calcio o que aumenten la resorción ósea. Un aumento del 30% en el calcio plasmático (hasta ~12 mg/dl) deprimirá el sistema nervioso, causando síntomas que pueden incluir aumento de la diuresis, formación de cálculos

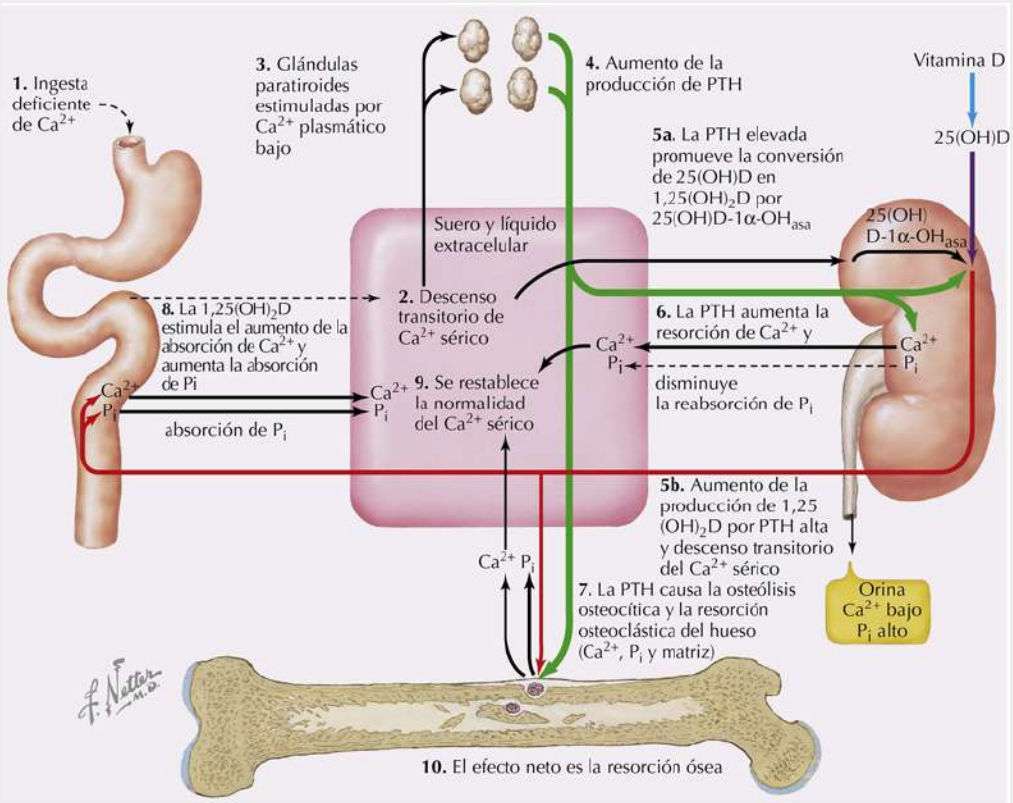
booksmedicos.org

renales o biliares, estreñimiento, letargo e importantes complicaciones neurológicas, dando lugar a hiporreflexia. Si el calcio plasmático continúa aumentando (por encima de 15 a 17 mg/dl), puede provocar el coma y la muerte.

Por el contrario, la **hipocalcemia,** o disminución del calcio plasmático, puede causar hiperexcitabilidad de los nervios sensitivos y motores y de las células musculares, resultando en entumecimiento y hormigueo, así como temblores musculares y tetania. La **tetania** puede aparecer cuando el calcio plasmático disminuye alrededor del 30% (hasta ~6 mg/dl), y puede acaecer la muerte si las concentraciones disminuyen a 4 mg/dl. La hipocalcemia puede ser el resultado de déficit de vitamina D, hipoparatiroidismo o deficiencia de calcio en la dieta. Los efectos de una ingesta inadecuada de calcio se muestran en la ilustración.

Como ya se ha señalado, los cambios en el calcio plasmático pueden manifestarse mediante alteraciones que afectan a la hormona paratiroidea y la vitamina D (v. Aplicaciones clínicas, 31.2, 31.3, y 31.4).

booksmedicos.org



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 (hipocalcemia), el calcio plasmático se mantiene a expensas de una importante desmineralización ósea *(10)* y pueden aparecer síntomas graves. P_i, fósforo inorgánico.

Aplicación clínica 31.2 Fisiopatología relacionada con el calcio: hiperparatiroidismo

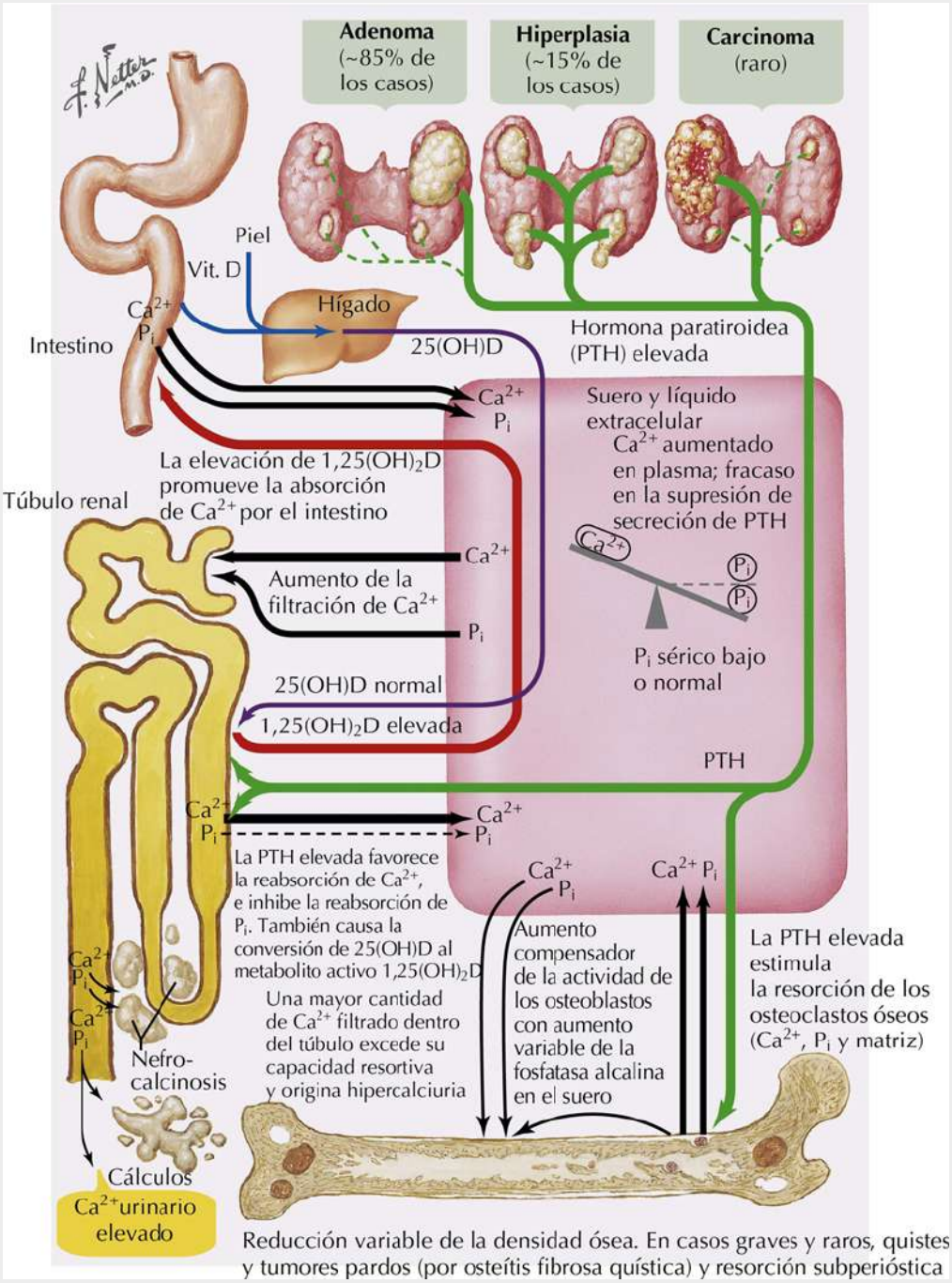
booksmedicos.org

El **hiperparatiroidismo** está asociado con un exceso de secreción de PTH y da lugar a hipercalcemia (calcio plasmático elevado) e hipofosfatemia (fosfato plasmático bajo).

El **hiperparatiroidismo primario** está causado normalmente por tumores paratiroideos que producen PTH pero que 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 y resorción ósea y disminuye el fosfato plasmático al aumentar la excreción renal de fosfato. Aunque la reabsorción 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» (renales o biliares por fosfato cálcico u oxalato cálcico), «huesos» (dolor óseo por una resorción excesiva), «gemidos» y «quejas» (por estreñimiento y poliuria) y «lamentos» o «alusiones psiquiátricas» (por malestar general, depresión y fatiga). El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor.

El **hiperparatiroidismo secundario** se produce 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, debido a los valores bajos de vitamina D. Se trata con vitamina D, cuando está indicado.

booksmedicos.org



Fisiopatología del hiperparatiroidismo

La mayoría de casos de hiperparatiroidismo derivan de tumores paratiroideos 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

booksmedicos.org

como resultado múltiples síntomas («cálculos», «huesos», «gemidos» y «quejas»). P_i, fósforo inorgánico.

Aplicación clínica 31.3 Fisiopatología relacionada con el calcio: hipoparatiroidismo

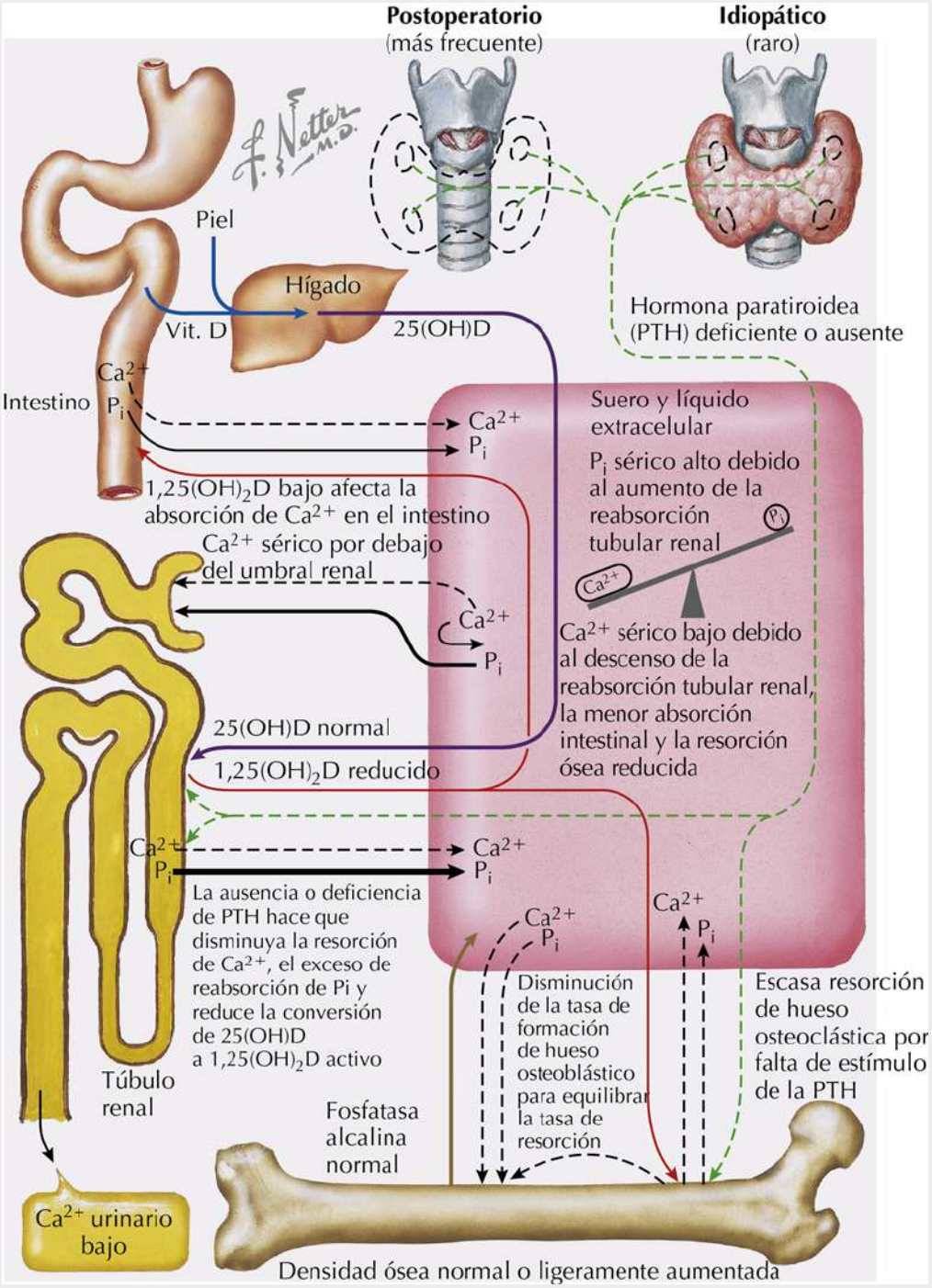
El **hipoparatiroidismo** es una deficiencia de PTH que da lugar a hipocalcemia (calcio plasmático bajo) e hiperfosfatemia (fosfato plasmático alto). Este hecho es bastante frecuente tras la cirugía de tiroides o paratiroides, y la disminución de calcio en el LEC aumenta la excitabilidad de las neuronas sensitivas y motoras, y de las células musculares. Esta excitabilidad puede causar efectos sensitivos como hormigueos o entumecimiento en labios y dedos, así como efectos motores como calambres y fasciculaciones. 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 consistir en la administración de 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 la administración de 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 el fosfato plasmático. Sin embargo, 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

booksmedicos.org

puede activarse, y mientras las concentraciones de PTH estén elevadas, el transporte de calcio renal y óseo no está activado.

booksmedicos.org



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 reabsorción renal de calcio y disminuye la resorción ósea. Se desarrolla hipocalcemia y las concentraciones de calcio plasmático bajo aumentan la excitación de las células neuronales y musculares, causando fasciculaciones,

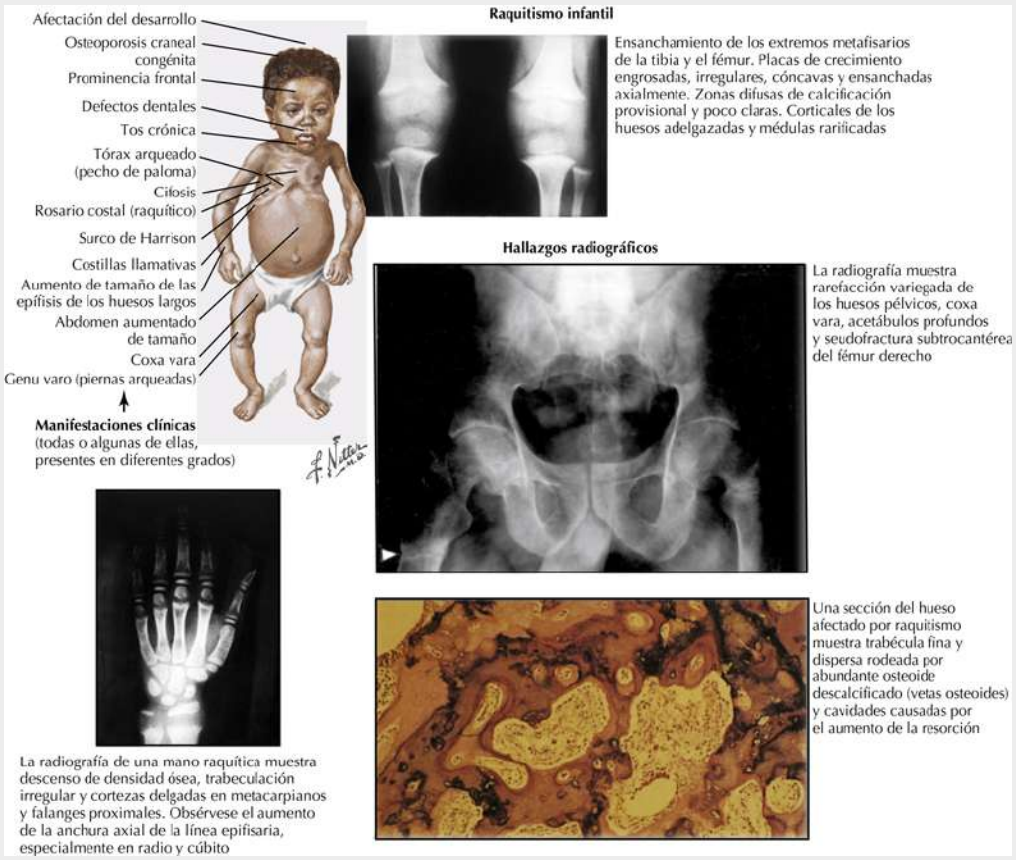
booksmedicos.org

hormigueos, calambres y, en casos extremos, tetania. P_i, fósforo inorgánico.

Aplicación clínica 31.4 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 fosfato para la mineralización ósea, lo que da lugar a detención 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 (piernas arqueadas). Aunque es inusual observar osteomalacia en los adultos, puede deberse a esteatorrea crónica, debido a que la vitamina es liposoluble y la mayor parte se perderá en las heces. El raquitismo renal u osteodistrofia renal es una forma específica de osteomalacia causada por una lesión renal crónica. Aparte de los efectos directos sobre la regulación renal del calcio y el fosfato y los efectos endocrinos derivados de esta disregulación, la producción de vitamina D está reducida porque la PTH no puede convertir el 25-hidroxicolecalciferol a la forma activa 1,25-dihidroxicolecalciferol.

booksmedicos.org



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.

Principales puntos de regulación del calcio

El intestino, el riñón y el hueso son integrantes de la homeostasis del calcio:

- **En el aparato gastrointestinal (GI):** en una dieta normal, un adulto ingiere ~1.000 mg de calcio diariamente. El intestino absorbe un tercio de esta cantidad, pero debido a que se pierde calcio adicional a través de la saliva y las secreciones GI, sólo hay una absorción neta de calcio a la sangre de unos 100-200 mg. La absorción de calcio intestinal aumenta por acción del **1,25-dihidroxicolecalciferol** (la forma activa de la **vitamina D**).

booksmedicos.org

- **En el hueso:** la mayor parte del calcio del cuerpo (~99%) se almacena en el esqueleto; de este, la mayor parte está no mineralizado en el **osteoide.** Esta reserva extracelular puede volver a entrar al plasma o bien usarse para mineralizar el hueso y, por tanto, el calcio se mueve con facilidad entre el hueso y el plasma como parte de la regulación homeostática. En sentido general, la homeostasis a corto plazo del calcio plasmático se regula a través de la capacidad de la PTH para estimular la resorción ósea, lo que añade calcio al plasma. Se necesita vitamina D activa para el proceso continuo de remodelación ósea. Estimula la entrada de calcio hacia el depósito óseo, proporcionando sustrato para la mineralización del hueso; también aumenta el número de osteoclastos, facilitando la resorción ósea.
- **En el riñón:** dado que el aparato GI absorbe diariamente 100-200 mg de calcio, para mantener el equilibrio deben excretarse 100-200 mg por los riñones. Esto representa alrededor 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 supone el depósito y la resorción desde la reserva mineral intercambiable de calcio-fosfato. En el hueso, los **osteoblastos** promueven el depósito óseo, mientras que 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 un depósito óseo igual a la resorción. La capacidad de remodelación continua del hueso es importante y contribuye: 1) a aumentar su fuerza cuando los huesos y los músculos están sometidos a estrés y ejercicio, y 2) al 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.

booksmedicos.org

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 calcio plasmático está bajo un control estrecho por parte 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 acidobásicos:** 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; por el contrario, en la alcalosis se liberará H^+ desde la albúmina en el intercambio con el Ca^{2+}, y el Ca^{2+} libre en plasma disminuirá.
- **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 la cantidad de calcio total. Si disminuyen las proteínas, disminuirá el calcio total, y si aumentan las proteínas, aumentará el calcio plasmático total.
- **Cambios en las concentraciones de aniones plasmáticos:** los cambios en las concentraciones plasmáticas de fosfato son especialmente relevantes. Si el fosfato aumenta, los complejos calcio-fosfato aumentan, reduciendo los niveles de calcio ionizado. La hormona PTH regula tanto el calcio como el fosfato y ayuda a limitar los cambios en los valores plasmáticos de calcio ionizado.

Síntesis y mecanismos de acción de las hormonas reguladoras del calcio

booksmedicos.org

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 (v. fig. 28.1) como una preprohormona de 110 aminoácidos. Después se transforma en prohormona en el retículo endoplásmico y pasa a una hormona peptídica activa de 84 aminoácidos en el aparato de Golgi. Se guarda entonces en vesículas secretoras, que se almacenan hasta que son necesarias (fig. 31.1).

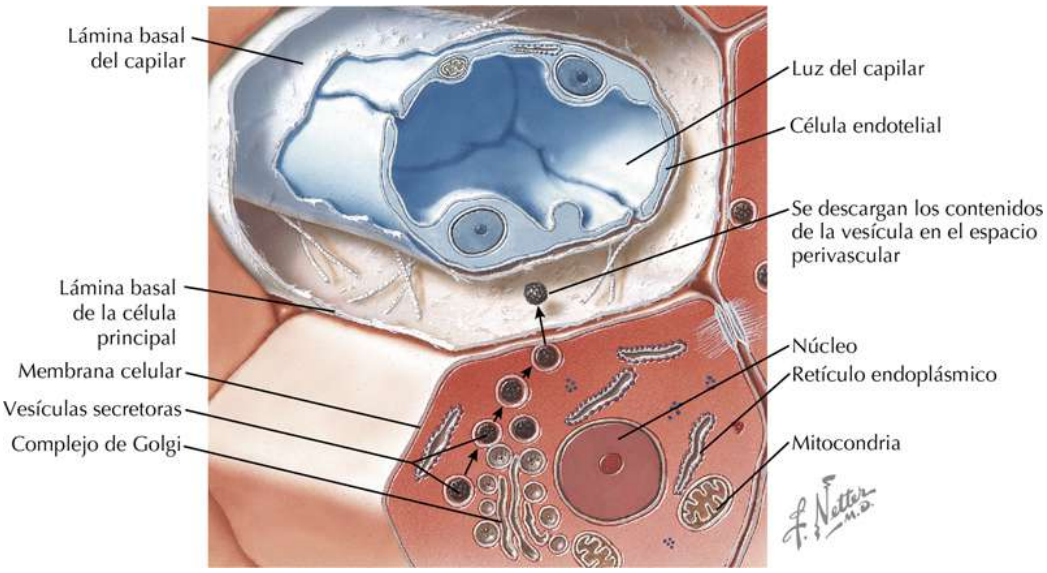


FIGURA 31.1 Secreción de hormona paratiroidea
La PTH se sintetiza en las células principales de las glándulas paratiroides. La hormona activa se guarda en vesículas y se almacena en el citoplasma hasta que se libera. La secreción de PTH es estimulada por pequeñas disminuciones en las concentraciones de calcio plasmático y promueve una rápida movilización de calcio hacia el líquido extracelular.

Acciones de la hormona paratiroidea

booksmedicos.org

La PTH es sintetizada continuamente, con 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 el hueso y el riñón (e indirectamente en el intestino aumentando la activación de la vitamina D renal) para restaurar las concentraciones normales de calcio plasmático (fig. 31.2). La PTH estimula la síntesis de AMPc a través de sus receptores acoplados a proteínas G en dos localizaciones principales para modificar las concentraciones de calcio y fosfato.

- **En el riñón,** la PTH: 1) aumenta la reabsorción de calcio en el *túbulo distal* e inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, y 2) aumenta la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma activa de la vitamina D. Esta conversión es fundamental, y la falta de PTH o la pérdida de la función renal pueden alterar el metabolismo y la función de la vitamina D. Las acciones renales de la PTH facilitan la rápida restauración de las concentraciones de calcio plasmático.
- **En el hueso** la PTH aumenta la resorción ósea, liberando calcio hacia la sangre. Esto ocurre a través de **osteólisis osteocítica,** que moviliza rápidamente (en 1-2 h) calcio desde la reserva de fosfato cálcico no mineralizado, y por **osteólisis osteoclástica,** que rompe el hueso mineralizado en unas 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.

booksmedicos.org

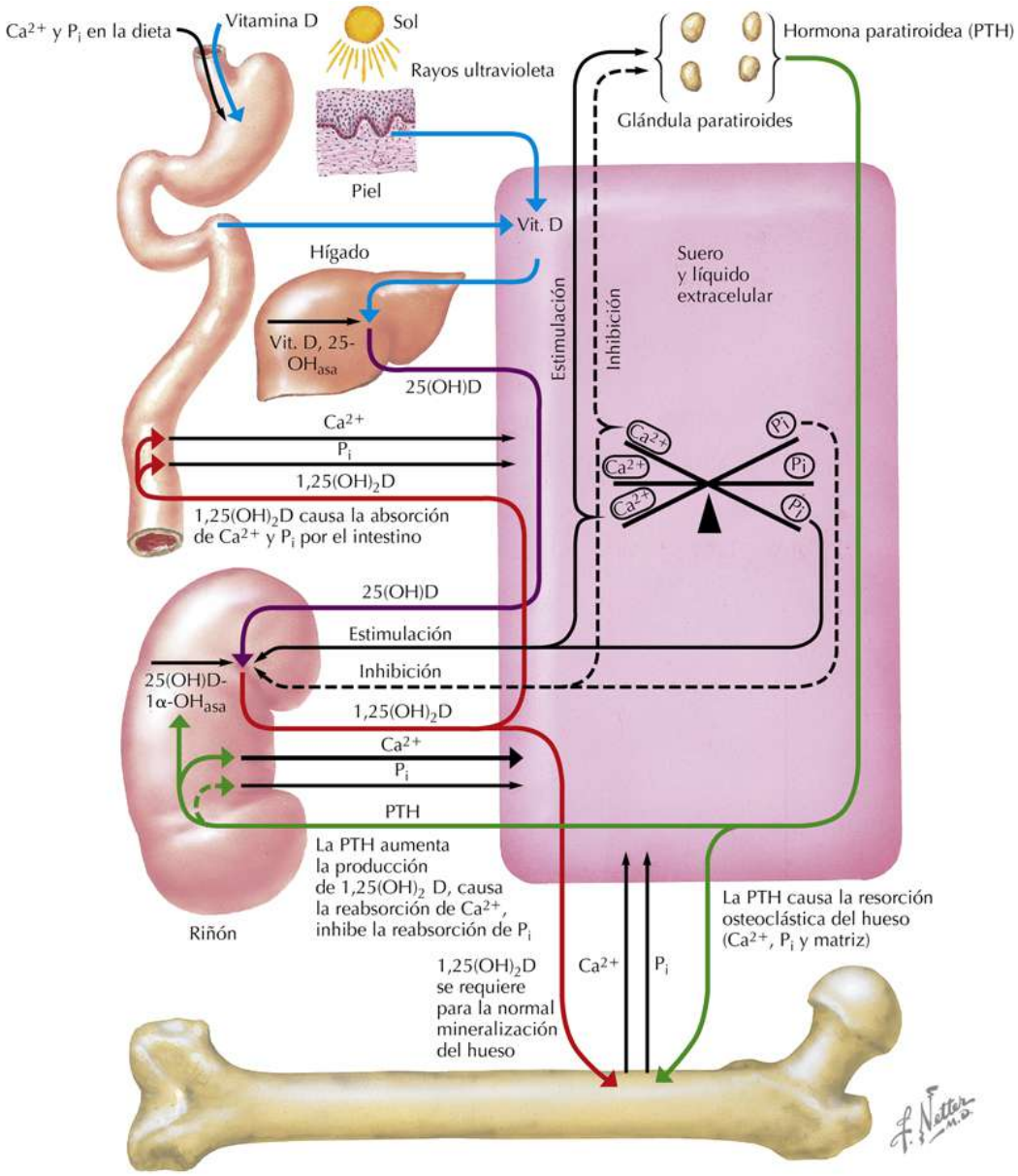


FIGURA 31.2 Acciones de la hormona paratiroidea y la vitamina D sobre las concentraciones de calcio plasmático

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 reabsorción de fosfato *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

booksmedicos.org

PTH aumentan el Ca^{2+} en sangre y restauran la homeostasis. P_i, fósforo inorgánico.

Las células principales de la glándula paratiroides tienen receptores que detectan el calcio unido a la proteína G y que monitorizan la concentración plasmática de calcio. Esto permite una rápida respuesta cuando varían las concentraciones plasmáticas de calcio: cuando disminuye la concentración de calcio, la PTH se secreta en cuestión de segundos y puede movilizar rápidamente el calcio desde el hueso, estimulando la producción de vitamina D. De este modo, la PTH desempeña un papel fundamental en la homeostasis del calcio.



La **proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrp)** imita los efectos de movilización del calcio de la PTH. Está presente en distintos tejidos, incluido el músculo liso, la mama y el sistema nervioso central, y se cree que facilita el desarrollo normal del hueso, los dientes y las mamas. La PTHrp la segregan también ciertos tumores, como los cánceres de mama y los carcinomas de células renales y de células escamosas, y es responsable de la mayoría de los casos de hipercalcemia humoral de las neoplasias malignas.

Vitamina D

Síntesis de vitamina D

La **vitamina D** o **colecalciferol** es una vitamina secoesteroide liposoluble. Su forma activa se considera una hormona, ya que puede ser producida por el cuerpo y actúa en receptores nucleares. Entra en la sangre desde la dieta o es producida en células de la piel por la acción de la luz ultravioleta sobre el 7-dehidroxicolesterol. 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-dihidroxicolecalciferol,** en los riñones. La vitamina D

booksmedicos.org

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. Como se ha visto, 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 (fig. 31.2). La vitamina D activa se une a su receptor esteroideo nuclear y actúa en las localizaciones siguientes:

- **En el intestino delgado:** la vitamina D activa aumenta la absorción de calcio aumentando la **calbindina** intracelular (proteínas de unión al Ca^{2+}) y aumentando las ATPasas basolaterales de Ca^{2+}. La calbindina favorece la entrada de calcio a través de los canales de calcio apicales (TRPV6) al interior de las células mediante la unión al calcio libre que se encuentra en el interior del citoplasma, promoviendo de este modo la absorción intestinal de calcio. La vitamina D activa 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:** la vitamina D activa aumenta la remodelación ósea al aumentar el número de osteoclastos y la hormona es necesaria para equilibrar adecuadamente la mineralización y la resorción.

La síntesis y las acciones de la vitamina D necesitan tiempo y actúan 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 25-hidroxicolecalciferol en plasma permanecerán constantes, a pesar de que se incremente la

booksmedicos.org

ingesta de vitamina D en la dieta. Además, el 25-hidroxicolecalciferol 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 realmente desmineralización ósea (aunque es infrecuente).

Calcitonina

La **calcitonina** es una hormona peptídica de 32 aminoácidos que se produce en las células parafoliculares de la glándula tiroides (v. fig. 28.2, células parafoliculares [C]). Se libera en respuesta a concentraciones elevadas de calcio plasmático y actúa sobre los receptores acoplados a proteínas G en las siguientes localizaciones:

- **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 los seres humanos debido a que la extirpación de las células parafoliculares no tiene un efecto crítico sobre la homeostasis del calcio. La calcitonina se puede usar en la clínica para tratar el hiperparatiroidismo grave (con hipercalcemia) junto con expansión de volumen con suero salino y bisfosfonatos.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 32

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 al sistema reproductor son relativamente frecuentes. Por ejemplo, la infertilidad, que a menudo es el resultado de una alteración endocrina, afecta aproximadamente al 10% de la población.

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. 32.1).

booksmedicos.org

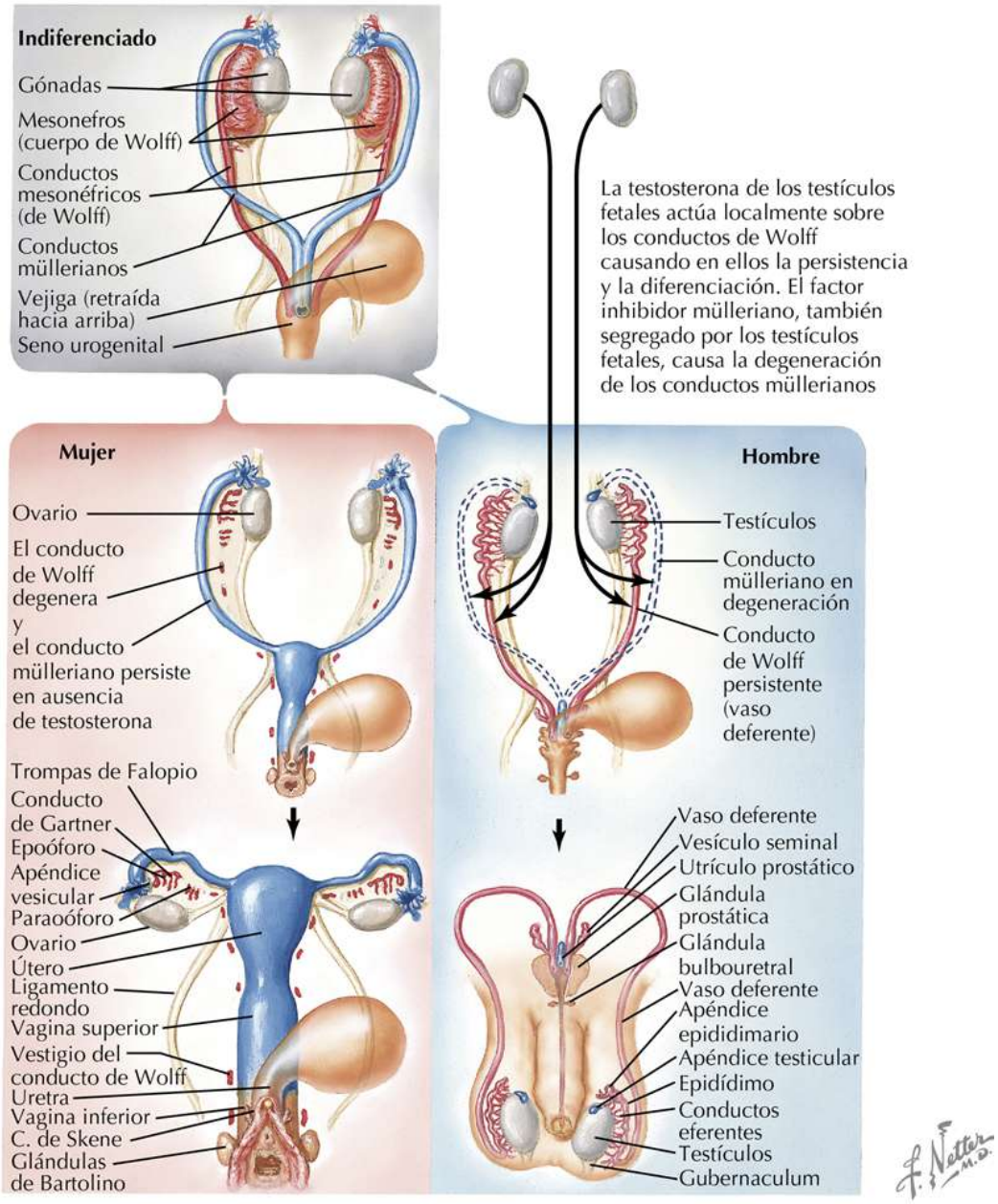


FIGURA 32.1 Formación de las gónadas y los conductos genitales

Las gónadas y los conductos indiferenciados del embrión inicial se diferencian hacia gónadas y conductos 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

booksmedicos.org

degeneración de los conductos müllerianos. En el feto femenino, en ausencia de testosterona, las gónadas se desarrollan hacia ovarios y los conductos de Wolff degeneran.

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. Hacia 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 las 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 conductos, los **conductos de Wolff** (conocidos también como **conductos mesonéfricos**) y los **conductos de Müller,** se desarrollan en ambos sexos (v. fig. 32.1). Bajo la influencia de la testosterona, los conductos de Wolff 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 la regresión de los conductos müllerianos. La combinación de estas dos series de fenómenos lleva al desarrollo del sistema masculino. En ausencia de testículos y sus secreciones, los conductos müllerianos persisten y se desarrollan, formando las trompas de Falopio, el útero y la vagina superior, mientras que los conductos de Wolff degeneran.

booksmedicos.org



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 se vuelven quiescentes hasta la pubertad. El papel de las gonadotropinas en el desarrollo puberal, la función reproductora y el embarazo se expone más adelante.

Desarrollo del sexo genital

Los genitales externos están también presentes de forma indiferenciada durante el desarrollo inicial (fig. 32.2). 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 conductos de Wolff.)

booksmedicos.org

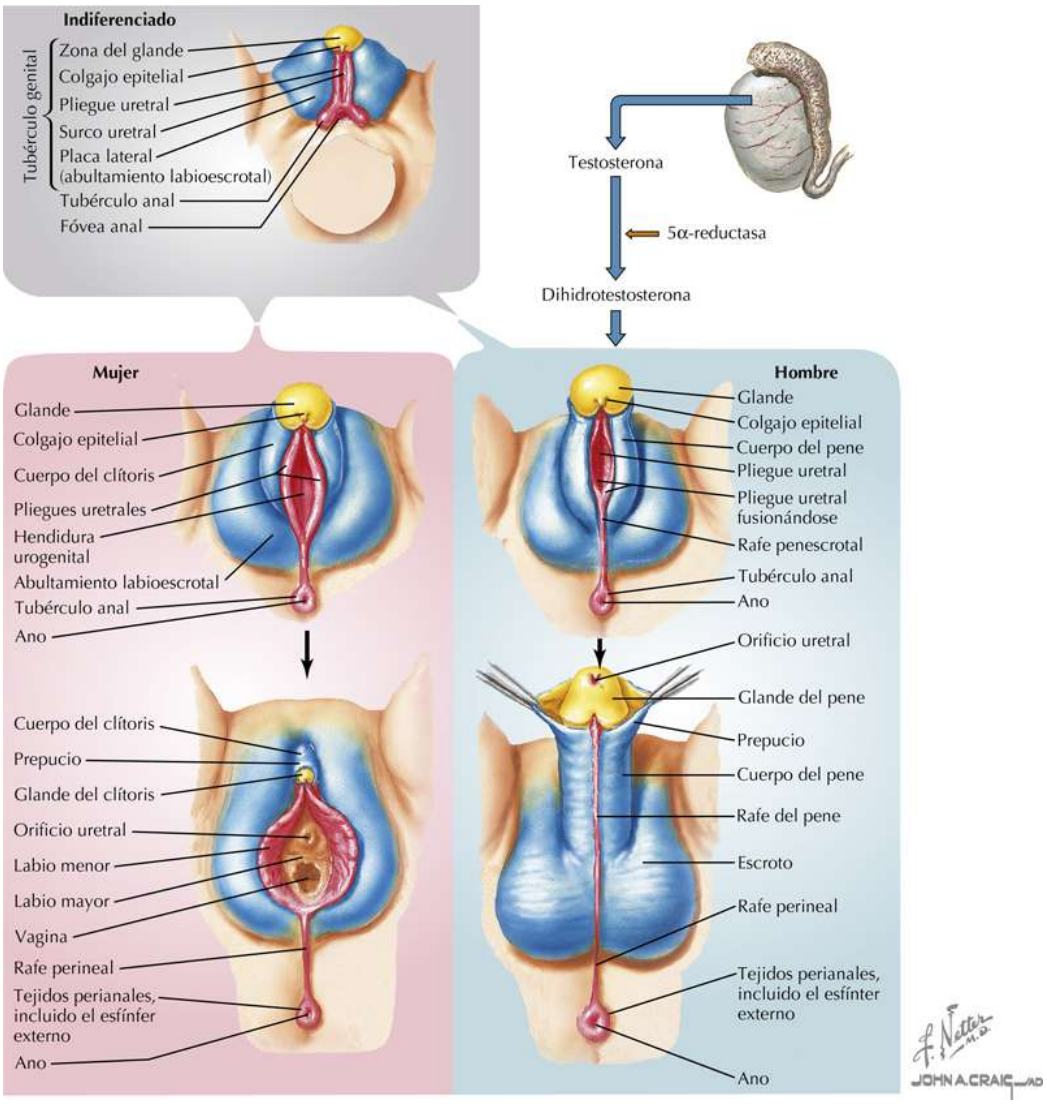


FIGURA 32.2 Diferenciación de los genitales externos
En ausencia de testosterona, los genitales externos indiferenciados se desarrollan hacia las estructuras femeninas. La testosterona, después de la conversión a dihidrotestosterona, estimula la formación de los genitales externos masculinos desde las estructuras indiferenciadas. Las homologías entre las estructuras masculinas y femeninas tienen el mismo color.

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

booksmedicos.org

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 feminidad son promovidas por la ausencia de andrógenos y la presencia de estrógenos. En personas con síndrome de insensibilidad androgénica, por ejemplo, los receptores androgénicos funcionales están ausentes, y prevalece el fenotipo femenino, a pesar del genotipo XY.

Pubertad

Un año o dos antes del inicio de la pubertad, empieza la producción de andrógenos por parte de la zona reticular de las glándulas suprarrenales. Los principales andrógenos adrenales son la **dehidroepiandrosterona (DHEA)** y la **androstenediona.** Este fenómeno se denomina **adrenarquia** y define la pubertad. La secreción de los andrógenos suprarrenales da lugar a:

- Aparición de vello púbico y axilar.
- Olor corporal adulto.
- Acné y grasa cutánea.

Regulación hormonal de la pubertad

El proceso real de la **pubertad** se asocia con la maduración del hipotálamo y la adenohipófisis. La secreción hipotalámica del decapéptido **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** aumenta y se hace pulsátil, mientras 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 **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

booksmedicos.org

hipotálamo-hipofisario-gonadal se tratan más adelante en el capítulo). Los andrógenos suprarrenales continúan teniendo un papel fisiológico en la pubertad y después de esta en las mujeres (los efectos de los andrógenos suprarrenales 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 siguientes cambios fisiológicos y anatómicos que ocurren en la pubertad son el resultado de varias acciones hormonales:

- 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 caracteres sexuales secundarios (características de «masculinidad» o «feminidad» no asociadas directamente con la reproducción). Estas características 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 que la testosterona es el principal estímulo para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos.
- 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.

booksmedicos.org



El crecimiento puberal acelerado normalmente empieza antes en las chicas que en los chicos. Antiguamente se creía que antes del crecimiento puberal, los andrógenos (testosterona y andrógenos adrenales) eran 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. Dado que las mujeres entran antes en la pubertad, alcanzan una altura menor en la edad adulta que los hombres.

Endocrinología del ciclo menstrual y reproductivo femenino

Al final de la pubertad, las adolescentes tienen su primera menstruación, un fenómeno llamado **menarquia,** y comienzan los **ciclos menstruales,** que continúan hasta la **menopausia** y solo son interrumpidos por los embarazos. Estos ciclos duran un promedio de 28 días y constan de tres fases (fig. 32.3 y vídeo 32.1):

- **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 desaparece y se produce la regla, durante la cual se descama el endometrio proliferado y tiene lugar un sangrado durante un período de 3 a 5 días.

booksmedicos.org

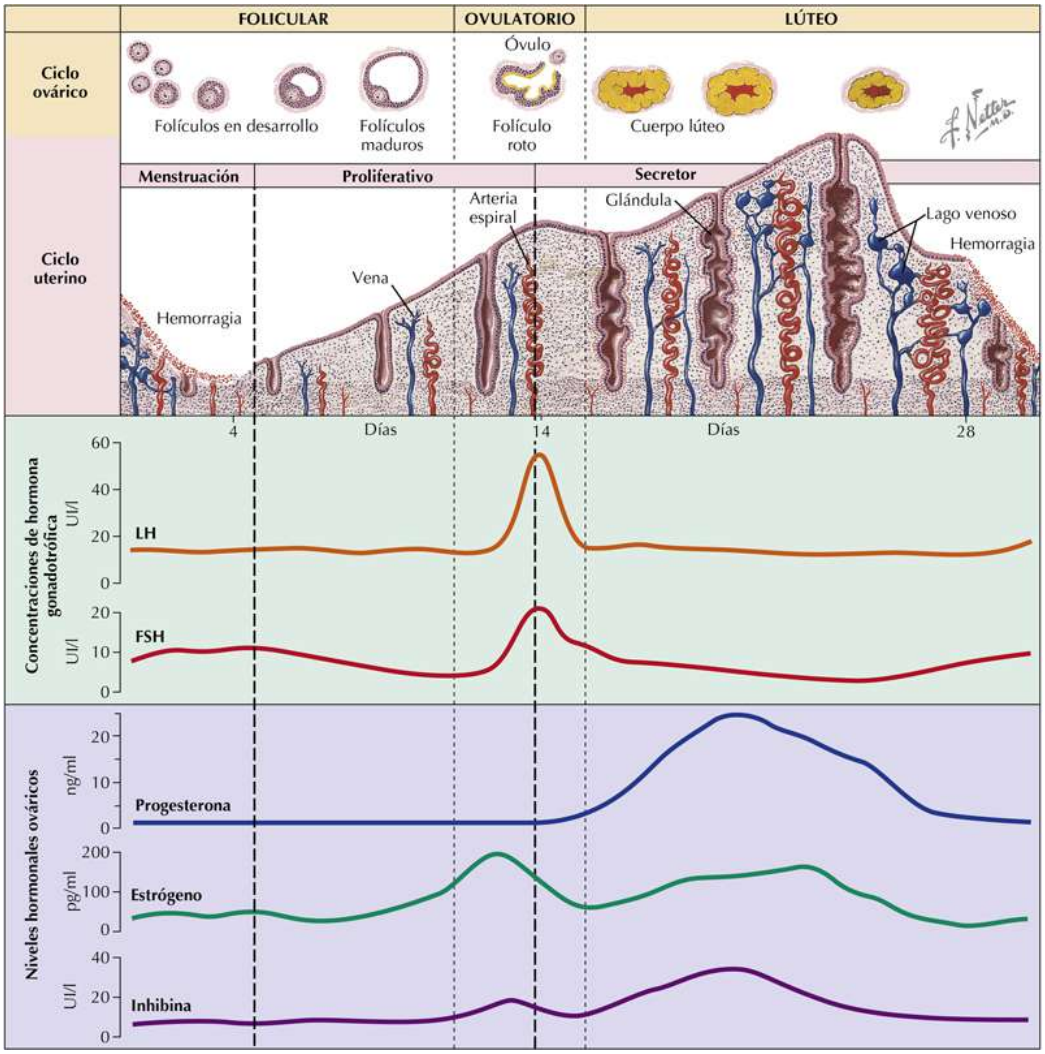


FIGURA 32.3 Ciclo menstrual

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 las gonadotropinas y sintetizan andrógenos, que se convierten en estradiol en el interior del folículo en desarrollo. 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 valor que inicia la *retroalimentación positiva,* con aumento en la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (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

booksmedicos.org

embarazo, el endometrio muda y aparece la menstruación, marcando el inicio de un nuevo ciclo.

Fase folicular

El desarrollo de los folículos en el ovario se muestra en la figura 32.4. 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 de ahí el término **fase folicular** que se utiliza para describir la primera mitad del ciclo. En los folículos en desarrollo, las células de la **teca interna** son estimuladas por la LH y secretan **andrógenos,** que son convertidos en **estradiol** por las **células de la granulosa** de los folículos. Esta conversión es estimulada por la FSH. 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** (también llamado folículo de Graaf), y los otros folículos degeneran.

booksmedicos.org

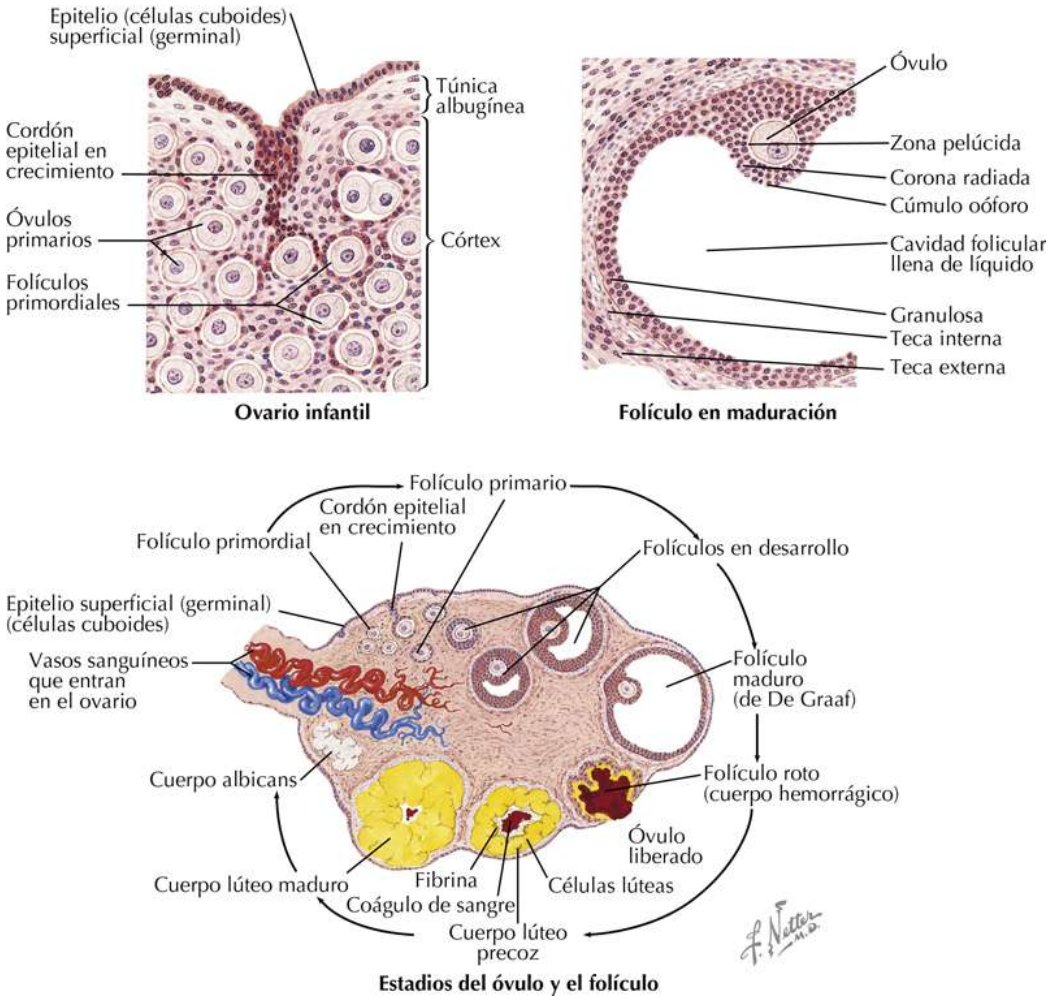


FIGURA 32.4 Ovario, óvulo y folículos
Hasta la pubertad, el ovario contiene numerosos folículos primordiales que permanecen en un estado latente. Después de la pubertad, varios folículos empiezan a madurar con cada ciclo menstrual, dando los estadios que se muestran en la figura. Solamente un folículo 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.

Durante la fase folicular, estas hormonas están controladas por un sistema de retroalimentación negativa (fig. 32.5*A*). La FSH y la LH se segregan con un patrón pulsátil bajo la influencia de la secreción pulsátil de GnRH desde el hipotálamo. El estradiol producido por las células de la granulosa del ovario ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción hipotalámica de GnRH y sobre la secreción de gonadotropinas por la hipófisis anterior. Además, las

booksmedicos.org

células de la granulosa de los folículos en desarrollo segregan una hormona peptídica, la **inhibina,** que ejerce efectos de retroalimentación negativa, sobre todo sobre la FSH.

booksmedicos.org

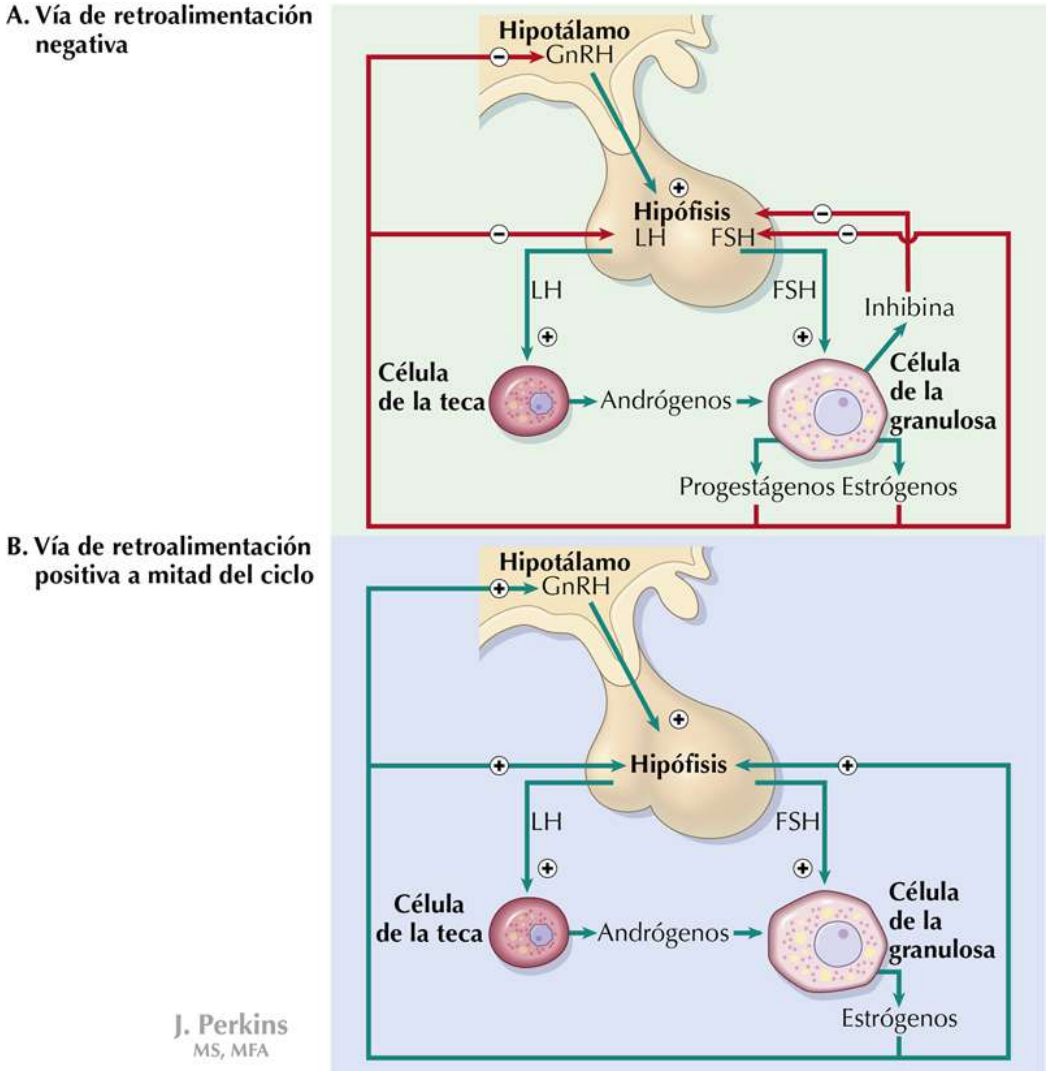


FIGURA 32.5 Regulación hormonal del ciclo menstrual
El eje hipotálamo-hipofisario-ovárico se caracteriza por una retroalimentación positiva y otra negativa durante el curso de un ciclo menstrual. Inicialmente, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) estimula la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) por la hipófisis; los estrógenos sintetizados por el desarrollo de los folículos ováricos tienen efectos de retroalimentación negativa sobre el eje. **(A)** Sin embargo, en la fase folicular tardía, el estradiol en sangre alcanza una concentración elevada que inicia la retroalimentación positiva **(B)** 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 **(A).** El estradiol, la progesterona y la inhibina producida por el cuerpo lúteo tienen efectos de

booksmedicos.org

retroalimentación negativa sobre la liberación de gonadotropinas.

Fase ovulatoria

Hacia el final de la fase folicular, el estradiol aumenta a un valor en el que se desencadena una **retroalimentación positiva** (fig. 32.5*B*). 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. 32.3). 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.** Las células de la teca interna y las células de la granulosa se convierten en células de la teca luteínica y en células de la granulosa luteínica, respectivamente; las primeras continúan produciendo andrógenos, mientras que las segundas producen progesterona, inhibina y, en menos medida, estradiol. El sistema vuelve ahora a una retroalimentación negativa ejercida por los estrógenos, la progesterona y la inhibina (fig. 32.5*A*). De nuevo ocurren cambios proliferativos y secretores en el 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, dificultando el paso del esperma hacia el útero. La concepción debe producirse al cabo de un día o dos después 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.

booksmedicos.org



La inhibina y la activina son proteínas diméricas relacionadas con efectos opuestos sobre la secreción de la FSH. La inhibina se sintetiza en las células de Sertoli de los testículos y en las células de la granulosa del ovario y desempeña un cometido en la retroalimentación negativa sobre la síntesis y la secreción de FSH por parte de la hipófisis (v. fig. 32.5). La activina, por el contrario, estimula la síntesis y la secreción de FSH. Tanto la inhibina como la activina son producidas por otros órganos y tejidos y desempeñan otras funciones adicionales. Por ejemplo, la activina está implicada en la reparación de las heridas y en procesos del desarrollo. La inhibina se mide en suero como parte de algunas pruebas diagnósticas; por ejemplo, un valor elevado de inhibina (y específicamente la inhibina A), junto con otros cambios en el suero materno, pueden sugerir síndrome de Down en el feto.

Implantación y embarazo

Como ya se ha comentado, 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 32.6.

booksmedicos.org

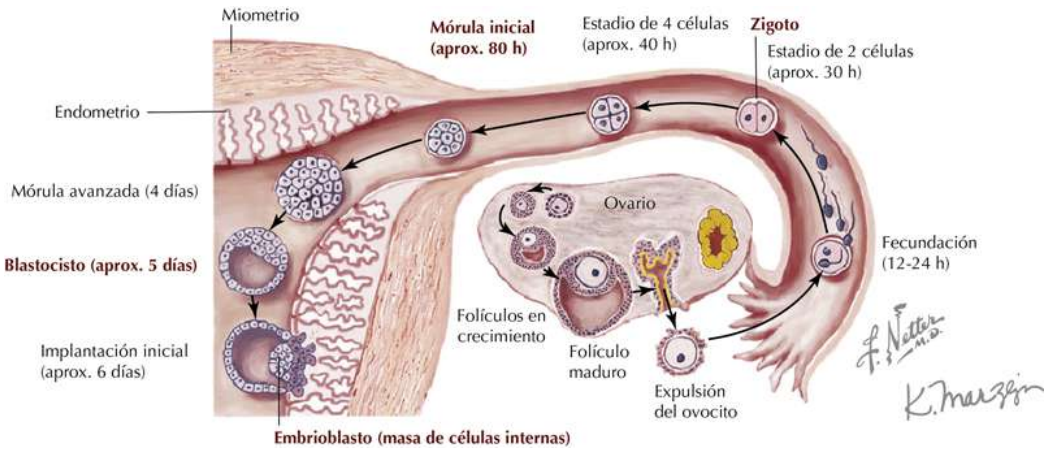


FIGURA 32.6 Fecundación e implantación
Tras la rotura del folículo de De Graaf, el óvulo entra en la trompa de Falopio. Si tiene lugar la fecundación, sucede dentro de la trompa de Falopio, que transporta el óvulo o zigoto al útero. Un zigoto alcanzará el estado del blastocisto el día 5 y se implantará en la capa endometrial en ese momento.

Aplicación clínica 32.1 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 en 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 esperma es viable en el aparato reproductor femenino durante unos pocos días, mientras que el óvulo maduro es viable durante solo 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 siguiente no puede predecirse con certeza), los «métodos anticonceptivos de ritmo» tienen una baja fiabilidad

booksmedicos.org

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.

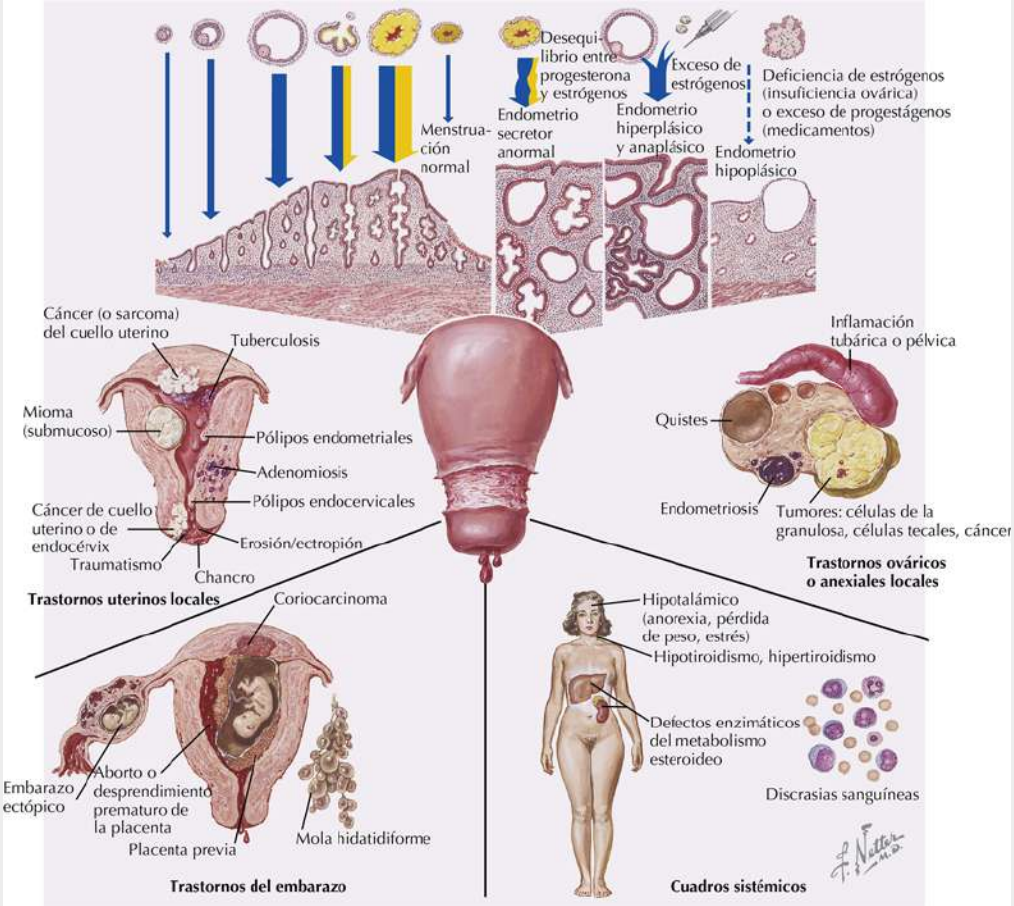
Con el uso de los anticonceptivos orales, mayoritariamente compuestos por la combinación de un estrógeno y un progestágeno (fármaco tipo progesterona), los ciclos son controlados por el fármaco. Normalmente, las píldoras que contienen las hormonas se toman durante 21 días, después sigue una semana sin 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 es en realidad de un porcentaje alto anualmente.

Aplicación clínica 32.2 Sangrado uterino anormal

El sangrado uterino normal sigue a la fase lútea del ciclo y está causado por la disminución 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 anejos (ovarios y trompas de Falopio), así como trastornos sistémicos en la mujer no embarazada en edad fértil. 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

booksmedicos.org

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.

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 regresión 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

booksmedicos.org

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.

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 testosterona (fig. 32.7). En el revestimiento 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 esperma a través de los túbulos seminíferos hacia el epidídimo (donde tiene lugar la maduración del esperma) y donde se almacena el esperma hasta la eyaculación. La célula de Sertoli forma uniones estrechas que proporcionan una barrera «hemato-testicular», protegiendo el desarrollo de los espermatocitos de posibles daños por sustancias nocivas circulantes en la sangre.

booksmedicos.org

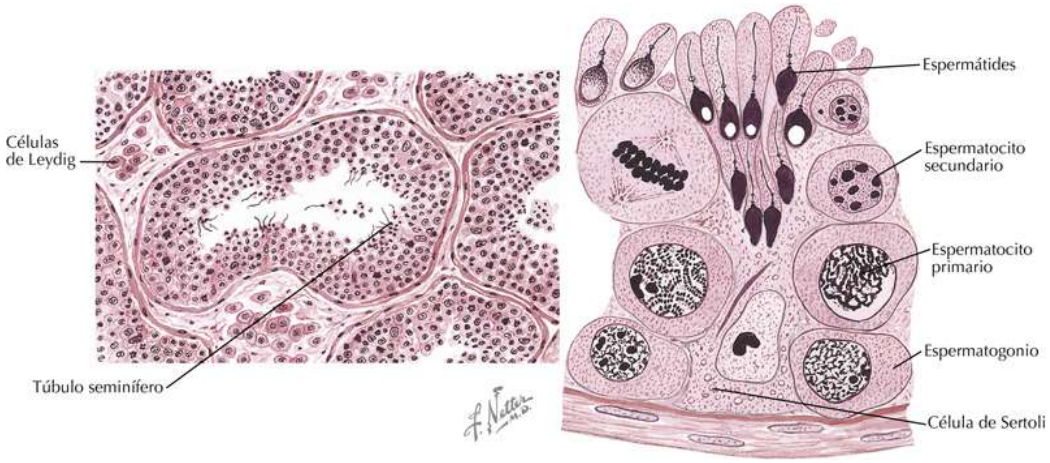


FIGURA 32.7 Los testículos y la espermatogénesis
Los testículos contienen túbulos seminíferos contorneados (donde tiene lugar la espermatogénesis) y, entre los túbulos, las células de Leydig, que sintetizan la testosterona en el hombre adulto *(imagen izquierda).* Las células de Sertoli constituyen el epitelio de los túbulos *(imagen derecha).* La diferenciación de los espermatocitos primarios del esperma comienza entre las células de Sertoli y se completa en el epidídimo.

Aplicación clínica 32.3 Medición de la HCG

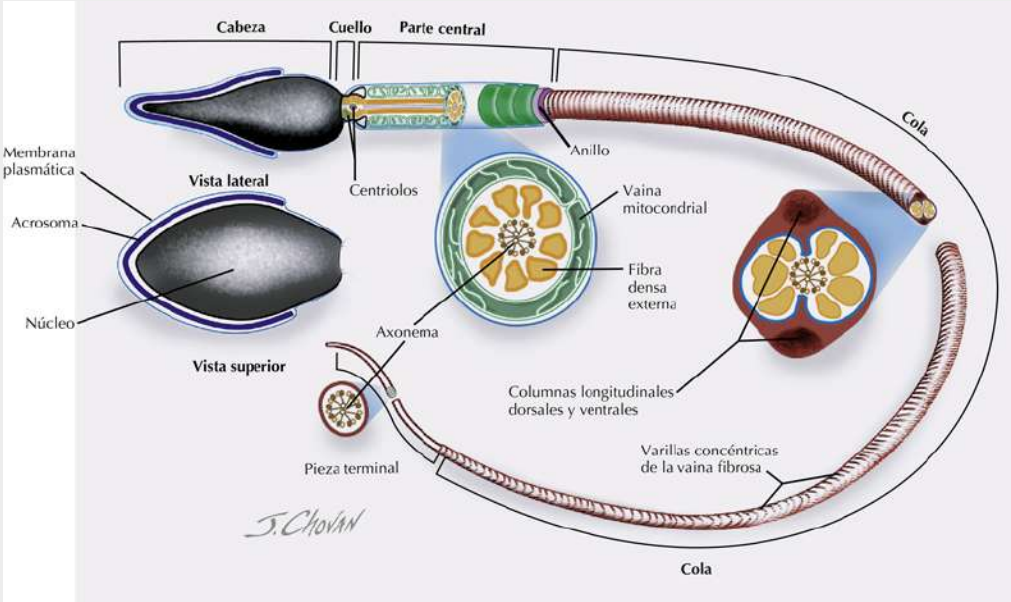
La mayoría de las pruebas de embarazo, incluidas las pruebas autoaplicables de amplia difusión, están basadas en la medición de la HCG. Aunque las pruebas sanguíneas son más sensibles y pueden detectar embarazos antes, las pruebas urinarias son capaces de detectar la HCG unos pocos días después de la 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.



La **espermatogénesis** es un proceso complejo que se inicia con la división mitótica de la espermatogonia para formar

booksmedicos.org

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.

Regulación endocrina de la función testicular

La función testicular (tanto gametogénesis como esteroidogénesis) está regulada por el hipotálamo y la hipófisis (fig. 32.8). El núcleo hipotalámico segrega GnRH hacia la circulación portal hipofisaria (la

booksmedicos.org

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 Δ5-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. 32.7). 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.

booksmedicos.org

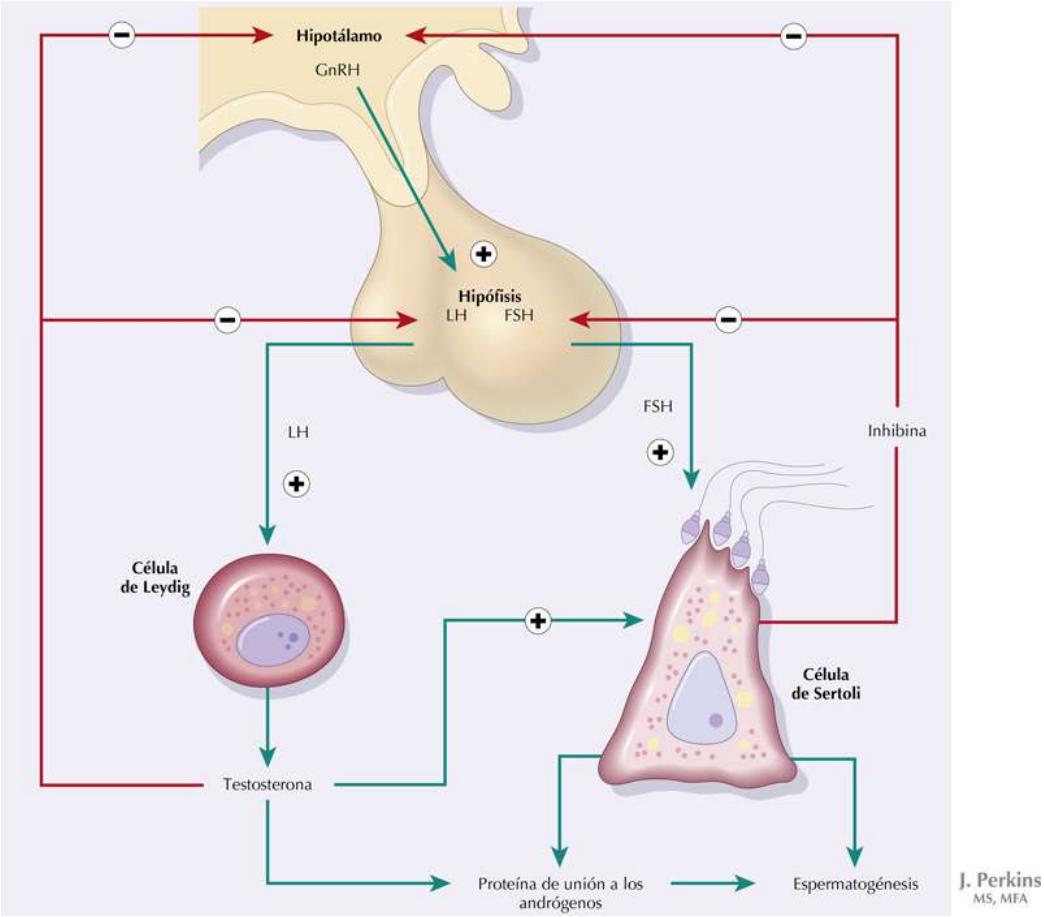


FIGURA 32.8 Control de la función testicular
La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) segregada por el hipotálamo estimula la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) por la adenohipófisis. La LH estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig de 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).

Acciones no reproductoras de la testosterona

booksmedicos.org

Además de las acciones no reproductoras de la testosterona en la pubertad antes expuestas, son también acciones de la testosterona el incremento de la masa muscular, el desarrollo del patrón masculino de distribución del pelo y la 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 que otras son efectos directos de la testosterona.



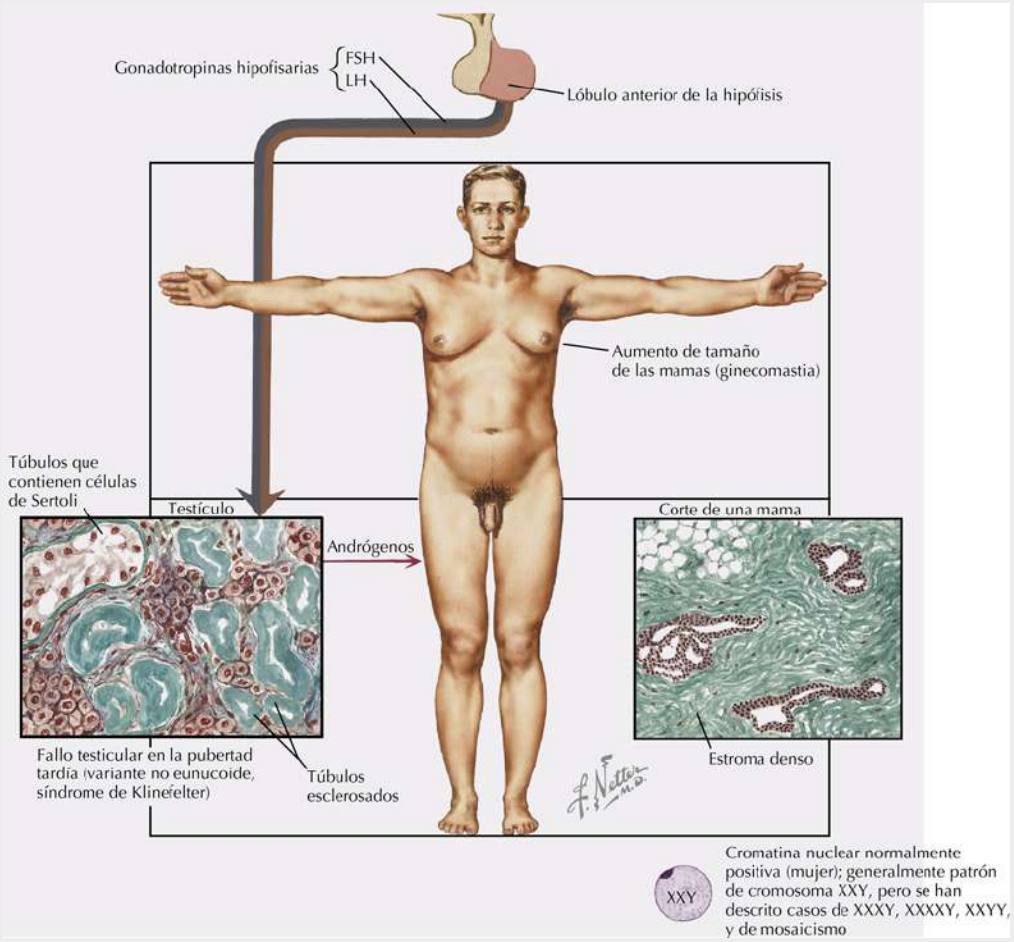
La **globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG)** y la **proteína de unión a andrógenos (ABG)** son proteínas idénticas, producidas en el hígado y los testículos respectivamente. La SHBG circula en el torrente sanguíneo y es el principal transportador de testosterona y estradiol en la sangre (solo 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.

Aplicación clínica 32.4 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 físicas identificables, como ginecomastia (aumento de tamaño de

booksmedicos.org

las mamas) y son casi siempre infértiles (v. ilustración). Tienen hipogonadismo, lo que hace que las concentraciones de hormonas gonadales sean bajas, 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 (genotipo 47, 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). *FSH,* hormona foliculoestimulante; *LH,* hormona luteinizante.

booksmedicos.org

Preguntas de revisión

Capítulo 27: 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. Hormona adrenocorticotropa.

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 (hormona antidiurética) por la hipófisis 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:

booksmedicos.org

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 28: Hormonas tiroideas

6. La secreción de hormona tiroidea es:

A. Inhibida por aumento de las concentraciones de estrógenos en plasma.

B. Estimulada por la triyodotironina (T_3) alta en plasma.

C. Inhibida por la globulina de unión a la tiroxina (TBG).

D. Estimulada por una tiroxina (T_4) alta en plasma.

E. Estimulada por la TSH.

7. ¿Con cuál de estos fenotipos 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.

booksmedicos.org

D. Hipotensión, temperatura superior a la normal, edema sin fóvea.

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 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 las concentraciones circulantes de T_3 y T_4.

Capítulo 29: 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.

booksmedicos.org

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 suprarrenales en las 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 suprarrenales es estimulada por:

A. Hipopotasemia.

B. Alta concentración de Na^+ en plasma.

C. Angiotensina II.

D. Péptido natriurético auricular.

E. Todas las anteriores.

14. ¿Cuál de los siguientes no es un signo o síntoma típico de la enfermedad de Addison?

A. Escasa tolerancia al estrés.

B. Hiperglucemia.

booksmedicos.org

C. Fatiga y pérdida de peso.

D. Hiperpigmentación de la piel.

E. Presión arterial baja.

Capítulo 30: El páncreas endocrino

15. 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.

16. ¿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 β-pancreáticas a través de los transportadores GLUT2; hiperpolarización de la célula β; flujo de Ca^{2+}; liberación de los gránulos de insulina.

booksmedicos.org

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.

17. Los factores que estimulan la secreción de insulina son:

A. Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

B. Aminoácidos.

C. Péptido insulinotrópico de la glucosa (GIP).

D. Ácidos grasos.

E. Todos los anteriores.

18. 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 31: Hormonas reguladoras del calcio

19. 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.

booksmedicos.org

E. Aumento de la calcitonina en plasma.

20. La hormona paratiroidea:

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 fosfato.

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.

21. El hiperparatiroidismo primario se asocia con frecuencia a:

A. Desarrollo de cálculos renales.

B. Dolor óseo.

C. Estreñimiento.

D. Fatiga.

E. Todas las anteriores.

22. Seleccione la afirmación **VERDADERA** acerca del calcio:

A. El calcio plasmático siempre está unido a la albúmina.

B. El calcio ionizado en el plasma aumenta cuando se eleva el fosfato plasmático.

C. El calcio plasmático disminuye en la acidosis.

D. Las reducciones en las proteínas plasmáticas aumentarán el calcio plasmático total.

E. El calcio en plasma lo eleva la hormona paratiroidea.

Capítulo 32: Hormonas del sistema reproductor

booksmedicos.org

23. Durante el desarrollo fetal, la formación de genitales masculinos se estimula directamente por:

A. Testosterona.

B. Dihidrotestosterona.

C. Dehidroepiandrosterona.

D. Androstenediona.

E. Estrona.

24. El período de crecimiento puberal acelerado es estimulado principalmente por la hormona:

A. Calcitonina.

B. Vitamina D.

C. Estradiol.

D. Testosterona.

E. Dihidrotestosterona.

25. 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 del crecimiento.

E. Prolactina.

26. ¿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.

booksmedicos.org

E. Zigoto.

27. La hormona inhibina tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre la liberación de:

A. Prolactina.

B. FSH.

C. LH.

D. Testosterona.

E. GnRH.

booksmedicos.org

Respuestas a las preguntas de revisión

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

1. **B.** La antipirina 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 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 LIC es de 24 l. El LEC (12 l) es una cuarta parte del plasma (3 l) y tres cuartas partes del LIS (9 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.

booksmedicos.org

4. **A.** Los eritrocitos únicamente se contraerán si se colocan en una solución hiperosmótica; 300 mM de NaCl es una solución de 600 mOsm/l.
5. **D.** Una persona de 80 kg tendrá 48 l de ACT. Antes de la expansión, el LEC era de 16 l y el LIC era de 32 l. La solución de NaCl se mantendrá en el LEC, aumentando el compartimento de LEC hasta los 18 l.
6. **C.** Los canales activados por el voltaje son muy selectivos y su activación depende del voltaje de la membrana.
7. **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., Na^+/Ca^{2+}, Na^+/H^+).
8. **B.** La ouabaína y la digoxina son glucósidos cardíacos que inhiben 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.
9. **C**. El defecto en la fibrosis quística se sitúa en el canal de cloro que transporta cloro fuera de las células (regulador transmembrana de la fibrosis quística, *CFTR*).
10. **B**. La contracción del músculo liso ocurre tras el flujo de entrada de iones calcio, que se une a la calmodulina. A continuación, el complejo activa la miosina cinasa, permitiendo la interacción entre la actina y la miosina, y la contracción.

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

booksmedicos.org

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 apertura de los canales de Ca^{2+}, la apertura 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).

booksmedicos.org

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.** El bulbo raquídeo, parte del tronco encefálico, se continúa anatómicamente con la médula espinal.
11. **A.** Los corpúsculos de Meissner, que se localizan en las papilas dérmicas, especialmente de las yemas de los dedos, las palmas, las plantas, los labios, la cara, la lengua y la 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.
12. **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.
13. **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 es similar a la del líquido extracelular.

booksmedicos.org

14. **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 nerviosas aferentes que terminan en las células ciliadas. Esas señales son transportadas por el VIII par craneal a los núcleos vestibulares de la protuberancia.
15. **C.** La vibración de la membrana timpánica es transmitida al martillo, el yunque y el estribo (huesos pequeños del oído medio conocidos en conjunto como *huesecillos*). El estribo conecta directamente con la ventana oval y le transmite el sonido.
16. **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.
17. **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.
18. **C.** El cerebelo coordina y realiza el ajuste fino del movimiento. Todas las señales eferentes de la corteza cerebelosa son

booksmedicos.org

inhibitorias, y se originan 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, así como de las aferencias inhibitorias procedentes de las interneuronas de la corteza cerebelosa.

19. **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.
20. **B.** El colículo superior del mesencéfalo recibe aferencias desde los núcleos visuales. A través del tracto tectoespinal, está implicado en el control de los músculos de la cabeza, el cuello y el ojo.
21. **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 (T1-L3). 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.
22. **D.** Las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático liberan acetilcolina, que actúa sobre receptores muscarínicos de la unión neuroefectora. Las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático 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.
23. **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

booksmedicos.org

contractilidad está mediado por los receptores β_1. La secreción de la glándula sudorípara se estimula por acción de las fibras nerviosas simpáticas posganglionares atípicas que secretan acetilcolina.

24. **E.** La secreción de las glándulas sudoríparas en la mayoría de las zonas es consecuencia de la liberación de acetilcolina por las neuronas simpáticas. La acetilcolina actúa en los receptores muscarínicos para provocar la secreción.

Sección 3: fisiología cardiovascular

1. **E.** La eficacia de la función hemostática requiere la presencia de plaquetas funcionalmente normales, así como de factores de la coagulación. La vitamina K es necesaria para la síntesis de varios factores de la coagulación.
2. **C.** El hematocrito es el porcentaje de volumen de eritrocitos en la sangre total; 1,6 l es el 40% de 4 l.
3. **B.** Los monocitos de la sangre se diferencian para convertirse en macrófagos cuando abandonan el torrente sanguíneo y entran en los tejidos.
4. **A.** El suero se obtiene eliminando las proteínas de la coagulación del plasma sanguíneo.
5. **B.** Las venas sistémicas contienen normalmente más del 60% del volumen sanguíneo y pueden actuar como reservorio para la sangre. La sangre puede movilizarse desde las venas durante la hemorragia o la deshidratación como medida compensadora para ayudar a mantener la presión arterial hasta que pueda restablecerse el volumen sanguíneo.
6. **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.
7. **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

booksmedicos.org

15% (cerebro) y el 24% (hígado y tubo digestivo) de la circulación.

8. **C.** Los pulmones reciben todo el gasto cardíaco del ventrículo derecho.
9. **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 apertura 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 rectificada de K^+ hacia el interior. La apertura 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 apertura de los canales de K^+ sensibles al voltaje provoca la rápida repolarización hasta la fase de meseta (fase 1).
10. **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 electrólitos o fármacos. No aporta información directa sobre el gasto cardíaco, el volumen sistólico, la fracción de eyección u otros parámetros relacionados con el flujo.
11. **B.** La velocidad de conducción es una función de la pendiente ascendente de la fase 0 del potencial de acción. La velocidad se reduce en el nódulo auriculoventricular, 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.
12. **E.** La meseta del potencial de acción cardíaco se mantiene mediante una corriente de salida de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} lentos de tipo L sensibles al voltaje y corrientes de entrada de K^+ a través de canales rectificadores tardíos de K^+ dependientes de voltaje. Los miocitos son refractarios a otra despolarización durante esta fase.

booksmedicos.org

13. **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 que 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 16,7. Por tanto, se calcula una presión arterial media de 97 mmHg.
14. **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).
15. **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 el 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%.
16. **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 favorecen el desarrollo del flujo turbulento.
17. **C.** La tensión de la pared (T) se define por la ley de Laplace ($T = P_t r$), donde P_t 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

booksmedicos.org

hidrostática vascular o la presión transmural se asociarán a una menor tensión parietal.

18. **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.
19. **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).
20. **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.
21. **E.** La activación del sistema nervioso simpático 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.
22. **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

booksmedicos.org

intersección en el eje x de la relación fuerza-velocidad, donde la velocidad es cero.

23. **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 de 2 mmHg).
24. **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.
25. **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).
26. **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.
27. **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.

booksmedicos.org

28. **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 apertura de algunos vasos que previamente estaban colapsados (reclutamiento).
2. **D.** La espirometría mide los cambios del volumen pulmonar (volumen corriente, volumen de reserva espiratorio, volumen de reserva inspiratorio, capacidad vital, capacidad inspiratoria), 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, como 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 proporcional al grosor de la membrana.

booksmedicos.org

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. **C.** La presión parcial de un gas en la atmósfera es igual al número de veces de la concentración fraccionada del gas a la presión atmosférica. En este caso, el 21% de 700 mmHg es 147 mmHg.
7. **B.** La capacidad residual funcional 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.
8. **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, su diámetro 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).
9. **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.
10. **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 FEV_1.
11. **A.** La presencia de surfactante en la interfase aire-líquido de los alvéolos y las vías respiratorias pequeñas reduce la tensión superficial y, por tanto, aumenta la distensibilidad pulmonar,

booksmedicos.org

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.

12. **A.** El incremento del hematocrito dará lugar a un incremento proporcional de la cantidad de oxígeno ligado a la hemoglobina en la sangre arterial. Con una Po_2 de 100 mmHg, la hemoglobina está saturada en oxígeno, y el incremento de la Po_2 solo 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.
13. **C.** El pH es menor que el nivel normal de 7,4, lo que indica acidosis; dado que la Pco_2 está elevada, es un caso de acidosis respiratoria (la Pco_2 alta es la causa del pH bajo).
14. **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.
15. **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

booksmedicos.org

H^+. Los quimiorreceptores periféricos responden a los cambios de la Po_2 arterial, y también a los del pH y la Pco_2.

16. **D.** El ajuste rápido inicial de la respiración durante el ejercicio se debe a la entrada de aferentes proprioceptivos 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.
17. **E.** En el feto, la hemoglobina E facilita la oxigenación de la sangre en la circulación placentaria debido a su mayor afinidad por el oxígeno.

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 secreta y toda la cantidad filtrada es excretada. Así, si el aclaramiento de una sustancia filtrada libremente es inferior al C_{in} quiere decir que en conjunto existe reabsorción (sin embargo, no se sabe si la sustancia también se secreta).
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 × (1-hematocrito) o 600ml/min. Puesto que C_{in} es igual a VFG, la fracción de filtración es 125 ml/min ÷ 600 ml/min o ~20%.

booksmedicos.org

5. **C.** Los conductos colectores renales poseen células principales (sensibles a la aldosterona) y células intercaladas (que contribuyen a la homeostasis acidobásica).
6. **A.** La glucosa se reabsorbe al 100% en el túbulo contorneado proximal a través de cotransportadores Na^+-glucosa.
7. **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).
8. **D.** Los diuréticos del asa actúan sobre los cotransportadores NKCC-2 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.
9. **B.** La práctica totalidad del sodio filtrado se reabsorbe, y la mayor parte (cerca del 70%) ocurre en el túbulo proximal (S1-3). La aldosterona actúa al final del túbulo distal para aumentar los canales de ENaC, potenciando de este modo la reabsorción de sodio. La hormona antidiurética aumenta la reabsorción de agua en los conductos colectores.
10. **C.** La reabsorción de bicarbonato ocurre a través de la actividad de la anhidrasa carbónica (AC) en la luz tubular y en la célula. El bicarbonato y los H^+ en el túbulo renal establecen un equilibrio rápido con el ácido carbónico; la AC cataliza la transformación del ácido carbónico a CO_2 y H_2O, la cual difunde al interior celular. En las células, la acción de la AC vuelve a formar el ácido carbónico y por tanto H^+ y HCO_3^-. El H^+ es transportado de vuelta a la luz, y el HCO_3^- es transportado a través de la membrana basolateral y hacia la sangre intercambiándose por Cl^-.

booksmedicos.org

11. **E.** En las células de los conductos colectores, la unión de la ADH a los receptores V2 estimula la inserción de acuaporinas en las membranas luminales. Esto causa reabsorción de agua sin sodio.
12. **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.
13. **D.** Aclaramiento de agua libre (C_{H2O}) = V–[(U_{osm}/P_{osm}) × V], o +1 ml/min. El valor positivo implica eliminación de agua en cantidad superior a la requerida para la excreción isoosmótica de los solutos presentes en la orina.
14. **D.** La deshidratación no altera el gradiente de concentración intersticial. El resto de cambios (administración de diuréticos del asa, o aumento de la filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal o del flujo sanguíneo de los vasos rectos) puede disminuir el gradiente de reabsorción.
15. **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 secretada 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 conductos colectores.
16. **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 péptido natriurético auricular disminuye en caso de deshidratación.
17. **E.** La diabetes insípida (DI) suele ser de origen central (la DI nefrógena es infrecuente), a consecuencia de un traumatismo, una enfermedad o una intervención quirúrgica que afectan a la hipófisis. La DI central conlleva pérdida de ADH, por lo que no

booksmedicos.org

existen canales de agua en las membranas luminales de los conductos colectores y la orina no puede concentrarse. Esto conduce a una excreción enorme (3 a 18 l/día) de orina hipotónica.

18. **D.** La disminución de la concentración de sodio es percibida en las células de la mácula densa, las cuales estimulan la secreción de renina desde las células yuxtaglomerulares (aparato yuxtaglomerular).
19. **C.** El bicarbonato plasmático está reducido en la acidosis metabólica y las células intercalares α de los conductos colectores aumentan la secreción de H^+.
20. **C.** La excreción neta de ácido está determinada por la suma de amonio urinario y ácidos titulables menos el bicarbonato excretado. No depende de la excreción de sodio.
21. **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 aniónico 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 aniónico habitual 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.
22. **D.** En la alcalosis respiratoria el pH alto se equilibra con una P_{CO_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.
23. **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.
24. **B.** La glutamina se metaboliza en las células tubulares proximales, dando lugar a la larga a dos NH_3 (que inmediatamente se combinan con dos H^+ para formar NH_4^+) y

booksmedicos.org

dos HCO_3^-. Este es un proceso importante para la excreción de ácido.

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 eferentes vagales regulan todas las acciones EXCEPTO la salivación, que está controlada por los nervios facial y glosofaríngeo. El vago participa en el peristaltismo esofágico secundario, en conjunción con los nervios entéricos locales.
5. **B.** La flora intestinal ejerce una función protectora al estimular el desarrollo y el mantenimiento de la competencia inmunitaria en el intestino.
6. **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. Este 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.
7. **C.** Las ondulaciones son el resultado de cambios pequeños en el potencial de membrana generados por el sincitio SIP (músculo liso, ICC, PDGFR-célula α). Las ondas lentas se producen con distintas frecuencias desde la porción media del estómago hasta el colon.

booksmedicos.org

8. **D.** El peristaltismo sigue la «ley de los intestinos», 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.
9. **B.** No existen pruebas de actuación del sistema nervioso parasimpático en el CMM.
10. **B.** Mientras que la mayoría de los trastornos enumerados pueden dar lugar a sus síntomas, la presentación de engrosamiento del colon y estenosis en el yeyuno es indicativa de enfermedad de Crohn, que puede aparecer en cualquier punto a lo largo del intestino delgado o el grueso.
11. **D.** El péptido inhibidor gástrico 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.
12. **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 (y por tanto de la liberación de gastrina) e inhibición de la liberación de somatostatina.
13. **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.
14. **B.** El sodio entra en la membrana luminal por todos los mecanismos excepto la bomba de Na^+ (Na^+/K^+ ATPasa), 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^+.
15. **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 electrólitos en el conducto pancreático.
16. **D.** El vago estimulará las secreciones desde las células parietales (HCl, FI) y las células principales (pepsinas) hacia la luz gástrica, además de estimular la liberación de gastrina (desde las células G) hacia la sangre. El GLP-1 se localiza

booksmedicos.org

fundamentalmente en el íleon y se segrega en respuesta a nutrientes en el quimo.

17. **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; también hidroxila la vitamina D.
18. **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.
19. **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.
20. **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.
21. **C.** La atrofia de las vellosidades disminuye el área de superficie para la absorción de nutrientes, y las proteasas y sacaridasas del borde en cepillo que realizan la digestión final de las proteínas y los hidratos de carbono hacia formas que puedan absorberse. Así pues, la absorción de las proteínas y de los hidratos de carbono se afectaría notablemente, y también disminuiría la producción de proteínas plasmáticas.
22. **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.
23. **D.** El almidón es el principal hidrato de carbono de la dieta. Su digestión comienza en la boca con la α-amilasa salival. Solo alrededor del 25% de la digestión ocurre antes del duodeno: la

booksmedicos.org

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).

24. **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.
25. **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.
26. **B.** La vitamina B_{12} es un nutriente esencial y existen múltiples mecanismos para protegerla de la actividad proteasa y facilitar su entrada en las células intestinales. Las concentraciones intracelulares de B_{12} no imponen limitaciones a su absorción.
27. **C.** Como el reciclado de la bilis y la absorción de la vitamina B_{12} se produce en la última parte del íleon, la resección de esta porción del intestino delgado impedirá la absorción de la vitamina B_{12} (y el reciclado de la bilis). El aumento de la excreción de bilis reducirá la absorción de agua (debido a la naturaleza osmótica de la bilis).

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,

booksmedicos.org

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 eyección 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 del 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

booksmedicos.org

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 como la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina, 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 controladas 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 dehidroepiandrosterona 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. **B.** Los signos y síntomas de la enfermedad de Addison reflejan la falta de producción de hormonas esteroideas por parte de las suprarrenales. Así pues, se observa intolerancia al estrés, hipoglucemia, fatiga y pérdida de peso, hiperpigmentación de la piel (debido a la elevación de ACTH), hipotensión arterial y hambre de sal.
15. **E.** Los transportadores GLUT4 son los transportadores sensibles a la insulina presentes en la mayoría de membranas

booksmedicos.org

celulares y la inserción de dichos transportadores facilita la entrada de glucosa.

16. **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).
17. **E.** Todos los factores descritos estimularán la secreción de insulina.
18. **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.
19. **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.
20. **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 en el túbulo proximal. Estimula también la conversión renal de 25-hidroxicolecalciferol a la vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol), lo que aumenta la absorción intestinal de calcio.
21. **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. 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. Los síntomas

booksmedicos.org

también pueden consistir en estreñimiento y poliuria. En general, estos síntomas pueden causar fatiga y malestar general. Estas «piedras, huesos, quejas y gemidos» pueden ser síntomas característicos del hiperparatiroidismo.

22. **E.** La hormona paratiroidea aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales distales, aumenta la resorción ósea (liberando calcio a la sangre) y activa la vitamina D. La vitamina D activada aumenta la absorción intestinal de calcio y estimula la mineralización ósea.
23. **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.
24. **C.** La aceleración del crecimiento que se produce 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.
25. **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 foliculoestimulante (FSH).
26. **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.
27. **B.** La hormona foliculoestimulante (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 FSH por parte de la hipófisis anterior.

booksmedicos.org

Índice alfabético

Los números de página seguidos de *f* indican figuras, de *t* tablas y de *c* cuadros.

A

Abetalipoproteinemia, 16, 305

Ablación, yodo radioactivo, para hipotiroidismo, 334

«Abotargados cianóticos», 195

Absorción, 7-8, 300-312

- calcio, 307*f*
- cationes divalentes, 307
- electrólitos, 305-306
- en el aparato gastrointestinal, 253
- hidratos de carbono, 302*f*
- hierro, 307*f*
- lípidos, 304-305, 305*f*
- proteínas, 301-304, 303*f*
- vitaminas, 307-308, 308*t*

Abultamiento labioescrotal, 364*f*

Acalasia, 279*c*

Acetil coenzima A, 314

Acetilcolina, 32*t*, 34-35, 84-85, 260

booksmedicos.org

localización de los receptores, 36*f*
Acetilcolinesterasa, 39
Acetoacetato, cuerpos cetónicos, 351-352
Acidemia, 191
Ácido(s)
γ-aminobutírico (GABA), 32*t*
araquidónico, metabolitos, 333
biliares, 297-298
clorhídrico (HCl), 284*f*, 285
producción, 285-287
células parietales, 286*f*
secreción, regulación, 283-288
mecanismos de transducción de la señal, 287*f*
eliminación, 238*f*
excreción, 238-240, 240*f*
gástrico, secreción, regulación, 287-288, 287*f*
neutralización, 237
no volátiles, 190
orgánicos, 214
titulables, 239
Acidobásico(s)
equilibrio(s), 190-191
mantenimiento, 219
papel de los pulmones en el, 190*f*, 242*f*
papel del riñón en el, 190*f*, 242*f*
regulación, 237-247

booksmedicos.org

desequilibrio(s), 191
acidosis, *V.* Acidosis
alcalosis, *V.* Alcalosis
trastornos, concentración plasmática de calcio y, 354
Acidosis, 241, 244
cetoacidosis metabólica, 244*c*
metabólica, 191-192, 241, 241*t*, 277
respiratoria, 191-192, 241, 241*t*
Ácino, 156*f*
Aclaramiento
de agua libre, 227
renal, 202-212, 211*f*
Acoplamiento
excitación-contracción, 37, 40*f*
del músculo liso, 45*f*
farmacomecánico, 44
Acromegalia, 325*f*
Acrosoma, del espermatozoide, 371*f*
ACT, *V.* Agua, corporal total (ACT)
ACTH, *V.* Hormona(s), adrenocorticotropa (ACTH)
Actina, 38
Activación, puertas, 27
Activador, del plasminógeno, 99
Actividad, eléctrica, cardíaca, resumen, 111*f*
Acuaporinas, 16, 224
Acueducto, cerebral (de Silvio), 49*f*-50*f*

booksmedicos.org

Adenilil ciclasa, 17*t*
Adenohipófisis, 317*f*
Adenomas, 325*f*
  acidófilos, 325*f*
  secretores de la hormona del crecimiento, 325*f*
Adenosina, 32*t*
  trifosfatasa (ATPasa), 330
  trifosfato (ATP), 13-14
    en el flujo de salida de K^+, 348
    liberación, 84-85
    localización en el sistema nervioso, 32*t*
    parcialmente hidrolizado, 38-40
ADH, *V.* Hormona(s), antidiurética (ADH)
Adrenalina, 84-85, 341, 344*f*
Adrenarquia, 340, 363
Agonistas, 16
Agranulocitos, 94, 97*f*
Agua
  absorción, 305-306
  corporal total (ACT), 2-3, 6*f*
  reabsorción, 214-216
Agujero(s)
  de Luschka, *V.* Apertura, lateral izquierda (agujero de Luschka)
  de Magendie, *V.* Apertura, mediana (agujero de Magendie)
  interventricular izquierdo (Monro), 50*f*
  oval, 145

booksmedicos.org

en la circulación neonatal, 147*f*
AINE, *V.* Antiinflamatorios, no esteroideos (AINE)
Aire, alveolar, 162
Alcalosis, 191, 241, 243
metabólica, 191-192, 241, 241*t*, 277
respiratoria, 191-192, 241, 241*t*
Aldosterona, 139-140, 216, 232-233, 280-281, 340, 343*f*
Almidón, 300
Altitud, elevada
adaptación, 197
efecto sobre el mecanismo respiratorio, 197*f*
Altura, mal, agudo, 197*c*, 197*f*
Alvéolos, 154-157, 156*f*
pulmonares, 159*f*
Amígdala, 48-49, 71*f*, 73*f*
sistema linfático, 134*f*
α-Amilasa
pancreática, 289-290
salivar, 280
Aminoácidos, 214
desaminación, 297
glucagón y, 352
Amoníaco, 238-239
Amoniogénesis, 202, 239-240
Amortiguación, 237
intracelular, 238

booksmedicos.org

Amortiguadores, 237, 288-289
AMPc, *V.* Monofosfato, de adenosina cíclico (AMPc)
Ampolla(s), 65*f*
  pared opuesta, 68*f*
Andrógenos, suprarrenales, acciones, 340
Androstenediona, 338*f*, 340, 363
Anemia, 188*c*, 188*f*
  contenido de oxígeno en sangre, 191*f*
  perniciosa (AP), 281*c*
Aneurisma, aórtico, 117*c*, 117*f*
Angioplastia, coronaria, 146*f*
Angiotensina I, 202, 231-232
Angiotensina II, 134, 139-140, 202, 212, 231-232, 340, 343*f*
Angiotensinógeno, 137, 298
Anhidrasa, carbónica, 188-189
Anillo
  de la válvula tricúspide, 103*f*
  del espermatozoide, 371*f*
Ano, 364*f*
Anomalías, de la difusión, 168
Antagonista(s)
  de los canales del calcio, 45
  del receptor de la angiotensina, 235
Anticonceptivos, orales, 368*c*
Anticuerpos, autoinmunitarios, en la tiroiditis de Hashimoto, 333*f*
Antiinflamatorios, no esteroideos (AINE), 290

booksmedicos.org

Antiportadores, 12
Na^+/H^+, 214-216, 231-232
Antitrombina III, en la cascada de la coagulación, 99*f*
Aorta
abdominal, 336*f*
ascendente, 103*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
del corazón, 103*f*
del páncreas endocrino, 347*f*
en la circulación neonatal, 147*f*
AP, *V.* Anemia, perniciosa (AP)
Aparato(s)
de Golgi
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
en las neuronas, 29*f*
digestivo, hormonas producidas, 315*f*
gastrointestinal (GI)
absorción, 253
almacenamiento en, 253-254
como órgano endocrino, 258
desplazamientos de líquido a través, 257, 257*f*
digestión, 252-254
estructura, 250-254
función del, 250-254, 258-259
endocrina, 252
generalidades del, 250-259, 251*f*

booksmedicos.org

hormonas, 260
microbiota intestinal, 258
mucosa, protección de la, 285*f*
pH a lo largo del, 257
reflejos, 264*t*, 277
regulación del calcio, 354
secreciones, 252-253, 280-292
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
sistema linfático, 252
vascularización, 251-252
vestibular, 66
yuxtaglomerular, 137, 205-206
Apertura
lateral izquierda (agujero de Luschka), 50*f*
mediana (agujero de Magendie), 50*f*
Apetito, 255-257, 256*f*
Apnea, del sueño, 194*c*, 194*f*
central, 194
Apneusia, 191-192
Apolipoproteína B, 16
Apolipoproteína B-48, 305
Apoproteínas, 16
Aracnoides, 50*f*
Arcadas, 271-273
Arco, reflejo, 74-75
Área(s)

booksmedicos.org

entorrinal, 73*f*
gustativa pontina, 71*f*
hipotalámica lateral, 71*f*
Arquicerebelo, 78
Arrastre
de disolventes, 298
de solutos, 217
Arritmia, sinusal respiratoria, 122
Arteria(s), 58*f*, 130, 131*f*
bronquiales, 154*f*
en la circulación sanguínea intrapulmonar, 158*f*
carótida, 329*f*
externa, 282*f*
cervical transversa, 329*f*
coronaria
derecha, en la circulación coronaria, 142*f*
izquierda, 143
en la circulación coronaria, 142*f*
epicárdicas, 140-143
facial transversa, 282*f*
frénicas, 336*f*
hepática, rama, 295*f*
mesentérica, 336*f*
superior, en la circulación neonatal, 147*f*
pequeña, de la tráquea y los bronquios principales, 155*f*
periféricas, en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*

booksmedicos.org

pulmonar(es), 154*f*
cateterismo, 115*f*
derecha, en la circulación neonatal, 147*f*
en la circulación sanguínea intrapulmonar, 158*f*
izquierda, en la circulación neonatal, 147*f*
ramas, en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
sublingual, 282*f*
suprarrenal, 336*f*
tiroidea, 329*f*
umbilicales, 145, 147*f*
viscerales, en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
y vena subcutáneas, 58*f*
Arteriola(s), 130
en la microcirculación, 131*f*
intralobular, 295*f*
medular, 337*f*
periportal, 295*f*
portal, 295*f*
Asa de Henle
concentración de la orina, 224
rama ascendente gruesa, 205*t*, 215-216, 224
regulación del calcio, 220
regulación del potasio, 217-218
rama descendente delgada, 205*t*, 215, 224
sistema multiplicador contracorriente, 226*f*
Ascitis, 295

booksmedicos.org

Asma, 178*c*, 341*f*
bronquial, corticoides en, 341*f*
Atlas (C1), 49*f*, 54*f*
ATP, *V.* Adenosina, trifosfato (ATP)
Atrofia, muscular, 41
Atropina, 88
Aurícula
derecha, 103*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
izquierda, 103*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
Axis (C2), de la columna vertebral, 49*f*
Axolema, 32*f*
Axón, 27-29, 29*f*, 55*f*, 58*f*
ilustración, 32*f*
mielinizado, 30*f*
olfatorio, no mielinizado, 72*f*
segmento inicial, 29*f*
Axonema, del espermatozoide, 371*f*
Axoplasma, en la unión neuromuscular, 36*f*

B

Banda(s), A
en el músculo cardíaco, 47*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
Banda(s), H, en el músculo cardíaco, 47*f*

booksmedicos.org

Banda(s), I
en el músculo cardíaco, 47*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
Banda(s), Z
en el músculo cardíaco, 47*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
Bandas, gástricas, 265-266, 266*f*
Barorreceptores, 231
arteriales, 137
de presión baja, 137
Barras, terminales (desmosomas), 72*f*
Barrera, hematoencefálica, 48, 192-193
Base del estribo en la ventana oval (vestibular), 65*f*
Basófilos, 96*f*-97*f*
Bastón, olfatorio (vesículas), 72*f*
Bastones, 63*f*
Bazo
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
sistema linfático y, 134*f*
Bicarbonato
aplicaciones como neutralizador, 237-238
ion, 188-189
regulación renal, 216, 238
Bilirrubina, 296*c*, 296*f*
Bilis, 297

booksmedicos.org

producción y secreción, 297-298
Bloqueo(s)
auriculoventricular, 107*c*
de primer grado, 107
de segundo grado, 107
de tercer grado, 107, 107*f*
de rama derecha, del corazón, 103*f*
Boca, 281*f*
anatomía, 250
funciones, 262-263
secreción, 281*f*
Bocio, 334*c*
Bomba
de sodio, 3, 13-14
cardíaca, 118-129
de protones, 286
Na^+/K^+ ATPasa, 214-216
Botón, sináptico, 32, 33*f*
Bradicardia, 107
Brecha, aniónica, 242-243, 243*f*
Bronquio(s), 154*f*, 156*f*
pequeños, en las vías respiratorias intrapulmonares, 156*f*
segmentario, 156*f*
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
subsegmentarios grandes, 156*f*
Bronquiolos, 154-157, 156*f*

booksmedicos.org

respiratorios
de las vías respiratorias intrapulmonares, 156*f*
en la circulación sanguínea intrapulmonar, 158*f*
terminales, 156*f*
en la circulación sanguínea intrapulmonar, 158*f*
Bronquitis, crónica, 195*f*
Bulbo
olfatorio, 71, 72*f*-73*f*
raquídeo, 49*f*, 67*f*
porción inferior, 60*f*, 71*f*
sinapsis colinérgica y adrenérgica, 85*f*
Bumetanida, 215-216
α-Bungarotoxina, 35

C

Cabeza
del espermatozoide, 371*f*
sistema somestésico, 62*f*
Cadena, simpática, ganglios, 86*f*
Cafeína, 287
Calbindina, 307, 358
Calcio (Ca^{2+})
absorción, 307, 307*f*
en intestino delgado, 307
ATPasa, 36
concentraciones plasmáticas, 354

booksmedicos.org

alteraciones, 354-355, 356*c*
hormona paratiroidea y acción de la vitamina D, 357*f*
déficit dietético, 356*f*
flujo de entrada, insulina y, 348, 349*f*
homeostasis, 354
regulación, 354
transporte renal, 220, 221*f*
Calcitonina, 328, 358
Cálculos, renales, 222*c*, 222*f*
Cálices, nerviosos aferentes, 68*f*
Calsecuestrina, 36
Campos, visuales, 59-60
Canal(es)
activados, 12
por ligandos, 15-16, 18*f*
de agua, 16*f*
de calcio dependientes de voltaje, 45
de las uniones intercelulares, 15
de sodio, 27
dependientes de voltaje, 15
iónicos, 12, 15-16
semicircular, 66, 66*f*
horizontal, 68*f*
posterior, 68*f*
superior, 68*f*
Canalículos, biliares, 294

booksmedicos.org

Capa
activa de superficie, de los alvéolos y los capilares pulmonares, 159*f*
granular, 82*f*
molecular, 82*f*
reticular, 58*f*
Capacidad(es)
de cierre, 184*f*
de difusión pulmonar para CO (DLCO), 164
de unión al oxígeno, 185-186
inspiratoria (CI), 159, 183*f*
pulmonar
descripción, 157-161
medición, 160*f*
total (CPT), 159, 169, 172*f*, 181*f*, 183*f*
medición, 161
residual funcional (CRF), 159, 169, 172*f*, 183*f*
determinación, 161
vital (CV), 159, 179*f*, 183*f*
forzada (CVF), 159
Capacitancia, 29
Capilares
corticales, 337*f*
en el músculo cardíaco, 47*f*
en la microcirculación, 131*f*
glomerulares, 202

booksmedicos.org

linfáticos, de los vasos linfáticos, 133*f*
medulares, 337*f*
peritubulares, 203-204
pulmonares, 159*f*
Cápsula(s)
de Bowman, 202, 206*f*
interna, 62*f*
Carbaminohemoglobina, 187
Cartílago(s)
cricoides, 155*f*
de la tráquea y de los bronquios principales, 155*f*
tiroides, 155*f*, 315*f*
traqueal, 155*f*
Carúncula, sublingual, 282*f*
Cataratas, 61*c*
Catecolaminas
receptores para las, 88
secreción, 212
Catéter, 115
de Swan-Ganz, 115
Catión, divalente, absorción, 307
Cauda equina (cola de caballo), 54*f*
Cavidad
oral, 251*f*
pleural, 169
timpánica, 65*f*

booksmedicos.org

Cayado, aórtico, 137, 329*f*
Célula(s), 2-10
bipolares, 60
caliciformes, 154, 157*f*, 288-289, 288*f*
claras, 154
cromafines, 335, 341
de Golgi (estrellada interior) (inhibidora), 82*f*
de Kupffer, 293
de la granulosa, 365
de la mácula densa, 205-206, 206*f*
de Leydig, 362, 370-371
de Merkel, 58*f*
de Paneth, 288-289, 288*f*
de Purkinje, 78-81
axón, 82*f*
capa, 82*f*
dendritas, 82*f*
inhibitorias, 82*f*
de Schwann, 29-31, 58*f*
de la mucosa olfatoria, 72*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
núcleo de, 36*f*
proceso, 36*f*
de Sertoli, 362, 370-371
de soporte, en las células pilosas, 68*f*
del nódulo auriculoventricular (AV), 105

booksmedicos.org

despolarizada, 26
en «cachiporra», 154
en cesta, 81, 82*f*
en el mar primordial, 3*f*
en ovillo, en la vía olfatoria, 73*f*
endoteliales
de la glándula paratiroides, 355*f*
de la pared vascular, 131*f*
uniones, de los alvéolos y capilares pulmonares, 159*f*
epiteliales, 154
basales, 58*f*
cilíndricas seudoestratificadas, 154
superficiales, 284
estrelladas, 81
externas (inhibidoras), 82*f*
estructura y organización, 2
folicular, 329*f*
ganglionares, 60
granulares, 73*f*, 79-80
excitadoras, 82*f*
gustativas, 69-70
hiperpolarizada, 26
horizontal, 60
intercaladas, 205*t*
α, 238
β, 238

booksmedicos.org

intersticiales
de Cajal, 260
de los alvéolos y los capilares pulmonares, 159*f*
mesangiales, 204-205, 206*f*
mitrales, 71, 73*f*
músculo liso
de la pared vascular, 131*f*
en la microcirculación, 131*f*
nerviosa
en estado de reposo, 34*f*
mielínica, 29-31, 30*f*
potenciales de membrana en reposo, 24-26
sumación, 34*f*
olfatorias, 71, 72*f*
parafolicular, 328, 329*f*
parietal, 284*f*, 285-286
producción de ácido clorhídrico, 286*f*
periglomerulares, en la vía olfatoria, 73*f*
pilosas, 62-66, 66*f*-68*f*
postsináptica, 32*f*
principales, 355
satélite, en el músculo esquelético, 37*f*
sustentaculares, 72*f*
yuxtaglomerulares, 206*f*
Celulosa, 300
Centriolos, de los espermatozoides, 371*f*

booksmedicos.org

Centro
apnéustico, 192
neumotáxico, 192
respiratorio medular, 191-192
Cerebelo, 49*f*, 78
anatomía del, 49-51, 49*f*
subdivisiones funcionales, 80*f*
vías aferentes, 80*f*
vías eferentes, 81*f*
Cerebro, 48
amígdala, 48-49
anatomía, 49*f*
barrera hematoencefálica, 48
cerebelo, *V.* Cerebelo
corteza cerebral, 48-49, 51*f*-52*f*
diencéfalo, 49
hipocampo, 48-49
hipotálamo, *V.* Hipotálamo
telencéfalo, 48-49
ventrículos, 49*f*-50*f*
Cetoácidos, 237
Cetoacidosis, 244
metabólica, 244*c*
CI, *V.* Capacidad(es), inspiratoria (CI)
Ciclo
antral, 264-268

booksmedicos.org

cardíaco
definición, 118
fonocardiograma, 120
ilustración, 119*f*
presión aórtica, 120
presión auricular, 120
presión ventricular en el, 118-120
volumen ventricular en el, 120
menstrual, 365, 366*f*, 368
regulación hormonal, 368*f*
Cilios, 72*f*
Cinetocilio, 66-69, 68*f*
Circuito, neuronal cerebeloso, 82*f*
Circulación
biofísica, 114-117
cerebral, 140
coronaria, 140-143, 142*f*
esquema general, 101, 102*f*
fetal, 145, 147*f*
intrapulmonar, 158*f*
linfática, 132*f*
neonatal, 147*f*
periférica, 130-150
placentaria, 145
pulmonar, 153*f*
regiones especiales, 141*f*

booksmedicos.org

respuestas al ejercicio, 144*f*
tasas de flujo, 112
Circunvolución(es)
angular, 52*f*
del cíngulo, 49*f*, 51*f*
frontal medial, 49*f*
lingual, 49*f*
paraterminal, 49*f*
poscentral, 52*f*
precentral, 52*f*
recta, 49*f*
supramarginal, 52*f*
temporal
inferior, 52*f*
media, 52*f*
superior, 52*f*
Cirrosis, 299
Cirugía, bariátrica, 265*c*-266*c*, 266
Cisterna
del cuerpo calloso, 50*f*
del quilo, 134*f*
terminal, en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
Clítoris
cuerpo del, 364*f*
del glande, 364*f*
Cloro, reabsorción, 214-216

booksmedicos.org

Coactivación, γ, 77*f*
Coagulación, cascada, 94, 99*f*
Cóccix
de la médula espinal, 54*f*
del sistema nervioso central, 49*f*
Cociente
FEV_1/CVF, 183
respiratorio, 162, 164
ventilación-perfusión, 166
Cóclea, 66*f*
Colágeno, en el músculo cardíaco, 47*f*
Colecalciferol, *V.* Vitamina(s), D
Colecistocinina (CCK), 273*f*, 287, 289-290, 289*t*
Cólera, 278*c*, 278*f*
Colesterol
éster hidrolasa, 304
7α-hidroxilasa, 298
síntesis, 297
Colículo
inferior, 67*f*
brazo superior, 67*f*
superior, 77
Colinesterasa, inhibidor, 39
Colipasa, 290
Colitis, ulcerosa, 274
Coloide, 328

booksmedicos.org

Colon, *V. también* Intestino, grueso
absorción de agua, 306
división
parasimpática, 87*f*
simpática, 86*f*
inervación autónoma, 271*f*
motilidad en el, 270*f*
secreción, 291-292
Color, percepción, 59-60
Columna, vertebral, del sistema nervioso central, 49*f*
Comisura(s)
anterior, 51*f*
en la vía olfatoria, 73*f*
del hipocampo, 48, 51*f*
habenular, 49*f*
posteriores, 48, 51*f*
uretral, 364*f*
Compartimento
extracelular, 3-4
intracelular, 3-4
Compensación, metabólica, 241
Complejo
Ca^{2+}-calmodulina, 44
de Golgi, de la glándula paratiroides, 355*f*
dimérico B_{12}-FI, 308
mioeléctrico migratorio, 261-262

booksmedicos.org

olivar superior, 65-66, 67*f*
Compresión, dinámica, 177-179, 183
Concentración(es)
alveolar de oxígeno, 152
aniónicas plasmáticas, concentración de calcio, 355
Conducción
axonal, 30*f*
saltatoria, 29-31, 30*f*
velocidad, 29
Conductancia(s), 24-25
del sodio, 27
Conductillo, biliar intralobular, 295*f*
Conducto(s)
arterioso, 145
biliar, 295*f*
común, del páncreas, 291*f*, 347*f*
cístico
pars glabra, 291*f*
pars spiralis, 291*f*
coclear, 62
escala media, 66*f*, 68*f*
que contiene el órgano espiral (Corti), 65*f*
colectores, 216
anatomía de los, 205*t*
formación de ácidos titulables, 238-239
de Müller, 362

booksmedicos.org

de Wolff, 362
hepático
común, 291*f*
derecho, 291*f*
izquierdo, 291*f*
linfático derecho, 134*f*
pancreático, 291*f*
accesorio (de Santorini), del páncreas endocrino, 347*f*
principal (de Wirsung), del páncreas endocrino, 347*f*
parotídeo, 282*f*
semicirculares, 65*f*
sublingual mayor, 282*f*
submandibular, 282*f*
torácico, en el sistema linfático, 134*f*
venoso, 145
Cono
axónico, 27-29, 29*f*
medular, 54*f*
Constante
de espacio, 29-31
de tiempo, 29-31
Consumo, de oxígeno, 185-186
Contracción
isométrica, 41
isotópica, 41
isovolumétrica, 118

booksmedicos.org

músculo esquelético, 36, 37*f*, 40-41, 41*f*-42*f*
músculo liso, 44
uterina, 321
Contractilidad, 122
Control, respiratorio
adaptación a grandes alturas, 197, 197*f*
en el ejercicio, 194-197
en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 195*c*
Corazón
actividad eléctrica, 106*f*, 108*f*
cámaras, 101
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
ecocardiografía, 126*c*
estructura, 101, 103*f*
hormonas, 315*f*
potenciales de acción, 105-107
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
sistema de conducción, 101-102, 103*f*
y circulación, 101-102
Córnea, 63*f*
Coroides, 63*f*
Coronaria, circulación, 140-143, 142*f*
Corpúsculos
de Meissner, 57, 58*f*
de Paccini, 57, 58*f*-59*f*

booksmedicos.org

de Ruffini, 57
Corrientes, locales, 27-29
Corteza
calcarina, 49*f*
cerebelosa, 78-81
cerebral, 48-49, 51*f*-52*f*, 60*f*, 62*f*, 81*f*
del lóbulo temporal, área acústica, 67*f*
motora, primaria, 76
sensitiva, 71*f*
Corticoides, en el asma bronquial, 341*f*
Corticosterona, 336-337
Corticotrofinas, 322
Cortisol, 336-337
acciones, 336-340, 339*f*
secreción, 338
Cortocircuito, anatómico, 166-167
Costillas, 54*f*
Cotransportadores, Na^+-K^+-$2Cl^-$, 215-216, 224
Cotransporte, 14
CPT, *V.* Capacidad(es), pulmonar, total (CPT)
Cráneo, base, 54*f*
Creatinina, 202, 210-211
plasmática, 211
Cresta(s), 68*f*
ampular, 66-69
fibras desde las, 69*f*

booksmedicos.org

intraampulares, 68*f*
Cretinismo, 333*c*
CRF, *V.* Capacidad(es), residual funcional (CRF)
CRH, *V.* Hormona(s), liberadoras, de corticotropina (CRH)
Cripta, de Lieberkühn, 288-289, 288*f*, 301*f*
Crisis
addisoniana, 345
miasténica, 39
Cristalino, 63*f*
Cruz, del fórnix, 53*f*
Cuello, de la vesícula biliar, 291*f*
Cuerdas, tendinosas, 101
Cuerno
frontal (anterior), 50*f*, 55*f*
occipital (posterior), 50*f*, 55*f*
temporal (inferior), 50*f*
Cuerpo(s)
amigdaloides, 53*f*
basal, en las células pilosas, 68*f*
calloso, 49*f*, 51*f*
celular (soma)
de la motoneurona, del sistema nervioso periférico, 55*f*
en las neuronas, 29*f*
cetónicos, 351-352
ciliares, 63*f*
del fórnix, 53*f*

booksmedicos.org

del sistema límbico, 53*f*
geniculado medial, 65-66, 67*f*
lúteo, 365-367
mamilares, 49*f*, 317*f*
trapezoide, 67*f*
Cuña, 49*f*
Cúpula, 66-69
gelatinosa, 68*f*
Curare, 35, 85-88
Curva(s)
de disociación de la oxihemoglobina, 186-187, 187*f*
factores que modifican, 186-187
de flujo-volumen espiratoria, 177-178, 179*f*
máxima, 184*f*
de función cardíaca, 122, 124, 127
de función vascular, 127, 128*f*
de presión-volumen, 124, 125*f*
ventricular, 124, 125*f*
Curvatura, de la columna vertebral
cervical, 49*f*
lumbar, 49*f*
sacra, 49*f*
torácica, 49*f*
Cutícula, 58*f*
células pilosas, 68*f*
pilosa, 58*f*

booksmedicos.org

CV, *V.* Capacidad(es), vital (CV)
CVF, *V.* Capacidad(es), vital, forzada (CVF)

D

DDAVP, 236
Defecación, 270, 272*f*
Déficit, de yodo, 333*c*
Deglución, 262-263, 264*t*
Dehidroepiandrosterona, 335, 340, 363
Dendritas, 29*f*, 32*f*
  de los receptores olfatorios, 72*f*
Depresión, cardíaca, de los pulmones, 154*f*
Derivación(es)
  de extremidades, en electrocardiografía, 108*f*
  electrocardiográficas, 108*f*
  en Y de Roux, 266*f*
  fisiológica, 166-167
  gástrica, 266, 266*f*
  precordiales, en electrocardiografía, 108*f*
Dermatomas, 61*c*
  niveles de los principales, 61*f*
Desdoblamiento
  de ruidos cardíacos, 120
  fisiológico de los ruidos cardíacos, 120
Desequilibrio, ventilación-perfusión, 168
Desmosomas, 47*f*, 58*f*

booksmedicos.org

Desplazamiento, de cloro, 188-189
Despolarización, 105, 109*f*-111*f*
apical, 110*f*
auricular, 109*f*
cardíaca, y repolarización, 109*f*-111*f*
diastólica, 105
parcial, 34*f*
septal, 109*f*
ventricular, 110*f*
5′-Desyodinasa, 330
Dexametasona, prueba de supresión, 342
DHT, *V.* Dihidrotestosterona (DHT)
Diabetes
de inicio en el adulto, *V.* Diabetes, tipo 2 (DT2)
insípida, 236*c*, 236*f*
central, 236, 236*f*
nefrogénica, 236
juvenil, *V.* Diabetes, tipo 1 (DT1)
mellitus, 352*c*
complicaciones, 353*f*
insulinodependiente, *V.* Diabetes, tipo 1 (DT1)
no insulinodependiente, *V.* Diabetes, tipo 2 (DT2)
tipo 1 (DT1), 352
tipo 2 (DT2), 352
Diafragma, 169, 170*f*
de Wiggers, *V.* Ciclo, cardíaco

booksmedicos.org

Diarrea, 268, 273-277
osmótica, 277
secretora, 277
Diástasis, 120
Diencéfalo, 49
Dientes, 251*f*
Diferencia alvéolo-arterial de O_2, 184*f*
2,3-Difosfoglicerato, 186-187, 197
Difusión, 5
a través de una membrana semipermeable, 13*f*
de gases, 162-163
facilitada, 12-13
simple, 12, 130
Digestión, 252-254, 300-312
en el estómago, 284*f*
hidratos de carbono, 300-301, 302*f*
lípidos, 304-305, 305*f*
mecánica, 252-254
proteínas, 301-304, 303*f*
química, 252-254
Digoxina, 15
Dihidropiridinas, 45
receptores, 37
Dihidrotestosterona (DHT), 362
1,25-Dihidroxicolecalciferol, 355, 358
1,25-Dihidroxivitamina D, 202

booksmedicos.org

Dilución, de la orina, 227, 229*f*
Dióxido, de carbono
equilibrio acidobásico, 190-191
paso de la barrera hematoencefálica, 192-193
difusión, 165*f*
disuelto, 187
presión parcial, 163*f*, 184*f*, 189
transporte, 185-199, 189*f*
ion bicarbonato, 188-189
Dipalmitoil fosfatidilcolina, 174
Disacáridos, 300
Disco(s)
de Merkel, 57, 58*f*
intercalados, 45, 47*f*
Distensibilidad, 127
pulmonar, 170-174, 173*f*, 182*f*
venosa, 127
DIT, *V.* Diyodotirosina (DIT)
Diuréticos
de asa, 215-216
tiazídicos, 216
Diyodotirosina (DIT), 328
DLCO, *V.* Capacidad(es), de difusión pulmonar para CO (DLCO)
Dopamina, 32*t*, 324
Drenapocitosis, 189*c*, 189*f*
Dromotrópicos, efectos, 105

booksmedicos.org

Duodeno, 250
úlceras, 290*f*
Duramadre, 50*f*, 55*f*
espinal, 54*f*

E

Ecocardiografía, 126*c*, 126*f*
Doppler, 126
transesofágica, 126
transtorácica, 126
Ecuación
de Goldman-Hodgkin-Katz, 25-26
de Henderson-Hasselbalch, 190-191, 237-238
de Nernst, 24-25, 25*t*
de Starling, 8-10, 130
del gas alveolar, 162
Edema, 10, 130
Efecto(s)
cronotrópicos, 105
de «primer paso», 294-295
en escalera, 123
Haldane, 189-190
Eje, hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, 335-336
Ejercicio
control respiratorio en, 194-197, 196*f*
dinámico, 143

booksmedicos.org

flujo sanguíneo durante, 143-145
hiponatremia secundaria a, 223
respuesta integrada del, 194-197, 196*f*
Elastancia, 170
Electrocardiograma, 107, 109*f*-110*f*
Electrofísicos, principios, 26-27
Electrofisiología, cardíaca, 105-107
Electrólitos *V. también electrólitos concretos*
absorción, 305-306
regulación renal, 202
transporte, 306*f*
Elemento de respuesta de la hormona tiroidea (TH), 330
Elementos, elásticos en serie, 41
Eminencia, media, 317*f*
Encefalinas, 32*t*
Endocardio, 143
Endocitosis, 15, 15*f*
Endocrinología
principios generales, 314-327
reproductora masculina, 370-372
Endolinfa, 62
Endomisio, en el músculo esquelético, 37*f*
Endoprótesis, 145
β-Endorfinas, 32*t*, 335
Endotelina, 134
Endotelio, 134

booksmedicos.org

Enfermedad(es)
celíaca, 309*c*, 309*f*
de Addison, 345*c*, 345*f*
de Crohn, 274
de Graves, 334*c*
de Hirschsprung, 279*c*, 279*f*
de la membrana hialina, 180
de las vías respiratorias de pequeño calibre, 184*f*
de Parkinson, 83*c*
manifestaciones iniciales, 83*f*
intestinal inflamatoria, 274*c*, 274*f*-276*f*
por reflujo gastroesofágico, 279
pulmonares obstructivas
crónicas, 176, 195, 195*f*
descripción, 176
función pulmonar, 181*f*
pulmonares restrictivas
descripción, 181-183
pruebas funcionales respiratorias, 181-183, 182*f*
Enfisema, 176, 181*f*, 195*f*
Enlaces, cruzados, 37*f*, 38-40
Enterocinasa, 288-289, 302-303
Enterocitos, 250, 303
Enteropatía, por gluten, 309*c*, 309*f*
Enzima(s), 288-289
convertidora de la angiotensina, 134, 202

booksmedicos.org

Eosinófilos, 96*f*-97*f*
Epicardio, 143
Epiglotis, 71*f*, 329*f*
Epimisio, en el músculo esquelético, 37*f*
Epiplón, menor (borde libre), del páncreas endocrino, 347*f*
Epitelio, 288*f*
  bronquial, 157*f*
  bronquiolar, 157*f*
  cuboideo, 154
  de la tráquea y los bronquios principales, 155*f*
  del intestino delgado, 301*f*
  olfatorio, 71, 73*f*
    distribución, 72*f*
Equilibrio
  electroquímico, 3
  hídrico neto, 11*f*
  osmolar, 5
Eritrocito, 94, 97*f*
  en sangre, 96*f*
Eritropoyesis, 188
Eritropoyetina, 188, 202
Escala, 123
Escaleno, 170*f*
Escalera
  timpánica, 65*f*-66*f*
  vestibular, 65*f*-66*f*

booksmedicos.org

Esclerosis, múltiple, 31*c*
pruebas diagnósticas, 31*f*
Escleroterapia, 299
Esclerótica, 63*f*
Escroto, 364*f*
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
Esfigmomanometría, 115
Esfínter(es)
anal
externo, 250
interno, 250
de Oddi, 269, 289
esofágico inferior, 250, 263, 265*f*, 279
ileocecal, 250, 269-270
pilórico, 250
precapilares, en la microcirculación, 131*f*
Esfuerzo, con independencia del, 178
Esófago, 281*f*, 283, 329*f*, 336*f*
anatomía, 250, 251*f*
secreción, 281*f*
Esofagomiotomía, 279
Espacio(s)
de Disse, 294
intercelular, en el músculo cardíaco, 47*f*
muerto

booksmedicos.org

anatómico, 152
descripción, 166-167
fisiológico, 166-167
volumen corriente y, cociente entre, 184*f*
perisinusoidales (de Disse), 295*f*
subaracnoideo, 50*f*, 55*f*
Espermatogénesis, 370*f*, 371
Espermatozoides, 371, 371*f*
cuello, 371*f*
Espinas, dendríticas (gémulas), 29*f*
Espinocerebelo, 78
Espiración
compresión dinámica de las vías respiratorias durante la, 177-179
fuerzas durante la, 170, 171*f*
retorno venoso durante la, 127
Espirometría, 159-161, 160*f*
Esprúe, 309
«Estado de bloqueo», 44, 45*f*
Estenosis, aórtica, 104
Estereocilios, 62-65, 66*f*, 68*f*
Estómago, 263-268, 281*f*
anatomía, 250, 251*f*-252*f*
digestión de proteínas en, 301-304
digestión en el, 284*f*
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*

booksmedicos.org

secreciones, 281*f*
úlceras, 290*f*
Estradiol, 320, 338*f*, 363-365
Estrato
basal, 58*f*
córneo, 58*f*
espinoso, 58*f*
granuloso, 58*f*
lúcido, 58*f*
Estrés
de cizallamiento, 134
secreción de ácido, 287
Estría
acústica
dorsal, 67*f*
intermedia, 67*f*
olfatoria
lateral, 73*f*
medial, 73*f*
Estriado, 82
Estribo, 61-62
extremos del, 65*f*
Estrógenos, 362
Estroma, 329*f*
Excreción
fraccionada, de sodio, 212-213

booksmedicos.org

neta de ácido, 238-240
urinaria, de sodio, 210, 213
Exocitosis, 15, 15*f*
Exoftalmos, 334*c*
Eyección, fracción, 124

F

Factor(es)
activador de plaquetas, 340
de crecimiento
seudoinsulínicos (IGF), 317
tipo 1 (IGF-1), 298, 323
de relajación dependiente del endotelio, 134
inhibidor de la prolactina, 326*f*
inhibidor mülleriano, 362
intrínseco (FI), 281, 285, 307
Faringe, 251*f*
Fármaco(s), adrenérgicos, 178*c*
Fascículo(s)
cuneiforme, 60*f*
dorsolateral (de Lissauer), 62*f*
gracilis, 60*f*
longitudinales mediales, fibras ascendentes, 69*f*
musculares, 36
en el músculo esquelético, 37*f*
Fase(s)

booksmedicos.org

folicular, 365, 367*f*
luteínica, 365-367, 368*f*
ovulatoria, 365, 366*f*, 368*f*
Fentolamina, 88
Feocromocitoma, 89, 89*c*, 89*f*
Feromonas, 72
Ferritina, 293
Feto
aporte de oxígeno al, 187
circulación en el, 145
FEV_1, 182*f*
FG, *V.* Filtración, glomerular (FG)
FI, *V.* Factor(es), intrínseco (FI)
Fibra(s)
de bolsa nuclear, 74
de cadena nuclear, 74
de contracción, 39
de Purkinje, 103*f*
en la despolarización y la repolarización cardíacas, 110*f*
densa externa, de los espermatozoides, 371*f*
elásticas, 58*f*
de la tráquea y los bronquios principales, 155*f*
en el músculo cardíaco, 47*f*
extrafusales, 74, 77*f*
intrafusales, 74
muscular, en el músculo esquelético, 37*f*

booksmedicos.org

musgosas, 79-80
excitatorias, 82*f*
nerviosas
aferentes, 66*f*
eferentes, 66*f*
en cresta, 68*f*
paralelas (axones de las células granulares), 82*f*
posganglionares, del SNPS, 87*f*
preganglionares, del SNPS, 87*f*
trepadora (excitadora), 82*f*
vestibuloespinales mediales, 69*f*
Fibrinógeno, en la hemostasia, 98*f*
Fibrinólisis, 99
Fibroblastos, en el músculo cardíaco, 47*f*
Fibrosis
pulmonar intersticial, 165*c*
quística, 19*c*
congénita, 20*f*
Filamento(s)
de las raíces
dorsal y ventral, 55*f*
nerviosas espinales (T7 y T8), 54*f*
fino
en el músculo cardíaco, 47*f*
en el músculo esquelético, 37*f*
grueso

booksmedicos.org

en el músculo cardíaco, 47*f*
en el músculo esquelético, 37*f*
Filtración
fracción, 213
glomerular (FG), 205-206, 209-210, 212-213, 227, 231
neta, 7-10
Fimbrias, del hipocampo, 53*f*
Finalización, del saco dural, 54*f*
Fisiología, sensitiva, 57-73
Fisura
horizontal, de los pulmones, 154*f*
oblicua, 154*f*
Flujo
de líquido tubular, 219, 231
de transición, 178*f*
del cortocircuito, 166-168
espiratorio máximo, 178, 179*f*
forzado a mitad de la espiración, 183*f*
laminar, 116*f*, 177, 178*f*
plasmático renal, 206, 210
eficaz, 206, 213
sanguíneo
autorregulación, 135
cambios asociados al ejercicio, 143
cerebral, 140
de los riñones, 203-204

booksmedicos.org

en los pulmones, 152, 153*f*, 166*f*
medular, 231
pulmonar, 166*f*
regulación, 134-135
extrínseca, 135-137
local, 134-135, 136*f*
renal eficaz, 213
tasa, 112
vasos, 114
velocidad, 116*f*
turbulento, 116, 116*f*, 177, 178*f*
urinario, 213
Folículos, 328, 367*f*
pilosos, sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
Fondo, de la vesícula biliar, 291*f*
Fonocardiograma, 120
Formación, reticular, 60*f*, 67*f*
medular, 62*f*
pontina, 62*f*
Fórnix
columnas, 53*f*
comisura, 53*f*
Fosa, oval, en la circulación neonatal, 147*f*
Fosfato, 214, 221*f*
neutralización, 239
regulación renal, 239

booksmedicos.org

transporte renal, 220
Fosfolipasa A_2, 304
Fosfolipasa C, 17*t*
Fosfolípidos, 2
síntesis, 297
Fóvea, 59-60, 63*f*
Fracción, del cortocircuito, 184*f*
Fragmento, terminal, del espermatozoide, 371*f*
Frecuencia
cardíaca, 120, 123*f*
respiratoria, 161
Fructosa, 295, 300
FSH, *V.* Hormona(s), foliculoestimulante (FSH)
Fuerzas, de Starling, 7-10, 10*f*
Función
cardíaca, valoración, 124, 128*f*
hepatobiliar, 293-298
pulmonar, en la enfermedad pulmonar
obstructiva, 181*f*
restrictiva, 182*f*
renal, análisis, 213*c*
Furosemida, 215-216
Fusión, de pliegues uretrales, 364*f*

G

GABA, *V.* Ácido(s), γ-aminobutírico (GABA)

booksmedicos.org

Galactosa, 295
Gancho, 53*f*, 73*f*
Ganglio(s)
basales, 48-49, 82
papel en el sistema motor, 82
celíaco, 86*f*
en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
ciliar, en la división parasimpática, 87*f*
espiral, 66*f*-67*f*
geniculado, 71*f*
inferior del nervio vago, 71*f*
linfáticos
agregados, 301*f*
axilares, 134*f*
cervicales, en el sistema linfático, 134*f*
ilíacos, 134*f*
inguinales, 134*f*
lumbares, en el sistema linfático, 134*f*
mediastínicos, 134*f*
pulmonares, 154*f*
mesentérico
inferior
en la división simpática, 86*f*
en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
superior, 86*f*
en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*

booksmedicos.org

ótico, 71*f*, 87*f*
petroso (inferior), del nervio glosofaríngeo, 71*f*
pterigopalatino, 71*f*, 87*f*
raíz dorsal, 55*f*
raíz raquídea dorsal (posterior), 60*f*
sensitivo raquídeo (raíz dorsal), 55*f*
simpáticos cervicales, en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
submandibular, 87*f*, 282*f*
trigeminal (semilunar), 62*f*
vestibular, 68*f*-69*f*
Gases, alveolares, 161-162
Gasto, cardíaco
fórmula para el, 120
función vascular, 124-129
regulación, 120-123
del sistema nervioso autónomo, 120-123
retorno venoso, 124
Gastrina, 285, 287, 287*f*, 289*t*
Gastrinomas, 292*c*
Gastroplastia, con bandas verticales, 266, 266*f*
Gen, regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 19, 278
Gen *SRY*, 362
Genitales
externos, diferenciación, 364*f*
femeninos, 364*f*

booksmedicos.org

masculinos, 364*f*
GH, *V.* Hormona(s), del crecimiento (GH)
GHRH, *V.* Hormona(s), liberadoras, de la hormona de crecimiento (GHRH)
GI, aparato, *V.* Aparato(s), gastrointestinal (GI)
Glande, del pene, 364*f*
Glándula(s)
de Brunner, 288-289
de la tráquea y los bronquios principales, 155*f*
de Von Ebner, 280, 304
exocrinas, 281*f*
gástricas, secreciones, 283-288, 284*f*
desde células, 284-285
hipofisaria anterior, 49*f*
anatomía, 315-317, 317*f*
función, 318*f*
hormonas, 315-317, 321-323
lagrimal, división parasimpática, 87*f*
olfatoria, 72*f*
paratiroides, 315*f*
hormonas producidas por, 315*f*
parótida, 282*f*, 282*t*
accesoria, 282*f*
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
pineal, 49*f*
hormonas de, 315*f*

booksmedicos.org

salivar
anatomía, 251*f*
células acinares, 283*f*
división parasimpática, 87*f*
estructura, 282*f*
flujo, regulación, 283*t*
secreciones, 280, 281*f*-282*f*, 282*t*
sebácea, 58*f*
sublingual, 282*f*, 282*t*
submandibular, 282*f*, 282*t*
sudoríparas, 58*f*, 84-85
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
suprarrenal, 335
características histológicas, 337*f*
estructura, 335, 336*f*
hormonas, 315*f*, 335-341
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
tiroides
características histológicas, 329*f*
estructura, 328, 329*f*
hormonas, 315*f*
lóbulos, 329*f*
Globulina, de unión
a hormonas sexuales, 372
a tiroxina, 328-330
Glomérulo(s), 82*f*, 204-205, 205*t*, 206*f*

booksmedicos.org

cortical, 204*f*
en la vía olfatoria, 73*f*
yuxtamedular, 204*f*
Glomerulonefritis, 207*c*, 207*f*
aguda, 207
crónica, 207, 207*f*
Glucagón, 346
aminoácidos, 352
efecto hiperglucémico, 351
síntesis, secreción y acciones, 350-352, 351*f*
Glucocorticoides, 336-337
como antiinflamatorios, 341*c*
como inmunosupresor, 341*c*
cortisol, 338*f*
efectos metabólicos, 339-340
Glucógeno
en el músculo cardíaco, 47*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
Glucogenólisis, 351
Gluconeogénesis, 202, 297, 339, 349
Glucosa, 214
captación estimulada por la insulina, 339
efecto del glucagón sobre la, 351-352
plasmática en ayunas, 216
regulación renal, 217*f*
transporte, 216

booksmedicos.org

Glucosuria, 216, 244
GLUT, *V.* Transportadores, de glucosa (GLUT)
GLUT1, 346
GLUT2, 300-301, 346
GLUT3, 346
GLUT4, 347
GLUT5, 300-301, 347
Glutamato, 32*t*
GMPc, *V.* Monofosfato, de guanosina cíclico (GMPc)
Gonadotrofinas, 322
Gonadotropina, 317
  coriónica, 362
    humana (HCG), 369-370, 371*c*
  hormona liberadora de (GnRH), 319-320, 327, 363-365, 371
Gradiente
  de concentración
    intersticial medular, 225*f*
    tubular medular, 225*f*
  de oxígeno arteriovenoso, 185-186
  de perfusión, 164-167
  de Po_2 arterial alveolar-sistémica, 166-167
Granulaciones, aracnoideas, 50*f*
Granulocitos, 94, 97*f*
Grapado, gástrico, 266*f*
Gravedad, 127
Grelina, 323

booksmedicos.org

Grupo respiratorio
dorsal, 192
ventral, 192
Guanilil ciclasa, 133-134
Gusto, 69-70

booksmedicos.org

H

H^+/K^+ ATPasa, 286, 286*f*
Haces, musculares, 74, 75*f*
Hambre, 255-257, 256*f*
Haustra, 269-270
Haz
  común de His, 103*f*
    en la despolarización y la repolarización cardíaca, 109*f*, 111*f*
  unciforme de Russell, 81*f*
HCG, *V.* Gonadotropina, coriónica, humana (HCG)
HCl, *V.* Ácido(s), clorhídrico (HCl)
Helicobacter pylori, 290
Helicotrema, 65*f*
Helio, técnica de dilución, 161
Hematocrito, 94
Hemicanales, 15
Hemisferios, cerebrales, 48, 51*f*
Hemodinámica, 112, 212
Hemofilia A, 100*c*
  fisiopatología, 100*f*
Hemofilia B, 100*c*
  fisiopatología, 100*f*
Hemoglobina
  F, 187
  fetal, 187

booksmedicos.org

oxígeno unido a la, 185
S, 189
Hemorragia, uterina, anómala, 369*c*, 369*f*
Hemostasia, 94, 98*f*, 99
Hendidura, sináptica, 32*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
Heparina, en la cascada de la coagulación, 99*f*
Hepatocitos, 293
factor de crecimiento, 298
Hepatomegalia, 294
Hidratos, de carbono
digestión y absorción, 300-301
metabolismo, 164, 295-297
Hidrógeno, 238
Hidroxibutirato, cuerpos cetónicos, 351-352
25-Hidroxicolecalciferol, 358
Hierro
absorción, 307, 307*f*
almacenamiento, 293
unido a transferrina, 307
Hígado, 251*f*, 281*f*
almacenamiento
de vitaminas, 293
del hierro, 293
circulación neonatal, 147*f*
detoxificación, 293

booksmedicos.org

división
parasimpática, 87*f*
simpática, 86*f*
estructura, 295*f*
funciones, 293-294, 294*f*
endocrinas, 298
glucagón, 350-351
metabolismo
de hidratos de carbono, 295-297
de los lípidos, 297
de proteínas, 297
secreción, 281*f*
vascularización, 294-295
Hilio, de los pulmones, 154*f*
Hipercalcemia, 356*c*
Hipercapnia, 168
Hipercortisolismo, 342
Hiperemia
activa, 134-135, 136*f*
reactiva, 134-135, 136*f*
Hiperosmolaridad, 320
del plasma, 320
Hiperparatiroidismo, 359*c*
fisiopatología, 359*f*
primario, 359*c*, 359*f*
secundario, 359, 359*f*

booksmedicos.org

Hiperplasia, 41
Hiperpotasemia, 340
Hipertensión
  portal, en la hepatopatía obstructiva, 299*c*
  pulmonar, 104
Hipertiroidismo, 330, 334*c*
  síntomas clínicos, 334*f*
Hipertrofia, del músculo, 41
Hipocalcemia, 356, 356*f*
Hipocampo, 48-49, 53*f*
Hipófisis (glándula pituitaria)
  anterior, *V.* Adenohipófisis
  estructura, 317*f*
  funciones endocrinas, 315-317
  hormonas producidas, 315*f*
  lóbulos, 315
  posterior, *V.* Neurohipófisis
Hiponatremia, 223*c*
  aguda posquirúrgica, 223
Hipoparatiroidismo, 360*c*
  fisiopatología, 360*f*
Hipopotasemia, 277
Hipotálamo
  anatomía, 49
  estructura, 317*f*
  funciones, 53*t*, 84

booksmedicos.org

hormonas, 315*f*
papeles endocrinos, 315-317
Hipotensión, 320
ortostática, 127
Hipótesis, miogénica, 135, 136*f*
Hipotiroidismo, 333*c*
Hipoventilación, 168, 237
Hipovolemia, 127, 320
Hipoxemia, 168
Histamina, 287
Histéresis, 174
Homeostasis, 4*f*, 10, 235
de los líquidos, 2-10
Homúnculo, motor, 76
Hormona(s), 288-289
adenohipófisis, 315-317
adrenocorticotropa (ACTH), 316, 335-336
antidiurética (ADH), 32*t*, 134, 224, 235, 280-281
canales de agua afectados por, 224
descripción, 139-140
en la respuesta a la sed, 255
función, 321*f*
liberación, 227
plasma, 227
respuesta renal a la secreción, 228*f*
secreción, 320

booksmedicos.org

definición, 314-315
del crecimiento (GH), 317, 323, 324*f*
efectos, 323
exceso y déficit, 325*c*, 325*f*
del sistema reproductor, 362-376
diabetogénica, 323
en el aparato gastrointestinal, 259-260
esteroideas, 314, 335-336
corticosuprarrenales, 335-336, 338*f*
estimulante del tiroides (TSH), 316, 328, 331*f*
foliculoestimulante (FSH), 317, 363-365
hipofisarias, principios generales, 314-327
hipotalámicas, principios generales, 314-327
liberadoras
de corticotropina (CRH), 335-336
de la hormona de crecimiento (GHRH), 324*f*
de tirotropina (TRH), 324, 331*f*
hipotalámicas, 32*t*
localizaciones de la producción, 315*f*
luteinizante (LH), 317, 362-365
mecanismo de acción, 314-315, 316*f*
neurohipófisis, 320-321
pancreáticas, 346
paratiroidea (PTH), 220, 355-358
concentraciones plasmáticas de calcio, 357*f*
hueso y, 354

booksmedicos.org

síntesis, 355, 355*f*
peptídicas, 314
regulación de la pubertad, 363-365
reguladoras del calcio, 354-358
calcitonina, 358
hormona paratiroidea (PTH), 355-358
síntesis y acciones, 355-358
vitamina D, 358
renales, 202
sexuales, 362
síntesis, 314
tiroideas (TH)
acciones, 330-332, 332*f*
captación en los órganos diana, 315-317
funciones, 330
liberación, 314
regulación, 331*f*
síntesis, 314, 318*f*
Huesecillos, 61-62
Hueso(s)
del oído, 66*f*
etmoides, placa cribiforme, 72*f*-73*f*
hioides, 282*f*, 329*f*
hormona paratiroidea, 355
regulación del calcio, 354
vitamina D, 358

booksmedicos.org

I

IBP, *V.* Inhibidor(es), de la bomba de protones (IBP)

Ictericia, 296*c*

primaria, 296

secundaria, 296

IGF, *V.* Factor(es), de crecimiento, seudoinsulínicos (IGF)

Íleon, 250, 301*f*, 306

terminal, 250, 308

Incompetencia, mitral, 104

Incretinas, 347-348

Índice, glucémico, 297

Infarto, de miocardio, 145

Infecciones, del tracto urinario, 230

Ingesta, de líquidos, 10

Inhibición

postsináptica, 31-34

presináptica, 31-34

Inhibidor(es)

de la bomba de protones (IBP), 286

de la enzima convertidora de la angiotensina, 235

de la tripsina secretora pancreática, 304

de tripsina, 304

Inhibina, 365, 367, 368*f*, 370-371

Inmunoglobulinas, estimulantes del tiroides, 334*c*

Inotrópicos, efectos, 105

Inotropismo, 122

booksmedicos.org

Inspiración
fuerzas durante, 169-170, 171*f*
retorno venoso durante, 127
Insuficiencia
cardíaca, presión venosa, 129*c*
mitral, cambios estructurales cardíacos, 104*f*
Ínsula (ínsula de Reil), 52*f*
Insulina, 287, 350
acciones, 347-350, 350*f*
aminoácidos, 352
efecto hipoglucémico, 348-350
estructura, 348*f*
liberación, 349*f*
receptor, 348-350
secreción, 347-350
síntesis, 347-350, 349*f*
sobre el metabolismo de los lípidos, 348-350
Intercambiadores, de HCO_3^-/Cl^-, 243
Intercostales
externos, 170*f*
internos, 170*f*
Intersticio
de los alvéolos y los capilares pulmonares, 159*f*
medular, 224
Intestino
delgado, 281*f*

booksmedicos.org

absorción de calcio, 307, 307*f*
absorción de nutrientes, 300
anatomía, 250, 251*f*
área de superficie, 301*f*
borde en cepillo, 300
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
efectos de la vitamina D sobre, 358
luz, 300
motilidad a través del, 268-269
proteasas pancreáticas, 302-303
revestimiento del borde en cepillo, 288*f*
secreciones, 281*f*, 288-289
grueso
anatomía, 250, 251*f*
motilidad, 269-270
primitivo, y circulación neonatal, 147*f*
Inulina, 210
Iris, 63*f*
Islotes
de Langerhans, 346-347
pancreáticos, hormonas, 315*f*
Isquemia, miocárdica, 145*c*
Istmo, 329*f*

L

booksmedicos.org

Laberinto
membranoso, 62, 66*f*, 68*f*
óseo, 62
Labio, menor, 364*f*
Lactancia, materna, 327
Lactosa, 300
Lactotropas, 322
Lámina
basal
de las células principales, de la paratiroides, 355*f*
de los capilares, de las paratiroides, 355*f*
espiral, 66*f*
propia, 288*f*, 301*f*
terminal, 49*f*
Laringe, 71*f*
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
LCR, *V.* Líquido(s), cefalorraquídeo (LCR)
Lemnisco
lateral, 67*f*
medial, 60*f*
trigeminal
dorsal, 62*f*
ventral, 62*f*
Lengua, 251*f*, 282*f*
Lesión, medular, 56*c*
deterioro motor, 56*f*

booksmedicos.org

Leucocitos, 94, 96*f*
Ley
de Boyle, 161
de Dalton, 162
de Fick, 12, 164
de Henry, 189
de Laplace, 117, 177
de Ohm, 26-27, 112
de Poiseuille, 114, 114*f*, 177, 178*f*
LH, *V.* Hormona(s), luteinizante (LH)
LIC, *V.* Líquido(s), intracelular (LIC)
Lidocaína, 36
Ligamento(s)
arterioso, circulación neonatal, 147*f*
cricotiroideo, 155*f*
cutáneos (retinacula cutis), 58*f*
espiral, 66*f*
intercartilaginosos, de la tráquea y los bronquios principales, 155*f*
pulmonar, de los pulmones, 154*f*
redondo, circulación neonatal, 147*f*
suspensorio, 63*f*
umbilicales mediales, circulación neonatal, 147*f*
Línea, M, 38
Línea, Z, 38, 41*f*
Linfa, 132
Linfáticos

booksmedicos.org

aparato gastrointestinal, 252
descripción, 130, 132
y órganos asociados, 134*f*
Linfocitos, en sangre, 96*f*-97*f*
Lipasa, 304
gástrica, 285, 304
lingual, 280, 304
pancreática, 290, 304
Lípidos
digestión y absorción, 304-305, 305*f*
en el músculo cardíaco, 47*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
metabolismo, 164, 297
efecto de la insulina, 348-350
efecto del glucagón, 351
micelas, 297
procesamiento intracelular, 304-305
Lipoproteínas, formación, 297
Lipotropina β, 335
Líquido(s)
cefalorraquídeo (LCR)
circulación, 50*f*
composición, 48, 49*t*, 50*f*
secreción, 48
compartimentos y tamaño, 2-3
medición, 9*c*, 11*c*

booksmedicos.org

normales, 9*f*
sustancias usadas para determinar, 11*f*
corporales, compartimentos, 6*f*
extracelular, 3-4, 6*f*-7*f*
control del pH, 237
neutralización, 237-238
regulación, 231-235
intersticial (LIS), 2-3, 133*f*
intracelular (LIC), 2-3, 6*f*-7*f*
regulación renal, 202
transporte, 306*f*
LIS, *V.* Factor(es), intrínseco (FI), *V.* Líquido(s), intersticial (LIS)
Lisozima, 288-289
en las neuronas, 29*f*
Llenado
pasivo
lento, 120
rápido, 120
ventricular activo, 120
Lóbulo(s)
de los pulmones
inferior, 154*f*
medio, 154*f*
superior, 154*f*
del cerebro
frontal, 52*f*

booksmedicos.org

occipital, 52*f*
parietal, 52*f*
temporal, 52*f*
piriforme, 73*f*
Luz, de los capilares, de la glándula paratiroides, 355*f*

M

Macrófagos, 95
alveolares, 159*f*
Mácula, 66-69, 68*f*
fibras precedentes de la, 69*f*
Maniobra
de capacidad vital forzada, 177-178
de Valsalva, 270
Marea, alcalina, 286
Martillo (cabeza), 65*f*
Masticación, 250
Matriz, del pelo, 58*f*
Mecanismos, efectores, espinales, 76*f*
Mecanorreceptores, 57, 259, 259*f*
articulares, 194
musculares, 194
pulmonares, 194
Mechón de pelo, 68*f*
Medio, interno, 10
Médula, 79*f*

booksmedicos.org

espinal, 51, 54*f*, 79*f*
canal central, 50*f*
división parasimpática, 87*f*
porción cervical, 60*f*, 62*f*
porción lumbar, 60*f*
ósea, y sistema linfático, 134*f*
Megacolon, *V.* Enfermedad(es), de Hirschsprung
Melanocito, 58*f*
Melanocito α, hormona estimulante (α-MSH), 335
Membrana(s)
alvéolo-capilar, 154-157
basal, 58*f*
colágena, en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
de la mácula, 68*f*
de la mucosa olfatoria, 72*f*
de la pared vascular, 131*f*
de las células pilosas, 68*f*
del músculo cardíaco, 47*f*
del músculo esquelético, 37*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
basilar, 66*f*
celular, 2
de la glándula paratiroides, 355*f*
«fugas», 26-27
cristalina, 58*f*
de Reissner, *V.* Membrana(s), vestibular (de Reissner)

booksmedicos.org

elástica, de la pared vascular
externa, 131*f*
interna, 131*f*
espinales (raquídeas), 55*f*
otolítica, 66-69
gelatinosa, 68*f*
plasmática, 2, 5*f*
en el músculo cardíaco, 47*f*
eucariota, 5*f*
del espermatozoide, 371*f*
postsináptica, 32*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
presináptica, 32*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
semipermeable, 2, 4-7, 8*f*
difusión a través, 13*f*
ideal, 7
tentorial, 62-65, 66*f*
timpánica, 65*f*
transporte, 12-22
vestibular (de Reissner), 66*f*
Meninges, 51
Mesencéfalo, 49*f*, 51, 60*f*, 67*f*, 79*f*
pedúnculos cerebrales, 62*f*
Metaarteriolas, en la microcirculación, 131*f*
Metabolitos, locales, 134-135

booksmedicos.org

Metimazol, en la síntesis de TH, 334
Método(s)
de dilución con indicador, 11
del ritmo, 368*c*
Miastenia, grave, 39*c*
manifestaciones clínicas, 39*f*
Micción, 227
Micelas, 297
formación, 304, 305*f*
Microbiota, fecal, trasplante, 258*c*
Microcirculación, 130, 131*f*
Miocardio, 143
Miocitos, ventricular, potencial de acción, 106*f*
Miofibrillas, 36
en el músculo cardíaco, 47*f*
en el músculo esquelético, 37*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
Miofilamentos, 37*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
Mioglobina, 39, 208
Miosina, 38
MIT, *V.* Monoyodotirosina (MIT)
Mitocondria, 32*f*, 58*f*
de la glándula paratiroides, 355*f*
en el músculo cardíaco, 47*f*

booksmedicos.org

en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
en las neuronas, 29*f*
Mixedema, 333*c*
Moco, 72*f*, 154, 285
Monocitos, 96*f*-97*f*
Monofosfato
de adenosina cíclico (AMPc), 88
glucagón, 351
de guanosina cíclico (GMPc), 133-134
Monóxido, de carbono
capacidad de difusión del pulmón, 164
descripción, 164
efectos sobre el contenido de oxígeno en sangre, 191*f*
intoxicación, 191*c*
Monoyodotirosina (MIT), 328
Motilidad, del aparato gastrointestinal, 253, 260-277, 267*f*
complejo mioeléctrico migratorio, 261-262
control local, 262*f*
en el esófago, 262-263
en la boca, 262-263
hormonas que influyen sobre la, 273*f*
potenciales eléctricos, 260
regulación, 271
segmentación, 268-269, 268*f*
Motilina, 261-262, 289*t*

booksmedicos.org

Motoneuronas, 34, 52, 55*f*, 69*f*
Motor (nervio autónomo), 58*f*
Movimiento, paracelular, 217
Mucosa
  gástrica, protección, 285*f*
  muscular, 288*f*, 301*f*
  nasal, división parasimpática, 87*f*
Multiplicador, contracorriente medular, 224-227, 226*f*
Muscarina, 85-88
Músculo(s), 37*f*
  abdominal transverso, 170*f*
  buccinador, 282*f*
  cardíaco, 45, 47*f*, 124, 124*f*
    anatomía, 47*f*
    estructura y función, 46*t*
    relación entre fuerza y velocidad, 124, 124*f*
  circular, 288*f*, 301*f*
  erector del pelo, 58*f*
  esquelético
    atrofia, 41
    contracción, 36, 40-41, 41*f*-42*f*
    estructura y función muscular, 46*t*
    fibras, 39, 74
    generación de fuerza, 40
    hipertrofia, 41
    organización, 36, 37*f*

booksmedicos.org

relación entre longitud y tensión, 40-41, 43*f*
tensión, 43*f*
teoría del deslizamiento de filamentos, 38-40, 41*f*
esternocleidomastoideo, 170*f*, 282*f*
estriado, sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
fisiología, nervio y, 24-45
intercostal, 169
liso, 42-44
acoplamiento excitación-contracción, 45*f*
contracción, 44
estructura, 44*f*
estructura y función muscular, 46*t*
fásico, 44
múltiples unidades, 42
relajación, 44
tipos, 42
tónico, 44
unitario, 42
longitudinal, 288*f*, 301*f*
masetero, 282*f*
milohioideo, 282*f*
oblicuos, 170*f*
papilares, 101, 103*f*
anterior, 103*f*
posterior, 103*f*
recto abdominal, 170*f*

booksmedicos.org

respiratorios, 170*f*

N

Na^+/K^+ ATPasa, 232-233

Nasofaringe, 65*f*

Nefrolitiasis, 222

Nefrona(s)

anatomía, 202-203, 204*f*, 205*t*

corticales, 202-203

reabsorción de sodio, 215*f*

regulación del potasio, 217-220

secreción de hidrogeniones, 239*t*

yuxtamedulares, 202-203

Neocerebelo, 78

Neocórtex, 48

Nervio(s)

auditivo, 65-66

carotídeo interno, en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*

ciático, de la médula, 54*f*

coccígeo, de la médula espinal, 54*f*

coclear, 65*f*-66*f*

cutáneo, 58*f*

de la tráquea y los bronquios principales, 155*f*

de vaina fibrosa, del espermatozoide, 371*f*

entéricos, 269-270

esplácnicos

booksmedicos.org

lumbares, 86*f*
pélvicos, 87*f*
en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
torácicos, 86*f*
facial (VII), 62*f*, 65*f*
intermedio, 71*f*
ramas, 282*f*
glosofaríngeo (IX), 71*f*
en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
intercostales, 54*f*
intermedio, 71*f*
laríngeo
recurrente, 329*f*
superior, 71*f*
lingual, 71*f*, 282*f*
mandibular, 71*f*
maxilar, 71*f*
oftálmico, 62*f*
olfatorios, 73*f*
ópticos, 60, 63*f*
periférico, 55*f*
petroso mayor, 71*f*
raquídeo
C1, 54*f*
C8, 54*f*
L1, de la médula, 54*f*

booksmedicos.org

raíz dorsal, 55*f*
raíz ventral, 55*f*
ramo dorsal, 55*f*
ramo ventral, 55*f*
S1, 54*f*
T1, 54*f*
T12, 54*f*
sensitivos, 58*f*
aferentes, tipos, 74
simpáticos
activación, 177
renales, 212
reabsorción de sodio, 231
trigémino, 57-59, 71*f*
vago, 71*f*, 329*f*
en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
vestibular, 65*f*
vestibulococlear (VIII), 65*f*, 68*f*
división coclear, 67*f*
y fisiología muscular, 24-45
Neumopatías, 176, 176*c*
Neumotórax, 175*c*
a tensión, 175
abierto, 175*f*
Neurilema, en la unión neuromuscular, 36*f*
Neurofisinas, 320

booksmedicos.org

Neurohipófisis, 49*f*, 317*f*
descripción, 315
función, 321*f*
hormonas, 320-321
Neurona
anatomía, 29*f*
posganglionares, 84-85
preganglionares, 84-85
propagación del potencial de acción, 27-29
sensitivas, 52, 55*f*, 57
Neuropéptido Y, 32*t*, 84-85, 341
Neurotransmisores
en la sinapsis química, 31-34
liberación inducida por despolarización, 66-69
resumen, 32*t*
Neurotúbulos, en las neuronas, 29*f*
Neutrófilos, 96*f*-97*f*
Nociceptores, 57
Nódulo(s), 32*f*
auriculoventricular (AV), 103*f*
en la despolarización y la repolarización cardíacas, 109*f*, 111*f*
de Ranvier, 29-31
linfático, 288*f*
intestino delgado, 301*f*
sinoauricular (SA), 103*f*, 105, 120
células, potencial de acción, 106*f*

booksmedicos.org

en la despolarización y la repolarización cardíacas, 109*f*, 111*f*
Noradrenalina, 32*t*, 84-85, 341, 344*f*
Núcleo(s), 37*f*
caudado, cabeza, 53*f*
cervical lateral, 60*f*
coclear
dorsal, 67*f*
ventral, 67*f*
cuneiforme, 60*f*
de la célula muscular, 36*f*
de la glándula paratiroides, 355*f*
de la mucosa olfatoria, 72*f*
de las neuronas, 29*f*
del espermatozoide, 371*f*
del lemnisco lateral, 67*f*
del músculo cardíaco, 47*f*
del retículo sarcoplásmico, 38*f*
dentado, 81*f*
globosos, 81*f*
grácil, 60*f*
lobulado, 58*f*
mesencefálico, 71*f*
trigeminal, 62*f*
motor
trigeminal, 62*f*
del nervio trigémino, 71*f*

booksmedicos.org

reticulares
medulares, 77
pontinos, 77
rojo, 78
supraóptico, 317*f*
trigeminal
espinal, 62*f*
sensitivo principal, 62*f*
ventral, del tálamo
posterolateral (VPL), 60*f*
posteromedial (VPM), 62*f*, 71*f*
vestibular, 69*f*, 77
lateral, patrón somatotópico, 69*f*
vestigial, 81*f*
Nucléolo, de las neuronas, 29*f*
Número, de Reynolds, 116

O

Obesidad, diabetes tipo 2, 352
Ocular, globo, 63*f*
Ojo, división
parasimpática, 87*f*
simpática, 86*f*
Oleadas, peristáticas, 268
Olfato, 69-70
sentido, 71

booksmedicos.org

Olores, 71
Ondas
de presión arterial, 113*f*
lentas, 263*f*, 263*t*
Orejuela, 65*f*
Organificación, 328, 331*f*
Organismos, unicelulares, 3*f*-4*f*
Órgano(s)
de Corti, 62-65, 66*f*
espiral de Corti, 62-65, 66*f*
otolíticos, 66, 68*f*
reproductores, desarrollo, 362-363, 363*f*
tendinosos de Golgi, 74, 78*f*
Orificio(s)
acústico, 65*f*
glandulares, 291*f*
uretral, 364*f*
Orina
aclaramiento de agua libre, 227
concentración, 224-227
dilución, 227
multiplicador contracorriente medular, 224-227
pH, 240
Osmolaridad, 4, 6
plasmática, 202, 227
respuesta renal a los cambios en la, 233-235

booksmedicos.org

sed y, 255
Osmorreceptores, 259, 259*f*
Ósmosis, 4-7, 8*f*
Osteoblastos, 354
Osteoclastos, 354
Osteoide, 354
Osteólisis
osteocítica, 355
osteoclástica, 355
Osteomalacia, 361*c*
Otoconia, 68*f*
Ouabaína, 15
Ovario(s), 367*f*
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
hormonas producidas en, 315*f*
Ovulación, 365, 368
Óvulo
fecundación e implantación, 367, 370*f*
ilustración, 367*f*
β-Oxidación, de los ácidos grasos, 297
Óxido
nítrico, 18, 32*t*, 94, 133
nitroso, 164
Oxígeno
disuelto, 185

booksmedicos.org

en sangre, 185
contenido, 185, 191*f*
efectos sobre el monóxido de carbono y la anemia, 191*f*
fetal, 187
presión parcial, 163*f*, 184*f*, 189
transporte, 185-199, 186*f*
Oxitocina, 315, 320-321
función, 322*f*
inducción del trabajo de parto, 322*c*

P

PAI, *V.* Presión, aurícula, izquierda (PAI)
Paleocerebelo, 78
PAM, *V.* Presión, arterial, media (PAM)
Páncreas, 251*f*, 281*f*
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
endocrino, 346-352
estructura, 281*f*, 291*f*, 346-347, 347*f*
secreción, 281*f*, 291*f*
Papila(s)
circunvaladas, 69-70, 70*f*
de Vater, 289
del folículo piloso, 58*f*
dérmicas (de la capa papilar), 58*f*
foliadas, 69-70, 70*f*-71*f*

booksmedicos.org

fungiformes, 69-70, 70*f*-71*f*
mayor (de Vater), 291*f*
Paraaminohipurato (PAH), 206, 208*f*
Pared
nasal, lateral, 72*f*
torácica
distensibilidad, 174
retroceso elástico, 169
vascular, 131*f*
Pco_2 arterial, 140
Pedúnculo, cerebeloso, 81*f*
inferior, 67*f*
Pene
cuerpo, 364*f*
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
rafe, 364*f*
Pepsinógenos, 285, 301-302
Peptidasas
borde en cepillo, 303
citoplásmicas, 303
Péptido(s), 314
C, fragmentos, 348
inhibidor gástrico, 288, 289*t*
insulinotrópico, dependiente de la glucosa, 288, 289*t*
intestinal vasoactivo, 32*t*, 260

booksmedicos.org

natriurético auricular (PNA), 137-139, 212, 233, 340, 343*f*
similar al glucagón tipo 1, 289*t*
YY, 288
Perimisio, en el músculo esquelético, 37*f*
Período refractario, 27
relativo, 27, 105
eficaz, 105
Peristaltismo, 264*t*, 268*f*
esofágico
primario, 262-263
secundario, 263
inverso, 268, 273-277
Peroxidasa, tiroidea, 328
propiltiouracilo y, 330
pH
a lo largo del aparato gastrointestinal, 257
de la sangre arterial, 184*f*
líquido extracelular, 237
orina, 240
Piamadre, que recubre la médula, 55*f*
Pielonefritis, 230
aguda, 230*f*
crónica, 230*c*, 230*f*
Placa(s)
cribiforme, 72*f*
terminales motoras, 34

booksmedicos.org

Placenta, 369-370
Plaquetas, 94, 96*f*-97*f*
Plasma, 2-3, 10, 94*c*, 96*f*
Plasmina, 99
Pletismografía, corporal total, 161
Pleura
  en la circulación sanguínea intrapulmonar, 158*f*
  parietal, 169
  visceral, 169
Plexo(s)
  braquial, 51, 54*f*
  capsular, 337*f*
  cardíaco, 86*f*
  cervical, 51, 54*f*
  coroideo
    del cuarto ventrículo, 49*f*-50*f*
    del tercer ventrículo, 50*f*
    del ventrículo lateral (imagen fantasma), 50*f*
  de Meissner, 253*f*
  lumbar, 54*f*
  lumbosacro, 51
  mientérico, 253*f*, 257-258
  pulmonar, 86*f*
  sacro, de la médula, 54*f*
  submucoso, 253*f*, 257

booksmedicos.org

Plica, sublingual, con aperturas de los conductos sublinguales menores, 282*f*
Plicoma, epitelial, 364*f*
Pliegue(s)
de la unión, en la unión neuromuscular, 36*f*
uretrales, 364*f*
PNA, *V.* Péptido, natriurético auricular (PNA)
Podocitos, 204-205
Policitemia, 197
Polidipsia, diabetes mellitus y, 352
Polifagia, diabetes mellitus y, 352
Polígono, de Willis, 140
Polipéptido, pancreático, 346
Poliuria, diabetes mellitus y, 352
Polo
frontal, de la corteza cerebral, 52*f*
occipital, 52*f*
temporal, de la corteza cerebral, 52*f*
POMC, *V.* Proopiomelanocortina (POMC)
Pontocerebelo, 78
Porción
distal, 317*f*
intermedia, 317*f*
del espermatozoide, 371*f*
rostral del núcleo del tracto solitario, 71*f*
tuberal, 317*f*

booksmedicos.org

Poros, 12
de Kohn, 156*f*
Poscarga, 122
Potasio
homeostasis, 340, 343*f*
ion, 4
ingesta dietética, 218
regulación renal, 216-217, 219*f*
Potencial(es)
de acción, 260
cardíacos, 105-107
conducción, 27-31
definición, 27
fases, 105-107
ilustración, 28*f*
inicio del ciclo cardíaco y, 120
meseta del, 105
potenciales de la placa terminal frente a, 35-36
propagación, 27-29
«saltos» entre nodos, 29-31
de la placa terminal, 35
de membrana
en reposo, 24-26, 26*f*
ilustración, 25*f*
eléctricos, 260
en estado de equilibrio, 24

booksmedicos.org

generador, 57
postsináptico
excitador, 31-34
inhibitorio, 31-34
umbral, 27
Precarga, 122
Precuña, 49*f*
Premotor, 51*f*
Preprohormona, 314
Prepucio, 364*f*
Presión, 112
aórtica, 113*f*, 120
arterial
descripción, 112-114
determinación de, 115*c*
diastólica, 112
forma de la onda, 113*f*
media (PAM), 112, 137
monitorización, 115, 138*f*
pulmonar, 152
regulación, 137-140
respuesta a los cambios, 139*f*
sistólica, 112
atmosférica, 169, 171*f*
auricular, 120
derecha, 113*f*

booksmedicos.org

izquierda (PAI), 113*f*, 118-120
circulatoria media, 127
de filtración neta, 130
de pulso, 113*f*, 137
arterial, 112
de retroceso elástico, 169
fisiológica, 112
hidrostática, 5
capilar, 7
intersticial, 7, 130
oncótica, 7
capilar, 7
intersticial, 7
plasmática, 130
osmótica, 7, 8*f*
eficaz, de los capilares, 7
parcial
de dióxido de carbono, 163*f*, 184*f*, 189
de oxígeno, 163*f*, 184*f*, 189
pleural, 169-170
telediastólica en el ventrículo izquierdo (PTDVI), 115, 118-120
venosa, en la insuficiencia cardíaca, 129*c*
ventricular, 115, 118-120
ventrículo derecho, 113*f*
ventrículo izquierdo (PVI), 113*f*, 118-120
Probióticos, 258

booksmedicos.org

Proceso
glial, 32*f*
en las neuronas, 29*f*
infundibular, 317*f*
recurrente, vía olfatoria, 73*f*
unciforme, del páncreas endocrino, 347*f*
Procolipasa, 304
Progesterona, 363-365, 369-370
Prolactina, 317, 323-327, 326*f*
efectos, 324-327
regulación, 324
Prominencia del canal semicircular lateral, 65*f*
Promontorio, 65*f*
Proopiomelanocortina (POMC), 335
Propagación, sin disminución, 27
Propiedades, del cable, 29
Propiltiouracilo, 330, 334
Propiocepción, 49-51, 76*f*
Propranolol, 88
Prostaciclina, 94, 133-134
Prostaglandinas, 212
Próstata, sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
Proteasas, pancreáticas, 289, 302-303
Proteína(s)
asociada a la hormona paratiroidea (PTH), 358
catabolismo, 339

booksmedicos.org

cinasas, 16
de transporte de metales divalentes, 307
de unión a andrógenos, 371-372
de unión a GTP, 17
del gluten, 309
digestión y absorción, 301-304, 303*f*
G, 17, 17*t*
metabolismo, 297
plasmáticas
concentración de calcio, 354-355
síntesis, 297
Proteólisis, de coloides, 328, 331*f*
Protrusión, citoplásmica, 58*f*
Pruebas, funcionales respiratorias
descripción, 160*f*
en las enfermedades pulmonares restrictivas, 181-183, 183*f*
resumen, 183*f*-184*f*
PTDVI, *V.* Presión, telediastólica en el ventrículo izquierdo (PTDVI)
PTH, *V.* Hormona(s), paratiroidea (PTH)
Ptialina, 280
Pubertad, 324-327, 363-365
Puente, 49*f*, 62*f*, 71*f*, 79*f*
Puertas, de inactivación, 27
Pulmón(es)
anatomía, 152-157, 154*f*
anatomía funcional, 152-157

booksmedicos.org

distensibilidad, 170-174, 173*f*-174*f*
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
flujo sanguíneo, 152
lóbulos, 152, 154*f*
papel en el equilibrio acidobásico, 190*f*, 242*f*
propiedades elásticas, 172*f*
resistencia de las vías respiratorias, 177
retroceso elástico, 169, 171*f*
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
zona(s), 164-166
de conducción, 152-154
respiratoria, 154-157
Punto, de igual presión, 179
PVI, *V.* Presión, ventrículo izquierdo (PVI)

Q

Quiasma, óptico, 49*f*, 60, 317*f*
Quilomicrones, 297, 304-305
Quimiorreceptores, 137, 259, 259*f*
centrales, 192-193
periféricos, 192-193
Quimo, 250, 283-284

R

Rafe

booksmedicos.org

penescrotal, 364*f*
perineal, 364*f*
Raíz(es)
del mesenterio, del páncreas endocrino, 347*f*
motora, del nervio mandibular, 62*f*
nerviosas, 55*f*
sensitiva del nervio mandibular, 62*f*
Rama
del asa de Henle
ascendente gruesa, 205*t*, 215-218, 220, 224
descendente fina, 205*t*, 215, 224
del nódulo sinoauricular (SA), en la circulación coronaria, 142*f*
posterior de la cápsula interna, 60*f*
Ramo(s)
comunicante, 55*f*
blanco, en las sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
gris, en las sinapsis colinérgicas y adernérgicas, 85*f*
ventrales in situ, 54*f*
Raquitismo, 361*c*, 361*f*
Reabsorción
fraccionada, de sodio, 213
renal de HCO_3^-, 218*f*
Receptor(es)
acoplados a la proteína G, 18*f*, 355-358
adrenérgicos, 88
α, 135

booksmedicos.org

articulares, 57, 75*f*
autónomos, 85-88
β, 88
β_2, 135
catecolaminas, 88
citoplásmico/nuclear, 17*t*
coclear, 66*f*
cutáneos, 58*f*
de estiramiento, 74
de glucagón acoplado a la proteína G, 350-351
de rianodina, 37
del folículo piloso, 57
dihidropiridina, 37
gustativos, 70*f*
hormonal, regulación, 320
irritantes, 194
luminales, 259
muscarínicos, 84-88
muscular, 75*f*
nicotínicos, 34-35, 84-88
nucleares, 18, 18*f*
olfatorios, 72*f*
proteicos nucleares, 18*f*
térmicos, 57
sensitivos
señales somatosensitivas, 57-59

booksmedicos.org

tipos, 57
visuales, 63*f*
yuxtacapilares, 194
Receso
epitimpánico, 65*f*
óptico, 49*f*
Recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria, 180*c*
Reflejo(s)
barorreceptor, 121-122, 121*f*, 127
bisináptico, 74-75, 78*f*
colonocolónico, 264*t*
de Bainbridge, 122
de Cushing, 140
de estiramiento, 74, 78*f*
de Hering-Breuer, 194
defecación, 264*t*, 270
del vómito, estímulos que inician, 273*c*
enteroentérico, 264*t*
espinales, 74-75
vías, 78*f*
flexor de retirada, 75, 78*f*
gastrocólico, 264*t*
gastroileal, 264*t*
ileogástrico, 264*t*
inmersión, 140
miotáctico inverso, 74-75, 78*f*

booksmedicos.org

monosinápticos, 74
polisináptico, 75, 78*f*
rectoesfinteriano, 264*t*, 270
rotuliano, 74
tendinoso de Golgi, 74-75, 78*f*
Regulación, del HCO_3^-, a través del túbulo renal, 238
Relación(es)
de Frank-Starling, 122, 123*f*, 124
flujo-volumen espiratorio, 179*f*
fuerza-velocidad, 124, 124*f*
longitud-tensión, 40-41, 43*f*
ventilación-perfusión, 167*f*
Relajación
isovolumétrica, 118
receptiva, 253-254, 263-266
Remodelación, ósea, 354
Renina, 137, 202, 205-206, 232*f*
Repolarización, 105, 111*f*
Reserva, de motoneuronas, 34
Resistencia, 112
de membrana, 29
insulínica, 352
interna, 29
periférica total, 128-129, 137, 143-145
pulmonar, 152
vascular pulmonar, 153*f*

booksmedicos.org

Respiración, 171, 171*f*, *V. también* Espiración, Inspiración
afectación del retorno venoso por la, 127
control, 191-197, 193*f*
Respuesta
al estrés, 84
lucha o huida, 84
«todo o nada», 27
Retículo
endoplásmico
de la glándula paratiroides, 355*f*
de la mucosa olfatoria, 72*f*
rugoso (sustancia de Nissl), en las neuronas, 29*f*
sarcoplásmico, 36, 38*f*
en el músculo cardíaco, 47*f*
Retina, 63*f*
Retorno, venoso, 124, 127
Retroalimentación
control, vitamina D, 358
de ciclo corto, 320
de ciclo largo, 320
de ciclo ultracorto, 320
negativa, 319-320, 319*f*, 336
positiva, 319*f*, 320
tubuloglomerular, 212, 231
Retroceso, elástico, 170
Ribosomas, en las neuronas, 29*f*

booksmedicos.org

Riñón(es)
anatomía, 202, 203*f*
aparato yuxtaglomerular, 205-206
asa de Henle, *V.* Asa de Henle
concentración plasmática, 216
conductos colectores, *V.* Conducto(s), colectores
división
parasimpática, 87*f*
simpática, 86*f*
efecto de la hormona paratiroidea, 355
efectos de la secreción de hormona antidiurética, 228*f*
en la circulación neonatal, 147*f*
estructura, 202-206
excreción de ácidos, 240*f*
flujo
plasmático, 206
sanguíneo, 203-204
función, 202-206
glomérulo, 204-205, 205*t*
hemodinámica, 212
hormonas producidas por, 202, 315*f*
nefronas, 202-203, 204*f*, 205*t*
osmolaridad plasmática, 202, 233-235
papel en el equilibrio acidobásico, 190*f*, 242*f*
regulación
de la glucosa, 217*f*

booksmedicos.org

del bicarbonato, 216
del calcio, 220, 221*f*, 354
del equilibrio electrolítico, 202
del equilibrio hídrico, 202
del potasio, 216-217, 219*f*
del sodio, 214-216
transporte
de fosfato, 220, 221*f*
de la glucosa, 216
del calcio, 220
túbulo(s)
contorneado distal, *V.* Túbulo(s), contorneado distal
proximales, *V.* Túbulos, proximales
Ritmo
eléctrico, básico, 260
sinusal, 107
Rodete, del cuerpo calloso, 53*f*
Rodilla, del cuerpo calloso, 53*f*
Rodopsina, 59-60
Ruidos
cardíacos, 120
de Korotkoff, 115

S

Sacáridos, borde en cepillo, y productos, 300, 302*t*
Sacarosa, 300

booksmedicos.org

Saco, amniótico, 145
Sacro, 49*f*, 54*f*
Sáculo, 65*f*-66*f*, 66, 68*f*
Sal, apetito, 10
Sales, biliares, 298
Salino
  hipertónico, 9*f*
  isotónico, 9*f*
Saliva
  control nervioso, 281-283
  producción, 280-281
Sangre, 94
  centrifugación, 94
  coagulación, 94
  componentes, 96*f*
  composición, 94
  elementos formes, 97*f*
Sarcolema(s), 34
  en el músculo cardíaco, 47*f*
  en el músculo esquelético, 37*f*
  en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
  en la unión neuromuscular, 36*f*
Sarcómeros, 36
  en el músculo cardíaco, 47*f*
  en el músculo esquelético, 37*f*
  filamentos gruesos, 38

booksmedicos.org

Sarcoplasma
en la unión neuromuscular, 36*f*
en el músculo esquelético, 37*f*
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
en el músculo cardíaco, 47*f*
Secretina, 254, 288-289, 289*t*, 291*f*
Secuencia, agregada, 118
Sed, 10, 255, 255*f*
Seno(s)
carotídeo, 137
coronario, en la circulación coronaria, 142*f*
paranasales, 87*f*
recto, 49*f*
sagital superior, 50*f*
Sentidos
células gustativas, 69-70
células olfatorias, 71
químicos, 69-71
Señales, somatosensoriales, 57-59
Serosa, 288*f*, 301*f*
Serotonina, 32*t*, 260
Seudohipoparatiroidismo, 360*c*, 360*f*
Sexo
fenotípico, 362-363
genital, desarrollo, 362, 363*f*
SGLT1, 347

booksmedicos.org

SGLT2, 347
SIDA, *V.* Síndrome(s), de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
Silla, turca, 315
Simportadores, 12
Sinapsis
  adrenérgica, 85*f*
  axodendrítica, 29*f*
  axosomática, 29*f*
  colinérgica, 85*f*
  definición, 31
  eléctrica, 31
  mecanismos inhibidores, 35*f*
  morfología, 32*f*
  química, 31-34, 32*f*
Síndrome(s)
  de Cushing, 342*c*, 342*f*
  de dificultad respiratoria, del recién nacido, 180*c*
  de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 95*c*
  de Klinefelter, 373*c*, 373*f*
  de secreción inadecuada de ADH, agudo, 223*c*
  de Zollinger-Ellison, 292*c*
Sinusoides, 295*f*
Sistema(s)
  auditivo, 61-66, 65*f*
  cardiovascular
    circulación, 101, 102*f*

booksmedicos.org

corazón, *V.* Corazón
funciones, 101
de His-Purkinje, 105-107
de la guanilato ciclasa, 17*t*, 18
de retroalimentación, 318-320, 319*f*
de segundo mensajero, 16
de transducción
complejo, 19*f*
simple, 19*f*
endocrino
hipófisis, *V.* Hipófisis (glándula pituitaria)
hipotálamo, *V.* Hipotálamo
organización, 315*f*
sistemas de retroalimentación, 318-320, 319*f*
extrínseco, en la cascada de la coagulación, 99*f*
intrínseco, en la cascada de la coagulación, 99*f*
límbico, 53*f*
linfático, 132
y órganos asociados, 134*f*
motor somático, 74-82
corteza cerebelosa, 78-81
ganglios basales, 82
haces musculares, 74, 75*f*
papel del cerebelo, 78, 80*f*
papel del sistema motor, 77-78
papel del tracto corticoespinal, 76, 79*f*

booksmedicos.org

papel del tronco encefálico, 77-78
reflejos espinales, 74-75
nervioso
autónomo, 74, 84-92
acciones, 88*t*
afectación de la resistencia de las vías respiratorias, 177
componentes, 84
división parasimpática, 84, 86*t*, 87*f*, 88*t*
división simpática, 84, 86*f*, 86*t*, 88*t*
regulación de la frecuencia cardíaca, 121-122
regulación del gasto cardíaco, 120-123
regulación del sistema nervioso entérico, 261*f*
central, 48-51
cerebral, *V.* Cerebro
columna vertebral, 49*f*
función del sistema gastrointestinal, 258
líquido cefalorraquídeo, *V.* Líquido(s), cefalorraquídeo (LCR)
médula espinal, 51, 54*f*
neurotransmisores, 32*t*
reflejo isquémico, 140
entérico, 253*f*, 257-258, 261*f*
anatomía, 253*f*, 257-258
regulación, 261*f*
organización y funciones generales, 48-52
parasimpático
descripción, 84, 86*t*, 87*f*, 88*t*

booksmedicos.org

función del aparato gastrointestinal (GI), 258
periférico
anatomía, 52
componente somático, 55*f*
neurotransmisores, 32*t*
simpático
descripción, 84, 86*f*, 86*t*, 88*t*
función del sistema gastrointestinal, 258-259
inervación de los vasos sanguíneos, 136
regulación del volumen sistólico, 122-123
somático, 55*f*
portal, 254*f*
renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), 212
activación, 235
reabsorción renal de sodio, 231-232
secreción y factores que regulan el, 232*f*
respiratorio, 172*f*, *V. también* Pulmón(es)
sensitivo
sistema auditivo, 61-66, 65*f*
sistema vestibular, 66-69
sistema visual, 59-60
somatosensorial, 57
somestésico, 60*f*, 62*f*
vestibular, 66-69
visual, 59-60
Sobrecarga, glucémica, 297

booksmedicos.org

Sodio
carga filtrada, 214-216
extracelular, 3-4
intracelular, 3-4
reabsorción, 214-216, 231-233, 340
reabsorción de la nefrona, 215*f*
regulación, 231
regulación renal, 231
transportadores renales, 220
Sólidos, biliares, 297
Solución, hipotónica, 9*f*
Somatomedinas, 323, *V. también* Factor(es), de crecimiento, seudoinsulínicos (IGF)
Somatostatina, 32*t*, 288, 323, 346
síntesis, secreción y acción, 352
Somatotropas, 322
Somatotropina, *V.* Hormona(s), del crecimiento (GH)
coriónica humana, 323
«Sopladores rosados», 195
SRAA, *V.* Sistema(s), renina-angiotensina- aldosterona (SRAA)
Submucosa, 288*f*, 301*f*
Sudor, 257
Suero, 94*c*
Sumación
espacial, 31-34, 34*f*, 40
temporal, 31-34, 34*f*, 40

booksmedicos.org

Superficie, diafragmática, de los pulmones, 154*f*
Suprarrenal
  corteza
    capas de la, 335, 337*f*
    hormonas de la, 335-336, 338*f*
  médula, 84-85, 86*f*, 335, 340-341
    división simpática, 86*f*
    función, 344*f*
Surco(s)
  calcarino, 52*f*
    del sistema nervioso central, 49*f*
  central (Rolando), 49*f*, 52*f*
  del cíngulo, 49*f*
  del cuerpo calloso, 49*f*
  hipotalámico, 49*f*, 317*f*
  lateral (Silvio), 52*f*
  parietooccipital, 52*f*
  poscentral, 52*f*
  precentral, 49*f*, 52*f*
Surfactante, 174, 177
  efecto durante la insuflación pulmonar en el neonato, 180*f*
Sustancia
  aracnoidea, 55*f*
  blanca, 55*f*, 82*f*
  gelatinosa (lámina II), 62*f*
  gris, 55*f*

booksmedicos.org

negra, 51, 82
P, 84-85, 260
perforada anterior, 73*f*

T

T_3, *V.* Triyodotironina (T_3)
T_4, *V.* Tiroxina (T_4)
Tabique, 72*f*
auriculoventricular, del corazón, 103*f*
en la circulación sanguínea intrapulmonar, 158*f*
interventricular, del corazón, 103*f*
Taenia coli, 269-270
Tálamo, 49*f*, 53*f*, 317*f*
Tallo
del pelo, 58*f*
hipofisario, 317*f*
infundibular, 317*f*
neural, 317*f*
Taquicardia, 107
Tejido(s)
conjuntivo, 2, 295*f*
capa, 58*f*
de la pared vascular, 131*f*
vaina, de la tráquea y los bronquios principales, 155*f*
epitelial, 2
muscular, 2

booksmedicos.org

nervioso, 2
perianales, incluido el esfínter externo, 364*f*
Telencéfalo, 48-49, 52*f*
Tendón, 37*f*
Tensión
de la pared, 117
muscular, 77*f*
superficial, 174, 177
Teoría, del deslizamiento de filamentos, 38-40, 41*f*
Terapia, de rehidratación oral, 301
Terminaciones, nerviosas
eferentes, en las células pilosas, 68*f*
libres, 58*f*
Terminal, axonal, 58*f*
expandido, 58*f*
Testículos, 362, 363*f*, 370-371, 370*f*, 372*f*
hormonas producidas en, 315*f*
Testosterona, 319-320, 338*f*, 362-365, 363*f*, 372
Tetania, 356
TG, *V.* Triglicéridos (TG)
Tiempo, de tránsito, 164, 263-264
Timo
glándula, sistema linfático, 134*f*
hormonas del, 315*f*
Tímpano, cuerda del, 71*f*
Tiroglobulina, 328, 331*f*

booksmedicos.org

Tiroiditis, de Hashimoto, 333*f*
Tirosina cinasa, 17*t*
Tirotropas, 322
Tiroxina (T_4), 328, 332*f*
  estructura, 330*f*
Tono arteriolar, 135*f*
Tormentas, tiroideas, 334*c*
Trabajo
  de parto, inducción, 322*c*
  respiratorio, 176*f*
Trabécula, 317*f*
Tracto(s)
  corticoespinal
    anterior, 76
    lateral, 76
  espinotalámico
    central (anterior), 60*f*
    lateral, 60*f*
  hipotálamo-hipofisario, 317*f*
  internodales, del corazón, 103*f*
  olfatorio, 73*f*
  piramidal, *V.* Tracto(s), corticoespinal
  reticuloespinal medular, 77
  reticuloespinal, pontino, 77
  rubroespinal, 78
  tectoespinal, 77

booksmedicos.org

vestibuloespinal, 69*f*
lateral, 69*f*, 77
medial, 77
Transcitosis, 15, 15*f*
Transcobalamina I, 281, 307
Transcobalamina II, 308
Transducción
de la señal
Ca^{2+}-calmodulina, 16*f*
mecanismos, 16-18
vías, 17*t*
del sonido, 62-66
vías, simples frente a complejas, 18
Transportadores
de glucosa (GLUT), 346-347
dependientes de sodio (SGLT), 346-347
de membrana, 19
de Na^+-Cl^- K^+, 226
SGLT-1, 301
Transporte
activo, 13-14, 14*f*
primario, 13-14, 14*f*
secundario, 14, 14*f*
de gases, limitado
por difusión, 164
por perfusión, 164

booksmedicos.org

de membrana vesicular, 15-16, 15*f*
máximo, 216
mucociliar, 154
pasivo, 12-13, 13*f*
renal
generalidades, 214
procesos, 214-220
Tráquea, 329*f*
anatomía, 155*f*
epitelio, 155*f*
sinapsis colinérgica y adrenérgica, 85*f*
Trifosfato, de guanosina (GTP) heterotrimérico, proteínas de unión, 17
Triglicéridos (TG), 295-297
Trígono, olfatorio, 73*f*
Tripsina, 302-303
Triyodotironina (T_3), 328, 332*f*
estructura, 330*f*
inversa (rT_3), 328
Trofoblastos, 369-370
Trombopoyetina, 298
Tromboxano A_2, 133-134
Tronco
celíaco, 336*f*
del páncreas endocrino, 347*f*
en la circulación neonatal, 147*f*

booksmedicos.org

encefálico
anatomía, 51
funciones, 84
papel del sistema motor, 77-78
pulmonar, 103*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
en la circulación neonatal, 147*f*
Tropomiosina, 38
Troponina, 38
TSH, *V.* Hormona(s), estimulante del tiroides (TSH)
Tubérculo
anal, 364*f*
olfatorio, 73*f*
Tubo, faringotimpánico (auditivo), 65*f*
Túbulo(s)
contorneado distal, 205*t*, 206*f*
distal, 216
regulación del calcio, 220
proximales, 206*f*, 214
contorneados, 205*t*, 214
reabsorción, 214
rectos, 205*t*, 214-215
regulación
del calcio, 220
del potasio, 217
del sodio, 214

booksmedicos.org

T, 36
transversos, 36
en el retículo sarcoplásmico, 38*f*
Tumor, hipofisario secretor de hormona estimulante del tiroides (TSH), 334*c*
Túnica
adventicia, 130, 131*f*
íntima, 130, 131*f*
media, 130, 131*f*

U

Úlceras, 290*c*
de estómago y duodeno, 290*f*
Ultrafiltrado, 280-281
Umami, 68
Unidades, motoras, 40
Uniones
estrechas, 31, 47*f*, 286
en el músculo cardíaco, 45
neuromusculares, 34-36, 36*f*, 55*f*
Uniportadores, 12
Urea, 202
producción, 297
reciclado, 226
Ureasa, 290
Uretra, sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*

booksmedicos.org

Urodilatina, 233
Útero, división
  parasimpática, 87*f*
  simpática, 86*f*
Utrículo, 65*f*-66*f*, 66, 68*f*

V

Vaciamiento, gástrico, 264*t*
Vago, 287
Vaina(s)
  de mielina, 32*f*
    del sistema nervioso periférico, 55*f*
    en células pilosas, 68*f*
    en la unión neuromuscular, 36*f*
  externa, 58*f*
  interna, 58*f*
  mitocondrial, del espermatozoide, 371*f*
Válvula(s)
  aórtica, del corazón, 103*f*
  de Kerckring, 288*f*, 301*f*
  de los vasos linfáticos, 133*f*
  mitral, 101, 103*f*
    en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
  pulmonar, 103*f*
    en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
  tricúspide, 101, 103*f*

booksmedicos.org

anillo, 103*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
Varices
axonales, del locus ceruleus (noradrenérgicas), 82*f*
esofágicas, 299, 299*f*
en la enfermedad hepática obstructiva, 299*c*, 299*f*
Vasodilatación, 143
Vasodilatadores, 133
dependientes del endotelio, 133
Vasopresina, *V.* Hormona(s), antidiurética (ADH)
Vasos
linfáticos, 133*f*
en el hígado, 295*f*
en la tráquea y los bronquios principales, 155*f*
mesentéricos superiores, del páncreas endocrino, 347*f*
rectos, 203-204
Vector, de despolarización auricular, en la despolarización y la repolarización cardíacas, 111*f*
Vejiga, urinaria
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
sinapsis colinérgicas y adrenérgicas, 85*f*
Vellosidad(es), 72*f*, 288*f*, 301*f*
Velo, medular
inferior, 49*f*
superior, 49*f*

booksmedicos.org

Vena(s), 58*f*, 130, 131*f*
cardíaca pequeña, en la circulación coronaria, 142*f*
cava
inferior, 103*f*, 336*f*, 347*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
en la circulación neonatal, 147*f*
superior, 103*f*, 329*f*
en la circulación neonatal, 147*f*
central, 295*f*
cerebral mayor (de Galeno), 49*f*
distributiva, 295*f*
frénica, 336*f*
hepática, en la circulación neonatal, 147*f*
porta hepática, en la circulación neonatal, 147*f*
portales, 251-252, 291*f*
hipofisarias, 315-317
rama, 295*f*
pulmonar(es)
derecha, 103*f*
en la circulación neonatal, 147*f*
en la circulación sanguínea intrapulmonar, 158*f*
inferior, 154*f*
izquierda, 103*f*
en la circulación neonatal, 147*f*
superiores, 154*f*
sublobular, 295*f*

booksmedicos.org

suprarrenal, 336*f*
tiroideas, 329*f*
umbilical, 145
yugular
externa, 282*f*
interna, 282*f*, 329*f*
Veneno, de cobra, 35
Ventana, oval, 61-62
coclear, 65*f*
y estribo, 66*f*
Ventilación, 161
alveolar, 161-162
definición, 161
del espacio muerto, 161-162
gradientes, 164-167
mecanismos, 169
por minuto, 161
Ventrículo(s)
cuarto, 49*f*-50*f*
derecho, 103*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
izquierdo, 103*f*
en cateterismo de la arteria pulmonar, 115*f*
lateral, 50*f*, 53*f*
derecho, 50*f*
izquierdo, 50*f*

booksmedicos.org

Vénula, 131*f*
Vértebra(s)
L1, de la médula, 54*f*
L5, de la médula, 54*f*
Vértice, de los pulmones, 154*f*
Vesícula(s)
biliar, 251*f*, 269, 269*f*, 281*f*
cuerpo, 291*f*
división parasimpática, 87*f*
división simpática, 86*f*
función, 290-291
secreción, 281*f*
granuladas, 58*f*
pinocíticas, en el músculo cardíaco, 47*f*
secretoras, de las paratiroides, 355*f*
sinápticas, 32*f*
en la unión neuromuscular, 36*f*
Vestíbulo, 65*f*
Vestibulocerebelo, 78
Vía(s)
auditivas, 67*f*
de recepción del sonido, 65*f*
gustativas, 71*f*
respiratorias
anatomía, 152-157, 154*f*
compresión dinámica, durante la espiración, 177-179

booksmedicos.org

intrapulmonares, 156*f*
resistencia, 169, 177, 183*f*
visual retinogeniculoestriada, 64*f*
Vibrio cholerae, 278
Virus, de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección, 95*c*
y replicación, 95*f*
Vitamina(s)
absorción, 307-308, 308*t*
B_{12}, absorción, 307-308, 308*f*
D, 220, 307
concentración plasmática de calcio, 357*f*
déficit, 361*c*, 361*f*
metabolismo, 298
síntesis, 358
hidrosolubles, 308*t*
liposolubles, 308*t*
Volumen(es)
corriente (VC)
descripción, 157, 169-170
en reposo, 157
y espacio muerto, cociente entre, 184*f*
de cierre, 184*f*
de reserva
espiratorio, 157, 183*f*
inspiratorio (VRI), 159
plasmático, 219

booksmedicos.org

respuesta renal a los cambios en el, 233-235, 233*f*-234*f*
pulmonar, 157-161
descripción, 152
medición, 160*f*
residual (VR), 157, 172*f*, 183*f*
medición, 161
sistólico
cálculo del gasto cardíaco, 120
regulación, 122
telediastólico (VTD), 120
telesistólico (VTS), 120
ventricular, 120
ventrículo izquierdo, 118
Vómitos, 264*t*, 271-277, 277*f*

W

Warfarina, en la cascada de la coagulación, 99*f*

Y

Yemas, gustativas, 69-70, 70*f*
Yeyuno, 250, 301*f*, 306
Yoduro (I^-), 328
Yunque, 65*f*

Z

Zona

booksmedicos.org

activa, en la unión neuromuscular, 36*f*
fasciculada, 335, 337*f*
glomerulosa, 335, 337*f*
reticular, 335, 337*f*

booksmedicos.org